



TẠP CHÍ

ISSN: 1859-3593

Y HỌC LÂM SÀNG

Số 129 (11 - 2022) JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN HỘI HÔ HẤP VIỆT NAM - 2022

- Cập nhật khuyến cáo của ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 về xơ phổi vô căn và xơ phổi tiến triển
(Trang 4)
- Lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân có tiền sử dị ứng:
Chúng ta cần làm gì?
(Trang 12)
- Tổng quan cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh phổi do nontuberculous mycobacteria tiếp cận thực hành lâm sàng
(Trang 24)

TẠP CHÍ Y HỌC LÂM SÀNG

TỔNG BIÊN TẬP

Đỗ Duy Cường

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

Đào Xuân Cơ

HỘI ĐỒNG CỐ VẤN

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

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

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

HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP

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

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

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

BAN THƯ KÝ

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

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

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

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

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

Trong số này

129 - 2022

BÀI TỔNG QUAN/REVIEW ARTICLES

- 1 **Cập nhật khuyến cáo của ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 về xơ phổi vô căn và xơ phổi tiến triển** 4
The 2022 update on guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) by ATS/ERS/JRS/ALAT
Phan Thu Phương
- 2 **Lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân có tiền sử dị ứng: chúng ta cần làm gì?** 12
Alternative antibiotics for patients with a history of allergy: what should we do?
Nguyễn Văn Đĩnh, Vũ Thị Mai, Nguyễn Văn Hồng Quân, Phạm Thị Hải Yến, Nguyễn Quỳnh Anh
- 3 **Tổng quan cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh phổi do nontuberculous mycobacteria tiếp cận thực hành lâm sàng** 24
Review on diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease-a clinical practice guideline
Hoàng Thị Phương

NGHIÊN CỨU KHOA HỌC/SCIENTIFIC ARTICLES

- 4 **Đặc điểm viêm phổi tăng bạch cầu ái toan báo cáo chùm ca bệnh tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai** 40
Clinical characteristics of acute eosinophilic pneumonia: a case serie at Respiratory Center Bach Mai Hospital
Vũ Thị Thu Trang, Nguyễn Hoàng Thịnh, Phạm Văn Hân, Phan Thu Phương
- 5 **Nhận xét đặc điểm lâm sàng ở người bệnh có hội chứng rối loạn chuyển hóa kèm theo hội chứng ngưng thở khi ngủ tại Bệnh viện Bạch Mai** 49
Comment on clinical characteristics in patents with metabolic syndrome and sleep apnea syndrome in Bạch Mai Hospital
Nguyễn Mạnh Tường, Phan Thanh Thủy, Vũ Văn Giáp
- 6 **Đánh giá mức độ tuân thủ điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý ngoại trú Bệnh viện Phổi Thanh Hoá** 57
STatus of medication adherence in copd patients at Thanh Hoa Lung Hospital's outpatient management units
Phan Thanh Thủy, Vũ Văn Giáp, Lê Thị Tuyết Lan, Nguyễn Viết Nhung, Ngô Quý Châu
- 7 **Giá trị của sinh thiết qua nội soi phế quản trong chẩn đoán xác định ung thư phổi tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai** 65
Clinical and laboratory characteristics of patients with Lung cancer diagnosed by bronchoscopy biopsy and the value of bronchoscopy biopsy in respiratory center of Bach Mai Hospital
Đinh Thị Khuyên, Đặng Hùng Minh
- 8 **Giá trị của phương pháp tế bào học chất lỏng dịch rửa phế quản phế nang trong chẩn đoán ung thư phổi tại khoa nội phổi Bệnh viện Chợ Rẫy** 73
Diagnostic value of liquid-based cytology of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of Lung Cancer at pulmonology department, Cho Ray Hospital
Nguyễn Đăng Khoa, Vu Le Thuong, Thong Dang Vu, Thong Pham Quang

9	<p>Đặc điểm hình thái tổn thương phổi kẽ trên phim cắt lớp vi tính độ phân giải cao ở một số bệnh hệ thống</p> <p>Characterize high-resolution computed tomography (HRCT) images of interstitial lung lesions in some systemic diseases</p> <p><i>Lê Thị Hoài, Lê Văn Khàng, Vũ Thành Trung, Nguyễn Thị Thu Thảo, Vũ Thị Thu Trang, Nguyễn Phương Anh, Trần Văn Lượng, Nguyễn Thị Sơn, Vũ Đăng Lưu</i></p>	82
10	<p>Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị khí phế thũng, không có rối loạn thông khí tắc nghẽn, có kèm tăng áp phổi</p> <p>Clinical features and outcomes of pulmonary hypertension patients with emphysema and without obstructive ventilatory disorder</p> <p><i>Nguyễn Mạnh Thế, Đỗ Thị Phượng, Nguyễn Kim Cương</i></p>	91
11	<p>Đánh giá tuân thủ điều trị và tìm hiểu một số yếu tố liên quan của người bệnh COPD điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình</p> <p>Evaluation treatment adherence and some factors related to the treatment adherence of COPD outpatients treatment at Thai Binh Provincial General Hospital</p> <p><i>Nguyễn Văn Thắng, Chu Thị Hạnh</i></p>	101
12	<p>Nghiên cứu khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nhiễm SARS-COV-2 thời kỳ hậu COVID-19</p> <p>COVID-19: Health related quality of life of hospitalized survivors after three months of discharge</p> <p><i>Nguyễn Thiện Minh</i></p>	109
13	<p>Nhận xét mối liên quan giữa lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng di căn xương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ</p> <p>Understand the relationship between clinical, subclinical characteristics of lung cancer and bone metastases in non-small cell lung carcinoma</p> <p><i>Đinh Thị Nguyệt, Trần Hoàng Thành</i></p>	118
14	<p>Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở người bệnh sau can thiệp mạch vành</p> <p>Clinical, paraclinical characteristics of obstructive sleep apnea syndrome in patients after coronary intervention</p> <p><i>Phạm Việt Hòa</i></p>	128
15	<p>Bước đầu xác định giá trị của krebs von den lungen-6 (KL-6) huyết thanh trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ</p> <p>Diagnostic value of serum krebs von den lungen-6 (KL-6) in interstitial lung diseases</p> <p><i>Vũ Thị Thúy, Nguyễn Thị Bích Ngọc</i></p>	140
16	<p>Đồng mắc ung thư phổi và lao phổi hoạt động báo cáo ca bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương và tổng quan y văn</p> <p>The coexistence of lung adenocarcinoma and active pulmonary tuberculosis: case report</p> <p><i>Trần Thị Tuấn Anh, Cung Văn Công, Phan Thanh Tuấn, Nguyễn Kim Cương, Lê Trung Thọ</i></p>	146
17	<p>Nhân trường hợp thông động tĩnh mạch phổi tại Bệnh viện Bạch Mai: vai trò chẩn đoán và can thiệp nội mạch sớm</p> <p>A case report of pulmonary arteriovenous malformations at Bach Mai Hospital: role of early diagnosis and endovascular treatment</p> <p><i>Nguyễn Thanh Thủy, Trịnh Hà Châu, Trần Văn Lượng, Phan Thu Phương</i></p>	154

18	<p>Giá trị của FENO trong tiên đoán tình trạng đồng mắc hen và mẫn cảm dị nguyên hô hấp trong viêm mũi dị ứng</p> <p>The role of feno in predicting asthma and sensitization to common aeroallergens in patients with allergic rhinitis</p> <p><i>Nguyễn Thái Bảo, Phạm Kiên Hữu, Phạm Lê Duy</i></p>	162
19	<p>Nhân một ca bệnh hội chứng boerhaave</p> <p>Boerhaave's Syndrome: A Case Report</p> <p><i>Phạm Ngọc Hà, Nguyễn Thị Giang, Bùi Như Khoát, Đồng Minh Hùng, Nguyễn Thị Thanh Huyền, Lê Thị Thu Trang, Đoàn Thị Phương Lan, Phan Thu Phương</i></p>	170
20	<p>Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính</p> <p>Clinical and subclinical of non-small cell lung cancer stage IIIB-IVB patients with positive PD-L1</p> <p><i>Lê Văn Hiệp, Đinh Thị Thanh Hồng, Lê Hoàn</i></p>	178
21	<p>Nhận xét hiệu quả cai thuốc lá của phương pháp tư vấn trực tiếp kết hợp với tư vấn qua điện thoại ở bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai</p> <p>Evaluation of the efficacy of smoking cessation intervention of face-to-face counseling combined with telephone counseling in patients at the respiratory center of Bach Mai Hospital</p> <p><i>Nguyễn Thế Anh, Phạm Ngọc Hà, Lê Thị Thu Trang, Phan Thu Phương</i></p>	186
22	<p>Tần suất và một số yếu tố nguy cơ mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân có chỉ định mổ phìên</p> <p>Prevalence and some risk factors of obstructive sleep apnea in patients undergoing operation</p> <p><i>Nguyễn Ngọc Hà, Nguyễn Toàn Thắng, Phan Thanh Thủy, Vũ Văn Giáp</i></p>	194
23	<p>Tỉ lệ mắc, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong nhóm ung thư phổi tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai</p> <p>Rate, clinical, and paraclinical features of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the lung cancer group at the Respiratory Center Bach Mai Hospital</p> <p><i>Nguyễn Ngọc Hà, Nguyễn Toàn Thắng, Phan Thanh Thủy, Vũ Văn Giáp</i></p>	201
24	<p>Bệnh phổi kẽ trong viêm đa cơ, viêm da cơ đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng</p> <p>Interstitial lung disease in polymyositis, dermatomyositis clinical and subclinical characteristics</p> <p><i>Đỗ Văn Tiến, Vũ Thị Thu Trang, Phan Thu Phương</i></p>	209

CẬP NHẬT KHUYẾN CÁO CỦA ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 VỀ XƠ PHỔI VÔ CĂN VÀ XƠ PHỔI TIẾN TRIỂN

Phan Thu Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Hướng dẫn điều trị xơ phổi vô căn (IPF) của ATS/ERS/JRS/ALAT cập nhật năm 2022 bao gồm hai phần. Phần đầu tiên với nội dung cập nhật chẩn đoán và điều trị IPF và phần hai là những điểm quan trọng trong xơ phổi tiến triển

Chẩn đoán IPF: Chẩn đoán xác định IPF được đặt ra nếu người bệnh có tổn thương dạng UIP trên phim chụp cắt lớp vi tính lớp mỏng độ phân giải cao, có bệnh cảnh lâm sàng phù hợp, được hội đồng đa chuyên khoa hội chẩn và đồng thuận, không cần dựa vào kết quả mô bệnh học. Kỹ thuật sinh thiết lạnh qua nội soi phế quản được khuyến cáo thay thế sinh thiết phổi mở trong chẩn đoán. Không khuyến cáo thực hiện thêm các xét nghiệm phân loại gen các mẫu bệnh phẩm thu thập được qua nội soi phế quản với mục tiêu chẩn đoán viêm phổi kẽ thông thường ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ chưa xác định nguyên nhân.

Điều trị IPF: Không nên điều trị thuốc kháng acid với mục đích cải thiện chức năng hô hấp ở người bệnh IPF, không khuyến cáo người bệnh IPF phẫu thuật điều trị trào ngược để đạt mục đích cải thiện tình trạng bệnh lý hô hấp.

Xơ phổi tiến triển: Bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ có hoặc không có nguyên nhân (không phải IPF) có bằng chứng X quang về xơ hóa phổi, xác định phổi xơ hóa tiến triển khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chí sau xảy ra trong vòng 1 năm qua mà không giải thích được nguyên nhân: các triệu chứng hô hấp xấu đi, bằng chứng bệnh tiến triển trên chức năng hô hấp (bao gồm 1 hoặc cả 2 tiêu chí giảm FVC tuyệt đối $\geq 5\%$; giảm DLCO $\geq 10\%$ trong vòng 1 năm sau khi theo dõi). Bằng chứng bệnh tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh (≥ 1 các tiêu chí: giãn tiểu phế quản, giãn phế quản co kéo lan rộng hoặc tăng mức độ nặng; hình ảnh kính mờ kèm giãn phế quản co kéo mới xuất hiện; hình ảnh lưới mịn xuất hiện mới; hình ảnh lưới dày và rộng hơn hoặc lan rộng; hình ảnh tổ ong mới hoặc tăng lên; giảm thể tích phổi tăng lên).

Hướng dẫn đề xuất sử dụng thuốc nintedanib điều trị người bệnh có xơ phổi tiến triển đã thất bại với phác đồ điều trị chuẩn. Hướng dẫn cũng đề nghị nên nghiên cứu thêm về thuốc pirfenidone.

Từ khóa: Xơ phổi vô căn (IPF); xơ phổi tiến triển (PPF)

Tác giả chịu trách nhiệm

Phan Thu Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thuphuongdr@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2022

Ngày phản biện: 10/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 15/10/2022

1. XƠ PHỔI VÔ CĂN

IPF là một gánh nặng bệnh tật lớn với người bệnh, gia đình và xã hội. Tiên lượng bệnh xấu, thời gian sống thêm trung bình sau chẩn đoán là 2-3 năm, với chi phí điều trị cao. Tỷ lệ IPF tăng lên theo tuổi (thường gặp ở người trên 60 tuổi), bệnh gặp nhiều ở nam và phần lớn người bệnh có tiền sử hút thuốc.

1.1. Chẩn đoán IPF

1.1.1. Bệnh cảnh lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng trong IPF rất kín đáo và không đặc hiệu. Triệu chứng phổ biến nhất của IPF là ho và khó thở. Khởi phát triệu chứng có thể rất kín đáo và xuất hiện trước chẩn đoán từ 1–2 năm. Bên cạnh đó, thường có tổn thương trên phim chụp phổi trước khi người bệnh có triệu chứng.

Cần khai thác tiền sử bản thân và gia đình, khai thác chi tiết, tỉ mỉ, tiền sử tiếp xúc, tiền sử dùng thuốc, để có thể loại trừ các bệnh như viêm phổi tăng cảm hoặc các bệnh phổi liên

quan đến phơi nhiễm nghề nghiệp, thuốc hoặc hóa xạ trị.

Khám thực thể thường thấy ran nổ ở hai đáy phổi, móng tay khum, ngón tay dùi trống gặp ở khoảng 50% người bệnh. Bên cạnh đó, cần khám toàn diện tìm các triệu chứng ngoài phổi như ban trên da hay các dấu hiệu có thể nghi ngờ bệnh phổi kẽ có nguyên nhân (ví dụ như bệnh phổi kẽ trong bệnh mô liên kết: CTD-ILD), để tránh bỏ sót chẩn đoán trước khi kết luận là xơ phổi vô căn.

1.1.2. Các thăm dò chẩn đoán

Chụp HRCT

Hướng dẫn điều trị xơ phổi vô căn (IPF) của ATS/ERS/JRS/ALAT cập nhật năm 2022 vẫn khẳng định chụp cắt lớp vi tính ngực lớp mỏng độ phân giải cao là kỹ thuật rất quan trọng trong chẩn đoán các bệnh phổi mô kẽ. Hình thái viêm phổi kẽ thông thường (Usual interstitial pneumonia - UIP) là hình ảnh tổn thương đặc trưng của IPF.

Bảng 1. Phân loại tổn thương UIP trên HRCT

UIP	Có thể UIP	Không xác định UIP	Chẩn đoán khác
<ul style="list-style-type: none"> - Độ tin cậy so với mô bệnh học dạng UIP > 90% - Ưu thế đáy và dưới màng phổi - Tổn thương thường không đồng nhất, đôi khi lan toả, có thể không đối xứng - Tổn thương tổ ong có hoặc không kèm theo giãn phế quản co kéo ngoại vi hoặc giãn tiểu phế quản - Dày thành phế quản trong tiểu thụ không đều - Luôn đi kèm tổn thương dạng lưới, kính mờ nhẹ và vôi hoá trong phổi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Độ tin cậy so với mô bệnh học dạng UIP 70- 90% - Ưu thế đáy và dưới màng phổi - Tổn thương thường không đồng nhất - Tổn thương lưới kèm theo giãn phế quản co kéo ngoại vi hoặc giãn tiểu phế quản - Có thể có kính mờ nhẹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Độ tin cậy so với mô bệnh học dạng UIP 51- 69% - Tổn thương lan toả, không ưu thế dưới màng phổi - Tổn thương lưới không rõ ràng; có thể có kính mờ nhẹ hoặc biến dạng cấu trúc (hình thái UIP sớm) - Đặc điểm HRCT và/ hoặc phân bố tổn thương không gợi ý tổn thương đặc hiệu (không xác định thực sự) 	<ul style="list-style-type: none"> - Độ tin cậy so với mô bệnh học dạng UIP rất thấp ≤ 50% - Phân bố quanh phế quản mạch máu/quanh bạch mạch/quanh bạch mạch/ phần trên và giữa phổi. - Các tổn thương khác: mảng màng phổi, giãn thực quản, hủy xương đòn, hạch to, tràn dịch màng phổi, dày màng phổi...

Sinh thiết phổi

Với hướng dẫn điều trị xơ phổi vô căn (IPF) của ATS/ERS/JRS/ALAT năm 2022, đã cập nhật kết quả các nghiên cứu nhận thấy sinh thiết xuyên thành phế quản bằng phương pháp áp lạnh có thể được ưu tiên hơn sinh thiết phổi qua phẫu thuật ở các cơ sở y tế có điều kiện triển khai và trên nhóm bệnh nhân thực hiện được kỹ thuật.

Mô bệnh học

Tổn thương mô bệnh học chính trong IPF là hình thái UIP. Tiêu chuẩn chính để chẩn đoán UIP trên mô bệnh học là sự hiện diện của quá trình xơ hóa dày đặc, xen kẽ gây thay đổi cấu trúc mô phổi, dẫn đến tổn thương dạng tổ ong, cùng với các ổ nguyên bào sợi, xen kẽ giữa vùng xơ và vùng mô ít tổn thương hơn. Phân bố tổn thương thường gặp dưới màng phổi và vùng mô phổi quanh vách. Xâm nhập viêm thường nhẹ.

Ngoài ra mô bệnh học còn giúp loại trừ các chẩn đoán phân biệt như viêm phổi tăng cảm, viêm phổi tổ chức hóa, viêm phổi kẽ cấp tính, bụi phổi, sarcoidosis...

Nội soi phế quản:

Hình ảnh nội soi phế quản không có đặc điểm đặc hiệu của IPF. Tuy nhiên, việc xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang (BAL) có thể giúp loại trừ các bệnh phổi kẽ khác. Tuy nhiên, khi tổn thương xơ phổi trên HRCT chiếm ưu thế, không khuyến cáo nội soi phế quản.

Trong hướng dẫn cập nhật không khuyến cáo thực hiện thêm các xét nghiệm phân loại gen các mẫu bệnh phẩm thu thập được qua nội soi phế quản với mục tiêu chẩn đoán viêm phổi kẽ thông thường ở bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ chưa xác định nguyên nhân.

Bảng 2. Chẩn đoán IPF dựa vào kết hợp HRCT và mô bệnh học

NGHI NGỜ IPF		MÔ BỆNH HỌC			
		UIP	Có thể UIP	Không xác định UIP	Chẩn đoán khác
HRCT	UIP	IPF	IPF	IPF	Không phải IPF
	Có thể UIP	IPF	IPF	Có thể IPF	Không phải IPF
	Không xác định UIP	IPF	Có thể IPF	Không xác định IPF	Không phải IPF
	Chẩn đoán khác	Có thể IPF/ Không phải IPF	Không phải IPF	Không phải IPF	Không phải IPF

Các thăm dò khác

Hướng dẫn đã đánh giá các thăm dò khác như đo chức năng hô hấp, điện tim, siêu âm tim, các xét nghiệm máu không có vai trò trong chẩn đoán IPF, nhưng có thể giúp đánh giá toàn diện người bệnh và theo dõi điều trị.

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán IPF

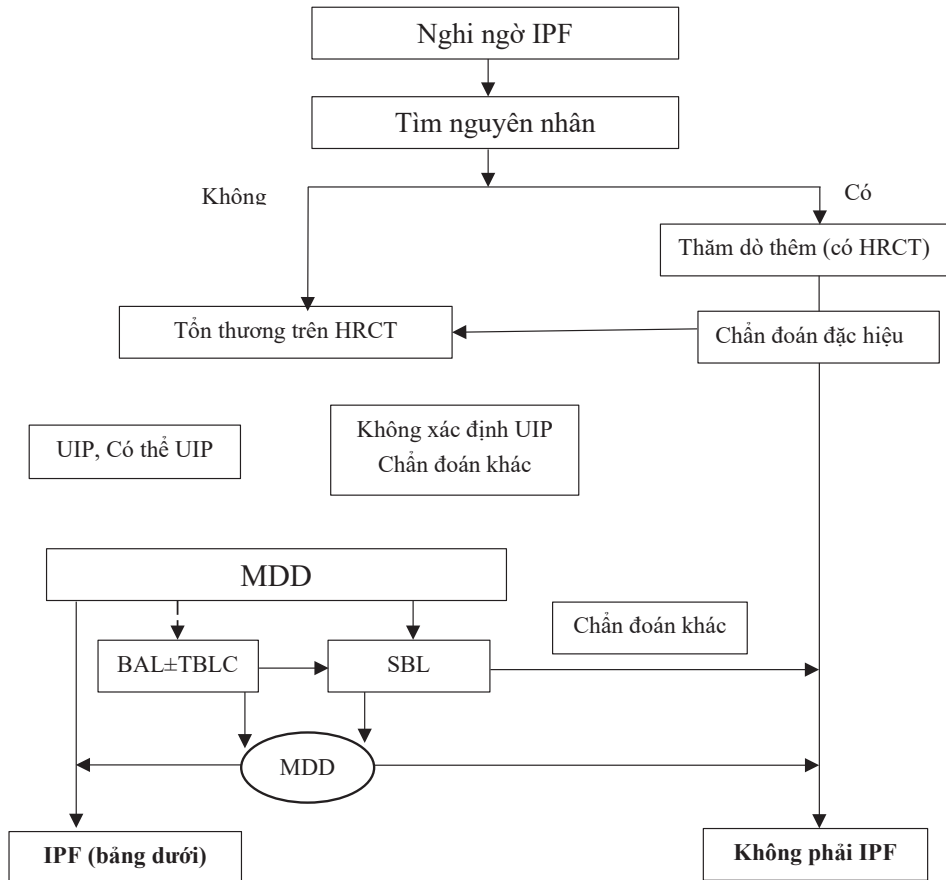
Cần nghi ngờ IPF ở những BN trên 60 tuổi, có hoặc không có triệu chứng lâm sàng, có tổn

thương xơ phổi 2 bên trên HRCT, khám phổi có ral nổ hai bên.

Tiêu chuẩn chẩn đoán IPF cần thỏa mãn:

- Loại trừ các nguyên nhân đã biết khác của ILD (ví dụ: tính chất gia đình, phơi nhiễm nghề nghiệp, môi trường, thuốc, hóa xạ trị, bệnh hệ thống...), **VÀ**
- Có hình thái tổn thương UIP trên HRCT (Bảng 1) **HOẶC**

3. Sự kết hợp hình thái UIP trên HRCT và mô bệnh học nếu có sinh thiết phổi (Bảng 2)



Hình 1. Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán IPF

1.2. Điều trị xơ phổi vô căn

Cho đến nay, IPF vẫn là bệnh chưa có phương pháp điều trị khỏi. Mục tiêu điều trị IPF là làm chậm quá trình tiến triển bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

Việc điều trị IPF hiện nay cần phối hợp nhiều phương pháp: Điều trị chống xơ, điều trị triệu chứng, liệu pháp oxy, phục hồi chức năng hô hấp, điều trị bệnh đồng mắc, ghép phổi, chăm sóc giảm nhẹ, giáo dục sức khỏe, tiêm phòng

Các thuốc điều trị IPF

- Nintedanib: là một thuốc ức chế tyrosin kinase, giúp làm chậm tốc độ suy giảm FVC, giảm tốc độ tiến triển bệnh.

Liều dùng: 150mg x 2 lần/ngày, uống cách nhau 12 giờ, uống trong bữa ăn, không cần chỉnh liều ở NB suy thận nhẹ hoặc trung bình, chưa có thông tin ở NB suy thận với mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

- Pirfenidone: là một thuốc có công thức hóa học 5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone, là thuốc uống có hiệu quả chống xơ, chống viêm, chống oxy hóa. Thuốc được chứng minh giảm tốc độ suy giảm chức năng phổi, giảm tỷ lệ tử vong.

Liều dùng: liều đích cần đạt là 2403mg/ngày với cách tăng liều dần như sau:

+ Tuần 1: 267mg x 3 lần/ngày, uống trong bữa ăn

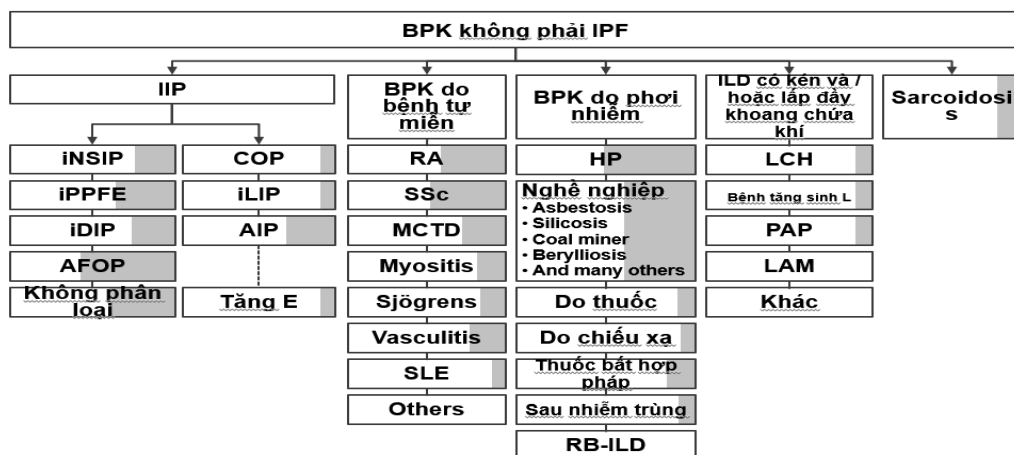
- + Tuần 2: 534mg x 3 lần/ngày, uống trong bữa ăn
- + Từ tuần 3 trở đi: 801mg x 3 lần/ngày, uống trong bữa ăn.
- N-acetyl cystein **KHÔNG** được khuyến cáo đơn trị liệu trong IPF
- Các thuốc ức chế miễn dịch và corticosteroid **KHÔNG** được khuyến cáo trong điều trị IPF.
- Thuốc chống đông (warfarin) **KHÔNG** được khuyến cáo trong điều trị IPF
- Không nên điều trị thuốc kháng acid với

mục đích cải thiện chức năng hô hấp ở người bệnh IPF, không khuyến cáo người bệnh IPF phẫu thuật điều trị trào ngược để đạt mục đích cải thiện tình trạng bệnh lý hô hấp.

2. Bệnh phổi kẽ xơ hóa tiến triển (PF-ILD)

2.1. Khái niệm PF-ILD

Theo ATS/ERS/JRS/ALAT cập nhật năm 2022, PF-ILD không chẩn đoán bệnh, mà có thể coi là một kiểu hình tiến triển xơ hóa của các bệnh phổi kẽ khác nhau như viêm phổi tăng cảm (HP) xơ hóa, CTD-ILD nhất là SSc-ILD, RA-ILD...



Hình 2. Bệnh phổi kẽ không phải IPF

Bệnh phổi kẽ là nhóm bệnh rất đa dạng, tuy nhiên, ước tính khoảng 1/3 số người bệnh bệnh phổi kẽ có thể tiến triển thành hình thái xơ phổi (hình 2).

Các yếu tố nguy cơ tiến triển xơ hóa có thể gặp như giới nam, tuổi, hút thuốc lá, phơi nhiễm dài hạn với các dị nguyên hữu cơ, vô cơ, yếu tố di truyền.

2.2. Chẩn đoán PF-ILD

Tiêu chuẩn chẩn đoán PF-ILD

Theo hướng dẫn cập nhật năm 2022, bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ có hoặc không có nguyên nhân (không phải IPF) có bằng chứng X quang về xơ hóa phổi, xác định phổi xơ hóa tiến

triển khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chí sau xảy ra trong vòng 1 năm qua mà không giải thích được nguyên nhân:

- Các triệu chứng hô hấp xấu đi,
- Bằng chứng bệnh tiến triển trên chức năng hô hấp: bao gồm 1 hoặc cả 2 tiêu chí
 - + Giảm FVC tuyệt đối $\geq 5\%$
 - + Giảm DLCO $\geq 10\%$ trong vòng 1 năm sau khi theo dõi.
- Bằng chứng bệnh tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh (≥ 1 các tiêu chí)
 - + Giãn tiểu phế quản, giãn phế quản co kéo lan rộng hoặc tăng mức độ nặng;

+ Hình ảnh kính mờ kèm giãn phế quản co kéo mới xuất hiện;

+ Hình ảnh lưới mịn xuất hiện mới

+ Hình ảnh lưới dày và rộng hơn hoặc lan rộng

+ Hình ảnh tổ ong mới hoặc tăng lên

+ Giảm thể tích phổi tăng lên

Tiêu chuẩn chẩn đoán PF-ILD cần thỏa mãn

- Bệnh phổi kẽ xơ hóa, kèm theo:

+ Xơ hóa vượt quá 10% thể tích phổi trên

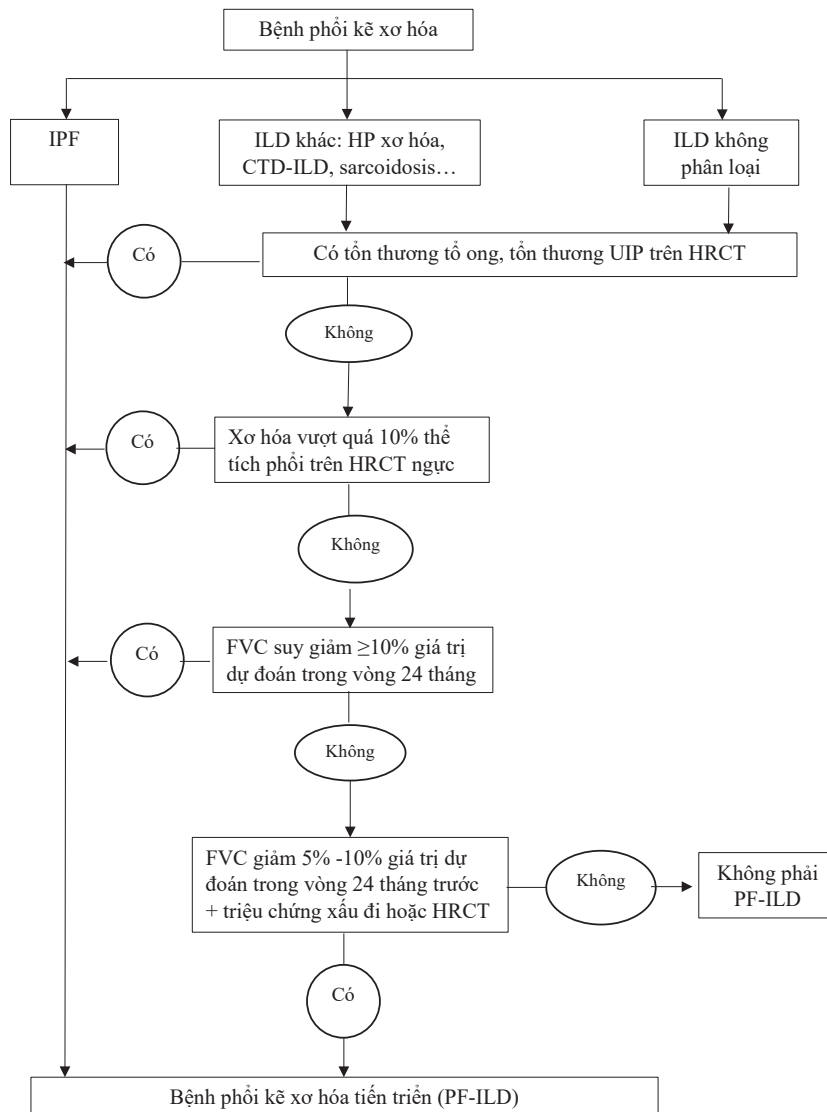
HRCT ngực gần đây.

+ FVC suy giảm $\geq 10\%$ giá trị dự đoán trong vòng 24 tháng trước đó.

+ FVC giảm 5% -10% giá trị dự đoán trong vòng 24 tháng trước đó và với các triệu chứng xấu đi hoặc HRCT xấu đi.

- **Hoặc:** ILD không phân loại được với xơ hóa $\geq 10\%$ thể tích phổi trên HRCT ngực gần đây.

- DLCO, xét nghiệm 6MWD và các chỉ số khác thể hiện sự tiến triển của bệnh phổi kẽ.



Hình 3. Lưu đồ chẩn đoán PF-ILD

2.3. Điều trị PF-ILD

Hướng dẫn điều trị xơ phổi vô căn (IPF) của ATS/ERS/JRS/ALAT cập nhật năm 2022 điều trị PF-ILD bao gồm điều trị bệnh phổi kẽ nền nếu đã xác định được chẩn đoán. Khi đã tối ưu hóa liệu pháp điều trị bệnh phổi kẽ nền mà bệnh vẫn tiến triển điều thêm thuốc chống xơ.

Việc điều trị PF-ILD hiện nay cần phối hợp nhiều phương pháp: điều trị thuốc và điều trị không dùng thuốc.

- Điều trị thuốc: Nintedanib: là một thuốc ức chế tyrosin kinase, giúp làm chậm tốc độ suy giảm FVC, giảm tốc độ tiến triển bệnh.

Liều dùng: 150mg x 2 lần/ngày, uống cách nhau 12 giờ, uống trong bữa ăn, không cần chỉnh liều ở NB suy thận nhẹ hoặc trung bình, chưa có thông tin ở NB suy thận với mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

Hướng dẫn khuyến cáo nên nghiên cứu thêm về hiệu lực, hiệu quả và độ an toàn của pirfenidone trong bệnh phổi kẽ không phải IPF có xơ hóa tiến triển nói chung, và các bệnh phổi kẽ không phải IPF có xơ hóa phổi tiến triển.

3. Hướng nghiên cứu trong thời gian tới:

- Xác định lý do tại sao một nhóm nhỏ bệnh nhân mắc bệnh phổi mô kẽ phát triển kiểu hình xơ sợi tiến triển và không thể phục hồi, trong thời gian tương đối ngắn, mặc dù đã được điều trị ban đầu.

- Xác định các dấu ấn sinh học để xác định những người có nguy cơ mắc xơ sợi tiến triển. Điều này có thể liên quan đến phân tích protein của máu ngoại vi và dịch rửa phế quản, và nghiên cứu phiên mã gen.

- Xác định mạng nơ-ron tích hợp được phát triển từ tập dữ liệu HRCT đủ lớn, Những điều này có thể hữu ích cho việc nhận dạng mẫu bệnh, tiên lượng, xác định sự tiến triển và xác định đặc điểm của bất thường tổn thương phổi được phát hiện tình cờ.

- Ưu tiên nghiên cứu về thời gian và trình tự của thuốc chống xơ hóa liên quan đến xơ phổi tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 198(5): p. e44-e68.
2. Wijsenbeek, M., et al., *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin*, 2019. 35(11): p. 2015-2024.
3. Wijsenbeek, M. and V. Cottin, *Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. N Engl J Med*, 2020. 383 (10): p. 958-968.
4. Jo, H.E., et al., *Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. Respirology*, 2016. 21(8): p. 1438-1444.
5. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med*, 2020. 202 (3): p. e36-e69.
6. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med*, 2018. 198 (5): p. e44-e68
7. Flaherty, K.R. *Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. 13/7/2020.*
8. Fujisawa, T., *Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. Medicina (Kaunas)*, 2021. 57(4).
9. Cottin, V., *Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev*, 2019. 28 (153).
10. Wijsenbeek, M., et al., *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in*

- diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*, 2019. 35(11): p. 2015-2024.
11. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update)

and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (9), pp e18–e47

Abstract

THE 2022 UPDATE ON GUIDELINES FOR IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF) AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS (PPF) BY ATS/ERS/JRS/ALAT

The 2022 update on guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) by ATS/ERS/JRS/ALAT consists of two parts. The first part is an update on the diagnosis and treatment of IPF and the second deals with the important issue of progressive pulmonary fibrosis

Diagnosis of IPF. The presence of the probable UIP pattern can support the diagnosis of IPF in the appropriate clinical setting within the context of multidisciplinary discussion, obviating the need for tissue confirmation. Transbronchial cryobiopsy is an acceptable alternative to surgical lung biopsy in patients with ILD of undetermined type, in medical centres with appropriate expertise. No recommendation is made regarding the addition of genomic classifier testing for the purpose of diagnosing UIP in patients with undetermined ILD undergoing transbronchial forceps biopsy.

Treatment of IPF: Patients with IPF should not be treated with antacid medication, with the aim of improving respiratory outcomes. Patients with IPF should not be referred for anti-reflux surgery, with the aim of improving respiratory outcomes.

Progressive pulmonary fibrosis: The concept of PPF can be applied to patients with fibrotic ILD of known or unknown cause other than IPF. PPF is defined on the basis of the presence of at least two of the following three criteria occurring within one year: Worsening respiratory symptoms; Physiological evidence of disease progression, (including one or both of Absolute decline in forced vital capacity of at least 5% predicted, Absolute decline in diffusing capacity for carbon monoxide of at least 10% predicted); Radiological evidence of disease progression (one or more of the following: Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis; New ground-glass opacity with traction bronchiectasis; New fine reticulation; Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality, New or increased honeycombing; Increased lobar volume loss)

Nintedanib is suggested for the treatment of PPF in patients unresponsive to standard management, and further research pirfenidone is recommended.

Keyword: *idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); progressive pulmonary fibrosis (PPF)*

LỰA CHỌN KHÁNG SINH CHO BỆNH NHÂN CÓ TIỀN SỬ DỊ ỨNG: CHÚNG TA CẦN LÀM GÌ?

Nguyễn Văn Đĩnh^{1,2,4}

Vũ Thị Mai^{1,2}

Nguyễn Văn Hồng Quân³

Phạm Thị Hải Yến^{1,2}

Nguyễn Quỳnh Anh^{1,2}

¹ Dự án Trung tâm xuất sắc Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, Hệ thống Y tế Vinmec.

² Giảng viên Lâm sàng, Khối khoa học sức khỏe, Đại học VinUniversity

³ Bộ môn Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, Trường Đại học Y Hà Nội

⁴ Khoa Y, Đại học Penn State, Hoa Kỳ

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Văn Đĩnh

Khoa Y, Đại học Penn State, Hoa Kỳ

Email: v.dinhnv6@vinmec.com

Ngày nhận bài: 05/09/2022

Ngày phản biện: 06/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 16/10/2022

TÓM TẮT

Kháng sinh là nguyên nhân hàng đầu gây ra các phản ứng dị ứng trong các nguyên nhân do thuốc. Trong đó nhóm penicillin và cephalosporin được ghi nhận nhiều nhất. Theo thống kê, cứ khoảng 15 người thì có một người có ghi nhận dị ứng với kháng sinh, mức độ từ nhẹ như nổi ban mào đay, ngoại ban đa dạng đến các phản ứng nặng đe dọa tính mạng như tổn thương da nặng, tổn thương nội tạng và phản vệ. Nhóm penicillin là nguyên nhân của 20% các trường hợp phản vệ do thuốc tại Mỹ, là nguyên nhân của 75% số ca tử vong do phản vệ. Phản vệ do penicillin cao gấp 10 lần so với cephalosporin. Tuy nhiên, phần lớn các hồ sơ hay thông tin về phản ứng dị ứng với kháng sinh của người bệnh không rõ ràng. Do đó, trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ gặp nhiều khó khăn trong việc xác định nguy cơ thực sự của bệnh nhân và lựa chọn kháng sinh an toàn khi bệnh nhân có chỉ định điều trị. Mặt khác, khoảng 90% bệnh nhân được chẩn đoán quá mức tiền sử dị ứng kháng sinh, đặc biệt là nhóm beta-lactam dẫn đến việc chỉ định thay thế bằng các kháng sinh phổ rộng, không thuộc nhóm beta-lactam, làm tăng nguy cơ tác dụng phụ, đề kháng kháng sinh và gia tăng chi phí điều trị. Việc xác nhận lại (de-labelling) tiền sử dị ứng kháng sinh bằng các phương pháp tin cậy như khai thác tiền sử theo cấu trúc, các test chẩn đoán in vivo và in vitro mang lại lợi ích trong sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý và hạn chế đề kháng kháng sinh đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu gần đây. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ cập nhật về dị ứng kháng sinh bao gồm: phân loại, cơ chế, chẩn đoán, điều trị và lựa chọn kháng sinh an toàn cho bệnh nhân dựa trên phân tầng theo các nhóm nguy cơ.

Từ khóa: Dị ứng kháng sinh, beta-lactam, cephalosporin, penicillin, tổn thương da nặng phản vệ, mào đay, phù mạch, dị ứng chéo, test da.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng sinh là một trong các nhóm thuốc được sử dụng rộng rãi nhất ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Tuy nhiên trước khi bắt đầu điều trị kháng sinh, bác sĩ luôn cần xác định

tiền sử dị ứng kháng sinh của người bệnh, bởi kháng sinh là nguyên nhân gây dị ứng hàng đầu trong tất cả các thuốc, đặc biệt là nhóm kháng sinh beta-lactam (gặp ở 5-10% người bệnh) [1]. Hơn nữa, dị ứng kháng sinh có thể dẫn đến các

tình trạng nặng ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh như phản vệ và các phản ứng da nặng do thuốc (Severe Cutaneous Adverse Reactions -SCARs). Khái niệm dị ứng kháng sinh bao gồm các phản ứng qua trung gian miễn dịch với thuốc kháng sinh. Mặt khác, phần lớn người bệnh có tiền sử dị ứng kháng sinh trước đó lại có thể dung nạp được kháng sinh nghi ngờ dị ứng khi đánh giá lại bởi bác sĩ chuyên khoa dị ứng. Điều này có thể được giải thích với người bệnh được chẩn đoán nhầm dị ứng kháng sinh với các phản ứng phụ khác hoặc thông tin dị ứng từ nhiều năm người bệnh không nhớ rõ ràng và không được lưu trữ hoặc có thể do người bệnh thực sự có dị ứng nhưng kháng thể dị ứng đã biến mất sau 10-20 năm. Chính vì vậy việc bỏ dẫn nhân dị ứng kháng sinh cũng cần được quan tâm và thực hiện ở người bệnh dị ứng kháng sinh để giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc và chi phí điều trị.

2. TỔNG QUAN

2.1. Cơ chế và phân loại

Dựa trên thời gian khởi phát, phản ứng dị ứng thuốc được chia thành dị ứng tức thì và dị ứng chậm. Đây là phân loại thường được sử dụng trên lâm sàng. Dị ứng tức thì là phản ứng dị ứng qua trung gian IgE và thường xảy ra từ vài phút đến 1 giờ từ khi tiếp xúc lại với thuốc khi cơ thể đã có mẫn cảm từ trước. Phản ứng dị ứng chậm xảy ra không qua cơ chế trung gian IgE, xuất hiện sau thời điểm dùng thuốc trên 1 giờ đến vài ngày hoặc vài tuần. [2]

Ngoài ra phản ứng dị ứng với thuốc có thể được phân loại theo cơ chế dựa trên phân loại của Gell và Coombs.

Biểu hiện của phản ứng tức thì bao gồm mày đay, phù mạch, viêm kết mạc dị ứng, triệu chứng đường thở (viêm mũi, co thắt phế quản, ho, khó thở), triệu chứng tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng), phản vệ. [3]

Biểu hiện của phản ứng chậm bao gồm mày đay/phù mạch xuất hiện chậm, ban dát sẩn

(malculopalpular eruption), hồng ban nhiễm sắc cố định, hồng ban đa dạng, phản ứng huyết thanh, tan máu, phản ứng da nặng do thuốc (hội chứng phản ứng thuốc kèm triệu chứng toàn thân và tăng bạch cầu ái toan - DRESS, ban mụn mủ cấp tính toàn thân - AGEP, hội chứng Stevens-Johnson -SJS, hoại tử thượng bì nhiễm độc do thuốc - TEN) [3].

2.2. Yếu tố nguy cơ

Yếu tố nguy cơ của dị ứng kháng sinh chưa hoàn toàn được hiểu rõ, tuy nhiên yếu tố quan trọng nhất liên quan đến cấu trúc hóa học và chuyển hóa của thuốc.

Bảng 1. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến dị ứng kháng sinh [4]

<ul style="list-style-type: none"> – Tiền sử dị ứng thuốc trước đó – Giới: nữ gặp nhiều hơn nam có thể liên quan đến sử dụng kháng sinh ở nữ nhiều hơn nam giới – Đường dùng thuốc Penicillin tại chỗ có nguy cơ dị ứng cao hơn và không được sử dụng nữa. Khi dùng đường tĩnh mạch, phản ứng dị ứng xảy ra nhanh và có thể nặng hơn so với đường uống hoặc tiêm bắp. – Tần suất dùng thuốc Tần suất dùng thuốc liên quan đến mẫn cảm thuốc, ví dụ như bệnh nhân xơ nang (thường sử dụng kháng sinh beta-lactam đường tĩnh mạch) có tỷ lệ dị ứng penicillin cao hơn thông thường. – Tuổi Tuổi hay gặp từ 20-49 tuổi, tuy nhiên có nghiên cứu chỉ ra rằng nguy cơ dị ứng kháng sinh gia tăng 20% ở bệnh nhân trên 80 tuổi – Nhiễm trùng đồng mắc Một số phản ứng quá mẫn chậm liên quan đến tái hoạt động virus (EBV, HHV, CMV) ví dụ như ban dát sẩn với aminopenicillin (amoxicillin và ampicillin) hoặc DRESS do amoxicillin.

2.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán dị ứng kháng sinh đôi khi rất khó và không hoàn toàn rõ ràng, bởi thực tế các triệu chứng của người bệnh có thể bị nhầm lẫn với triệu chứng của bệnh lý nền hoặc khi người bệnh đang sử dụng nhiều loại thuốc. Chẩn đoán dị ứng kháng sinh chủ yếu dựa vào lâm sàng, cần khai thác tỉ mỉ tiền sử người bệnh nghi ngờ dị ứng: loại thuốc, liều lượng, thời gian xuất hiện triệu chứng, tiền sử dùng thuốc kháng sinh trước đó, bệnh đồng mắc. [4, 5].

Test da có vai trò quan trọng giúp hỗ trợ chẩn đoán nguyên nhân gây dị ứng. Test da được thực hiện với thuốc nghi ngờ gây dị ứng để xác nhận chẩn đoán. Test da cũng có thể được chỉ định với các thuốc kháng sinh khác để đánh giá nguy cơ dị ứng chéo giữa các thuốc kháng sinh và là cơ sở lựa chọn kháng sinh an toàn hơn cho người bệnh. Dựa trên khai thác tiền sử và khám bệnh, bác sĩ chuyên khoa lựa chọn các test da phù hợp với kiểu hình dị ứng theo cơ chế dị ứng nhanh qua trung gian IgE hay dị ứng chậm không qua IgE. [5].

Test lấy da và test nội bì được chỉ định với dị ứng nhanh. Test nội bì đọc chậm và test áp da được chỉ định trong các trường hợp dị ứng chậm. Test da cần được thực hiện với thuốc được pha loãng ở nồng độ không kích ứng tránh gây dương tính giả và được tiến hành bởi bác sĩ chuyên khoa dị ứng.

Ở những bệnh nhân có chống chỉ định với test da (như đang có phản ứng dị ứng cấp tính, có tổn thương da vị trí test, điều trị bằng thuốc kháng histamin hoặc thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả test), xét nghiệm máu tìm IgE đặc hiệu hoặc test hoạt hóa bạch cầu ưa kiềm

(Basophil Activation Test – BAT) cũng có vai trò hỗ trợ chẩn đoán. BAT đo lường biểu hiện của những dấu hiệu hoạt hóa trên bề mặt bạch cầu ưa kiềm bằng cách trộn máu của bệnh nhân với dị nguyên là thuốc kháng sinh nghi ngờ. BAT đánh giá liên kết chéo IgE và đọc kết quả dị ứng chính xác hơn so với đo nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên. Tuy nhiên các chế phẩm hoạt chất cho xét nghiệm chưa có nhiều, đồng thời giá trị của xét nghiệm cũng chưa rõ ràng, đặc biệt trong chẩn đoán dị ứng kháng sinh ngoài nhóm beta-lactam. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm tìm IgE đặc hiệu lần lượt là 40-75% và 95-100%. BAT có độ nhạy 50% và độ đặc hiệu 93,3% với một số thuốc như beta-lactam. [5, 6].

Test kích thích với thuốc được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán dị ứng thuốc, đặc biệt trong những trường hợp nghi ngờ dị ứng kháng sinh nhưng test da âm tính hoặc trong chẩn đoán dị ứng kháng sinh ngoài nhóm beta-lactam. Test kích thích chống chỉ định trong các trường hợp người bệnh có tiền sử dị ứng nặng trước đó: sốc phản vệ, DRESS, hội chứng SJS, TEN, tan máu do thuốc hoặc người có bệnh nền nặng, đang điều trị chẹn beta giao cảm. [4, 5]

3. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN DỊ ỨNG KHÁNG SINH VÀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH AN TOÀN

3.1. Kháng sinh beta-lactam

Kháng sinh beta-lactam là thuốc hay gặp phản ứng dị ứng nhất. Mặc dù khi khai thác tiền sử người bệnh, “dị ứng” penicillin rất thường gặp (có thể lên 20% bệnh nhân nội trú) tuy nhiên chỉ 1-10% người bệnh thực sự có dị ứng khi thực hiện test chẩn đoán. Phản vệ do penicillin chiếm 0,7-10% tất cả trường hợp phản vệ và gặp ở 0,0015%-0,002% bệnh nhân điều trị penicillin. [7].

Bảng 2. Phân loại kháng sinh nhóm beta-lactam

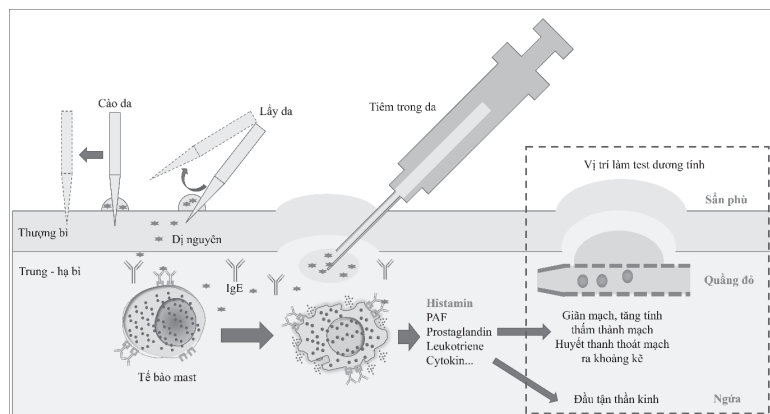
Nhóm		Hoạt chất	Nhóm	Hoạt chất
Penicillin	Penicillin tự nhiên	Penicillin G và V	Cephalosporin (thế hệ 1-5)	1 Cefalexin, cefadroxil, Cefradine
	Kháng Penicillinase	Flucloxacillin, temocillin		2 Cefaclor, Cefuroxime
	Aminopenicillin	Amoxicillin, Ampicillin		3 Cefixime, Cefpodoxime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime
	Mecillinams	Pivmecillinam		
	Carboxypenicillin	Ticarcillin		
	Acylaminopenicillin	Piperacillin		5 Ceftibiprole, Ceftriaxone
Carbapenem	Doripenem, ertapenem, meropenem, Imipenem	Monobactam	Aztreonam	

3.1.1. Nhóm Penicillin

Mặc dù là nhóm kháng sinh có tỷ lệ dị ứng cao nhất, tuy nhiên 80-95% bệnh nhân khai báo có tiền sử dị ứng penicillin có kết quả test da và test kích thích với thuốc âm tính. Vì vậy cần kết hợp khai thác thông tin tiền sử kết hợp với các phương pháp chẩn đoán phù hợp (test da, xét nghiệm máu, test kích thích) để chẩn đoán chính xác, lựa chọn thuốc an toàn cho người bệnh.

Với dị ứng nhanh: test lấy và test nội bì (nếu test lấy da âm tính) với các sản phẩm chuyển hóa của penicillin (penicilloyl-polylysine [PPL] và các thành phần dị nguyên phụ) với aminopenicillin được khuyến cáo với tất cả bệnh nhân có nghi ngờ dị ứng penicillin. [8] [9]

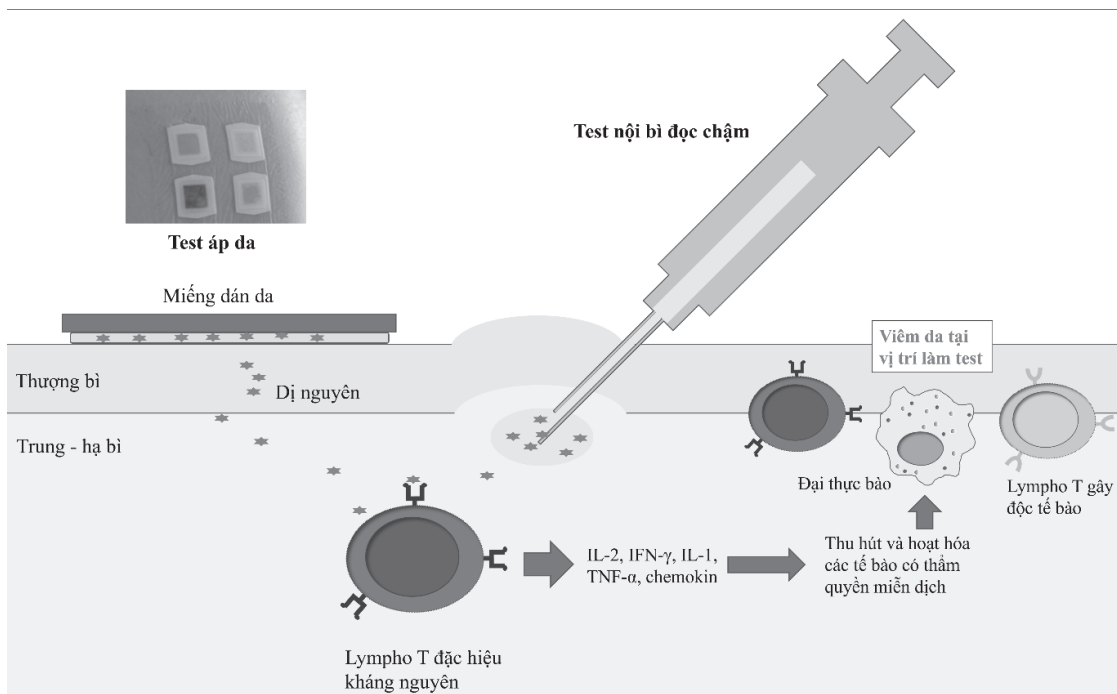
Test lấy da và test nội bì với kháng sinh nhóm penicillin có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 70% và >97%. Giá trị dự đoán của test dương tính và âm tính lần lượt là 40-100% và 100%.



Hình 1. Cơ chế test lấy da và nội bì trong chẩn đoán dị ứng qua trung gian IgE.

Ở những người đã có mẫn cảm, trong lớp dưới da có các kháng thể IgE đặc hiệu ở dạng tự do và gắn trên tế bào mast. Khi đưa dị nguyên vào trong da thông qua các lấy da (cào da) hoặc tiêm nội bì, dị nguyên sẽ gắn vào IgE đặc hiệu trên tế bào mast làm tế bào này hoạt hóa, giải phóng các hạt chứa các chất trung gian hóa học, trong đó quan trọng nhất là histamin, từ đó hình thành các biểu hiện tại vị trí làm test như sưng phù, quầng đỏ và ngứa.

Dị ứng chậm: test nội bì đọc chậm và test áp được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán. Test nội bì với thuốc nghi ngờ và đọc kết quả ở các thời điểm sau 20 phút, sau 48 giờ và 72 giờ. Test áp với các thuốc beta-lactam với nồng độ 5-10% trong petrolatum, đọc kết quả sau 48 giờ và 72 giờ. Độ đặc hiệu của test nội bì đọc chậm và test áp rất cao (90-100%) trong khi độ nhạy thấp dưới 50-60%. [10, 11].



Hình 2. Test áp và test nội bì đọc chậm trong chẩn đoán dị ứng chậm

Các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên có mặt trong lớp dưới da của người mẫn cảm. Khi đưa dị nguyên vào qua da thông qua miếng dán da hoặc tiêm nội bì, các tế bào T mẫn cảm sẽ nhận diện các kháng nguyên, hoạt hóa và tiết ra các trung gian hóa học của phản ứng viêm, từ đó thu hút các tế bào có thẩm quyền miễn dịch đến làm tổn thương da tại vị trí làm test.

Test kích thích được chỉ định khi người bệnh có nghi ngờ dị ứng và test da (nhạy hoặc chậm) âm tính. Test kích thích được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán dị ứng thuốc nói chung,

tuy nhiên chống chỉ định thực hiện ở bệnh nhân có phản ứng dị ứng nặng do thuốc như: sốc phản vệ, phản ứng da nặng do thuốc [5].

3.1.2. Nhóm Cephalosporin

Dị ứng cephalosporin ít gặp hơn penicillin 10 lần, các phản ứng dị ứng chủ yếu liên quan đến chuỗi bên của cephalosporin. Ở những bệnh nhân có nghi ngờ dị ứng nhanh với cephalosporin, tiến hành test da với kháng sinh cephalosporin và kháng sinh nhóm penicillin (đặc biệt nếu dị ứng với cephalosporin thế

hệ 1,2 do nguy cơ dị ứng chéo). Test da với cephalosporin chưa được chuẩn hóa, tuy nhiên test da dương tính gợi ý bệnh nhân có dị ứng qua IgE và cần tránh dùng lại thuốc. Nếu test da âm tính, cần test kích thích với thuốc trước khi dùng. [5, 12] Tương tự penicillin, kháng thể IgE đặc hiệu với kháng sinh cephalosporin có thể mất dần qua thời gian (hơn 67% bệnh nhân có test da âm tính sau 5 năm). [12]

Chẩn đoán bệnh nhân dị ứng chậm nghi ngờ do cephalosporin có thể sử dụng test áp với cephalosporin 30% trong petrolium, đặc biệt ở bệnh nhân DRESS và AGEP. Test kích thích là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán ở trường hợp nghi ngờ nhưng test da âm tính.

3.1.3. Nhóm Carbapenem và Monobactam

Carbapenem có cấu trúc vòng beta-lactam tương tự như penicillin, mặc dù nhiều nghiên cứu chỉ ra không có hoặc có nguy cơ rất thấp dị ứng chéo giữa 2 nhóm này. Tuy nhiên theo khuyến cáo của Viện Hen, Dị ứng và Miễn dịch Hoa Kỳ, ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng nhanh với penicillin nhưng test da với penicillin âm tính, carbapenem được sử dụng như thông thường, nhưng nếu cơ sở không thực hiện được test da hoặc test da penicillin dương tính, cần test kích thích (2 bước) với carbapenem trước khi dùng [13].

Monobactam có cấu trúc không hoàn toàn tương đồng với penicillin đồng thời các nghiên cứu chỉ ra không có phản ứng dị ứng chéo giữa monobactam với các beta-lactam khác, vì vậy monobactam có thể sử dụng như thông thường ở bệnh nhân dị ứng penicillin [13],[5].

3.1.4. Dị ứng chéo giữa các kháng sinh beta-lactam

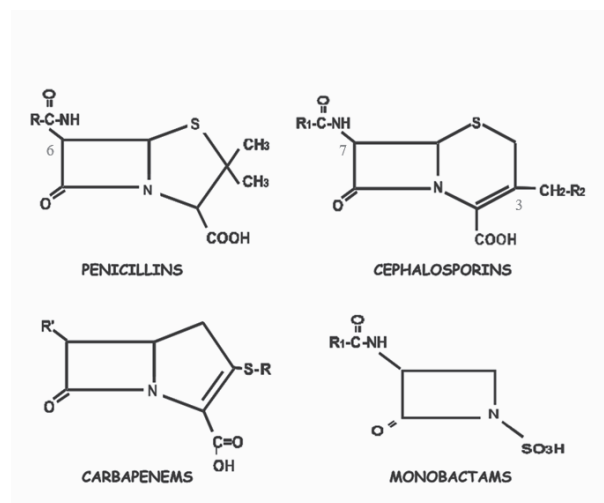
Dị ứng chéo xảy ra do sự tương đồng cấu trúc giữa các kháng sinh.

Kháng sinh nhóm penicillin cấu trúc với vòng beta-lactam, vòng thiazolin và chuỗi bên tại vị trí carbon số 6. Chính chuỗi bên này quyết

định sự khác biệt giữa các kháng sinh nhóm penicillin. Do sự tương đồng cấu trúc nên 80-90% bệnh nhân dị ứng với amoxicillin cũng gặp dị ứng với ampicillin và ngược lại, vì vậy khi gặp bệnh nhân dị ứng với 1 trong 2 kháng sinh này cần tránh kê kháng sinh còn lại cho người bệnh do nguy cơ dị ứng chéo rất cao.

Kháng sinh nhóm cephalosporin gồm vòng beta-lactam, vòng dihydrothiazin và 2 chuỗi bên ở vị trí C3, C7. Sự tương đồng cấu trúc chuỗi bên này là nguyên nhân hay gặp gây dị ứng chéo giữa các kháng sinh cephalosporin.

Dị ứng chéo giữa các cephalosporin và penicillin xảy ra do sự tương đồng cấu trúc vòng beta-lactam và chuỗi bên C6 của nhóm penicillin với chuỗi bên C7 của nhóm cephalosporin. Các kháng sinh nhóm penicillin hay gặp dị ứng chéo với cephalosporin thế hệ 1 và 2 hơn là thế hệ 3, 4 (10% so với 2-3%). Cụ thể dị ứng chéo có thể gặp ở các kháng sinh nhóm penicillin với cefadroxil, cefradine, cefaclor và cefalexin [8, 14]. Tuy nhiên việc tránh sử dụng các kháng sinh cephalosporin cephalosporin cefadroxil, cefradine, cefaclor và cefalexin ở bệnh nhân dị ứng penicillin là không bắt buộc nếu bệnh nhân đã từng dung nạp ít nhất 1 trong các kháng sinh này.



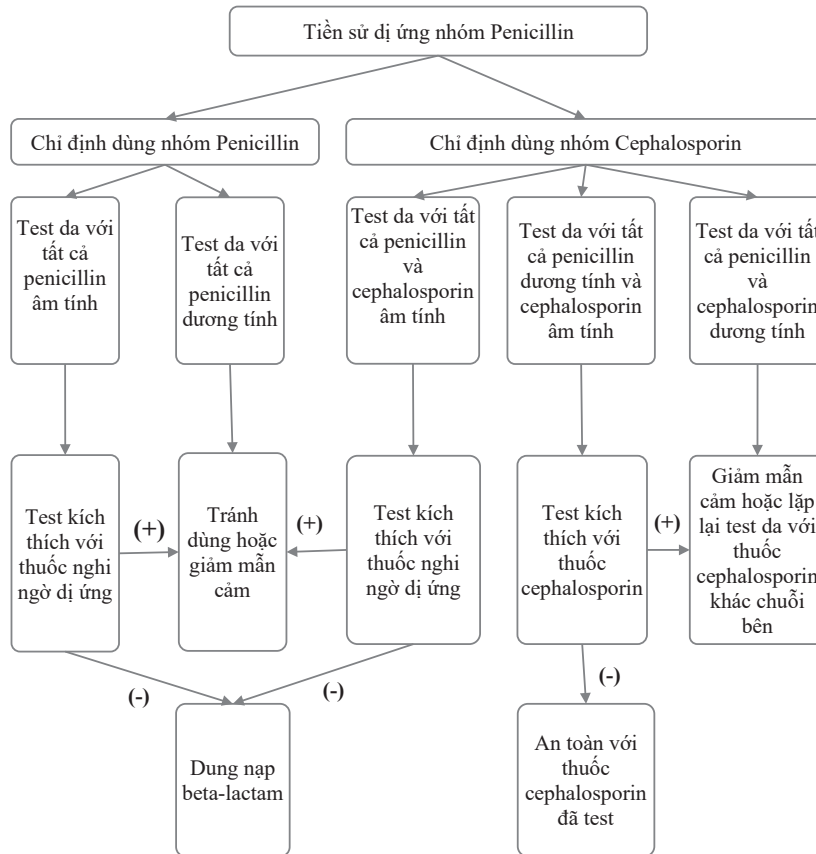
Hình 3. Cấu trúc kháng sinh nhóm beta-lactam [5]

Bảng 3. Nguy cơ dị ứng chéo giữa các kháng sinh betalactam

	Cefazolin (1 st)	Cefaclor (2 nd)	Cefadroxil (1 st)	Cefamandole (2 nd)	Cefdinir (3 rd)	Cefepim (4 th)	Cefixime (3 rd)	Cefoperazone (3 rd)	Cefotaxime (3 rd)	Cefotetan (2 nd)	Cefoxitin (2 nd)	Cefpirome (4 th)	Cefpodoxime (3 rd)	Cefprozil (2 nd)	Ceftazidime (3 rd)	Ceftolozane (2 nd)	Ceftibuten (3 rd)	Ceftizoxime (3 rd)	Ceftriaxone (3 rd)	Cefuroxime (2 nd)	Cephalexin (1 st)	Cephaloridine (1 st)	Cephradine (1 st)	Cefditoren (3 rd)	Ceftaroline (5 th)	Amoxicillin	Ampicillin	Penicillin G	Aztreonam	
Cefazolin (1 st)	■																													
Cefaclor (2 nd)		■																												
Cefadroxil (1 st)			■																											
Cefamandole (2 nd)				■																										
Cefdinir (3 rd)					■																									
Cefepim (4 th)						■																								
Cefixime (3 rd)							■																							
Cefoperazone (3 rd)								■																						
Cefotaxime (3 rd)									■																					
Cefotetan (2 nd)										■																				
Cefoxitin (2 nd)											■																			
Cefpirome (4 th)												■																		
Cefpodoxime (3 rd)													■																	
Cefprozil (2 nd)														■																
Ceftazidime (3 rd)															■															
Ceftolozane (2 nd)																■														
Ceftibuten (3 rd)																	■													
Ceftizoxime (3 rd)																		■												
Ceftriaxone (3 rd)																			■											
Cefuroxime (2 nd)																				■										
Cephalexin (1 st)																					■									
Cephaloridine (1 st)																						■								
Cephradine (1 st)																							■							
Cefditoren (3 rd)																								■						
Ceftaroline (5 th)																									■					
Amoxicillin																										■				
Ampicillin																											■			
Penicillin G																												■		
Aztreonam																													■	

(ô màu ■: chuỗi bên giống nhau, ô màu ◐: chuỗi bên gần tương tự, ô màu □: không có nguy cơ dị ứng chéo do không có tương đồng cấu trúc chuỗi bên)

3.1.5. Tiếp cận sử dụng kháng sinh beta-lactam an toàn



Hình 4. Sơ đồ tiếp cận sử dụng kháng sinh beta-lactam an toàn

3.2. Kháng sinh khác ngoài beta-lactam

Tỷ lệ gặp dị ứng kháng sinh quinolon ngày càng tăng, với các phản ứng nhanh như phản vệ và các phản ứng dị ứng chậm, thường gặp do ciprofloxacin. Tuy nhiên 70% bệnh nhân có tiền sử dị ứng quinolon vẫn có thể dung nạp được kháng sinh như thông thường. Kháng sinh nhóm quinolon hay gặp gây hoạt hóa trực tiếp tế bào mast vì vậy test da với thuốc có thể gặp dương tính giả. Phản ứng chéo thường gặp giữa các quinolon thế hệ 1, 2 và ít gặp ở thế hệ 3, 4 [15, 16].

Kháng sinh Macrolide bao gồm hơn 20 kháng sinh, erythromycin, clarithromycin và azithromycin là các kháng sinh được dùng phổ biến tại Việt Nam. Macrolide được coi là một trong các nhóm kháng sinh an toàn nhất. Dị ứng macrolide thực sự chỉ gặp ở 2,7-17% bệnh nhân có tiền sử dị ứng kháng sinh nhóm này [17].

Kháng sinh nhóm tetracyclin gồm các kháng sinh: tetracycline, demeclocycline, doxycycline, and minocycline. Các phản ứng dị ứng thường gặp là phản ứng dị ứng chậm: DRESS, lupus do thuốc, phản ứng giả huyết thanh, da nhạy cảm ánh sáng. Phản ứng chéo giữa các tetracyclin chưa rõ nhưng có báo cáo xác định có dị ứng chéo giữa doxycycline và minocycline [5, 18].

Dị ứng aminoglycosid hiếm gặp và các phản ứng được ghi nhận thường là viêm da tiếp xúc do neomycin tại chỗ, ngoài ra có thể gặp DRESS và TEN do thuốc.

Sulfamethoxazol-trimethoprin là thuốc kháng sinh thường được dùng với tỷ lệ dị ứng đứng sau aminopenicillin. Phản ứng dị ứng nhanh và chậm không qua IgE chủ yếu do sulfamethoxazol, đặc biệt dị ứng sulfamethoxazol-trimethoprin gặp ở 34-50% bệnh nhân HIV.

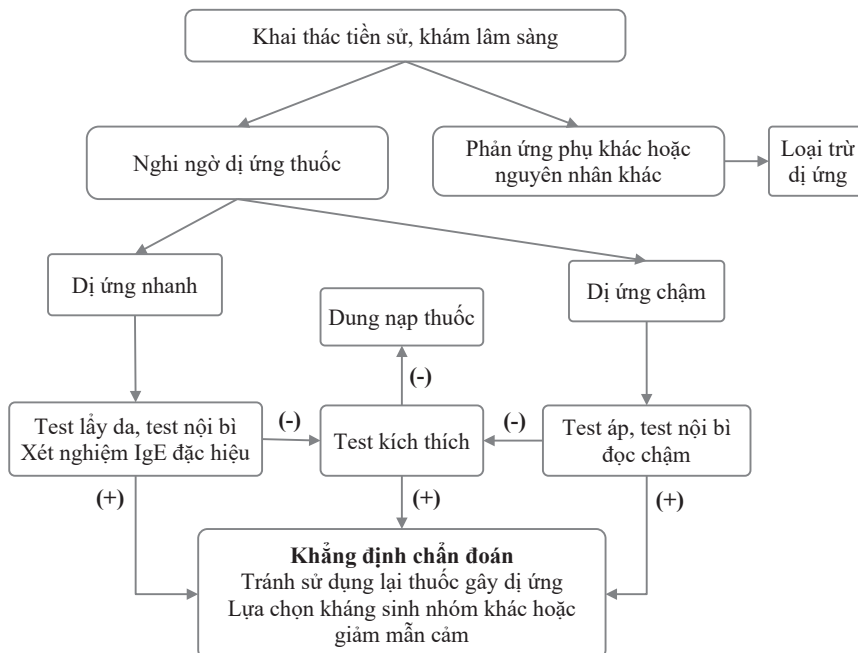
Nói chung, với các kháng sinh ngoài nhóm beta-lactam, các test da với thuốc và giá trị của test da chưa được xác định rõ. Trong chẩn đoán dị ứng nhanh, test lấy da dương tính có thể gợi ý người bệnh có IgE đặc hiệu với thuốc, tuy nhiên test da thường có thể gặp phản ứng âm tính hoặc dương tính giả. Tương tự trong chẩn đoán dị ứng thuốc chậm, test áp có độ nhạy thấp. Các xét nghiệm hỗ trợ như xét nghiệm chuyển dạng lympho bào hoặc xét nghiệm hoạt hóa bạch cầu ưa kiềm chưa có giá trị rõ ràng trong chẩn đoán trong khi chưa có chế phẩm sản xuất thương mại cho xét nghiệm. Vì vậy test kích thích có giá trị tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán dị ứng kháng sinh ngoài nhóm beta-lactam. [5]

Ở bệnh nhân có tiền sử nghi ngờ dị ứng kháng sinh ngoài nhóm beta-lactam, có thể ưu tiên đổi kháng sinh nhóm khác cho người bệnh. Trong trường hợp bắt buộc lựa chọn kháng sinh nhóm nghi ngờ, test kích thích với thuốc nghi ngờ (nếu phản ứng không phải sốc phản vệ) hoặc test kích thích với thuốc ít nguy cơ dị ứng chéo với thuốc nghi ngờ để lựa chọn kháng sinh an toàn cho người bệnh. [5] Giảm mẫn cảm là biện pháp cuối cùng nếu người bệnh bắt buộc cần dùng thuốc dị ứng.

3.3. Vancomycin

Vancomycin là kháng sinh glycopeptide 3 vòng, thường dùng trong bệnh viện. Hội chứng Red-man thường gặp do cơ chế hoạt hóa trực tiếp tế bào mast của vancomycin phụ thuộc tốc độ truyền, biểu hiện lâm sàng đa dạng, thường gặp ở mức độ nhẹ: ban đỏ giãn mạch thường toàn thân kèm ngứa đến nặng hơn như co thắt phế quản, tụt huyết áp. 10-80% bệnh nhân gặp phản ứng Red-man khi truyền thuốc với tốc độ từ trên 1 g/giờ. Với phản ứng mức độ nhẹ đến vừa, giảm tốc độ truyền xuống thấp hơn 1 g/2 giờ và dự phòng trước truyền bằng thuốc kháng histamin. Với phản ứng mức độ nặng, hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa Dị ứng cần nhắc truyền với tốc độ chậm tăng dần qua các ngày. Dị ứng qua IgE với vancomycin rất hiếm và đôi khi khó phân biệt với hội chứng Red-man, tuy nhiên test da âm tính trong hội chứng Red-man [19].

Ngoài ra vancomycin cũng có thể gây ra các phản ứng chậm như: DRESS, ban dát sẩn, giảm các dòng máu và bệnh da bong nước IgA thành dải rất dễ chẩn đoán nhầm với TEN. [5, 20]



Hình 5. Sơ đồ tiếp cận kháng sinh ngoài nhóm beta-lactam

4. XÓA NHÃN DỊ ỨNG KHÁNG SINH

Torres và cộng sự báo cáo có đến 10% dân số trên toàn thế giới được xem là dị ứng kháng sinh, chủ yếu là penicillin. [21] Tuy nhiên, phần lớn những bệnh nhân này không được tiến hành những xét nghiệm chẩn đoán dị ứng. Và khi những bệnh nhân này được tiến hành test dị ứng, kết quả thật đáng kinh ngạc khi có đến hơn 70-80% người lớn [22] và trên 90% trẻ em [23] được loại bỏ nhãn dị ứng kháng sinh. Câu hỏi đặt ra là, nếu những bệnh nhân này không được tiếp cận những xét nghiệm chẩn đoán dị ứng kháng sinh thì hậu quả gì sẽ xảy ra?

Chẩn đoán dị ứng kháng sinh một cách quá mức (overdiagnosis), khiến cho bệnh nhân có khả năng phải tránh sử dụng những kháng sinh thông thường hoặc điều trị thay thế bằng những kháng sinh phổ rộng khác một cách không cần thiết. [24] Hậu quả là tăng nguy cơ kháng kháng sinh, nhiễm khuẩn bệnh viện và nhiễm khuẩn nặng.

Vậy để tối đa hiệu quả và an toàn sử dụng kháng sinh, chúng ta cần có thái độ và hành động cho vấn đề xóa nhãn dị ứng kháng sinh. Và một bilan đánh giá dị ứng là cần thiết cho những bệnh nhân này. Chúng bao gồm:

- Một là khai thác tiền sử, bệnh sử liên quan đến phản ứng dị ứng nghi do thuốc. Đây là bước đầu tiên, rất quan trọng để loại bỏ những phản ứng không dị ứng (nhiễm khuẩn, tác dụng phụ của thuốc, ...); định hướng loại test da (test da đặc biệt có giá trị trong tiếp cận chẩn đoán dị ứng thuốc kháng sinh, đặc biệt kháng sinh nhóm beta-lactam) và những tác nhân nghi ngờ dị ứng cần làm test.

- Hai là chuẩn hóa quy trình, nồng độ test da với thuốc nghi ngờ.

- Trong những trường hợp test lấy da và nội bì với thuốc kháng sinh nghi ngờ âm tính thì cần tiến hành test kích thích để khẳng định hoặc xóa

nhãn dị ứng kháng sinh. Quy trình test kích thích cần được chỉ định và giám sát bởi những bác sĩ chuyên khoa dị ứng để đảm bảo tính chính xác và an toàn cho người bệnh.

- Bên cạnh những xét nghiệm *in vivo* kể trên, thì ngày càng có nhiều những tiến bộ trong chẩn đoán dị ứng thuốc bằng những xét nghiệm *in vitro* như định lượng IgE đặc hiệu với các thuốc kháng sinh, xét nghiệm hoạt hóa basophil. Đây là những xét nghiệm không xâm lấn, có thể tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử nghi ngờ sốc phản vệ do thuốc kháng sinh hoặc những bệnh nhân không đủ điều kiện tiến hành test *in vitro*.

5. KẾT LUẬN

Dị ứng kháng sinh không hiếm gặp trong thực hành lâm sàng, nhưng thường bị chẩn đoán không đầy đủ hoặc chẩn đoán quá mức. Cần khai thác kĩ bệnh cảnh nghi ngờ dị ứng để xác định kiểu hình dị ứng, từ đó chỉ định các test chẩn đoán tương ứng: test lấy da, nội bì, IgE đặc hiệu trong máu, BAT cho dị ứng nhanh, và test áp da, test nội bì đọc chậm, test chuyển dạng lympho bào cho dị ứng chậm. Test kích thích là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán dị ứng thuốc nhưng cần đánh giá lợi ích – nguy cơ trên từng bệnh nhân. Dù vậy, việc chẩn đoán dị ứng kháng sinh không nên chỉ dựa vào các test chẩn đoán mà nên phiên giải dựa trên giá trị của từng loại test đối với từng loại kháng sinh và trên cơ sở phù hợp với bối cảnh lâm sàng. Nắm vững cơ chế dị ứng và bản chất của dị ứng chéo giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn được kháng sinh an toàn và hiệu quả cho người bệnh, giảm tâm lí lo sợ khi dùng kháng sinh ở người bệnh có tiền sử dị ứng. Cũng cần phân biệt các tình trạng quá mẫn kháng sinh không theo cơ chế dị ứng vì đây không phải là chống chỉ định tuyệt đối của dùng lại kháng sinh. Cuối cùng, bên cạnh việc dán nhãn đúng những kháng sinh dị ứng thì việc xóa nhãn những kháng sinh không dị ứng cũng

vô cùng quan trọng, cần được lưu ý trong thực hành lâm sàng để không làm mất cơ hội sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân, đặc biệt trong bối cảnh kháng kháng sinh như Việt Nam hiện tại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gomes ER, D.P., *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005. **5**: p. 905-16.
- Romano A, T.M., Castells M, Sanz ML, Blanca M, *Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol* 2011. **127**: p. S67-73.
- Demoly P, A.N., Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al, *International Consensus on drug allergy. Allergy*, 2014. **69**: p. 420-37.
- Mirakian, R., et al., *BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy*, 2009. **39**(1): p. 43-61.
- Broyles, A.D., et al., *Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(9S): p. S16-S116.
- Mayorga, C., et al., *In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy*, 2016. **71**(8): p. 1103-34.
- Mirakian, R., et al., *Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy*, 2015. **45**(2): p. 300-27.
- Mirakian R, L.S., Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al, *Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy* 2015. **45**: p. 300-27.
- Macy EM, N.E., *Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy with only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. J Allergy Clin Immunol*, 2013. **131**: p. AB243.
- WJ, P., *Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med*, 2003: p. 139:683.
- Romano A, B.M., Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al, *Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy*, 2004. **59**: p. 1153-60.
- Romano A, G.F., Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D, *Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. Allergy*, 2014. **69**: p. 806-9.
- Gaeta F, V.R., Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A, *Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. J Allergy Clin Immunol*, 2015. **135**: p. 972-6.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, A.a.I.A.C.o.A., Asthma and Immunology, *Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. **105**: p. 259-273.
- Aranda A, M.C., Ariza A, Dona I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al, *Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. Allergy*, 2011. **66**: p. 247-54.
- Blanca-Lopez N, A.A., Dona I, Mayorga C, Montanez MI, GarciaCampos J, et al, *Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. Clin Exp Allergy*, 2013. **43**: p. 560-67.
- Araujo L, D.P., *Macrolides allergy. Curr Pharm Des*, 2008. **14**: p. 2840-62.
- Correia O, D.L., Polonia J, *Genital fixed drug eruption: cross-reactivity between doxycycline and minocycline. Clin Exp Dermatol* 1999. **24**: p. 137.
- Hwang MJ, D.J., Choi EW, Seo JH, Nam YJ, Yoon KW, et al, *Immunoglobulin E-mediated*

- hypersensitivity reaction after intraperitoneal administration of vancomycin. Kidney Res Clin Pract*, 2015. 34: p. 57-9.
20. Waldman MA, B.D., Callen JP, *Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. Clin Exp Dermatol* 2004. 29: p. 633-6.
 21. Torres M.J. and Blanca M. (2010). The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*, 94(4), 805–820, xii.
 22. Doña I., Blanca-López N., Torres M.J., et al. (2012). Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 22(5), 363–371.
 23. Zambonino M.A., Corzo J.L., Muñoz C., et al. (2014). Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*, **25**(1), 80–87.
 24. Blumenthal K.G., Shenoy E.S., Huang M., et al. (2016). The Impact of Reporting a Prior Penicillin Allergy on the Treatment of Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Bacteremia. *PLoS One*, 11(7), e0159406.

Abstract

ALTERNATIVE ANTIBIOTICS FOR PATIENTS WITH A HISTORY OF ALLERGY: WHAT SHOULD WE DO?

Antibiotics are the most common cause of drug-induced allergy reactions, especially penicillins and cephalosporins. According to previous data, about one in 15 people have allergic reaction to antibiotics, ranging from mild reactions such as urticaria to severe life-threatening reactions such as severe cutaneous adverse reaction, organ involments and anaphylaxis. It is estimated that penicillins are responsible for 20% of drug-induced anaphylaxis in USA and 75% of anaphylaxis deaths. Anaphylaxis caused by penicillins is 10 times higher than that of cephalosporins. However, most of information about patients' antibiotic allergy history is unclear or unrecorded. Therefore, in clinical practice, medical staffs are facing many difficulties in determining the actual allergic risk and choosing safe antibiotics for patient with antibiotic allergy. On the other hand, about 90% of patients with antibiotic allergic history are overdiagnosed, especially beta-lactams group. Therefore, leading to an alternative indication with broad-spectrum, non-beta-lactam antibiotics, which increases the risk of side effects, antibiotic resistance and raises treatment costs. De-labelling of antibiotic allergy using reliable methods (such as using structural questions to obtain patients' history information, in vivo and in vitro diagnostic tests) offers benefits in safe and reasonable selection of antibiotics and limited antibiotic resistance has been noted in many recent studies. In this review, we will update on antibiotic allergy including: classification, mechanism, diagnosis, treatment and selection of safe antibiotics for patients based on stratification by risk groups.

Keywords: *Antibiotic allergy, beta-lactam, penicillins, cephalosporins, severe cutaneous adverse reactions, urticaria, angioedema, anaphylaxis, cross-reactivity skin test.*

TỔNG QUAN CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI DO NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA TIẾP CẬN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Hoàng Thị Phương

Trường Đại học Y Dược,
Đại học Quốc gia Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm

Hoàng Thị Phương

Đại học Quốc gia Hà Nội

Email: thyphuong1810@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/09/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 12/10/2022

TÓM TẮT

Bệnh phổi do vi khuẩn nontuberculous mycobacteria (NTM) là một bệnh tiến triển mạn tính do nhiều loài NTM khác nhau gây ra. Tỷ lệ phổ biến và gánh nặng của bệnh phổi do NTM (NTM-LD) đang gia tăng trên toàn thế giới. Bài tổng quan để cập nội dung về dịch tễ căn nguyên vi sinh gây nhiễm trùng do NTM và cập nhật các khuyến nghị Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS), Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS), Hiệp hội Vi sinh Lâm sàng và các bệnh Truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID) và Hiệp hội các bệnh Truyền nhiễm Mỹ (IDSA) (2020). Các khuyến nghị về quản lý đồng thuận cũng như tiếp cận về chẩn đoán và điều trị NTM là những nội dung hướng dẫn hữu ích để chẩn đoán và điều trị NTM trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Bệnh phổi do vi khuẩn NTM, chẩn đoán NTM, điều trị NTM

1. Đặt vấn đề

Khi bệnh lao suy giảm và các phương pháp vi sinh hiện đại được phát triển, tầm quan trọng của NTM đối với bệnh tật ở người ngày càng trở nên rõ ràng [3]. Mặc dù khó ước tính chính xác về tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành bệnh do vi khuẩn không phải lao (NTM), nhưng gánh nặng của bệnh nhiễm trùng do NTM, đặc biệt là bệnh phổi, đang gia tăng nhiều nơi trên thế giới. Bài tổng quan bao gồm nội dung về tổng quan bệnh phổi do NTM, cập nhật các khuyến nghị Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS), Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS), Hiệp hội Vi sinh Lâm sàng và các bệnh Truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID) và Hiệp hội các bệnh Truyền nhiễm Mỹ (IDSA) (2020) và các khuyến nghị về quản lý đồng thuận về chẩn đoán và điều trị NTM [1, 2, 3] là những hướng dẫn hữu ích để chẩn đoán và điều trị NTM trong thực hành lâm sàng.

2. Tổng quan bệnh phổi do NTM

2.1. Xu hướng gia tăng bệnh phổi do NTM (NTM-LD) trên thế giới [4]

Bệnh phổi do vi khuẩn NTM (NTM-PD) là một bệnh tiến triển mạn tính do nhiều loài NTM khác nhau gây ra. Mặc dù các ước tính chính xác về tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành bệnh do NTM hiện đang khó xác định chính xác. Tỷ lệ mắc và gánh nặng của bệnh phổi do NTM đang gia tăng trên toàn thế giới [4,5,6]. Một số lý do gia tăng tỷ lệ mắc bệnh NTM có thể là do nhận thức tốt hơn về bệnh phổi do NTM, các công cụ chẩn đoán tốt hơn và thay đổi thực hành mã hóa cho NTM-PD. Cũng có thể có sự gia tăng thực sự về tỷ lệ mắc NTM-PD do tiếp xúc với NTM rộng hơn hoặc các yếu tố nguy cơ như tăng tỷ lệ giãn phế quản và / hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

(COPD) hoặc sử dụng các chất ức chế miễn dịch, gồm cả đường hít thuốc corticosteroid [7]. Một đánh giá toàn diện về thông tin hiện có về tỷ lệ hiện mắc NTM-PD toàn cầu đã nhấn mạnh sự không đồng nhất của các chủng phân lập và gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới. Dữ liệu hiện có cho thấy NTM-PD đang gia tăng ở Bắc Mỹ, Châu Âu, Châu Á và Úc [8].

2.2. Tổng quan về căn nguyên vi sinh gây nhiễm trùng do NTM

2.2.1. Những loài NTM gây bệnh ở người

Trong số 200 loài và 13 dưới loài NTM đã biết, chỉ có khoảng 50 loài có liên quan bệnh ở người [11]. Cụ thể: *M. abscessus complex*, *M. elephantis*, *M. marinum*, *M. septicum*, *M. arupense*, *M. fortuitum*, *M. neourum*, *M. shottsii*, *M. aubaganense*, *M. genavense*, *M. neworleanense*, *M. simiae*, *M. avium*, *M. goodii*, *M. nonchromogenicum*, *M. smegmatis*, *M. boenickei*, *M. gordonae*, *M. palustre*, *M. szulgai*, *M. bohemicum*, *M. haemophilum*, *M. parascrofulaceum*, *M. thermoresistibile*, *M. brisbanense*, *M. heckeshornense*, *M. paratuberculosis*, *M. terrae*, *M. canariense*, *M. houstonense*, *M. parmense*, *M. triviale*, *M. celatum*, *M. immunogenum*, *M. phocaicum*, *M. ulcerans*, *M. chelonae*, *M. interjectum*, *M. porcinum*, *M. vaccae*, *M. conspicuum*, *M. intracellulare*, *M. pseudoshottsii*, *M. wolinskyi*, *M. diernhoferi*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*, *M. Xenopi*.

Những loài NTM gây bệnh ở người mới nổi [12]

Do sử dụng rộng rãi kỹ thuật giải trình tự gen sử dụng axit ribonucleic 16S ribosome (rRNA), rpoB, một số chủng mới đã được xác định. Cụ thể: *M. abscessus subsp. Abscessus*, *M. abscessus subsp. Bolletii*, *M. abscessus subsp. Massiliense*, *M. Alvei*, *M. Arosiense*, *M. Asiaticum*, *M. Aurum*, *M. Austroafricanum*, *M. Bacteremicum*, *M. Bohemicum*, *M. Branderi*, *M. Brisbane*, *M. Brumae*, *M. Canariasense*, *M. Celatum*, *M.*

Cosmeticum, *M. Doricum*, *M. Farcinogenes*, *M. Flavescens*, *M. fortuitum subsp. Acetamidolyticum*, *M. Frederiksbergense*, *M. Gastri*, *M. Goodi*, *M. Gordonae*, *M. Hassiacum*, *M. Heckeshormense*, *M. Hodleri*, *M. Holsaticum*, *M. Intermedium*, *M. Iranicum*, *M. Kyorinense*, *M. Llatzerense*, *M. Mantenii*, *M. Monacense*, *M. Nebraskense*, *M. Novocastrense*, *M. Palustre*, *M. Paraffinicum*, *M. Parakoreense*, *M. Phlei*, *M. Phocaicum*, *M. Porife*, *M. Rhodesiae*, *M. Riyadhense*, *M. Saskatchewanense*, *M. Setense*, *M. Sherrisii*, *M. Shimoidei*, *M. Shinjukuense*, *M. Tokaiense*.

2.2.2. Vai trò gây bệnh và ý nghĩa lâm sàng của NTM:

Dựa trên dữ liệu sẵn có cho thấy vai trò gây bệnh và ý nghĩa lâm sàng của NTM là khác nhau về loài và cả về mặt địa lý. *M. malmoense* là một mầm bệnh tương đối thường xuyên ở Bắc Âu nhưng hiếm khi như vậy ở Mỹ. *M. xenopi* là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh phổi do NTM ở một số vùng của Canada và Châu Âu [18]. Trong nhóm NTM phát triển chậm có *Mycobacterium avium complex* (MAC) phổ biến nhất gây bệnh phổi, tiếp theo là *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense* và *Mycobacterium xenopi*, tùy thuộc vào khu vực địa lý. Trong nhóm NTM phát triển nhanh (RGM) gây bệnh ở phổi thì chủ yếu do *M. abscessus* (80% trường hợp). Tại Northern Territory, tỉ lệ mắc bệnh phổi do NTM cao nhất trong tổng số các bệnh nhân mắc NTM (chiếm 74%). Tại Mỹ, David E. Griffith và cộng sự báo cáo 154 trường hợp bệnh phổi do RGM, phần lớn các chủng phân lập (82%) là *M. abscessus* [18]. Phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) là nguyên nhân chính gây ra bệnh phổi do NTM ở hầu hết trên thế giới [9]. MAC chiếm tỷ lệ NTM cao nhất ở Úc (71,1%) và thấp nhất ở Nam Mỹ (31,3%). MAC cũng được phân lập nhiều nhất ở Châu Á. Tuy nhiên loài ưu thế ở Châu Âu, Châu Á, Nam Mỹ và Bắc Mỹ là *M. avium*. Vi khuẩn *M. intracellulare* lại chiếm ưu thế ở Nam Phi và bang Queensland ở Úc. Tại

Mỹ NTM gây bệnh cho người phổ biến nhất là các loài phát triển chậm như *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii* và các loài phát triển nhanh trong nhóm *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus subsp. abscessus*, *subsp. massiliense*, và *subsp. bolletii*). Tại Hàn Quốc trước đây, *M. intracellulare* phổ biến hơn *M. avium*, hiện nay *M. avium* thường gặp hơn, gây bệnh NTM-PD phổ biến nhất (48-76%). *M. abscessus complex* (MABC) là căn nguyên phổ biến thứ hai (14-33%) của NTM-PD. Trong MABC, *M. abscessus* (44-53%) và *M. massiliense* (45-55%) được phân bố đồng đều, và *M. bolletii* là mầm bệnh tương đối hiếm gặp (1-2%). Tại Việt Nam, hiện chưa có số liệu tổng thể về dịch tễ NTM-PD. Kết quả phân lập NTM từ bệnh phẩm đờm tại khoa Vi sinh - Labo chuẩn quốc gia - Bệnh viện Phổi Trung ương từ năm 2010 đến 2014 gồm 192 chủng nuôi cấy dương tính với NTM. Bao gồm 12/29 loài NTM liên quan đến lâm sàng đã được phân lập, trong đó có 3 loài thường gặp (chiếm hơn 80 %) theo thứ tự là *M. abscessus*; *M. chelonae* và *M. intracellulare*. Một nghiên cứu của Hoàng Thị Phượng, Nguyễn Viết Nhung, Nguyễn Văn Hưng và cộng sự tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ năm 2011 đến năm 2017 cho thấy bệnh nhân mắc bệnh phổi do *M. abscessus* chiếm tỉ lệ cao nhất (44,4%). Tiếp theo đây lần lượt là *M. intracellulare*; *M. fortuitum*, *M. chelonae* tỉ lệ lần lượt 19,4%; 13,9% và 8,3% [10].

2.2.3. Vai trò nhạy cảm thuốc của NTM với kết quả điều trị [1,18]

Tính nhạy cảm thuốc kháng sinh của NTM có liên quan đến kết quả điều trị. Thử nghiệm nhạy cảm thuốc được thực hiện với chủng phân lập có ý nghĩa lâm sàng và với các thuốc được sử dụng trong phác đồ điều trị, mối tương quan rõ giữa in vitro và in vivo, ngày càng trở nên rõ ràng đối với NTM, đặc biệt là đối với macrolid và amikacin.

Vai trò của hoạt động gen erm là rất quan

trọng trong việc xác định nhạy cảm thuốc đối với một số chủng NTM [11, 20]. Gen erm là gen kháng macrolid cảm ứng được tạo ra trong quá trình tiếp xúc với kháng sinh. Gen erm tạo ra khả năng kháng macrolide thông qua quá trình methyl hóa RNA ribosome 23S. Nhiều nghiên cứu cho thấy tầm quan trọng của gen erm liên quan đến kháng macrolide và kết quả điều trị. *M. abscessus subsp. massiliense* có gen erm không hoạt động, nhạy cảm với clarithromycin cao hơn *M. abscessus subsp. abscessus* và *M. abscessus subsp. bolletii*. Bệnh nhân mắc bệnh phổi do *M. abscessus subsp. massiliense* âm hóa tốt hơn so với những bệnh nhân mắc bệnh phổi do *M. abscessus subsp. abscessus* (85% so với 25%, $P < 0,001$), có thể do sự hiện diện của gen erm (41) không chức năng trong gen cũ (gen bị mất đoạn lớn) và khả năng kháng macrolide cảm ứng do gen erm (41) chức năng [21,22,23].

3. Cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi do NTM của ATS/ERS/ESCMID /IDSA (2020) và tiếp cận thực hành lâm sàng

3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi do NTM của ATS/ERS/ESCMID /IDSA (2020)

Hướng dẫn năm 2007 bao gồm các tiêu chí lâm sàng, Xquang và vi sinh để chẩn đoán NTM-PD. Hướng dẫn hiện hành Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS), Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS), Hiệp hội Vi sinh Lâm sàng và các bệnh Truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID) và Hiệp hội các bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) (2020) [1] cũng khuyến nghị sử dụng các tiêu chí này để phân loại bệnh nhân là NTM-PD. Các tiêu chuẩn chẩn đoán NTM-PD bao gồm:

(1) Tiêu chí lâm sàng và điện quang (tất cả đều bắt buộc)

(i). Các triệu chứng toàn thân hoặc phổi (triệu chứng tại phổi: ho, khó thở, tiết đờm, ho ra máu, đau ngực, triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, sốt, đổ mồ hôi ban đêm và sụt cân). VÀ

(ii). Các hình ảnh tổn thương trên điện quang, có thể bao gồm: mờ dạng nốt hoặc hang trên phim chụp X quang phổi hoặc giãn phế quản với nhiều nốt nhỏ trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực độ phân giải cao. VÀ

(iii). Loại trừ thích hợp các chẩn đoán khác

(2) Tiêu chí vi sinh (bắt buộc ít nhất một tiêu chí) *

(i). Kết quả nuôi cấy dương tính từ ít nhất hai mẫu đờm có đờm riêng biệt. Nếu kết quả không có khả năng chẩn đoán, xem xét làm lại xét nghiệm đờm soi kính và nuôi cấy. HOẶC

(ii). Kết quả nuôi cấy dương tính từ ít nhất một lần dịch rửa phế quản hoặc dịch rửa phế quản phế nang. HOẶC

(iii). Sinh thiết xuyên phế quản hoặc phổi khác với các đặc điểm mô bệnh học của vi khuẩn (viêm u hạt hoặc AFB) và nuôi cấy dương tính với NTM; hoặc sinh thiết cho thấy các đặc điểm mô bệnh học của mycobacteria (viêm u hạt hoặc AFB) và một hoặc nhiều mẫu đờm hoặc dịch rửa phế quản có kết quả nuôi cấy dương tính với NTM.

Cần nhắc

Cần có sự tham vấn của chuyên gia (hội chẩn) khi kết quả phân lập NTM không thường xuyên gặp hoặc thường là nhiễm từ môi trường.

Những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh phổi NTM nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán cần được theo dõi cho đến khi chẩn đoán được chắc chắn hoặc loại trừ.

Việc đưa ra chẩn đoán bệnh phổi NTM không đòi hỏi phải có cơ sở trị liệu, đây là một quyết định dựa trên những rủi ro tiềm ẩn và lợi ích của liệu pháp đối với từng bệnh nhân.

* Khi thu được 2 mẫu cấy dương tính, có kết quả định danh loài bằng xét nghiệm sinh học phân tử (LPA...) các chủng phân lập được phải là

cùng một loài NTM (hoặc phân loài trong trường hợp *M. abscessus*) để đáp ứng các tiêu chí bệnh.

3.2. Tiếp cận thực hành lâm sàng chẩn đoán bệnh phổi do NTM theo tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi do NTM của ATS/ERS/ESCMID /IDSA (2020)

Chẩn đoán NTM-PD phức tạp hơn so với bệnh lao phổi. Sự phức tạp của chẩn đoán là do tính chất đơn giản của bệnh, các triệu chứng không đặc hiệu và chủ yếu là việc xác định NTM đơn lẻ trên bệnh phẩm hô hấp là không đủ để chẩn đoán. Tuy nhiên, hướng dẫn năm 2020 của ATS/ERS/ESCMID /IDSA đề cập chi tiết và rõ ràng hơn về các tiêu chí trong tiếp cận thực hành chẩn đoán NTM-PD, đặc biệt là tiêu chí chẩn đoán hình ảnh và tiêu chí vi sinh [2, 3]

3.2.1. Về tiêu chí lâm sàng: Các triệu chứng của NTM-PD rất đa dạng và không đặc hiệu. Hầu hết các bệnh nhân bị ho mạn tính hoặc tái phát. Một số bệnh nhân sẽ xuất hiện thêm các triệu chứng về phổi: khó thở tiến triển, tiết đờm, ho ra máu và đau ngực và triệu chứng toàn thân (mệt mỏi, sốt, đổ mồ hôi ban đêm và sụt cân). Một thách thức lớn là việc phân biệt các triệu chứng do NTM-PD tiềm tàng với những bệnh phổi cấu trúc, đặc biệt là giãn phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD).

3.2.2. Về tiêu chí chẩn đoán hình ảnh: Các tổn thương Xquang của NTM-PD là thay đổi, một phần tùy thuộc vào loài. Các phát hiện phù hợp với NTM-PD trên X quang phổi hoặc chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) có tổn thương thâm nhiễm (thường là nốt hoặc dạng lưới), hang, giãn phế quản đa ổ và / hoặc nhiều nốt nhỏ. Hình ảnh điện quang của bệnh thường có thể được chia thành chủ yếu là thể tổn thương hang so với thể nốt / giãn phế quản. Tổn thương hang ở vùng phổi trên, tương tự như bệnh lao phổi, gặp ở khoảng 90 % bệnh nhân nhiễm *Mycobacterium kansasii* và khoảng 50% bệnh nhân nhiễm *Mycobacterium avium*

complex (MAC). Tổn thương hang của NTM-PD xu hướng có thành mỏng hơn và ít có nốt mờ nhu mô xung quanh hơn so với tổn thương hang do *Mycobacterium tuberculosis* gây ra [13,14].

Ít nhất 50% bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC có các bất thường trên Xquang đặc trưng bởi các nốt liên quan đến giãn phế quản hoặc nốt / giãn phế quản. Các nốt và giãn phế quản thường xuất hiện trong cùng một thùy và xảy ra thường xuyên nhất ở thùy giữa bên phải và thùy lingual bên trái [15]. Một nghiên cứu đã đánh giá 100 bệnh nhân bị giãn phế quản, 24 người trong số họ cũng có nhiều nốt phổi [16]. Trong số những bệnh nhân được cấy đờm, cấy vi khuẩn MAC dương tính có nhiều khả năng xảy ra hơn ở những người có nốt phổi so với những người không có nốt phổi (53 so với 4%) [16]. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có độ phân giải cao (HRCT) đặc biệt hữu ích để chẩn đoán bệnh phổi do MAC vì giãn phế quản và các nốt nhỏ có thể không dễ nhận thấy trên phim Xquang ngực đơn thuần [17]. Hình ảnh Xquang dạng nốt / giãn phế quản cũng có thể được nhìn thấy với các mầm bệnh NTM khác, bao gồm *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium simiae* và *M. kansasii*. Ngoài ra có thể gặp các tổn thương nốt đơn độc. Tràn dịch màng phổi không phổ biến, thường thấy dày dính màng phổi phản ứng.

3.2.3. Về tiêu chí vi sinh [3]: Do chẩn đoán hình ảnh điện quang của phổi thiếu độ đặc hiệu, việc chẩn đoán NTM-PD cần xác nhận bằng chứng vi sinh và đòi hỏi phải tiếp cận với phòng xét nghiệm vi sinh tin cậy với khả năng thực hiện xác định chính xác các loài NTM và thử nghiệm tính nhạy cảm với thuốc in vitro thích hợp. Xét nghiệm đờm để đánh giá hiện diện có thể có của nhiễm trùng NTM ở một bệnh nhân bị thâm nhiễm phổi mạn tính có hoặc không có hang và tồn tại một trong các triệu chứng nói trên. Đánh giá chẩn đoán phải bao gồm soi kính và nuôi cấy ít nhất ba mẫu đờm riêng biệt được lấy vào buổi

sáng. Đối với bệnh nhân gặp khó khăn trong việc lấy bệnh phẩm đờm, việc lấy đờm kích thích bằng nước muối ưu trương thường có hiệu quả. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh lao hoặc có hình ảnh chụp Xquang phù hợp với bệnh lao phổi, xét nghiệm khuếch đại axit nucleic (NAAT) để tìm bệnh lao cũng nên được thực hiện sớm để tránh bỏ sót bệnh lao đang hoạt động với các phát hiện tổn thương phổi trên điện quang không điển hình. Nếu căn nguyên của các triệu chứng của bệnh nhân vẫn chưa chắc chắn và tổn thương thâm nhiễm vẫn còn, nên tiến hành nội soi phế quản với rửa phế quản phế nang (BAL) và hoặc sinh thiết xuyên phế quản. Tuy nhiên, đối với hầu hết bệnh nhân lấy đờm tác động đều cung cấp đầy đủ các mẫu xét nghiệm AFB [3].

Cấy đờm dương tính với NTM phải được giải thích một cách thận trọng vì những vi khuẩn này có độc lực thay đổi và có thể được phân lập từ đường hô hấp mà không gây nhiễm trùng tiến triển (nhiễm trùng thoáng qua). Ngoài ra, NTM phổ biến trong môi trường tự nhiên và có thể làm các mẫu bệnh phẩm xét nghiệm bị nhiễm. Đặc biệt là nước máy có thể chứa NTM và gây các mẫu bệnh phẩm xét nghiệm bị nhiễm.

Việc phân biệt giữa nhiễm trùng thoáng qua hoặc bệnh phẩm bị nhiễm hay nhiễm trùng thực sự đôi khi rất khó khăn. Để phân biệt nhiễm trùng thoáng qua, bị nhiễm từ môi trường hoặc nhiễm trùng với nhiễm trùng thực sự), Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS), Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS), Hiệp hội Vi sinh Lâm sàng và Bệnh Truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID), và Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) cùng xác nhận các tiêu chí cụ thể để chẩn đoán NTM-PD [1]. Ở những bệnh nhân có triệu chứng với bằng chứng về bệnh phổi bằng hình ảnh điện quang và đã loại trừ các quá trình khác như bệnh nấm, bệnh ác tính và bệnh lao, các tiêu chuẩn chẩn đoán vi sinh để hỗ trợ chẩn đoán xác định bao gồm ít nhất một trong 5 tiêu chí sau [3]:

i) Các mẫu cấy dương tính từ cùng một loài NTM là kết quả từ ít nhất hai mẫu đờm có đờm riêng biệt (bất kể kết quả soi kính AFB) HOẶC

ii) Kết quả nuôi cấy dương tính từ ít nhất một lần rửa phế quản hoặc rửa phế quản phế nang (bất kể kết quả soi kính AFB) HOẶC

iii) Sinh thiết xuyên phế quản hoặc phổi với các đặc điểm mô bệnh học của vi khuẩn (viêm u hạt hoặc AFB) và nuôi cấy dương tính với NTM HOẶC

iiii) Sinh thiết cho thấy các đặc điểm mô bệnh học của vi khuẩn (viêm u hạt hoặc AFB) và một hoặc nhiều dịch rửa phế quản hoặc đờm có kết quả nuôi cấy dương tính với NTM HOẶC

iiiii) Cấy dịch vô trùng dương tính từ dịch màng phổi hoặc bất kỳ vị trí nào khác ngoài phổi.

3.3. Những điểm ghi nhớ trong thực hành lâm sàng chẩn đoán bệnh phổi do NTM

3.3.1. Lấy bệnh phẩm trong chẩn đoán bệnh phổi do NTM

Khi lấy mẫu đờm, bệnh nhân không nên súc miệng bằng máy hoặc nước chưa qua xử lý. Cần thu thập đờm tự khạc hoặc lấy đờm tác động (khí dung siêu âm) nếu bệnh nhân không khạc được đờm. Mẫu đờm được thu nhận vào mỗi ngày khác nhau (ngừng macrolides, cotrimoxazole, aminoglycoside, fluoroquinolones, tetracyclines)/có thể sử dụng xét nghiệm sinh học phân tử.

Khoảng thời gian tối ưu giữa các lần lấy mẫu đờm là không xác định. Tuy nhiên, lấy mẫu bệnh phẩm ít nhất một tuần có thể là khung thời gian hợp lý để xem xét là khoảng thời gian giữa các lần lấy mẫu đờm.

Chỉ định lấy đờm tác động ở bệnh nhân nghi ngờ NTM-PD: (i) Bệnh nhân nghi ngờ nghi ngờ bệnh phổi do NTM không có khả năng khạc đờm tự nhiên có thể lấy đờm tác động thay vì

lấy dịch rửa phế quản. (ii) Cân nhắc trường hợp bệnh nhân không phù hợp với chỉ định nội soi phế quản để lấy dịch rửa phế quản (bệnh nhân có chống chỉ định với kỹ thuật nội soi phế quản).

Nội soi phế quản được chỉ định trong chẩn đoán NTM-PD: (i) Người bệnh có kết quả đờm nuôi cấy 1 mẫu (+) khi đã nuôi cấy 3 mẫu đờm kèm tổn thương trên HRCT, lâm sàng và nguy cơ cao. (ii) Nuôi cấy 3 mẫu đờm âm tính kèm tổn thương trên HRCT, lâm sàng và nguy cơ cao. Không nên thực hiện thường quy sinh thiết xuyên thành ở bệnh nhân nghi ngờ mắc NTM-PD. Trường hợp khi có một mẫu nội soi phế quản bất ngờ dương tính NTM khi nuôi cấy, thì sau đó cần lấy ba mẫu đờm để đánh giá thêm. Nội soi phế quản thường không cần thiết trong bệnh xơ nang (do tải lượng vi khuẩn cao thường tạo điều kiện thuận lợi cho việc chẩn đoán vi sinh thông qua các mẫu đờm soi kính trực tiếp). Tuy nhiên, nếu chẩn đoán phân biệt đang được xem xét (nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc nấm).

Sinh thiết phổi thường không cần thiết để chẩn đoán NTM-PD, do những rủi ro của sinh thiết đối với chẩn đoán. Không nên thực hiện thường quy sinh thiết xuyên thành ở bệnh nhân nghi ngờ mắc NTM-PD. Hai tình huống có thể được chỉ định sinh thiết phổi: (i) khi không thể loại trừ một bệnh thay thế (thường là bệnh ác tính) và (ii) khi các chỉ số nghi ngờ bệnh phổi do NTM rất cao, nhưng kết quả nuôi cấy đờm và / hoặc dịch rửa phế quản lại âm tính. Khi sinh thiết phổi được tiến hành, những phát hiện về đặc điểm mô bệnh học của nhiễm khuẩn (viêm u hạt và / hoặc AFB dương tính) với NTM đã phân lập trên nuôi cấy từ mẫu sinh thiết hoặc từ một lần cấy đờm riêng lẻ hoặc dịch rửa phế quản đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán.

Chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao (HRCT) được chỉ định trong trường hợp: (i) người bệnh có kết quả đờm nuôi cấy 3 mẫu âm

tính. (ii) Người bệnh có kết quả đờm nuôi cấy 1 mẫu dương tính khi đã nuôi cấy 3 mẫu đờm. (iii) Người bệnh có kết quả đờm 2 mẫu nuôi cấy dương tính và có kết quả LPA định danh cùng loài. (iiii) Người bệnh có kết quả đờm từ >1 mẫu dương tính và có kết quả LPA định danh ở nhóm có kết quả đờm AFB dương tính /Xpert MTB/Rif âm tính.

3.3.2. Đánh giá kết quả vi sinh trong chẩn đoán bệnh phổi do NTM

Bằng chứng vi sinh tốt nhất để chẩn đoán NTM-PD, kết quả nuôi cấy dương tính ít nhất 2 trong 3 mẫu đờm. Bệnh nhân nghi ngờ cao mắc NTM-PD dựa trên đặc điểm lâm sàng, Xquang, nhưng không có đờm thì kết quả nuôi cấy dịch rửa phế quản hoặc dịch rửa phế quản phế nang có thể cân nhắc là bằng chứng đầy đủ. Khi thu được 2 mẫu cấy dương tính, các chủng phân lập phải là cùng một loài NTM (hoặc phân loài *M. abscessus*). Trường hợp kết quả có một mẫu nuôi cấy đờm dương tính với NTM: Nói chung một mẫu nuôi cấy dương tính với NTM là không đặc hiệu, có thể do nhiễm, sự hiện diện thoáng qua của NTM trong đường thở sau khi tiếp xúc với môi trường, hoặc bệnh NTM phổi thực sự. Chỉ một số ít bệnh nhân có một mẫu nuôi cấy đờm dương tính với NTM, cuối cùng được chẩn đoán là mắc bệnh phổi do NTM.

Hầu hết các tiêu chí của chẩn đoán NTM-PD, cách tiếp cận cần phải cá thể hóa, cần xem xét các NTM cụ thể được nuôi cấy, chất lượng mẫu đờm. Trong hầu hết các trường hợp, quá trình tiến triển chậm của NTM-PD cho phép có đủ thời gian để thiết lập chẩn đoán vi sinh với các mẫu bệnh phẩm khác nhau một cách cẩn thận và theo dõi bệnh nhân theo thời gian.

Trường hợp nghi ngờ mắc NTM-PD nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán: nên được theo dõi cho đến khi chẩn đoán được xác định chắc chắn hoặc loại trừ.

4. Cập nhật phác đồ điều trị bệnh phổi do một số NTM thường gặp của ATS/ERS/ESCMID /IDSA (2020) và tiếp cận thực hành lâm sàng [1]

4.1. Phác đồ điều trị bệnh phổi do MAC [1]

ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) khuyến cáo phác đồ 3 thuốc dựa trên thuốc nền tảng là macrolide cho những bệnh nhân bị bệnh phổi MAC nhạy cảm với macrolide. Đối với bệnh nhân bị tổn thương hang hoặc giãn phế quản nặng / hoặc bệnh phổi MAC kháng macrolide, sử dụng amikacin hoặc streptomycin tiêm trong điều trị giai đoạn đầu của phác đồ. Thuốc tiêm thường được sử dụng trong ít nhất 2-3 tháng. Phác đồ 3 lần mỗi tuần ở bệnh nhân tổn thương nốt / giãn phế quản nhưng chế độ điều trị dựa trên macrolide hàng ngày ở những người mắc tổn thương hang. Điều trị ít nhất 12 tháng sau khi chuyển đổi nuôi cấy đờm âm tính. Nếu điều trị đờm không chuyển sang âm tính sau 6 tháng điều trị theo hướng dẫn điều trị, nên sử dụng amikacin dạng hít (ALIS) như một phần của quá trình tiếp tục phác đồ điều trị. Bệnh phổi MAC kháng macrolide, cần tư vấn hội chẩn của chuyên gia.

Phác đồ điều trị bệnh phổi do MAC có tổn thương nốt -giãn phế quản

Phác đồ điều trị 3 lần mỗi tuần gồm 3 thuốc. Các thuốc được ưu tiên* sử dụng bao gồm:

Azithromycin (clarithromycin), Rifampicin (rifabutin), Ethambutol.

Phác đồ điều trị bệnh phổi do MAC có tổn thương hang

Phác đồ điều trị hàng ngày gồm ≥ 3 thuốc, (3 lần mỗi tuần có thể được sử dụng với aminoglycosid). Các thuốc được ưu tiên* sử dụng bao gồm: Azithromycin (clarithromycin), Rifampicin (rifabutin), Ethambutol, Amikacin IV (streptomycin) **

Phác đồ điều trị bệnh phổi do MAC bệnh khó trị***

Phác đồ điều trị hàng ngày gồm ≥ 4 thuốc, (3 lần mỗi tuần có thể được sử dụng với aminoglycosid). Các thuốc được ưu tiên* sử dụng bao gồm: Azithromycin (clarithromycin), Rifampicin (rifabutin), Ethambutol, Amikacin liposome dạng hỗn dịch hít hoặc amikacin IV (streptomycin)**

*Thuốc thay thế cho những bệnh nhân không dung nạp hoặc có chủng phân lập kháng với thuốc đầu tay bao gồm clofazimine, moxifloxacin và linezolid. Một số chuyên gia quan tâm xem xét sử dụng bedaquiline hoặc tedizolid.

** Xem xét bệnh tổn thương hang, nốt tổn thương rộng/giãn phế quản hoặc MAC kháng macrolide. Amikacin hoặc streptomycin có thể được tiêm 3 lần một tuần.

*** Bệnh khó trị được định nghĩa là kết quả cấy đờm còn dương tính sau 6 tháng điều trị theo hướng dẫn. Amikacin liposome dạng hỗn dịch hít (ALIS) đã được chứng minh là cải thiện sự chuyển đổi âm tính nuôi cấy khi được thêm vào liệu pháp điều trị theo hướng dẫn ở bệnh nhân khó điều trị với bệnh phổi MAC.

Những điểm ghi nhớ trong thực hành lâm sàng

Lựa chọn azithromycin/clarithromycin: trong phác đồ điều trị bệnh nhân mắc bệnh phổi MAC nhạy cảm với macrolide mới được chẩn đoán, nên sử dụng phác đồ chứa azithromycin vì khả năng dung nạp tốt hơn, ít tương tác thuốc hơn, gánh nặng thuốc viên thấp hơn, dùng một lần mỗi ngày và hiệu quả tương đương. Tuy nhiên, khi azithromycin không có sẵn hoặc không được dung nạp, clarithromycin là một lựa chọn thay thế có thể chấp nhận được.

Liều dùng hàng ngày: được khuyến cáo cho những bệnh nhân bị bệnh xơ hang hoặc bệnh giãn phế quản dạng nốt nặng.

Điều trị ngắt quãng: liều dùng ba lần mỗi tuần chỉ định bệnh giãn phế quản nốt chưa từng điều trị.

Dùng ngắt quãng cho phép dùng azithromycin 500–600 mg mỗi ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) cao hơn so với liều hàng ngày. Mặc dù hiệu quả của Cmax cao hơn là không rõ ràng, nhưng có khả năng cải thiện kết quả vi sinh.

Trong trường hợp cấy đờm vẫn tồn tại vi khuẩn mặc dù điều trị ngắt quãng 12 tháng, việc chuyển sang điều trị hàng ngày có thể đạt được thành công trong 30% trường hợp.

Sử dụng Aminoglycoside trong phác đồ

Nhiều nghiên cứu xác định hiệu quả của liệu pháp ba loại thuốc đối với bệnh phổi MAC bao gồm giai đoạn đầu điều trị bằng aminoglycoside tĩnh mạch.

Để giảm thiểu những gánh nặng thực tế và nguy cơ nhiễm độc, liệu pháp aminoglycoside được dành riêng cho những bệnh nhân mắc bệnh nặng, đa thùy hoặc bệnh xơ nang. Amikacin tiêm tĩnh mạch, dùng ba lần mỗi tuần trong 2-3 tháng đầu điều trị. Liều khởi đầu thông thường là 15-25 mg/kg, và các liều tiếp theo được điều chỉnh tùy theo việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh. Giám sát độc tính nên bao gồm đo thính lực và creatinin huyết thanh.

Điều trị bệnh nhiễm trùng do MAC kháng macrolide

Tốt nhất, nên xây dựng phác đồ dùng nhiều thuốc có tham chiếu việc kiểm tra tính nhạy cảm của thuốc và tham khảo ý kiến hội chẩn chuyên gia.

4.2. Điều trị bệnh phổi do M. kansasii [1]

M. kansasii là một trong những NTM đầu tiên được công nhận là gây bệnh phổi. Ban đầu, phác đồ giống như điều trị lao bao gồm isoniazid đã được sử dụng, nhưng việc điều trị không đạt

được thành công cho đến khi rifampicin ra đời và được đưa vào phác đồ điều trị đã được kết quả đáng kể, do đó phác đồ dựa trên rifampicin được khuyến nghị.

Mặc dù chưa xác định được một phác đồ ưu tiên duy nhất, nhưng các trường hợp điều trị bệnh phổi do *M. kansasii* rất thành công đã được báo cáo với một số phác đồ nhiều thuốc. Rifampin, isoniazid, ethambutol, streptomycin, amikacin, clarithromycin, azithromycin và sulfamethoxazole đều được lựa chọn là thành phần của phác đồ thành công. Dữ liệu in vitro cho thấy moxifloxacin và linezolid có hoạt tính chống lại *M. kansasii*, ý kiến chuyên gia cho rằng những kháng sinh này có thể là thành phần hữu ích của phác đồ điều trị.

Phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. kansasii* nhạy cảm với rifampicin

ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) khuyến cáo phác đồ bao gồm rifampicin, ethambutol, và isoniazid hoặc macrolide cho bệnh nhân mắc bệnh phổi do *M. kansasii* nhạy cảm với rifampicin. Cả amikacin đường tiêm hoặc streptomycin đều không được khuyến cáo sử dụng thường quy cho những bệnh nhân này. ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) khuyến cáo bệnh nhân mắc bệnh phổi *M. kansasii* dạng nốt / giãn phế quản được điều trị hàng ngày hoặc 3 lần hàng tuần bao gồm macrolide, rifampicin và ethambutol. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân mắc bệnh tổn thương hang, phác đồ nên được thực hiện hàng ngày. Ngoài ra, khi bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ bao gồm isoniazid, rifampicin, và ethambutol, được đề nghị điều trị hàng ngày, và đều được điều trị ít nhất 12 tháng.

Các phác đồ ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) khuyến cáo lựa chọn

(1) Phác đồ 3 thuốc dùng hàng ngày: Azithromycin (clarithromycin), Rifampicin (rifabutin), Ethambutol

(2) Phác đồ 3 thuốc dùng 3 lần mỗi tuần: Azithromycin (clarithromycin), Rifampicin (rifabutin), Ethambutol

(3) Phác đồ 3 thuốc dùng hàng ngày: Isoniazid, Rifampicin (rifabutin), Ethambutol

Phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. kansasii* kháng rifampicin

Bệnh phổi *M. kansasii* kháng rifampin, thường do điều trị trước, cần được xem xét đặc biệt. Phác đồ ba thuốc, dựa trên thử nghiệm tính nhạy cảm của thuốc (DST) và có thể cân nhắc sử dụng amikacin hoặc streptomycin dạng tiêm vào phác đồ. Thời gian điều trị phải là 12 tháng sau nuôi cấy đờm âm tính. Hướng dẫn ATS năm 2007 đề xuất phác đồ ba thuốc, dựa trên DST, kết hợp macrolide (clarithromycin hoặc azithromycin), moxifloxacin, ethambutol, sulfamethoxazole, hoặc streptomycin, có khả năng là một phác đồ hiệu quả đối với bệnh *M. kansasii* kháng rifampin. Tuy nhiên, khuyến cáo của ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) đối với những bệnh nhân bệnh phổi do *M. kansasii* kháng rifampicin hoặc không dung nạp với một trong những loại thuốc kháng sinh trong phác đồ đầu tiên, được đề nghị sử dụng fluoroquinolon (moxifloxacin) như một phần của phác đồ bậc hai.

Những điểm ghi nhớ trong thực hành lâm sàng

- Việc lựa chọn sử dụng isoniazid hay macrolid trong phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. kansasii* nhạy cảm với rifampicin: Không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào so sánh trực tiếp phác đồ chứa isoniazid với phác đồ chứa macrolid, nhưng có một loạt trường hợp báo cáo kết quả điều trị của những phác đồ này để điều trị bệnh phổi *M. kansasii*. Isoniazid được sử dụng rộng rãi hiện nay để điều trị bệnh phổi *M. kansasii*, và đã có kết quả tốt khi sử dụng phác đồ điều trị bao gồm rifampicin, ethambutol

và isoniazid bất kể kết quả của MIC đối với isoniazid và ethambutol. Dựa trên hoạt tính in vitro của macrolid chống lại *M. kansasii*, và hai nghiên cứu chứng minh kết quả điều trị tốt khi clarithromycin được thay thế cho isoniazid. Vì vậy có thể sử dụng isoniazid hoặc macrolid kết hợp với rifampin và ethambutol. Tuy nhiên, việc lựa chọn sử dụng isoniazid hay macrolid trong phác đồ cần xem xét đến về tính khả thi, chi phí, khả năng chấp nhận của người bệnh.

- Chỉ sử dụng amikacin hoặc streptomycin đường tiêm trong phác đồ điều trị khi bệnh nhân không thể sử dụng phác đồ có rifampicin hoặc bệnh nặng. Trong thực tế các phác đồ gồm ba thuốc uống, rifampicin và ethambutol, và isoniazid hoặc macrolide, đạt được chuyển đổi âm hóa nuôi cấy với tỷ lệ cao và điều trị thành công trong điều trị bệnh phổi *M. kansasii*. Bên cạnh đó là nguy cơ tiềm ẩn tác dụng ngoại ý liên quan đến amikacin hoặc streptomycin.

- Thời gian điều trị ở bệnh nhân mắc bệnh phổi *M. kansasii* nhạy cảm với rifampicin có thể được điều trị trong một thời gian cố định là 12 tháng thay vì 12 tháng sau khi chuyển đổi nuôi cấy được khuyến cáo theo hướng dẫn điều trị ATS năm 2007. Trên cơ sở dữ liệu một số nghiên cứu cho thấy thời gian cố định 12 tháng có thể đủ để chữa khỏi hầu hết các bệnh nhân. Các phác đồ điều trị dựa trên rifampicin hiện tại có tỷ lệ thành công cao nếu được sử dụng trong ít nhất 12 tháng, phần lớn chuyển đổi đờm âm tính ở thời điểm sau bốn tháng điều trị. Nếu thời điểm đó kết quả nuôi cấy không chuyển âm tính nên hội chẩn chuyên gia.

- Trong phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. kansasii* kháng Rifampicin, có thể cân nhắc sử dụng streptomycin hoặc amikacin dạng tiêm kết hợp 3 loại thuốc dựa trên thử nghiệm tính nhạy cảm của thuốc. Thời gian điều trị phải là 12 tháng sau nuôi cấy đờm âm tính.

4.3. Điều trị bệnh phổi do *M. xenopi* [1]

Các thuốc điều trị bệnh phổi do *M. xenopi* bao gồm clarithromycin / azithromycin, ethambutol, rifampin, rifabutin, fluoroquinolones, isoniazid và streptomycin / amikacin.

Các khuyến nghị về điều trị bệnh phổi do *M. xenopi* theo Hướng dẫn ATS / IDSA năm 2007 thể hiện không chắc chắn về phác đồ tối ưu cho bệnh phổi do *M. xenopi* nhưng đề xuất isoniazid, rifamycin, ethambutol, và clarithromycin ± một liệu trình ban đầu của streptomycin và fluoroquinolone (tốt nhất là moxifloxacin) có thể được thay thế cho một trong các loại thuốc chống lao.

Dựa trên dữ liệu có sẵn, ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) khuyến cáo phác đồ có ít nhất ba loại thuốc, bao gồm rifampin (hoặc rifabutin), cộng với ethambutol và macrolide (clarithromycin được nghiên cứu nhiều nhất) hoặc fluoroquinolone (tốt nhất là moxifloxacin) điều trị hàng ngày cho bệnh phổi do *M. xenopi*. Điều trị tiếp tục 12 tháng sau khi nuôi cấy chuyển đổi âm tính. Ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi do *M. xenopi* giãn phế quản nặng / tiến triển / nặng, nên bổ sung amikacin đường tiêm vào phác đồ điều trị.

Cụ thể phác đồ điều trị hàng ngày cho bệnh phổi do *M. xenopi* bao gồm ít nhất ba loại thuốc theo khuyến cáo ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020):

Phác đồ ≥3 thuốc dùng hàng ngày, bao gồm: Azithromycin (clarithromycin) và/ hoặc moxifloxacin*, Ethambutol , Rifampicin (rifabutin), Amikacin**

* Việc tiếp cận với moxifloxacin là không sẵn có thì các fluoroquinolone khác phải được xem xét khi lựa chọn phác đồ.

** Xem xét tổn thương hang, nốt tổn thương rộng / giãn phế quản rộng hoặc kháng macrolide. Amikacin có thể tiêm 3 lần một tuần, tối đa 3 tháng.

Những điểm ghi nhớ trong thực hành lâm sàng

-Nên sử dụng phác đồ ít nhất ba thuốc để điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh phổi *M. xenopi*. Dựa trên cơ sở bệnh phổi do *M. xenopi* khó điều trị và có liên quan đến tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn các loài NTM khác, có thể tiếp cận phác đồ gồm bốn loại thuốc (rifampin, ethambutol, macrolide, moxifloxacin). Tuy nhiên, cần nhắc nhở cẩn thận về gánh nặng chi trả của người bệnh và gia tăng độc tính tiềm ẩn nghiêm trọng.

- Ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi *M. xenopi* giãn phế quản nặng / tiến triển / nặng, việc bổ sung amikacin hoặc streptomycin đường tiêm vào phác đồ điều trị cần xem xét về khả năng sẵn có của thuốc và tính khả thi của liệu pháp tiêm, cũng như chi phí và độc tính tiềm ẩn của thuốc. Cần nhắc nhở tham khảo ý kiến hội chẩn chuyên gia.

-Phác đồ điều trị các thuốc uống được sử dụng hàng ngày, các thuốc tiêm thường được sử dụng không liên tục.

4.4. Phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. abscessus* [1]

Sự khác biệt về tiên lượng giữa *M. abscessus* có gen erm hoạt động so với gen erm không hoạt động là rất quan trọng. Phân loài *M. abscessus* có liên quan tới sự khác biệt về mặt vi sinh và lâm sàng sau khi điều trị, bệnh nhân mắc *M. massiliense* có xu hướng đáp ứng điều trị tốt hơn so với các *M. abscessus* khác.

Hiện nay việc điều trị bệnh phổi do *M. abscessus* chưa có phác đồ tối ưu và thời gian điều trị tối ưu là chưa biết.

Bệnh phổi do *M. abscessus* gồm các chủng không cảm ứng (điển hình là chủng *M. massiliense*) hoặc không có kháng macrolide đột biến nên được điều trị bằng phác đồ đa thuốc chứa macrolide bao gồm ít nhất 3 loại thuốc

hoạt tính (hướng dẫn bởi kết quả kháng sinh đồ) trong giai đoạn điều trị ban đầu (giai đoạn này bao gồm các thuốc tiêm tĩnh mạch). Ở những bệnh nhân bị bệnh phổi do *M. abscessus* do các chủng cảm ứng gây ra (điển hình là *M. abscessus* hoặc *M. boletii*) hoặc kháng macrolide đột biến. ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020) đưa ra phác đồ bao gồm ít nhất 4 loại thuốc có hoạt tính, khi có hiệu quả. Nếu macrolide được sử dụng trong phác đồ là do các đặc tính điều hòa miễn dịch của nó, mặc dù macrolide không được tính là một loại thuốc có hoạt tính trong phác đồ đa thuốc. Đối với giai đoạn tiếp tục của liệu pháp (đường uống), ít nhất 2-3 loại thuốc có hoạt tính.

(1) Phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. abscessus* chủng không cảm ứng nhạy cảm macrolide (nhạy cảm về mặt kiểu hình và cảm ứng): Kết quả kháng đột biến *: Nhạy cảm. Kết quả kháng cảm ứng **: Nhạy cảm

Giai đoạn đầu ≥ 3 loại thuốc ***

Thuốc tiêm (chọn 1–2): Amikacin hàng ngày (3 lần mỗi tuần có thể được sử dụng cho aminoglycoside, Imipenem (hoặc Cefoxitin), Tigecycline.

Thuốc uống (chọn 2): Azithromycin (clarithromycin) ****, Clofazimine, Linezolid.

Giai đoạn tiếp tục ≥ 2 loại thuốc *:**

Thuốc uống / hít (chọn 2–3): Azithromycin (clarithromycin)****, Clofazimine, Linezolid, Amikacin dạng hít.

(2) Phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. abscessus* kháng macrolide (KSD kiểu hình nhạy nhưng kháng cảm ứng): Kết quả kháng đột biến *: Nhạy cảm. Kết quả kháng cảm ứng **: kháng

Giai đoạn đầu ≥ 4 loại thuốc ***

Thuốc tiêm (chọn 2–3): Amikacin hàng ngày (3 lần mỗi tuần có thể được sử dụng cho aminoglycoside), Imipenem (hoặc Cefoxitin), Tigecycline,

Uống (chọn 2–3): Azithromycin (clarithromycin) *****, Clofazimine, Linezolid

Giai đoạn tiếp tục ≥ 2

Số loại thuốc ***. Thuốc uống / hít (chọn 2–3): Azithromycin (clarithromycin) *****, Clofazimine, Linezolid, Amikacin dạng hít.

(3) Phác đồ điều trị bệnh phổi do *M. abscessus* chủng kháng macrolide (kháng thuốc đột biến nhưng nhạy cảm hoặc kháng ở kháng cảm ứng): Kết quả kháng đột biến *: kháng. Kết quả kháng cảm ứng **: Nhạy cảm hoặc kháng

Giai đoạn đầu ≥ 4 loại thuốc***

Thuốc tiêm (chọn 2–3): Amikacin hàng ngày (3 lần mỗi tuần có thể được sử dụng cho aminoglycoside), Imipenem (hoặc Cefoxitin), Tigecycline.

Thuốc uống (chọn 2–3): Azithromycin (clarithromycin) *****, Clofazimine, Linezolid

Giai đoạn tiếp tục ≥ 2 loại thuốc ***

Thuốc uống / hít (chọn 2–3): Azithromycin (clarithromycin) *****, Clofazimine, Linezolid, Amikacin dạng hít

* Tính kháng đột biến: Không có

- Phân lập được xác định là nhạy cảm về mặt kiểu hình ở 3-5 ngày ủ trong môi trường nuôi cấy. Hiện tại chủng phân lập được xác định là kháng kiểu hình ở 3-5 ngày ủ bệnh hoặc giải trình tự xác định đột biến rrl biết tạo ra tính kháng.

** Tính kháng cảm ứng: Gen erm (41) chức năng - chủng phân lập được xác định là có tính kháng sau 14 ngày ủ bệnh hoặc giải trình tự xác định trình tự gen chức năng. Gen erm (41) không chức năng - chủng phân lập được xác định là nhạy cảm sau 14 ngày ủ hoặc xác định trình tự xác định trình tự bị cắt ngắn hoặc đột biến C28 (ở phân loài *M. abscessus*).

*** Giai đoạn ban đầu để cập đến thời gian mà các thuốc tiêm đang được sử dụng. Giai đoạn tiếp tục để cập đến giai đoạn điều trị tiếp theo thường bao gồm các thuốc uống đôi khi được kết hợp với các thuốc dạng hít.

**** Azithromycin (clarithromycin) có hoạt tính trong môi trường này và nên được sử dụng bất cứ khi nào có thể.

***** Hoạt tính của azithromycin (clarithromycin) không chắc nhưng có thể được thêm vào để có tác dụng điều hòa miễn dịch nhưng không nên coi là có hoạt tính chống lại *M. abscessus* có gen erm (41) chức năng.

Những điểm ghi nhớ trong thực hành lâm sàng

- Thời gian điều trị tối ưu của bệnh phổi do *M. abscessus complex* hiện vẫn chưa được biết rõ. Hướng dẫn ATS năm 2007 cũng đã lưu ý không có chiến lược nào dùng thuốc có thể đạt được mục tiêu 12 tháng cấy đờm âm tính trong điều trị. Do đó, đề xuất các liệu trình điều trị định kỳ, hoặc các phác đồ điều trị tích cực bao gồm nhiều thuốc tiêm trong một vài tháng, có thể là những chiến lược hiệu quả. Mặc dù thời gian điều trị tối ưu không được biết, hầu hết các bệnh nhân được báo cáo trong y văn với *M. abscessus* đã được điều trị trên 12 tháng, và việc điều trị được chia thành giai đoạn đầu thường bao gồm thuốc tiêm, sau đó là giai đoạn dài hơn sử dụng thuốc kháng sinh đường uống và đôi khi có thuốc đường hít. Gần đây một số báo cáo tổng quan hệ thống không đề cập đến thời gian điều trị tối ưu, nhưng ghi nhận hầu hết bệnh nhân *M. abscessus* đã được điều trị trên 12 tháng với phác đồ đa thuốc tối thiểu 4 tuần ≥ 1 loại kháng sinh đường tiêm. Trường hợp không có dữ liệu để hỗ trợ liệu trình điều trị bệnh phổi do *M. abscessus* ngắn hơn hoặc dài hơn, nên hội chẩn chuyên gia để được hỗ trợ thiết kế phác đồ và xác định xem có nên sử dụng một phác đồ điều trị dài hơn.

4.5. Điều trị phẫu thuật phổi

Kết hợp giữa điều trị phẫu thuật và điều trị kháng sinh cho tình trạng này có thể hiệu quả hơn là chỉ dùng kháng sinh. Điều trị phẫu thuật phổi (VATS), kết hợp cắt phổi với phẫu thuật tạo hình lồng ngực được chỉ định cho những bệnh nhân đã điều trị kháng sinh không hiệu quả và một số trường hợp lao phổi kết hợp NTMPD (hiếm gặp).

5. Giám sát các phản ứng có hại các loại thuốc điều trị bệnh phổi do NTM

Giám sát các phản ứng có hại các loại thuốc được sử dụng để điều trị bệnh phổi do NTM thường liên quan đến các phản ứng bất lợi. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên gần đây báo cáo rằng > 90% đối tượng trong mỗi nhóm báo cáo điều trị phản ứng có hại phát sinh [1, 19]. Việc giáo dục bệnh nhân về các phản ứng tiềm ẩn và theo dõi họ là một cấu phần quan trọng của quản lý điều trị bệnh phổi do NTM. Nhận biết nhanh chóng và xử trí phản ứng có hại có thể giảm nguy cơ điều trị cho bệnh nhân và có thể cải thiện cơ hội hoàn thành điều trị.

Bệnh nhân nên được đánh giá lâm sàng để tìm bằng chứng về độc tính liên quan đến thuốc mỗi một đến hai tháng trong khi điều trị, bao gồm xét nghiệm công thức máu đầy đủ, nitơ urê máu (BUN), creatinine và men gan. Đối với bệnh nhân dùng aminoglycoside, thính lực đồ và đánh giá tiền đình nên được thực hiện thường quy với tần suất theo dõi tùy thuộc vào liều lượng sử dụng và bệnh nhân có bị mất thính lực từ trước hay không. Các xét nghiệm cụ thể khác phụ thuộc vào các loại thuốc có trong phác đồ. Ví dụ, phân biệt màu sắc và thị lực nên được đánh giá thường xuyên ở những bệnh nhân dùng ethambutol hoặc linezolid. Cụ thể phản ứng có hại đối với các thuốc [18]:

- Không dung nạp đường tiêu hóa: Clarithromycin, azithromycin, fluoroquinolones, isoniazid, ethambutol, rifabutin, rifampin hoặc clofazimine

- Kiểm tra chức năng gan bất thường:

Clarithromycin, azithromycin, isoniazid, moxifloxacin, rifabutin hoặc rifampin

- Số lượng bạch cầu thấp: Rifabutin, rifampin, linezolid

- Suy giảm thị lực hoặc khả năng nhìn màu: Ethambutol, linezolid

- Giảm chức năng thính giác:

Aminoglycosides, azithromycin hoặc clarithromycin

- Độc tính tiền đình: Aminoglycosid

- Suy giảm chức năng thận: Aminoglycosides

- Bệnh thần kinh ngoại biên: Isoniazid, ethambutol, aminoglycosides, linezolid

- QTc kéo dài: Fluoroquinolon, macrolid, clofazimine

Các quyết định về việc thay đổi liều lượng hoặc ngừng thuốc trong bối cảnh độc tính rất phức tạp và phụ thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của độc tính và tầm quan trọng của thuốc vi phạm trong chế độ điều trị của bệnh nhân. Ngưỡng ngừng sử dụng macrolid vì viêm nhiễm nhẹ hoặc trung bình nói chung cao hơn ngưỡng ngừng dùng ethambutol trong trường hợp thiếu thị lực khách quan. Tương tự, quyết định ngừng sử dụng aminoglycoside phải được cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích đối với bệnh nhân. Nên tham khảo ý kiến của một chuyên gia về nhiễm trùng NTM trong những trường hợp như vậy.

6. Kết luận

Khoảng 200 loài NTM và 13 dưới loài được xác định và chỉ có 50 loài có liên quan gây bệnh ở người. Tỷ lệ mắc bệnh NTM phổ biến và gánh nặng của bệnh phổi do NTM đang gia tăng trên toàn thế giới.

Vai trò gây bệnh và ý nghĩa lâm sàng của NTM là khác nhau về loài và cả về mặt địa lý. Tính nhạy cảm thuốc kháng sinh của NTM có liên quan đến kết quả điều trị. Vai trò của hoạt động gen erm là rất quan trọng trong việc xác định nhạy cảm thuốc, xây dựng một phác đồ phù hợp.

Chẩn đoán phân biệt bệnh hay vi khuẩn thường trú (mang mầm bệnh) thường khó khăn. Việc chẩn đoán bệnh phổi NTM yêu cầu dựa trên 3 tiêu chí. Cụ thể: lâm sàng, điện quang (chẩn đoán hình ảnh) và vi sinh được xác định bởi Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA).

Điều trị bệnh nhiễm trùng do NTM là một thách thức và cần được điều chỉnh cụ thể cho bệnh nhân, dựa trên đặc điểm của các loài gây bệnh khác nhau và kiểm tra tính nhạy cảm kháng sinh thích hợp. Đối với hầu hết các bệnh phổi do NTM, điều trị được tiếp tục sau khi cấy **đờm âm** tính liên tục trong ít nhất 12 tháng. Bệnh phổi do *M. kansasii* gây ra được điều trị trong thời gian cố định là 12 tháng.

Giám sát các phản ứng có hại thuốc được sử dụng để điều trị bệnh phổi do NTM thường liên quan đến các phản ứng bất lợi. Nhận biết nhanh và xử trí phản ứng có hại có thể giảm nguy cơ điều trị cho bệnh nhân và có thể cải thiện cơ hội hoàn thành điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis 2020; 71:e1.
- Lange C, Böttger EC, Cambau E, et al. Consensus management recommendations for less common nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. Lancet Infect Dis 2022; 22:e178.
- David E Griffith (2021). Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections of the lungs Jul 2022. Editor: C Fordham von Reyn. *Uptodate*.
- Stout JE, Koh WJ, Yew WW (2016). Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis 45:123–134. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006.
- Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S (2017). A laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013. Ann Am Thorac Soc 14:49–56. doi: 10.1513/AnnalsATS.201607-573OC.
- Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, Ringshausen FC. 2017. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. Eur Respir J 49:1602109. doi: 10.1183/13993003.02109-2016
- Griffith DE, Aksamit TR. Managing Mycobacterium avium Complex Lung Disease With a Little Help From My Friend. Chest 2021; 159:1372.
- Wagner D, Lipman M, Cooray S, et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management, Griffith DE (Ed), Humana Press, Switzerland 2019.
- David E Griffith (2021). Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections. Editor: C Fordham von Reyn. *Uptodate*.
- Hoàng Thị Phương, Nguyễn Việt Nhung, Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Thu Thủy, Trần Thị Thu Nga “ Nghiên cứu đặc điểm

- lâm sàng và cận lâm sàng bệnh phổi do nontuberculous mycobacteria (NTM) tại bệnh viện Phổi Trung ương” Tạp chí Y dược học số 49 năm 2022
11. David E. Griffith Nontuberculous Mycobacterial Disease (2020)
 12. Euzeby JP. List of bacterial names with standing in nomenclature. Genus Mycobacterium. Available at URL: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>. Accessed on November 3, 2018.
 13. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. 2016. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 45:123–134. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006.
 14. Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S. 2017. A laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc* 14:49–56. doi: 10.1513/AnnalsATS.201607-573OC.
 15. Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, Ringshausen FC. 2017. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J* 49:1602109. doi: 10.1183/13993003.02109-2016
 16. Griffith DE, Aksamit TR. Managing Mycobacterium avium Complex Lung Disease With a Little Help From My Friend. *Chest* 2021; 159:1372.
 17. Wagner D, Lipman M, Cooray S, et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management, Griffith DE (Ed), Humana Press, Switzerland 2019.
 18. Charles L Daley, Shannon Kasperbauer (2022). Treatment of lung infection with Mycobacterium kansasii and other less common nontuberculous mycobacteria in adults. Editor: C Fordham von Reyn. *Uptodate*.
 19. Griffith, DE, Eagle G, Thomson R, et al; CONVERT Study Group. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by Mycobacterium avium complex (CONVERT). a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:1559–69.
 20. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1367–76. 10.1128/AAC.01275-08
 21. Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al. Clinical significance of differentiation of Mycobacterium massiliense from Mycobacterium abscessus. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:405–10.
 22. Bastian S, Veziris N, Roux AL, et al. Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the Mycobacterium abscessus group by *erm(41)* and *rrl* sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:775–81
 23. Mougari F, Amarsy R, Veziris N, et al. Standardized interpretation of antibiotic susceptibility testing and resistance genotyping for Mycobacterium abscessus with regard to subspecies and *erm41* sequence. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2208–12.

Abstract**REVIEW ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE-A CLINICAL PRACTICE GUIDLINE**

NTM-PD is a chronic progressive disease caused by many different species of NTM. The prevalence and the burden of NTM-PD is increasing worldwide. This review based on the microbiological etiology of NTM and updates the recommendations of the ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. The recommendations on the management and on the approach to the diagnosis and treatment of NTM are useful guidelines for the diagnosis and treatment of this disease in clinical practice.

Key word: *NTM-PD, diagnosis and treatment of NTM, treatment of NTM*

ĐẶC ĐIỂM VIÊM PHỔI TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN BÁO CÁO CHÙM CA BỆNH TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Vũ Thị Thu Trang^{1,3}

Nguyễn Hoàng Thịnh²

Phạm Văn Hân¹

Phan Thu Phương^{1,3}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội,

² Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

³ Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng chùm ca bệnh viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả 6 ca bệnh viêm phổi tăng bạch cầu ái toan được đưa ra hội chẩn tại Hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa bệnh phổi kể tại Trung tâm Hô Hấp - Bệnh viện Bạch Mai từ 6/2022 đến 9/2022.

Kết quả: 6 bệnh nhân đều là nữ, tuổi trung bình $40,8 \pm 11,7$, thời gian diễn biến bệnh đến lúc nhập viện dưới 1 tháng. 100% số bệnh nhân có triệu chứng ho, khó thở các mức độ, phổi có ral nổ rải rác 2 bên, 4/6 BN có sốt, chỉ có 1 BN có suy hô hấp phải thở oxy kính liểu thấp và có 1 BN có tràn dịch màng phổi 2 bên. 6 BN có BC ái toan trong máu tăng, trung bình là $4,4 \pm 2,7$ G/L. 3 BN được xét nghiệm công thức tế bào trong dịch phế quản, trong đó 1 BN có tỷ lệ BC ái toan là 70%. Tổn thương trên HRCT ở 100% số BN có tổn thương kính mờ, đồng đặc phân bố ngẫu nhiên 2 phổi, dấu hiệu Halo chiếm 83,3%. Cả 6 BN được điều trị bằng kháng sinh lúc đầu, sau đó thêm corticosteroid toàn thân, đáp ứng nhanh trên lâm sàng.

Kết luận: Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn có triệu chứng thường cấp tính nhưng không đặc hiệu, gặp tỷ lệ BC ái toan máu tăng cao, trên phim chụp HRCT phổi thường gặp tổn thương phân bố ngẫu nhiên với dấu hiệu Halo, cần lưu ý chỉ định xét nghiệm công thức bạch cầu trong dịch rửa phế quản phế nang kịp thời để khẳng định chẩn đoán.

Từ khóa: viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan

Tác giả chịu trách nhiệm

Vũ Thị Thu Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trangvu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 01/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

ngày đồng ý đăng: 18/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tăng bạch cầu (BC) ái toan là nhóm các bệnh phổi tương đối hiếm gặp, gồm nhiều bệnh và tình trạng khác nhau nhưng có đặc điểm chung là tăng BC ái toan trong máu ($> 500\text{BC}/\mu\text{L}$), tăng BC ái toan trong dịch rửa phế quản phế nang ($> 5\%$ tổng số BC) hoặc sinh thiết phổi có thâm

nhiễm BC ái toan. Nhóm bệnh này được phân loại 2 nhóm lớn gồm bệnh ở nhiều cơ quan và bệnh giới hạn tại phổi, trong đó nhóm bệnh giới hạn tại phổi được chia thành viêm phổi tăng BC ái toan cấp tính, viêm phổi tăng BC ái toan mạn tính, HC Loeffler, có căn nguyên hoặc vô căn. Trong thực hành lâm sàng, khi tiếp cận BN có bệnh phổi tăng

BC ái toan, có vẻ như đa số trường hợp là vô căn, nhưng việc thăm dò để xác định căn nguyên hết sức quan trọng trước khi kết luận bệnh vô căn để có thể tối ưu hóa điều trị. Viêm phổi tăng BC ái toan cấp có thể liên quan đến phơi nhiễm với các dị nguyên hít như khói thuốc lá, thuốc lá điện tử, 1 số loại thuốc, nhiễm virus, nhiễm nấm, nhiễm ký sinh trùng hoặc vô căn.

Mặc dù chưa có một tiêu chuẩn được công bố đồng thuận trong chẩn đoán viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn, nhưng hiện nay trên lâm sàng thường áp dụng tiêu chuẩn Philit sửa đổi để chẩn đoán viêm phổi tăng BC ái toan cấp gồm:

1. Diễn biến < 1 tháng
2. Hình ảnh thâm nhiễm phổi trên Xquang hoặc CT ngực
3. Thâm nhiễm BC ái toan ở phổi dựa trên tỷ lệ BC ái toan trong dịch rửa phế quản phế nang >25% hoặc sinh thiết phổi
4. Không có bệnh phổi tăng BC ái toan đặc hiệu khác như hội chứng Churg-Strauss, hội chứng tăng BC ái toan máu, Aspergillus phổi phế quản dị ứng.

Ở Việt Nam hiện nay, bệnh lý phổi tăng BC ái toan hiếm gặp và chưa được quan tâm nhiều trong thực hành lâm sàng. Từ năm 2020, tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai, khi hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ được thành lập, các ca bệnh phổi kẽ bắt đầu được quan tâm, được tiếp cận và đưa ra hội chẩn, trong đó có các ca viêm phổi tăng BC ái toan cấp. Cho đến nay các nghiên cứu lớn về viêm phổi tăng BC ái toan cấp còn rất hạn chế, các báo cáo chòm ca bệnh hoặc báo cáo ca bệnh cho thấy bệnh cảnh đa dạng của bệnh lý này. Chúng tôi báo cáo chòm 6 ca bệnh được hội chẩn tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai và đối chiếu với các tài liệu, nghiên cứu đã có trên thế giới.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Mô tả hồi cứu 6 ca bệnh được hội chẩn tại Hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa bệnh phổi

kẽ tại Trung tâm Hô Hấp - Bệnh viện Bạch Mai và được hội đồng kết luận chẩn đoán viêm phổi tăng BC ái toan hoặc theo dõi viêm phổi tăng BC ái toan từ 6/2022 đến 9/2022.

Bệnh nhân được chẩn đoán là “Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn” nếu thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán Philit sửa đổi như trên, nếu không thỏa mãn toàn bộ 4 tiêu chí tuy nhiên Hội đồng hội chẩn đưa ra kết luận “Theo dõi viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn”.

Bảng 1. Tiêu chuẩn Philit sửa đổi

<ol style="list-style-type: none"> 1. Diễn biến < 1 tháng 2. Hình ảnh thâm nhiễm phổi trên Xquang hoặc CT ngực 3. Thâm nhiễm BC ái toan ở phổi dựa trên tỷ lệ BC ái toan trong dịch rửa phế quản phế nang >25% hoặc sinh thiết phổi 4. Không có bệnh phổi tăng BC ái toan đặc hiệu khác như hội chứng Churg-Strauss, hội chứng tăng BC ái toan máu, Aspergillus phổi phế quản dị ứng.

Các biến số nghiên cứu về lâm sàng và xét nghiệm được thu thập từ hồ sơ bệnh án lưu trữ và biên bản hội chẩn của hội đồng đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ, bao gồm: tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, kết quả xét nghiệm máu, khí máu động mạch, chức năng hô hấp, phim HRCT ngực, kết quả xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang. Số liệu được thu thập và phân tích để mô tả các đặc điểm về nhân khẩu học, triệu chứng lâm sàng, hình ảnh phim HRCT, các xét nghiệm máu và dịch rửa phế quản phế nang.

3. KẾT QUẢ

Hồi cứu biên bản hội chẩn của Hội đồng đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ trong khoảng thời gian từ 6/2022 đến 9/2022, có 6 ca bệnh được chẩn đoán, trong đó chỉ có 1 ca thỏa mãn hoàn toàn tiêu chuẩn chẩn đoán “Viêm phổi tăng BC ái toan vô căn”, 5 ca còn lại chẩn đoán “Theo dõi Viêm phổi tăng BC ái toan vô căn”.

Bảng 2. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân

Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Phơi nhiễm khói thuốc	Phơi nhiễm khác	Tiền sử bệnh	Thời gian diễn biến trước khi vào viện (ngày)	Chẩn đoán	Điều trị
1	34	Nữ	Không	Không	Không	5	Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn	Kháng sinh Corticoid toàn thân
2	55	Nữ	Không	Khói bụi công nghiệp	Dị ứng thuốc cản quang	15	TD Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn	Kháng sinh Corticoid toàn thân
3	49	Nữ	Có	Khói bụi công nghiệp	COVID-19	6	TD Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn	Kháng sinh Corticoid toàn thân
4	41	Nữ	Không	Không	Không	10	TD Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn	Kháng sinh Corticoid toàn thân
5	44	Nữ	Có	Khói bụi công nghiệp	Thiếu máu Sảy thai	21	TD Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn	Kháng sinh Corticoid toàn thân
6	22	Nữ	Có	Không	Viêm mũi dị ứng	21	TD Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn	Kháng sinh Corticoid toàn thân

Toàn bộ 6 ca bệnh đều là nữ, tuổi từ 22 đến 55 tuổi, với thời gian diễn biến bệnh đến lúc nhập viện dưới 1 tháng.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân

Giới nữ, số lượng (%)	6 (100%)
Tuổi, trung bình \pm độ lệch chuẩn	40,8 \pm 11,7
Số ngày diễn biến trước vào viện, trung bình \pm độ lệch chuẩn	13,0 \pm 7,1
Sốt, số lượng (%)	4 (66,7%)
Ban trên da, số lượng (%)	0 (0%)
Ho, số lượng (%)	6 (100%)
Đờm, số lượng (%)	5 (83,3%)
Khó thở, số lượng (%)	6 (100%)
Suy hô hấp, số lượng (%)	1 (16,7%)
Ral nổ, số lượng (%)	6 (100%)
Ral rít ral ngáy, số lượng (%)	0 (0%)
Dịch màng phổi, số lượng (%)	1 (16,7%)

Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở 6 ca bệnh được tóm tắt trong bảng 2. Trong đó, 100% số bệnh nhân có triệu chứng ho, khó thở các mức

độ, phổi có ral nổ rải rác 2 bên, chỉ có 1 BN có suy hô hấp phải thở oxy kính liều thấp và có 1 BN có tràn dịch màng phổi 2 bên.

Bảng 4. Đặc điểm các xét nghiệm máu, dịch phế quản nhóm bệnh nhân

	Trung bình ± độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất	Lớn nhất	n
Xét nghiệm máu				
Bạch cầu (G/L)	14,6 ± 3,8	9,2	19,7	6
BC ái toan (%)	30,3 ± 15,0	13,7	51,0	6
BC ái toan (G/L)	4,4 ± 2,7	2,2	9,2	6
CRPhs (mg/dl)	0,92*	0,04	8,60	6
Xét nghiệm kháng thể tự miễn				
ANA (+), n (%)		1 (16,7%)		6
Anti ds-DNA (+), n (%)		1 (16,7%)		6
pANCA (+), n (%)		0 (0%)		6
cANCA (+), n (%)		1 (16,7%)		6
Xét nghiệm BAL				
BC trung tính (%)	43,3 ± 20,8	20	60	3
BC lympho (%)	18,3 ± 7,6	10	25	3
BC ái toan (%)	10*	0	70	3

*: trung vị

Cả 6 BN đều có chỉ số BC ái toan trong máu tăng cao tại thời điểm nhập viện, với giá trị trung bình là 4,4 ± 2,7 G/L, trong đó nhỏ nhất là 2,2 G/L. Mặc dù cả 6 BN đều được tiến hành nội soi phế quản nhưng chỉ có 3 BN được thực hiện xét nghiệm phân tích công thức tế bào trong dịch phế quản, trong số đó có 1 BN được nội soi phế quản sau khi đã điều trị bằng corticosteroid và chỉ có 1 BN có tỷ lệ BC ái toan là 70% thỏa mãn tiêu chuẩn >25%.

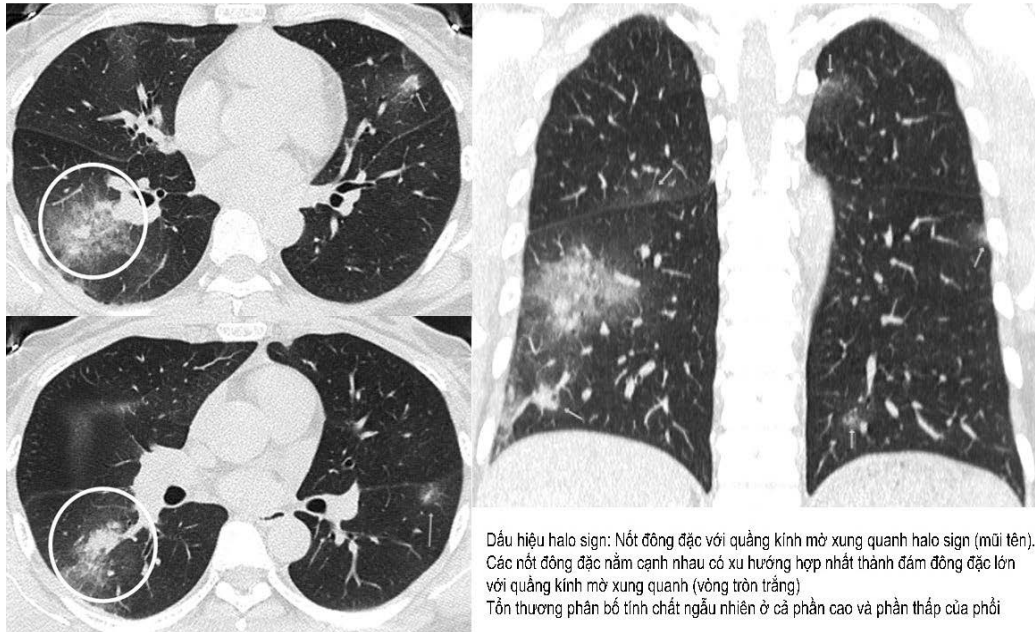
Có 1 BN cho xét nghiệm ANA, anti ds-DNA và cANCA (+) nhưng bệnh cảnh chưa thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống.

Bảng 5. Đặc điểm HRCT của nhóm bệnh nhân

Tổn thương nhu mô phổi, n (%)	
Đông đặc	6 (100%)
Kính mờ	6 (100%)
Nốt trung tâm tiểu thùy	3 (50%)
Dày vách liên tiểu thùy	1 (16,7%)
Dấu hiệu Halo	5 (83,3%)
Phân bố ngẫu nhiên 2 phổi	6 (100%)
Tổn thương khác, n (%)	
Tràn dịch màng phổi	1 (16,7%)
Tràn dịch màng tim	1 (16,7%)
Hạch trung thất	2 (33,3%)
Dấu hiệu xơ phổi	0 (0%)
Tỷ lệ tổn thương, n (%)	
< 25%	3 (50%)
25 – 50%	2 (33,3%)
50 – 75%	1 (16,7%)

Tổn thương trên HRCT khá tương đồng với 100% số BN có tổn thương kính mờ, đồng đặc phân bố ngẫu nhiên 2 phổi, dấu hiệu Halo cũng thường gặp chiếm 83,3%. Đa số tỷ lệ tổn thương trên HRCT <50%, chỉ có 1 ca có tỷ lệ tổn thương >50%, tương ứng với BN có suy hô hấp. Có 1 BN

tràn dịch màng phổi, 1 BN tràn dịch màng tim và 2 BN có hạch trung thất trên HRCT ngực. Không có ca nào có dấu hiệu xơ phổi trên HRCT như tổn thương lưới, tổn thương giãn phế quản co kéo hay tổn thương tổ ong.



Hình 1. Hình ảnh HRCT của 1 BN viêm phổi tăng BC ái toan cấp

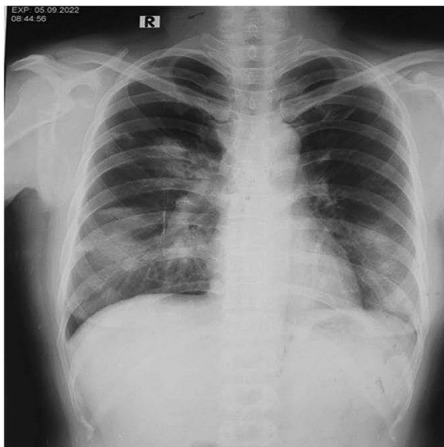
Bảng 6. Xét nghiệm vi sinh vật gồm ký sinh trùng, vi khuẩn, vi nấm, lao, virus

Kháng thể kháng giun lươn trong máu ELISA (+), n (%)	2 (33,3%)
Kháng thể kháng toxocara trong máu ELISA (+), n (%)	2 (33,3%)
Kháng thể kháng sán lá gan lớn trong máu ELISA (+), n (%)	1 (16,7%)
Soi phân tìm ký sinh trùng (+), n (%)	0 (0%)
Soi phân tìm ấu trùng giun lươn (+), n (%)	0 (0%)
Nuôi cấy vi khuẩn trong đờm (+), n (%)	0 (0%)
Nhuộm soi tìm AFB trong đờm (+), n (%)	0 (0%)
Nuôi cấy vi khuẩn trong BAL (+), n (%)	0 (0%)
Xét nghiệm tìm lao trong BAL (+)*, n (%)	0 (0%)
Soi tươi tìm vi nấm trong BAL (+), n (%)	0 (0%)
PCR-CMV trong BAL (+), n (%)	0 (0%)
Soi trực tiếp tìm P. jiroveci trong BAL (+), n (%)	0 (0%)

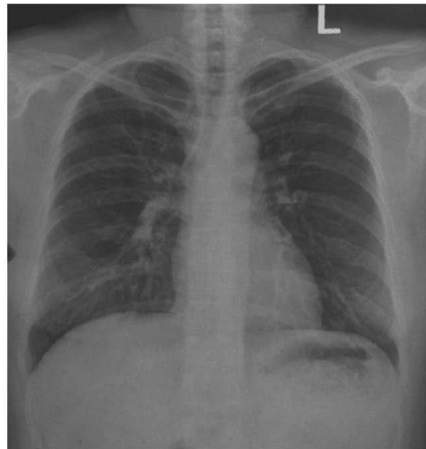
*: AFB nhuộm Zielh Nielsen, GenXpert, MGIT

Với các xét nghiệm tìm nguyên nhân vi sinh vật, chỉ có 1 BN dương tính với xét nghiệm tìm kháng thể kháng giun lươn, toxocara, sán lá gan lớn và 1 BN dương tính với xét nghiệm tìm kháng thể kháng giun lươn và toxocara trong máu, tuy

hiện 100% số BN không tìm thấy bằng chứng ký sinh trùng khi làm xét nghiệm phân. Các căn nguyên vi khuẩn, lao, vi nấm, CMV đều chưa được tìm thấy ở cả 6 BN.



A: phim chụp trước điều trị



B: phim chụp sau điều trị corticosteroid 7 ngày

Hình 2. Minh họa phim chụp Xquang phổi của 1 BN trước và sau điều trị corticosteroid 7 ngày

4. BÀN LUẬN

Trong chùm ca bệnh của chúng tôi, cả 6 BN đều là nữ, trong độ tuổi dưới 60, trung bình là 40,8 tuổi. Trong các nghiên cứu trước đây thường cho tỷ lệ nam gặp nhiều hơn nữ². Tuy nhiên, các nghiên cứu đã công bố thường là nghiên cứu nhỏ, nghiên cứu chùm ca bệnh, với các quần thể người bệnh trong quân đội, tỷ lệ hút thuốc lá nhiều, vì vậy thường gặp giới nam³.

Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tăng BC ái toan thường không đặc hiệu, ho khan, khó thở, sốt và triệu chứng ít gặp hơn như mệt mỏi, đau cơ, ra mồ hôi đêm, ớn lạnh, đau ngực kiểu màng phổi. Thăm khám thấy BN thường sốt cao và thở nhanh, ran nổ ở đáy phổi 2 bên, có thể có ran co thắt. Một số BN có biểu hiện suy hô hấp giảm oxy máu cần thông khí nhân tạo^{1,4}. Trong chùm ca bệnh này, các BN của chúng tôi cũng có những triệu chứng lâm sàng tương đồng với 100% có ho, khó thở, ran nổ tại phổi, 66,7% có sốt, nhưng

chỉ có 1 BN chiếm 16,7% có suy hô hấp cần thở oxy kính mũi 3l/ph, diễn biến có tính chất cấp tính, với thời gian diễn biến trước khi vào viện < 3 tuần. Trong 6 BN của chúng tôi, không có BN nào có ban trên da, cũng không có BN nào có ral rít hoặc ral ngáy khi khám phổi. Trước đây, trong tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi tăng BC ái toan cấp, suy hô hấp là một trong các tiêu chí cần có, tuy nhiên, đã có nhiều ca bệnh viêm phổi tăng BC ái toan mức độ nhẹ, BN không có giảm oxy máu đã được báo cáo, vì vậy tiêu chí suy hô hấp giảm oxy máu đã được đưa ra khỏi tiêu chuẩn Philit sửa đổi để chẩn đoán bệnh 5,6. Thực tế trong chùm ca bệnh này, mặc dù cả 6 BN đều miêu tả triệu chứng khó thở nhưng chỉ có khó thở khi gắng sức, 5/6 BN không có giảm oxy máu lúc nghỉ, chỉ có 1 BN giảm oxy máu lúc nghỉ và cần thở oxy kính mũi liều thấp khi vào viện.

Trong 6 BN, có 1/3 số BN có tiền sử bệnh lý dị ứng (dị ứng thuốc cản quang và viêm mũi dị ứng), không có BN nào hút thuốc lá, thuốc lào.

Các tiền sử khác được ghi nhận phơi nhiễm khói thuốc thụ động ở 3/6 BN, phơi nhiễm khói bụi công nghiệp ở 3/6 BN. Trong một báo cáo ca lâm sàng vào năm 2010, tác giả Komiya đã cho thấy ngay cả hút thuốc lá thụ động cũng có thể khởi phát viêm phổi tăng BC ái toan cấp tính⁷.

100% số BN của chúng tôi có tăng số lượng BC ái toan trong máu ngoại vi, với tỷ lệ trung bình là 30,3%, số lượng tuyệt đối trung bình là 4,4 G/L. Tuy nhiên, chỉ có 3 BN được làm xét nghiệm phân tích công thức tế bào dịch rửa phế quản phế nang, trong đó 1 BN không có BC ái toan trong dịch rửa, 1 BN có BC ái toan chiếm 10% và 1 BN có BC ái toan chiếm 70% trong công thức BC dịch rửa phế quản phế nang. Trong tiêu chuẩn chẩn đoán, bằng chứng thâm nhiễm BC ái toan trong phổi dựa vào dịch rửa phế quản phế nang hoặc sinh thiết phổi có thâm nhiễm BC ái toan¹. Vì vậy việc xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang có tăng BC ái toan là một xét nghiệm cực kỳ quan trọng để khẳng định chẩn đoán. Mặc dù cả 6 BN được nội soi phế quản và rửa phế quản phế nang làm xét nghiệm vi sinh, nhưng chỉ có 3 BN được gửi mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm công thức tế bào dịch. Thêm vào đó, 1 trong 3 BN đó đã điều trị corticosteroid trước khi được nội soi phế quản, sẽ làm nhiều các kết quả xét nghiệm dịch phế quản. Thực tế là xét nghiệm tế bào trong dịch BAL của BN đó không tìm thấy BC ái toan. Nếu theo tiêu chuẩn chẩn đoán, người bệnh cần sinh thiết phổi để khẳng định chẩn đoán viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, tuy nhiên trong trường hợp này, BN đã cải thiện nhiều trên lâm sàng, nên việc sinh thiết phổi không đem lại lợi ích vượt trội so với nguy cơ thủ thuật. Vì vậy chúng tôi tiếp tục điều trị mà không tiến hành sinh thiết phổi cho BN. Qua đây, chúng tôi thấy việc tiếp cận chẩn đoán các bệnh phổi hiếm gặp nói chung cũng như viêm phổi tăng BC ái toan còn chưa thống nhất và chưa chuẩn hóa ở Việt Nam. Bên cạnh đó việc rửa phế quản phế nang đảm bảo đúng tiêu chuẩn để có

mẫu bệnh phẩm chuẩn làm xét nghiệm cũng chưa có hướng dẫn thống nhất.

Trên phim chụp HRCT, chúng tôi nhận thấy cả 6 ca bệnh đều có dạng tổn thương khá tương đồng gồm các đám đông đặc có viền kính mờ rải rác 2 bên phổi với dấu hiệu Halo gặp ở 5/6 BN. Mức độ tổn thương <50% thể tích phổi là chủ yếu. Có 1 BN tổn thương lan tỏa > 50% thể tích phổi, tương ứng với triệu chứng nặng và suy hô hấp trên lâm sàng. Có 1 BN tràn dịch màng phổi 2 bên, 1 BN có tràn dịch màng tim nhưng số lượng ít. Các triệu chứng trên HRCT tương tự như nhiều báo cáo trên thế giới⁸. Dấu hiệu Halo có thể gặp trong nhiều bệnh lý phổi khác nhau như nhiễm nấm, nhiễm lao, các bệnh nhiễm trùng, virus,... vì vậy không phải là triệu chứng đặc hiệu, tuy nhiên, với bệnh cảnh lâm sàng có triệu chứng hô hấp cấp tính, có nhiều tổn thương rải rác phân bố ngẫu nhiên kèm theo hình ảnh Halo trên HRCT, việc quan tâm đến chỉ số BC ái toan trong máu cũng như trong dịch phế quản là cách tiếp cận cần thiết để kịp thời chẩn đoán cho bệnh nhân. Trên thực tế, cả 6 BN trong chùm ca bệnh này đều được chẩn đoán ban đầu là viêm phổi cộng đồng và điều trị kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2 hoặc thế hệ 3 do diễn biến cấp tính và hình ảnh tổn thương đông đặc trên phim chụp phổi. Có thể nói, triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu là một trong các khó khăn để thiết lập chẩn đoán, tuy nhiên, chỉ số BC ái toan trong máu tăng cùng với tổn thương rải rác trên phim chụp phổi là yếu tố các bác sỹ cần lưu ý trong thực hành lâm sàng, cần nghĩ tới các chẩn đoán khác ngoài viêm phổi mắc phải cộng đồng để có các chỉ định thăm dò kịp thời giúp xác định chẩn đoán chính xác cho người bệnh.

Một trong các vấn đề quan trọng trong tiếp cận bệnh lý phổi tăng BC ái toan là loại trừ các nguyên nhân trước khi chẩn đoán bệnh vô căn. Chúng tôi đã tiến hành các thăm dò để tìm nguyên nhân có thể gặp như nhiễm ký sinh

trùng, nhiễm nấm, lao, virus, bệnh tự miễn... Trong đó không có BN nào tìm được bằng chứng nhiễm KST trong phân, có 1 BN dương tính với xét nghiệm tìm kháng thể kháng giun lươn, toxocara, sán lá gan lớn và 1 BN dương tính với xét nghiệm tìm kháng thể kháng giun lươn và toxocara trong máu, còn các căn nguyên vi sinh vật khác đều âm tính ở 100% số BN. Có 1 BN có kết quả dương tính với ANA, anti dsDNA và cANCA, chúng tôi đã làm thêm các thăm dò để chẩn đoán bệnh hệ thống như lupus ban đỏ hệ thống hay các bệnh lý viêm mạch tự miễn nhưng bệnh cảnh chưa thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán các bệnh lý đó. Tuy nhiên BN đó sẽ tiếp tục được theo dõi diễn biến để tiếp tục chẩn đoán và điều trị. Có những trường hợp lupus ban đỏ hệ thống có thể xuất hiện các triệu chứng rõ ràng và đầy đủ hơn ở thời gian sau này.

Sau khi được chẩn đoán “Viêm phổi tăng BC ái toan” hoặc “Theo dõi Viêm phổi tăng BC ái toan” cả 6 BN được bổ sung corticosteroid toàn thân vào phác đồ điều trị và đáp ứng nhanh trên lâm sàng.

Qua 6 ca bệnh chúng tôi mô tả ở trên, có thể thấy 2 vấn đề chính: phát hiện và tiếp cận chẩn đoán viêm phổi tăng BC ái toan sớm, kịp thời, tiếp đó là chẩn đoán loại trừ các căn nguyên gây tình trạng bệnh phổi tăng BC ái toan khác trước khi kết luận viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn. Viêm phổi tăng BC ái toan cấp nếu được chẩn đoán và điều trị kịp thời thường đáp ứng rất nhanh kể cả ở những ca nặng, suy hô hấp, nhưng nếu không được chẩn đoán và điều trị thích hợp, bệnh có thể diễn biến xấu, thậm chí tử vong.

5. KẾT LUẬN

Viêm phổi tăng BC ái toan cấp vô căn là một bệnh hiếm gặp, còn chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất trên thế giới, nhất là chưa có hướng dẫn tiếp cận chẩn đoán chuẩn hóa tại Việt Nam. Triệu chứng thường cấp tính nhưng

không đặc hiệu, 100% số bệnh nhân có ho, khó thở các mức độ, phổi có ral nổ rải rác 2 bên, 4/6 BN có sốt, chỉ có 1 BN có suy hô hấp phải thở oxy kính liểu thấp và có 1 BN có tràn dịch màng phổi 2 bên. 6 BN có BC ái toan trong máu tăng, trung bình là $4,4 \pm 2,7$ G/L. 3 BN được xét nghiệm công thức tế bào trong dịch phế quản, trong đó 1 BN có tỷ lệ BC ái toan là 70%. Tổn thương trên HRCT ở 100% số BN có tổn thương kính mờ, đồng đặc phân bố ngẫu nhiên 2 phổi, dấu hiệu Halo chiếm 83,3%. Cả 6 BN được điều trị bằng kháng sinh lúc đầu, sau đó thêm corticosteroid toàn thân, đáp ứng nhanh trên lâm sàng. Xét nghiệm dịch rửa phế quản phế nang có tăng BC ái toan là tiêu chí quan trọng trong chẩn đoán, vì vậy cần lưu ý chỉ định đúng và kịp thời. Cần có thêm những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn về bệnh lý này ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Giacomi F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):728-736.
2. Ajani S, Kennedy CC. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: A retrospective case series and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2013;10:43-47.
3. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(9):1235-1239.
4. Sohn JW. Acute eosinophilic pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(2):51-55.
5. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, Imokawa S, Taniguchi M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest*. 1994;105(5):1462-1466.

6. Umeki S, Soejima R. Acute and chronic eosinophilic pneumonia: clinical evaluation and the criteria. *Intern Med.* 1992;31(7):847-856.
7. Komiya K, Teramoto S, Kawashima M, Kurosaki Y, Shoji S, Hebisawa A. A case of acute eosinophilic pneumonia following short-term passive smoking: an evidence of very high level of urinary cotinine. *Allergol Int.* 2010;59(4):421-423.
8. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics.* 2007;27(3):617-637; discussion 637-619.

Abstract

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE EOSINOPHILIC PNEUMONIA: A CASE SERIE AT RESPIRATORY CENTER – BACH MAI HOSPITAL

Objectives: To describe the clinical characteristics of a case serie of acute eosinophil pneumonia patients.

Subjects and methods: to describe 6 cases of acute eosinophil pneumonia that were consulted at the multidisciplinary discussions at Respiratory Center - Bach Mai Hospital from June 2022 to September 2022.

Results: All 6 patients were female, the mean age was 40.8 ± 11.7 years, the time of disease progression to hospital admission was less than 1 month. 100% of the patients had symptoms of cough, shortness of breath at variable levels, bilateral crackles, 4 over 6 patients had fever, only 1 patient had respiratory failure requiring low-dose oxygen and 1 patient had bilateral pleural effusion. 6 patients had eosinophilia, the average EO was 4.4 ± 2.7 G/L. 3 patients were tested for EO in BAL fluid, in which 1 patient had an eosinophil rate of 70%. Lesions on HRCT in 100% of patients with groundglass opacity, consolidation randomly distributed in both lungs, Halo sign accounted for 83.3%. All 6 patients were treated with antibiotics at first, then added systemic corticosteroids and rapidly responded.

Conclusions: acute eosinophilic pneumonia had acute presentation but non-specific symptoms, with eosinophilia, randomly distributed lesions with Halo sign on HRCT. It is important to test for EO in BAL fluid to make the diagnosis.

Keyword: acute eosinophilic pneumonia, eosinophilic lung diseases

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH CÓ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA KÈM THEO HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ KHI NGỦ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Mạnh Tường¹
Phan Thanh Thủy²
Vũ Văn Giáp²

¹Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa
Quốc tế Vinmec Times City,
²Bộ môn Nội - Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm
Nguyễn Mạnh Tường

Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa
Quốc tế Vinmec Times City
Email: nguyenmanhtuong.vinmex@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 14/10/2022

TÓM TẮT

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu nhận xét đặc điểm lâm sàng của người bệnh có hội chứng rối loạn chuyển hóa kèm hội chứng ngừng thở khi ngủ, cùng mối liên quan giữa hai hội chứng này ở người lớn trên 18 tuổi bằng phương pháp mô tả cắt ngang trên 65 bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa mắc ngừng thở khi ngủ (Nhóm 1) là 68%, bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và không mắc ngừng thở khi ngủ (Nhóm 2) là 32%. Tuổi trung bình là 65 tuổi (Nhóm 1: 64,9±11,1 tuổi; Nhóm 2: 65,3±13,3 tuổi). Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI > 30 của Nhóm 1 là 91% cao hơn Nhóm 2 là 9%; Tỷ lệ bệnh nhân có vòng cổ > 40cm Nhóm 1 là 79%, Nhóm 2 là 21%, vòng cổ, vòng eo trung bình của Nhóm 1 lần lượt là 40,4±2,1 và 97,8±8,5 cao hơn Nhóm 2 là 39,2±2,1 và 93,1±5,3; 100% bệnh nhân có triệu chứng ngáy, cơn ngừng thở được chứng kiến ở Nhóm 1 là 87,5% cao hơn Nhóm 2 là 12,5%, biểu hiện buồn ngủ nhiều ban ngày (Epworth > 10) Nhóm 1 là 12/65, Nhóm 2 là 0/65, tỷ lệ tiểu đêm của Nhóm 1 là 71%, Nhóm 2 là 29%.

Từ khóa: Hội chứng ngừng thở khi ngủ (HCNTKN), hội chứng rối loạn chuyển hóa (HCRLCH)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ngừng thở khi ngủ (HCNTKN) gặp phổ biến ở những bệnh nhân mắc hội chứng rối loạn chuyển hóa (HCRLCH). Mối quan hệ giữa HCNTKN và hội chứng chuyển hóa rất phức tạp và có tính chất hai chiều. HCNTKN đã được chứng minh là gây ra hoặc làm trầm trọng thêm một số rối loạn chuyển hóa, đặc biệt là giảm oxy máu về đêm là tác nhân trung gian chính làm tăng nguy cơ HCRLCH, ngược lại một số rối loạn chuyển hóa lại dẫn đến HCNTKN bởi các cơ chế bao gồm tác động giải phẫu và thần kinh trên đường hô

hấp trên [1]. Theo Chaudhary P và cộng sự 2020, HCRLCH được tìm thấy ở 72,7% (365 trong số 502) người bị HCNTKN, ngược lại theo Bonsignore MR tỷ lệ mắc HCRLCH ở bệnh nhân HCNTKN là từ 23% đến 87% [2], [3]. Ngoài ra, mức độ nghiêm trọng ngày càng tăng của HCNTKN có liên quan đến việc kiểm soát kém hơn đối với các thành phần của HCRLCH như bệnh tiểu đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Việc kiểm soát không tốt các thành phần này lại càng làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch. HCRLCH có liên quan đến béo phì, là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối

với HCNTKN. Béo phì thúc đẩy sự mở rộng cấu trúc mô mềm bên trong và xung quanh đường thở, do đó góp phần làm hẹp đường thở trên khi ngủ dẫn đến làm tăng nguy cơ phát triển các triệu chứng lâm sàng như ngáy, tăng kích thước vòng cổ, vòng eo [4]. Để có được những thông tin cần thiết về đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân có HCNTKN và HCRLCH góp phần chẩn đoán sớm cho bệnh nhân chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu “Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng ở người bệnh có hội chứng ngưng thở khi ngủ và hội chứng rối loạn chuyển hóa”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh ≥ 18 tuổi được chẩn đoán xác định có hội chứng rối loạn chuyển hóa và có điểm Stop - Bang ≥ 3 sẽ được tiến hành đo đa ký hô hấp/đa ký giấc ngủ.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn Bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định HCRLCH theo Tiêu chuẩn của Liên đoàn đái tháo đường thế giới 2005 và có Stop-Bang ≥ 3 điểm

2.3. Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 7/2021 đến tháng 7/2022

2.4. Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu

2.5.2. Mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng tỷ lệ trong một quần thể xác định
- Chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện cho tới khi đủ 65 người bệnh được chẩn đoán có HCRLCH và Stop-Bang ≥ 3 điểm.

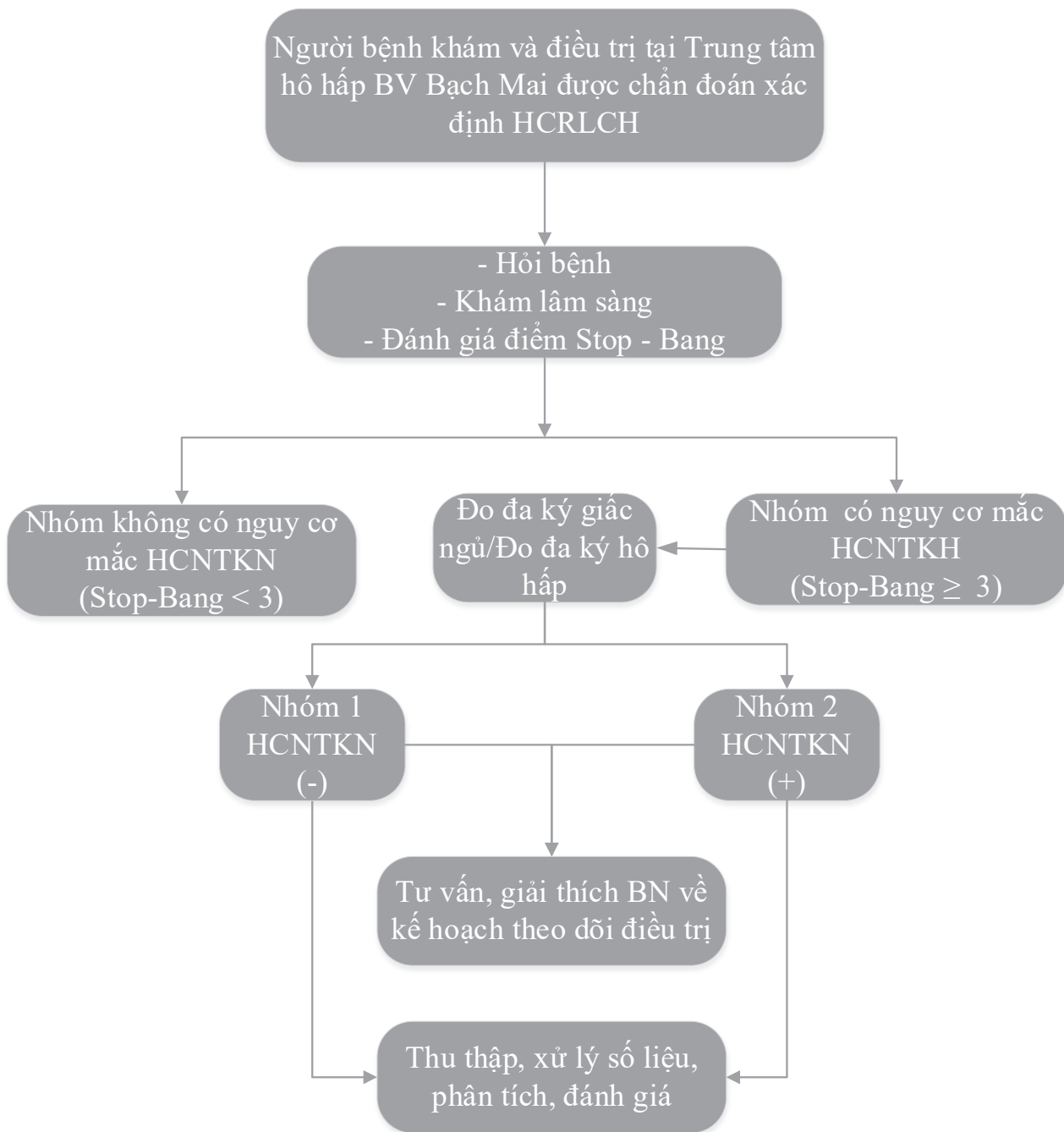
2.5.3. Phương pháp thu thập số liệu: Số liệu được thu thập theo quy trình nghiên cứu với mẫu bệnh án thống nhất.

2.5.4. Các biến số nghiên cứu

Nội dung	Biến số và chỉ số	Định nghĩa	Loại biến số	Kỹ thuật thu thập	Công cụ thu thập
Đặc điểm chung	Tuổi	Năm	Định lượng rời rạc	Hỏi, HSBA	Bệnh án nghiên cứu
	Giới	Nam/nữ	Định tính nhị phân	Hỏi, HSBA	
	Tiền sử bản thân	Bệnh nền, uống rượu, hút thuốc	Định tính danh mục	Hỏi, HSBA	
Lâm sàng	Chỉ số nhân trắc học - BMI - Vòng cổ - Vòng eo		Định lượng liên tục	Cân, đo	Cân bàn, thước dây
	- Có ngáy - Cơ ngưng thở được chứng kiến - Buồn ngủ ban ngày - Giảm tập trung	Có/không	Định tính nhị phân	Phỏng vấn, HSBA	Bệnh án nghiên cứu
	- Điểm Epworth - Điểm Stop-Bang	Điểm	Định lượng rời rạc	Hỏi, khám	Bệnh án nghiên cứu

2.5.5. Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Giá trị p được lấy mốc 0.05 với $p < 0.05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê khi kiểm định 2 phía.

2.5.6. Đạo đức nghiên cứu: Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giải thích cụ thể về mục đích nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, nghề nghiệp và tiền sử (n= 65)

Thông số		Tổng (n=65)	HCRLCH mắc HCNTKN (n=44)	HCRLCH không mắc HCNTKN (n=21)	p
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)		65	64,9±11,1	65,3±13,3	> 0,05
Giới n (%)	Nam	38	24 (54,5)	14 (66,7)	> 0,05
	Nữ	27	20 (45,5)	7 (33,3)	
Nghề nghiệp n (%)	Công nhân	1	1 (2,3)	0 (0,0)	> 0,05
	Nông dân	25	15 (34,1)	10 (47,6)	
	Cán bộ	21	14 (31,8)	7 (33,3)	
	Nghề khác	18	14 (31,8)	4 (19,0)	
Hút thuốc	n (%)	20	13 (29,5)	7 (33,3)	> 0,05
Lạm dụng rượu	n (%)	1	1 (2,3)	0 (0,0)	> 0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi trung bình, tỷ lệ nam nữ, tỷ lệ các ngành nghề, tỷ lệ hút thuốc lá giữa hai nhóm bệnh nhân với $p > 0,05$.

3.2. Chỉ số khối cơ thể BMI (IDI & WPRO - Hiệp hội đái tháo đường châu Á)

Bảng 2. Chỉ số khối cơ thể BMI (n=65)

BMI	Tổng (n=65)		HCRLCH mắc HCNTKN (n=44)		HCRLCH không mắc HCNTKN (n=21)		p
	n	%	n	%	n	%	
18,5 - 22,9 (Bình thường)	2	100,0	1	50,0	1	50,0	> 0,05
23 - 24,9 (Tiền béo phì)	17	100,0	11	64,7	6	35,3	> 0,05
25 - 29,9 (Béo phì độ I)	35	100,0	22	62,9	13	37,1	> 0,05
≥ 30 (Béo phì độ II)	11	100,0	10	90,9	1	9,1	< 0,05

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu không có trường hợp nào béo phì độ III (BMI > 40). Nhóm béo phì độ II có tỷ lệ mắc hội chứng ngừng thở khi ngủ là 90,9% cao hơn so với nhóm không mắc hội chứng ngừng thở khi ngủ là 9,1% khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3. Chu vi vòng cổ, bụng, hông

Bảng 3. Chu vi vòng cổ, vòng bụng, vòng hông (n=65)

Thông số		Tổng (n=65)		HCRLCH mắc HCNTKN (n=44)		HCRLCH không mắc HCNTKN (n=21)		p
		n	%	n	%	n	%	
Vòng cổ (cm)	≤ 37	5	100,0	2	40,0	3	60,0	> 0,05
	37,1 – 40	31	100,0	19	61,3	12	38,7	> 0,05
	> 40	29	100,0	23	79,3	6	20,7	< 0,01
Vòng eo (cm)	< 90	10	100,0	7	70,0	3	30,0	> 0,05
	90 – 99,9	34	100,0	19	55,9	15	44,1	> 0,05
	≥100	21	100,0	18	85,7	3	14,3	< 0,01
		X̄	SD	X̄	SD	X̄	SD	
Vòng cổ		40,1	2,2	40,4	2,1	39,2	2,1	< 0,05
Vòng eo		96,3	7,9	97,8	8,5	93,1	5,3	< 0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa hai nhóm về chu vi vòng cổ > 40cm, chu vi vòng eo > 100cm, vòng cổ và vòng eo trung bình với p < 0,05

3.4. Đặc điểm triệu chứng cơ năng nhóm nghiên cứu

Bảng 4. Các triệu chứng cơ năng (n=65)

Triệu chứng		Tổng (n=65)		HCRLCH mắc HCNTKN (n=44)		HCRLCH không mắc HCNTKN (n=21)		p
		n	%	n	%	n	%	
Có ngứa	Có	65	100,0	44	67,7	21	32,3	> 0,05
	Không	0	100,0	0	0,0	0	0,0	
Cơ ngừng thở được chứng kiến	Có	40	100,0	35	87,5	5	12,5	< 0,01
	Không	25	100,0	9	36,0	16	64,0	
Buồn ngủ nhiều ban ngày (Epworth > 10)	Có	12	100,0	12	100,0	0	0,0	< 0,01
	Không	53	100,0	32	60,4	21	39,6	
Giảm tập trung	Có	20	100,0	19	95,0	1	5,0	< 0,01
	Không	45	100,0	25	55,6	20	44,4	

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p < 0,01$ về các triệu chứng lâm sàng như Cơ ngừng thở được chứng kiến, buồn ngủ nhiều ban ngày, giảm tập trung.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về tuổi trung bình, tỷ lệ nam nữ, tỷ lệ ngành nghề, tỷ lệ hút thuốc lá giữa 2 nhóm rối loạn chuyển hóa mắc ngừng thở khi ngủ và không mắc ngừng thở khi ngủ. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Barreiro B và cộng sự (2013) không có sự khác biệt đáng kể về tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc giữa bệnh nhân có và không có HCNTKN [5], nghiên cứu của Barcelo A và cộng sự 2011 cũng ghi nhận không có sự khác biệt về tuổi trung bình, tỷ lệ giới tính giữa 2 nhóm [6].

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Chỉ số khối cơ thể BMI > 30 của nhóm rối loạn chuyển hóa mắc ngừng thở khi ngủ chiếm tỷ lệ 90,9% cao hơn nhóm không mắc ngừng thở khi ngủ là 9,1% khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Như vậy béo phì là yếu tố nguy cơ quan trọng của HCNTKN, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Pedrosa RP và cộng sự 2017 cũng ghi nhận có sự khác biệt về BMI giữa 2 nhóm này [7].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận vòng cổ và vòng eo trung bình của nhóm mắc HCNTKN lần lượt là $40,4 \pm 2,1$ và $97,8 \pm 8,5$ cao hơn nhóm không mắc HCNTKN là $39,2 \pm 2,1$ và $93,1 \pm 5,3$ khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$, đặc biệt chỉ số này tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có $AHI \geq 30$. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Barreiro B và cộng sự 2013 [5], Pedrosa RP và cộng sự 2017 [7], Foster GD và cộng sự 2009 [8], cho rằng chỉ số vòng eo cao hơn làm tăng nguy cơ bị HCNTKN.

Như vậy, có thể thấy chỉ số vòng cổ, vòng eo là công cụ lâm sàng hữu ích để sàng lọc HCNTKN.

Triệu chứng ban đêm gặp nhiều nhất là có ngáy chiếm 100%. Tỷ lệ bệnh nhân có cơ ngừng thở được chứng kiến ở nhóm HCRLCH mắc HCNTKN là 85,7% cao hơn so với nhóm HCRLCH không mắc HCNTKN khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Triệu chứng buồn ngủ nhiều ban ngày trong nghiên cứu của chúng tôi là 12/65 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 18,5% hầu hết nằm ở nhóm HCRLCH mắc HCNTKN có sự khác biệt với $p < 0,01$. Triệu chứng mất tập trung ở nhóm HCRLCH mắc HCNTKN là 95% nhóm không mắc HCNTKN là 5% có sự khác biệt với $p < 0,01$. Kết quả của chúng tôi tương đương với Shayestefar M và cộng sự 2019 [9]. Theo khuyến cáo của hội lồng ngực Hoa Kỳ triệu chứng buồn ngủ nhiều ban ngày, ngáy to là dấu hiệu để chỉ định đo đa ký hô hấp, tỷ lệ ngáy to ở người trưởng thành là 34,8% và sẽ cao hơn nhiều ở người béo phì do sự lắng đọng mỡ gây tăng kích thước mô mềm vùng hầu họng làm hẹp đường dẫn khí [10]. Các dấu hiệu trên đều nằm trong thành phần của bảng điểm Stop - Bang. Như vậy có thể thấy bảng điểm Stop - Bang là công cụ hữu ích để sàng lọc HCNTKN.

5. KẾT LUẬN

Ngáy là triệu chứng gặp phổ biến ở cả hai nhóm, buồn ngủ nhiều ban ngày gặp ở hầu hết nhóm bệnh nhân có HCRLCH mắc HCNTKN, cơ ngừng thở được chứng kiến, chỉ số BMI và vòng cổ tăng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm này. Do vậy chúng tôi khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng cũng như bệnh nhân rối loạn chuyển hóa khi gặp các trường hợp có biểu hiện buồn ngủ nhiều ban ngày, ngủ ngáy, có cơ ngừng thở được chứng kiến, BMI > 30 , vòng cổ > 40 cm cần phải được sàng lọc hội chứng ngừng thở khi ngủ hoặc gửi đến chuyên khoa hô hấp nhằm phát hiện sớm để dự phòng và điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2022 May 4;31(164):210256. doi: 10.1183/16000617.0256-2021. PMID: 35508332
2. Chaudhary P, Goyal A, Goel SK, Kumar A, Chaudhary S, Kirti Keshri S, Phadke Subhedar R. Women with OSA have higher chances of having metabolic syndrome than men: effect of gender on syndrome Z in cross sectional study. *Sleep Med.* 2021 Mar;79:83-87. doi: 10.1016/j.sleep.2020.12.042. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33482457.
3. Bonsignore, MR, Esquinas, C, Barcelo, A. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Resp J* 2012; 39 (5): 1136–1143
4. Sooin D, Kumar PA, Chahal J, Chawla SPS, Kaur S. Evaluation of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2019 May;8(5):1580-1586. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_175_19. PMID: 31198718; PMCID: PMC6559083
5. Barreiro B, Garcia L, Lozano L, Almagro P, Quintana S, Alsina M, Heredia JL. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome in spanish population. *Open Respir Med J.* 2013 Oct 18;7:71-6. doi: 10.2174/1874306401307010071. PMID: 24222804; PMCID: PMC3822706.
6. Barceló A, Piérola J, de la Peña M, Esquinas C, Fuster A, Sanchez-de-la-Torre M, Carrera M, Alonso-Fernandez A, Ladaría A, Bosch M, Barbé F. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011 Jun;37(6):1418-23. doi: 10.1183/09031936.00050410. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21177837.
7. Pedrosa RP, Maki-Nunes C, Midlej-Brito T, Lopes HF, Freitas LS, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJNN, Fraga RF, Rondon MU, Negrão CE, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Consecutive Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018 Feb;16(1):2-5. doi: 10.1089/met.2017.0112. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29298404.
8. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1017-9. doi: 10.2337/dc08-1776. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19279303; PMCID: PMC2681024.
9. Shayestefar M, Sadeghniaat Haghighi K, Jahanfar S, Delvarianzadeh M, Nematzadeh F, Ebrahimi MH. Assessment of the relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in male drivers of Shahroud city in 2018: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2019 Aug 6;19(1):1058. doi: 10.1186/s12889-019-7361-5. PMID: 31387558; PMCID: PMC6685249.
10. American Academy of Sleep Medicine (2014). International Classification of Sleep Disorders 3rd edition, American Academy of Sleep Medicine, United States of America.

Abstract

COMMENT ON CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND SLEEP APNEA SYNDROME IN BACH MAI HOSPITAL

We conducted a study to evaluate the clinical characteristics of patients with Metabolic Syndrome (MS) and Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSAS), as well as the association between these two syndromes in adults over 18 years old, using the cross-sectional descriptive study among 65 patients treated at the Respiratory Center of the Bach Mai Hospital. Our findings show that the rate of patients with MS also get the OSAS (Group 1) is 68%, the percentage of patients with MS do not get the OSAS (Group 2) is 32%. The mean age is 65 years old (Group 1): 64.9 ± 11.1 years old; Group 2: 65.3 ± 13.3 years old. The proportion of patients with BMI > 30 of Group 1 is 91%, is higher than that of Group 2 is 9%; The proportion of patients with a neck circumference > 40cm of Group 1 and Group 2 is 79% and 21%, respectively. The average neck circumference and waist circumference of Group 1 are 40.4 ± 2.1 and 97.8 ± 8.5 , respectively which are higher than the Group 2 with 39.2 ± 2.1 and 93.1 ± 5.3 ; 100% of patients have snoring symptoms, apnea is observed among Group 1 is 87.5% higher than Group 2 is 12.5%, the rate of daytime somnolence (Epworth > 10) among Group 1 is 12/ 65, Group 2 is 0/65, the nocturia rate of Group 1 is 71% and Group 2 is 29%.

Keyword: *Obstructive sleep apnea (OSA), Metabolic syndrome (MS)*

ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TẠI ĐƠN VỊ QUẢN LÝ NGOẠI TRÚ BỆNH VIỆN PHỔI THANH HOÁ

Phan Thanh Thủy^{1,2}

Vũ Văn Giáp^{1,2}

Lê Thị Tuyết Lan³

Nguyễn Viết Nhung⁴

Ngô Quý Châu⁵

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

³ Bệnh viện Đại học Y dược TP. HCM

⁴ Bệnh viện Phổi Trung ương

⁵ Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

TÓM TẮT

Để quản lý bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có hiệu quả, việc nâng cao mức độ tuân thủ của người bệnh là một trong những mục tiêu then chốt. Nhiều bảng câu hỏi đánh giá mức độ tuân thủ được sử dụng, trong đó bảng điểm Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) được sử dụng nhiều trong các nghiên cứu.

Mục tiêu: 1) Mô tả thực trạng tuân thủ điều trị COPD qua thang điểm MMAS-8 2) Đánh giá mối liên quan giữa mức độ tuân thủ điều trị và mức độ khó thở theo mMRC.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định COPD theo dõi và quản lý tại đơn vị quản lý ngoại trú COPD bệnh viện phổi Thanh Hoá trong thời gian 8/2020-8/2022. Mẫu nghiên cứu được theo dõi trong 3 năm và được chia thành 2 lần, cách nhau 1 năm.

Kết quả nghiên cứu: 41 bệnh nhân được đưa vào theo dõi, trong đó tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ kém với Morisky < 6 điểm giảm từ 41,5% xuống còn 5% sau 1 năm theo dõi. Nhóm tuân thủ cao có mMRC 0-1 chiếm 37,5%, mMRC ≥ 2 chiếm 62,5%, nhóm tuân thủ thấp có mMRC 0-1 chiếm 15,8%, mMRC ≥ 2 chiếm 84,2%.

Kết luận: Mức độ tuân thủ điều trị thuốc theo MMAS-8 có sự cải thiện sau 2 năm quản lý và theo dõi tại đơn vị quản lý ngoại trú. Tỷ lệ bệnh nhân có điểm mMRC ≥ 2 trong nhóm tuân thủ điều trị cao theo MMAS-8 thấp hơn so với nhóm tuân thủ kém và trung bình.

Từ khoá: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, COPD, tuân thủ điều trị, MMAS-8, đơn vị quản lý ngoại trú.

Tác giả chịu trách nhiệm

Phan Thanh Thủy

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phanthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 04/09/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 19/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh

tật và tử vong trên toàn cầu [1]. Mặc dù COPD không thể chữa khỏi nhưng biện pháp quản lý tối ưu giúp kiểm soát triệu chứng, làm chậm sự tiến triển của bệnh và cải thiện chất lượng cuộc

sống. Trung bình chỉ có khoảng 40-60% bệnh nhân COPD tuân thủ chế độ điều trị COPD theo quy định [2]. Việc tuân thủ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, liên quan đến cả bệnh nhân và nhân viên y tế. Khác với hen phế quản, mức độ tuân thủ và thực hành sử dụng dụng cụ phun hít được báo cáo các kết quả khả quan hơn nhóm bệnh nhân COPD. Các phác đồ điều trị cho bệnh nhân COPD đặc biệt gặp các vấn đề về tuân thủ điều trị do phải dùng thuốc dài ngày, dùng nhiều loại thuốc vì tính chất mạn tính của bệnh. Một số báo cáo trên thế giới cho thấy trung bình 60% bệnh nhân COPD không tuân thủ điều trị, 10-20% các đơn thuốc được kê lại không bao giờ đến được hiệu thuốc theo các nghiên cứu của Anh và Thụy Điển [2].

Một số phương pháp để đo lường sự tuân thủ có thể dựa trên hồ sơ tái khám, hồ sơ nhà thuốc về đơn thuốc đã được cấp phát hoặc ghi chép thủ công qua các đơn thuốc thu thập mà bệnh nhân mang đến hoặc thông qua tự báo cáo về tuân thủ bằng bảng điểm MMAS-8. Thang đo tuân thủ thuốc Morisky 8 mục (MMAS-8) là thang đo hành vi dùng thuốc tự báo cáo, được coi là phương pháp tự báo cáo được sử dụng phổ biến nhất để xác định sự tuân thủ trong các bệnh mạn tính; tuy nhiên, nó không được thiết kế các câu hỏi dành riêng cho thuốc hít. Do có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ kém của bệnh nhân, nên bước đầu cần xác định đâu là nhóm bệnh nhân nguy cơ cao không tuân thủ điều trị. Đây là bước đầu tiên trong quá trình cải thiện sự tuân thủ điều trị. Bước thứ 2 là làm sao xác định được các yếu tố liên quan có thể ảnh hưởng đến kết cục tuân thủ điều trị.

Thanh Hoá là một trong các tỉnh lớn, việc triển khai mô hình phòng quản lý bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đã được thực hiện với hi vọng quản lý hiệu quả, tăng cao mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân; song việc đánh giá thực trạng việc quản lý bệnh nhân COPD tại đơn vị này vẫn chưa có nghiên cứu nào được thực hiện.

Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu về thực trạng tuân thủ điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý ngoại trú COPD bệnh viện phổi Thanh Hoá để mô tả thực trạng tuân thủ điều trị COPD qua thang điểm MMAS-8 và khảo sát các yếu tố liên quan đến mức độ tuân thủ điều trị của các bệnh nhân COPD tại đơn vị quản lý này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân COPD đến khám tại các đơn vị quản lý ngoại trú được lựa chọn theo tiêu chuẩn sau.

Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm: (1) Tất cả bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định COPD theo tiêu chuẩn của GOLD năm 2018: ho, khạc đờm hoặc khó thở mạn tính, tái diễn; kết quả đo chức năng hô hấp có $FEV1/FVC < 0,7$ sau test giãn phế quản, (2) Nam hoặc nữ ≥ 40 tuổi tại thời điểm chẩn đoán, (3) đã khám bệnh tại các đơn vị ngoại trú từ ngày 01/01/2018 đến thời gian tuyển bệnh (4) đã ký văn bản đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: (1) Bệnh nhân đang có thai hoặc cho con bú, (2) Bệnh nhân có các bệnh hô hấp có thể gây các triệu chứng tương tự với bệnh lý hô hấp mạn tính như ACO, giãn phế quản, lao gây tổn thương nhu mô phổi, lao nội phế quản, ung thư phổi và các bệnh nhân có tiền sử các bệnh này, (3) bệnh nhân đang được chẩn đoán viêm phổi và viêm phế quản cấp (4) Bệnh nhân đang được phân ngẫu nhiên vào các nghiên cứu khác

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát mô tả cắt ngang, theo dõi trong 3 năm từ 2020-2022. Mỗi bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi 2 lần, cách nhau 1 năm. Lần theo dõi 1 có 41 bệnh nhân được đưa vào phân tích 1, lần theo dõi thứ 2 có 40 bệnh nhân được đưa vào phân tích 2.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

Đặc điểm bệnh nhân: Dữ liệu nhân khẩu học (tuổi, giới, BMI, tình trạng hút thuốc, phân loại giai đoạn COPD theo GOLD), mức độ khó thở tính theo thang (mMRC).

Mức độ tuân thủ điều trị theo thang MMAS-8:

Thang đo tuân thủ thuốc MMAS-8	Có	Không
1. Đôi khi ông/bà quên dùng thuốc COPD?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Trong hai tuần qua, có ngày nào ông/bà không dùng thuốc COPD không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ông/bà đã bao giờ giảm hoặc ngừng dùng thuốc mà không nói với bác sĩ của ông/bà vì ông/bà cảm thấy tệ hơn khi dùng nó không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Khi ông/bà đi du lịch hoặc rời khỏi nhà, đôi khi ông/bà quên mang theo thuốc?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ông/bà có dùng thuốc COPD ngày hôm qua không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Khi ông/bà cảm thấy COPD của mình được kiểm soát, đôi khi ông/bà có ngừng dùng thuốc không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Dùng thuốc hàng ngày là một bất tiện thực sự đối với một số người. Ông/bà có bao giờ cảm thấy phiền phức khi phải theo kế hoạch điều trị COPD của mình không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ông/bà có thường xuyên gặp khó khăn khi nhớ dùng tất cả các loại thuốc COPD không?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Câu hỏi 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8: Mỗi câu “Không” được 1 điểm, “Có” là 0 điểm. Câu 5: “Có” được 1 điểm, “Không” được 0 điểm. MMSA (Morisky Medication Adherence Scale) với phân loại 8 điểm: tuân thủ cao, 6-7 điểm là tuân thủ trung bình và <6 điểm là tuân thủ kém.

Công cụ thu thập số liệu: 1) Bảng câu hỏi thu thập thông tin bệnh nhân 2) Hồ sơ quản lý ngoại trú bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phương pháp thu thập số liệu: Phỏng vấn trực tiếp người bệnh câu hỏi soạn sẵn và bổ sung các thông tin từ hồ sơ quản lý.

Phương pháp xử lý số liệu: Thống kê mô tả: đối với biến định tính: mô tả bằng tần số và tỉ lệ phần trăm; đối với biến định lượng: mô tả bằng trung bình, độ lệch chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ vị.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 8/2020 đến tháng 8/2022

Địa điểm: phòng quản lý bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hoá.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Quốc Gia phê duyệt theo số 05/CN-HĐĐĐ ngày 14 tháng 1 năm 2020.

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu khảo sát trên 41 bệnh nhân COPD thoả các tiêu chí thu nhận được theo dõi 2 lần, cách nhau 1 năm. Trong đó, tại thời điểm khảo sát lần 2 có 1 bệnh nhân không quay lại. Hai đợt khảo sát được chia làm phân tích 1 và phân tích 2. Đặc điểm chung của bệnh nhân 2 phân tích được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

Tiêu chí nghiên cứu	Phân tích 1 (2020-2021) n= 41		Phân tích 2 (2021-2022) n = 40		p value
	n	%	n	%	
Nhóm tuổi (trung bình: 67,89 ± 7,53)					
40-59 tuổi	4	9,8	6	15	-
60-79 tuổi	35	85,4	31	77,5	
≥ 80 tuổi	2	4,9	3	7,5	
Giới tính					
Nam	41	100	40	100	-
Nữ	0	0	0	0	
Tình trạng hút thuốc					
Không hút thuốc	1	2,4	0	0	1
Đã từng hút	36	87,8	39	97,5	0,201
Hiện đang hút	4	9,8	1	2,5	0,359
Phân loại GOLD					
A	13	31,7	1	2,5	0,001*
B	10	24,4	19	47,5	0,03*
C	2	4,9	2	5	0,98
D	16	39	18	45	0,58

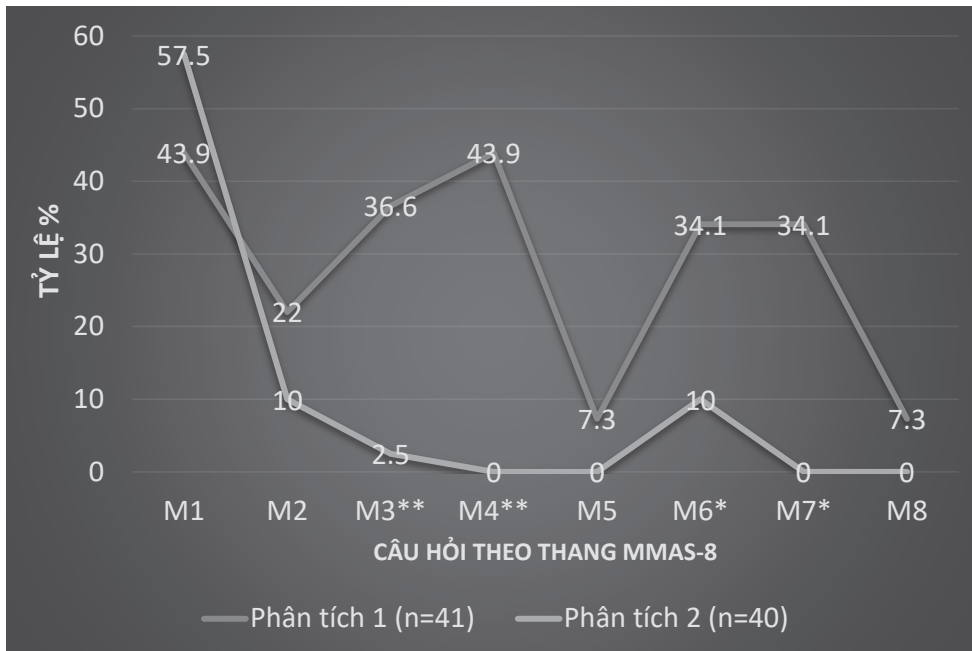
Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 67,89 ± 7,53, đa phần bệnh nhân trong lứa tuổi từ 60-79 tuổi. 100% bệnh nhân trong nghiên cứu là giới nam. Tỷ lệ bệnh nhân còn hút thuốc là 9,8% trong phân tích 1 và 2,5% trong phân tích 2. Phân loại bệnh nhân theo GOLD A, B, C, D trong phân tích 1 lần lượt là 31,7%; 24,4%; 4,9%; 39%, trong phân tích 2 lần lượt là 2,5%; 47,5%; 5%; 45%. Trong phân tích 2, đối tượng bệnh nhân chủ yếu là nhóm B và nhóm D.

Bảng 2. Mức độ tuân thủ theo thang đo MMAS-8

Tiêu chí nghiên cứu	Phân tích 1 (2020-2021) n= 41		Phân tích 2 (2021-2022) n = 40		p value
	n	%	n	%	
Tuân thủ kém <6	17	41,5	2	5	<0.001
Trung bình 6-7 điểm	7	17,1	22	55	<0.001
Cao 8 điểm	17	41,5	16	40	0.89
Mean ± SD	5,85 ± 2,21		7,20 ± 0,82		0,001

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ kém với Morisky 6 điểm ở phân tích 2 là 5% thấp hơn tỷ lệ này trong phân tích 1 là 41,5% với $p < 0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ mức độ trung bình với

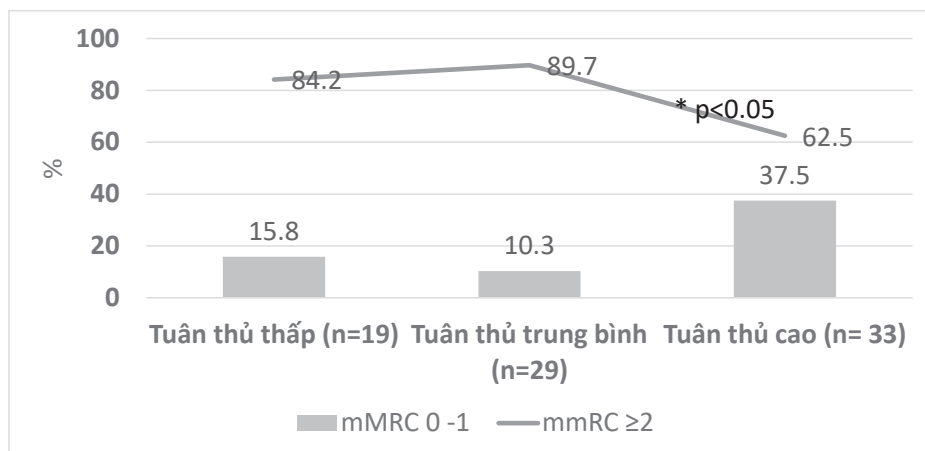
Morisky 6-7 điểm tăng từ 17,1% trong phân tích 1 lên 55% trong phân tích 2 với $p < 0,001$. Điểm tuân thủ Morisky trung bình ở phân tích 2 là 7,20 cao hơn so với phân tích 1 là 5,85 với $p = 0,001$.



Biểu đồ 1. Lý do không tuân thủ theo thang MMSA-8. ($p < 0,001$, * $p < 0,05$)**

Nhận xét: Hình 1 cho biết tỷ lệ bệnh nhân không được điểm ở từng câu hỏi trong bảng tuân thủ MMSA-8. Theo hình 1, tỷ lệ bệnh nhân không được điểm trong câu hỏi Morisky số 1 (Đôi khi ông/bà quên dùng thuốc COPD?) lần lượt là 43,9% và 57,5% trong phân tích 1 và phân tích 2, không có sự khác biệt $p > 0,05$. Sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phân tích được ghi nhận ở các câu hỏi thứ 3, 4, 6 và 7 (giảm hoặc ngừng thuốc mà không nói với bác sỹ, du lịch hoặc rời nhà mà không mang theo thuốc, ngừng dùng thuốc khi thấy được bệnh được kiểm soát và phiền phức khi phải theo kế hoạch điều trị).



Hình 2. Mối liên quan giữa mức độ tuân thủ và mức độ khó thở theo mMRC

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có tuân thủ thấp và trung bình có điểm mMRC ≥ 2 chiếm tỷ lệ lần lượt là 84,2% và 89,7%. Nhóm tuân thủ cao có tỷ lệ bệnh nhân có điểm mMRC ≥ 2 là 62,5%, thấp hơn 2 nhóm thấp và trung bình với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng tuân thủ điều trị COPD quang thang điểm MMAS-8

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 41 bệnh nhân được theo dõi 2 lần cách nhau 1 năm, cho thấy mức độ tuân thủ điều trị tăng đáng kể từ năm 2020-2022. Trong phân tích 1, tỷ lệ tuân thủ kém còn ở mức cao là 41,5% đã giảm xuống còn 5% ở phân tích 2. Trong phân tích 2, tỷ lệ tuân thủ tốt là 40% và tuân thủ trung bình là 55%. Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Tạ Hữu Ánh và cộng sự (2021) được thực hiện trên 286 người bệnh điều trị COPD ngoại trú ở 2 bệnh viện Lão khoa Trung Ương và Đống Đa cũng đánh giá tuân thủ sử dụng thuốc của bệnh nhân theo thang MMAS-8 với tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt 49,3%, bệnh nhân tuân thủ trung bình là 32,2%, bệnh nhân tuân thủ kém là 18,5% [3]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành và cộng sự (2018) chia tuân thủ sử dụng thuốc làm 3 mức độ tốt, chưa tốt và không tốt với tỷ lệ tuân thủ tốt chiếm 83,1% [4]. Mức độ tuân thủ theo thang điểm Morisky 8 ở 52 bệnh nhân COPD trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Hồng Nhung và Lê Thị Diệu Hiền (2021) tại Hải Phòng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị thuốc theo thang điểm MMAS-8 là 28,8% bệnh nhân tuân thủ tốt, 38,5% có mức độ tuân thủ trung bình và 32,7% bệnh nhân tuân thủ kém [5]. Tỷ lệ bệnh nhân có tuân thủ nói chung với MMSA ≥ 6 trong nghiên cứu của chúng tôi là 95% ở phân tích 2 cao hơn các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Shikshya Acharya (83,4%) [6], Maria Montes de Oca (80,1%) [7], Boyuk Moradkhani (74%) [8], Müllerová H (65%) [9], Nurdan Kokturk (50,8%) [10], Anan S Jarab

(38,3%) [11]. Điều này cho thấy chương trình quản lý ngoại trú tái khám định kỳ hàng tháng tại Việt Nam là một trong những giải pháp quan trọng giúp tăng tuân thủ điều trị. Mặc dù bảng câu hỏi MMAS-8 bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như bệnh nhân nhớ lại, đánh giá chủ quan của bệnh nhân “khó nhớ thuốc”, MMAS-8 vẫn là một công cụ hữu ích trong việc đánh giá tuân thủ điều trị các bệnh mãn tính. Thực tế cho thấy, bảng câu hỏi MMAS-8 phụ thuộc vào sự nhớ lại cũng như đánh giá chủ quan của người bệnh, do vậy không tránh khỏi sự đánh giá chủ quan tự tin quá mức về việc tuân thủ dùng thuốc của người bệnh khi đối diện với nhân viên y tế. Điều này, một phần giải thích tại sao nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu tại Việt Nam có tuân thủ điều trị với MMAS ≥ 6 cao hơn so với các nghiên cứu nước ngoài.

Lý do không tuân thủ điều trị qua hai phân tích đã được cải thiện đáng kể ở mức có ý nghĩa với các câu hỏi số 3, 4, 6, 7. Như vậy, số liệu này đã phần nào phản ánh nhận thức của bệnh nhân trong quản lý bệnh như không tự ý giảm hoặc dừng thuốc mà không có ý kiến của bác sĩ, nhớ mang theo thuốc khi du lịch hoặc rời nhà, không tự ý ngừng thuốc khi cảm thấy triệu chứng được kiểm soát và ít hơn các bệnh nhân cảm thấy phiền phức khi phải theo kế hoạch điều trị. Sự cải thiện này, cho thấy vai trò quan trọng của các đơn vị quản lý trong giáo dục điều trị cho bệnh nhân. Tuy nhiên, bên cạnh đó tỷ lệ bệnh nhân trả lời “Có” và không được điểm tuân thủ ở câu hỏi 1 còn khá cao: 57,5% trong phân tích 2, nghĩa là đôi khi bệnh nhân còn quên dùng thuốc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Tạ Hữu Ánh và cộng sự với 25,5% bệnh nhân thỉnh thoảng quên sử dụng thuốc; 23,5% trong 2 tuần có ngày không dùng thuốc, 17,8% cảm thấy khó khăn khi phải nhớ dùng tất cả các loại thuốc. Để khắc phục tình trạng này cần có sự hỗ trợ nhắc nhở thường xuyên của người nhà, của nhân viên

y tế để giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn [3]. Điều này đặt ra vấn đề, giáo dục điều trị nên mở rộng, không chỉ bệnh nhân có thể nhóm bệnh nhân, gia đình bệnh nhân.

4.2. Mối liên quan giữa mức độ tuân thủ và mức độ khó thở theo mMRC

Nhóm bệnh nhân có tuân thủ thấp và trung bình có điểm mMRC ≥ 2 chiếm tỷ lệ lần lượt là 84,2% và 89,7%. Những bệnh nhân tuân thủ điều trị ở mức cao, tỷ lệ khó thở với mMRC ≥ 2 chỉ chiếm 62,5% thấp hơn 2 nhóm còn lại với $p < 0,05$. Điều này cho thấy việc tuân thủ điều trị góp phần giúp làm giảm đáng kể các triệu chứng hô hấp của bệnh nhân, trong đó có triệu chứng khó thở theo thang điểm mMRC. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu khác cho thấy mức độ tuân thủ điều trị cao sẽ giúp cải thiện chất lượng cuộc sống thông qua cải thiện các triệu chứng hô hấp [8].

5. KẾT LUẬN

Mức độ tuân thủ điều trị thuốc theo MMAS-8 có sự cải thiện sau 2 năm quản lý và theo dõi tại đơn vị quản lý ngoại trú. Tỷ lệ bệnh nhân có điểm mMRC ≥ 2 trong nhóm tuân thủ điều trị cao theo MMAS-8 thấp hơn so với nhóm tuân thủ kém và trung bình. Như vậy, rõ ràng các đơn vị quản lý ngoại trú có vai trò quan trọng trong việc giúp bệnh nhân nâng cao mức độ tuân thủ điều trị. Hơn nữa, tuân thủ điều trị tốt là một trong những biện pháp hữu hiệu giúp cải thiện triệu chứng khó thở cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD 2022 Report. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. 2022 p. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
2. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, Sikkema-Ortiz J, Gardner DD, Wilkins RL. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 371–384.
3. Tạ Hữu Ánh, Nguyễn Ngọc Tâm, Vũ Thị Thanh Huyền. Đánh giá thực trạng tuân thủ điều trị ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị ngoại trú. *Tạp chí y học Việt Nam* 2021,508 (2): 213-217.
4. Nguyễn Văn Thành, Đinh Ngọc Sỹ, Cao Thị Mỹ Thúy và cộng sự. Nghiên cứu thực trạng quản lý hen và COPD ở Việt Nam. *Tạp chí Hồ hấp số 17/2018* 2018; .
5. Trịnh Hồng Nhung, Lê Thị Diệu Hiền. Thực trạng tuân thủ sử dụng thuốc ngoại trú ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại bệnh viện Việt Tiệp năm 2019-2020. *Tạp chí Y học Việt Nam* Tập 503-tháng 6-Số đặc biệt 2021.
6. Acharya S, Sharma K. Factors affecting medication adherence among chronic obstructive pulmonary disease patients attending at teaching Hospital, Chitwan. *Int J Med Sci Public Health* 2019; : 1.
7. Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L, Ramirez-Venegas A, Mendoza L, López A, Surmont F, Miravittles M. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. Chotirmall SH, editor. *PLoS ONE* 2017; 12: e0186777.
8. Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofar P, Bashiri A, Oghazian MB. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7: 40.

9. Müllerová H, Landis SH, Aisanov Z, Davis KJ, Ichinose M, Mannino DM, Maskell J, Menezes AM, van der Molen T, Oh Y-M, Tabberer M, Han MK. Health behaviors and their correlates among participants in the Continuing to Confront COPD International Patient Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 881–890.
10. Kokturk N, Polatli M, Oguzulgen IK, Saleemi S, Al Ghobain M, Khan J, Doble A, Tariq L, Aziz F, El Hasnaoui A. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study. *COPD* 2018; Volume 13: 1377–1388.
11. Jarab AS, Mukattash TL. Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2019; 41: 1202–1209.

Abstract

STATUS OF MEDICATION ADHERENCE IN COPD PATIENTS AT THANH HOA LUNG HOSPITAL'S OUTPATIENT MANAGEMENT UNITS

For effective management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), improving patient compliance is one of the key goals. Multiple compliance questionnaires were used, with the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) score being used extensively in studies.

Objectives: 1) Describe the status of compliance with COPD treatment through the MMAS-8 scale 2) Evaluate the relationship between the level of treatment adherence and the degree of dyspnea according to mMRC.

Subjects and research methods: Patients with confirmed diagnosis of COPD were monitored and managed at the COPD outpatient management unit of Thanh Hoa Lung Hospital during 8/2020-8/2022. The study sample was followed for 3 years and divided into 2 times, 1 year apart.

Research results: 41 patients were included in the follow-up, in which the percentage of patients with poor adherence to MMAS <6 points decreased from 41.5% to 5% after 1 year of follow-up. The high compliance group with mMRC 0-1 accounted for 37.5%, mMRC ≥ 2 accounted for 62.5%, the low compliance group had mMRC 0-1 accounted for 15.8%, mMRC ≥ 2 accounted for 84.2%.

Conclusion: The level of adherence to drug treatment according to MMAS-8 has improved after 2 years of management and follow-up in the outpatient management unit. The proportion of patients with mMRC score ≥ 2 in the high adherence group according to MMAS-8 was lower than that in the poor and moderate adherence group.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, COPD, adherence, MMAS-8, outpatient management unit.*

GIÁ TRỊ CỦA SINH THIẾT QUA NỘI SOI PHẾ QUẢN TRONG CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH UNG THƯ PHỔI TẠI TRUNG TÂM HỒ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đinh Thị Khuyên¹
Đặng Hùng Minh²

¹Khoa Nội Tổng Hợp - Bệnh viện

Đa khoa Gia Lâm

²Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân (BN) chẩn đoán xác định ung thư phổi (UTP) bằng sinh thiết qua nội soi phế quản (STQNSPQ) và giá trị của STQNSPQ trong chẩn đoán xác định UTP tại Trung tâm Hồ hấp – Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu ở 268 BN nghi ngờ UTP có chỉ định nội soi phế quản (NSPQ), trong đó có 67/73 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ tại Trung tâm Hồ hấp – Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 7/2022. Thu thập số liệu và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.

Kết quả: 73/268 (27,2%) BN có STQNSPQ, trong đó có 67 BN có mô bệnh học (MBH) là UTP, trong 6 BN có kết quả MBH qua STNSPQ không UTP có 2 BN được chẩn đoán UTP bằng sinh thiết xuyên thành ngực. Trong 67 BN có MBH là UTP qua STQNSPQ có độ tuổi trung bình $60,38 \pm 9,6$; tỉ lệ nam/nữ: 3,05/1, hút thuốc lá 69,7%, số bao năm trung bình $11,8 \pm 10,2$. Ho là triệu chứng thường gặp nhất. Tổn thương vị trí thùy trên phổi phải, trung tâm, đơn độc, kích thước 3- 5cm là chủ yếu trên cắt lớp vi tính (CLVT). Hình ảnh NSPQ hay gặp nhất là u sùi. 43,2% BN được chẩn đoán muộn, ung thư biểu mô tuyến hay gặp nhất 71,6%. Chẩn đoán UTP bằng STQNSPQ có độ nhạy 97,7%, độ đặc hiệu 100%, giá trị dự báo dương tính 100%, giá trị dự báo âm tính 66,67%.

Kết luận: UTP gặp chủ yếu ở nam giới, trung niên, có hút thuốc. Ho là triệu chứng thường gặp nhất. Khối u vị trí thùy trên phổi phải, trung tâm, đơn độc, kích thước 3- 5cm gặp chủ yếu. Hình ảnh NSPQ hay gặp nhất là u sùi. Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất. Giai đoạn IIIA chiếm 41,8%. Có 56,8% BN phát hiện chủ yếu giai đoạn sớm. STQNSPQ là phương pháp có hiệu quả cao trong chẩn đoán xác định UTP với độ nhạy là 97,7% và độ đặc hiệu là 100%. STQNSPQ là phương pháp an toàn để chẩn đoán.

Từ khóa: nội soi phế quản, ung thư phổi.

Tác giả chịu trách nhiệm

Đinh Thị Khuyên

Khoa Nội Tổng Hợp - Bệnh viện

Đa khoa Gia Lâm

Email: khuyen.mmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/09/2022

Ngày phản biện: 09/10/2022

ngày đồng ý đăng: 17/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTP là thuật ngữ để chỉ bệnh ác tính của phổi xuất phát từ biểu mô niêm mạc phế quản, tiểu phế quản, phế nang, từ các tuyến của phế quản, hoặc các thành phần khác của phổi [1]. UTP là một trong ba loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư trên thế giới [2].

Triệu chứng ban đầu của UTP kín đáo và không đặc hiệu nên chẩn đoán rất khó khăn. Đa số bệnh nhân lại được phát hiện ở giai đoạn muộn và tiên lượng xấu. Do vậy, chẩn đoán UTP sớm luôn là thách thức cho các thầy thuốc trên lâm sàng.

Từ khi ra đời từ những năm 1966 đến nay, NSPQ đã trở thành công cụ không thể thiếu được trong chẩn đoán UTP.3 Hướng dẫn chẩn đoán qua nội soi của hiệp hội lồng ngực Anh khuyến cáo rằng việc kết hợp nhiều phương pháp trong thủ thuật NSPQ giúp tăng hiệu quả chẩn đoán bệnh lý ác tính tại phổi.4 NSPQ là phương pháp thăm khám bên trong đường thở nhờ vào hệ thống ống nội soi, giúp quan sát được hình thái trực tiếp khí phế quản và các tổn thương bất thường trong lòng phế quản. Sinh thiết qua nội soi phế quản (STQNSPQ) giúp lấy được các bệnh phẩm tổn thương để làm xét nghiệm mô bệnh học, rất có giá trị trong chẩn đoán. Theo Zeron Ghazarian và CS (2021), STQNSPQ có khả năng chẩn đoán ung thư phổi chính xác tới 88,2%.5 Tại Việt Nam, để góp phần tìm hiểu thêm giá trị của phương pháp STQNSPQ tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai, chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

“Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi bằng sinh thiết qua nội soi phế quản và giá trị của sinh thiết qua nội soi phế quản trong chẩn đoán xác định ung thư phổi tại Trung Tâm Hô Hấp- Bệnh viện Bạch Mai”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

268 BN nghi ngờ UTP có chỉ định NSPQ, trong đó có 73 BN được STQNSPQ. Trong số 73 BN được STQNSPQ có 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- BN nghi ngờ UTP có chỉ định NSPQ.
- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN UTP thứ phát.
- Phụ nữ mang thai, bệnh nhân dưới 16 tuổi.
- Những bệnh án không đủ thông tin theo mẫu thu thập số liệu.
- BN không đồng ý vào nghiên cứu.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- BN nghi ngờ UTP: Lâm sàng nghi ngờ UTP: ho kéo dài, ho ra máu, đau ngực, khó thở, khàn tiếng, hội chứng cận u kèm theo các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, gầy sút cân và Xquang, CLVT lồng ngực có tổn thương u phổi.

- Lao phổi: giải phẫu bệnh mô phế quản cho kết quả phù hợp lao, đáp ứng với thuốc kháng lao và tổn thương trên hình ảnh học giảm kích thước trong vòng 3 tháng.

- Viêm xơ mạn tính: giải phẫu bệnh cho kết quả tổn thương viêm xơ mạn tính.

- MBH là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định UTP

- Chẩn đoán giai đoạn TNM theo phân loại TNM 8 năm 2017 do hiệp hội ung thư thế giới xây dựng

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Từ tháng 01/11/2021 đến tháng 31/07/2022.

- Địa điểm: Trung tâm Hô Hấp- Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. Thiết kế nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện

2.5. Các bước tiến hành

Đối với BN hồi cứu: Tra cứu tất cả các BN mã C34 từ tháng 01/01/2020 đến tháng 31/10//2021 tại kho lưu trữ hồ sơ bệnh án tại Bệnh viện Bạch Mai đủ tiêu chuẩn lấy theo bệnh án nghiên cứu được 198 BN.

Đối với BN tiến cứu: Từ tháng 01/11/2021 đến tháng 31/07/2022 lấy tất cả BN nghi ngờ UTP có chỉ định NSPQ được chụp CLVT lồng ngực có thuốc cản quang được 70 BN. Những BN có tổn thương trong lồng phế quản tiến hành STQNSPQ, những BN không phát hiện tổn thương trong

lồng phế quản hoặc kết quả MBH STQNSPQ không UTP thì tiến hành sinh thiết xuyên thành ngực dưới CLVT, sinh thiết hạch, sinh thiết khối tế bào, sinh thiết màng phổi. Xử lí và phân tích mẫu bệnh phẩm sinh thiết, định danh MBH, giai đoạn.

2.6. Phân tích số liệu:

- Phần mềm SPSS phiên bản 20. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng $\pm SD$. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng phần trăm (%). Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính, dương tính thật, dương tính giả, âm tính thật, âm tính giả được tính theo thuật toán y học.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Chẩn đoán MBH của 268 BN nghi ngờ UTP có NSPQ (n=268)

MBH	n	%	MBH	n	%
UTP	218	81,3	Áp xe phổi	4	1,5
Viêm xơ	17	6,4	U thần kinh	4	1,5
U nấm	8	3,0	Khác	11	4,1
Viêm lao	6	2,2			

Nhận xét: 268 BN nghi ngờ UTP có NSPQ có 218/268 (81,3%) BN được chẩn đoán xác định UTP. Trong 218 BN này có 67 BN được chẩn đoán MBH thông qua STQNSPQ.

Bảng 2. Kết quả chẩn đoán MBH của 73 BN có STQNSPQ (n=73)

MBH	n	%
UTP	67	91,8
Viêm xơ	5	6,8
Lao phổi	1	1,4

Nhận xét: 73 BN nghi ngờ UTP có STQNSPQ, có 67/73 (91,8%) BN chẩn đoán xác định UTP; chẩn đoán viêm xơ và lao phổi lần lượt là 5/73 (6,8%); 1/73 (1,4%)

Bảng 3. Đặc điểm chung của 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ (n=67)

Đặc điểm	Giá trị	Đặc điểm	Giá trị
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	60,38 \pm 9,6	Tình trạng hút thuốc (%)	51/73=69,9
Tỷ lệ Nam/Nữ	55/18=3,05	Số bao năm ($\bar{X} \pm SD$)	11,8 \pm 10,2

Nhận xét: 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ có độ tuổi trung bình 60,38 \pm 9,6; chủ yếu là tuổi trung niên, cao tuổi. Tỷ lệ nam/nữ 3,05, liên quan tới hút thuốc lá chiếm 69,9% với số bao năm trung bình 11,8 \pm 10,2.

Bảng 4. Triệu chứng cơ năng của 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ (n=67)

Triệu chứng	STQNSPQ		Triệu chứng	STQNSPQ	
	n	%		n	%
Ho	26	38,8	Khàn tiếng	1	1,5
Đau ngực	19	28,4	Gày sút cân	1	1,5
Khó thở	8	11,9	Sốt	1	1,5
Ho máu	7	10,4	Không triệu chứng	1	1,5
Mệt mỏi	3	4,5			

Nhận xét: Ho 26/67 (38,8%) là triệu chứng hay gặp nhất. BN không triệu chứng có tỉ lệ thấp (1,5%).

Bảng 5. Tổn thương trên phim CLVT lồng ngực của 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ (n=67)

Tổn thương		STQNSPQ		Tổn thương		STQNSPQ	
		n	%			n	%
Vị trí	Thùy trên (P)	17	25,4	U vệ tinh	Cùng thùy	8	11,9
	Thùy giữa (P)	12	17,9		Khác thùy	8	11,9
	Thùy dưới (P)	13	19,4		Đối bên	15	22,4
	Thùy trên (T)	14	20,9		Không u vệ tinh	36	53,7
	Thùy dưới (T)	11	16,4		Ngoại vi	11	16,4
Kích thước	< 2cm	12	17,9	Khu vực	Trung tâm	56	83,6
	2 < u ≤ 3cm	16	23,9				
	3 < u ≤ 5cm	19	28,4				
	5 < u ≤ 7cm	10	14,9				
	>7cm	10	14,9				

Nhận xét: Tổn thương trên CLVT lồng ngực hay gặp nhất tại vị trí thùy trên phải, kích thước 3-5cm, đơn độc. Tổn thương trung tâm chiếm nhiều nhất (83,6%).

3.2. Kết quả nội soi phế quản

Bảng 6. Mối liên quan giữa típmô bệnh học và hình ảnh NSPQ của 73 BN có STQNSPQ (n=73)

Hình ảnh NSPQ	Nhóm ung thư (n=67)		Viêm xơ mạn tính (n=5)		Lao phổi (n=1)	
	n	%	n	%	n	%
U sùi lòng phế quản	37	55,2	0	0	0	0
Thâm nhiễm niêm mạc phế quản	15	22,4	1	20	0	0
Dày tù, giãn cửa phế quản	8	11,9	2	40	0	0
Đè đẩy, chít hẹp từ ngoài vào	4	6,0	0	0	0	0
Xung huyết, chảy máu	3	4,5	0	0	0	0
Giả mạc niêm mạc PQ	0	0	2	40	1	100
Tổng	67	100	5	100	1	100

Nhận xét: U sùi trong lòng phế quản chiếm tỉ lệ cao nhất trên lâm sàng 37/67 (55,2%). Sau đó đến hình ảnh thâm nhiễm niêm mạc phế quản 22,4%. Trong khi MBH viêm xơ mạn tính hay gặp dày tù, giãn cửa phế quản 40%, giả mạc niêm mạc PQ 40%, thâm nhiễm niêm mạc 20%. Lao phổi ghi nhận 1 BN có hình ảnh giả mạc.

Bảng 7. Phân bố MBH của 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ (n=67)

Mô bệnh học	STQNSPQ	
	n	%
Ung thư biểu mô tuyến	48	71,6
Ung thư biểu mô vảy	10	14,9
Ung thư tế bào nhỏ	9	13,5

Nhận xét: Típ ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất (71,6%), típ ung thư biểu mô vảy (14,9%) và ung thư tế bào nhỏ ít gặp (13,5%).

Bảng 3.8 Phân bố giai đoạn của 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ (n=67)

Giai đoạn	STQNSPQ		Giai đoạn	STQNSPQ	
	n	%		n	%
IA	6	9	IIIB	23	34,3
IIA	4	6	IV	6	9
IIIA	28	,8			

Nhận xét: Giai đoạn IIIA gặp chủ yếu trên lâm sàng (41,8%), chưa có ghi nhận ca bệnh giai đoạn IB, IIB. Có 38/67= 56,8% BN được chẩn đoán ở giai đoạn sớm; còn lại 43,2% BN giai đoạn muộn.

Bảng 9. Triệu chứng lâm sàng sau nội soi phế quản của 268 BN nghi ngờ UTP có NSPQ (n=268)

	n	%
Sốt	45	16,80
Đau ngực	31	11,57
Khó thở	5	1,86
Ho máu	3	1,11

Nhận xét: Sau nội soi phế quản, triệu chứng lâm sàng: sốt gặp nhiều nhất chiếm 16,80%, ho máu gặp ít nhất chiếm 1,11%. Không có ca chảy máu nặng.

Bảng 10. Giá trị của STQNSPQ ở 73 BN có STQNSPQ (n=73)

Chẩn đoán cuối cùng / Chẩn đoán STQNSPQ	Ung thư phổi	Không UTP	Tổng
Ung thư phổi	67	0	67
Không UTP	2	4	6
Tổng	69	4	73

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân UTP có STQNSPQ có độ nhạy 97,7% (67/69), độ đặc hiệu 100% (0/4), giá trị dự báo dương tính 100% (67/67), giá trị dự báo âm tính 66,7% (4/6).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 268 BN nghi ngờ UTP có chỉ định NSPQ, trong đó có 73 BN được STQNSPQ. Trong số 73 BN có tổn thương trong lòng phế quản khi NSPQ và được STQNSPQ: có 67 BN được chẩn đoán xác định UTP bằng STQNSPQ, độ tuổi trung bình của 67 BN này là 60,38±9,6; tỉ lệ Nam/Nữ 3,05/1; tỉ lệ hút thuốc lá 69%, số bao năm 11,8±10,2. Tuổi

trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn của tác giả Đoàn Thị Phương Lan 2014 khi nghiên cứu ở 104 bệnh nhân UTP, tuổi trung bình là 55 ± 10 , tỉ lệ hút thuốc lá 63%, số bao năm $32,6 \pm 12$ bao năm.6 Có sự khác biệt về tuổi có thể là do cỡ mẫu của tác giả lớn hơn của chúng tôi, và số lượng bao năm / 1 BN của chúng tôi thấp hơn của tác giả. Ngô Quý Châu và cộng sự 2002 cho thấy tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 3,35/1, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [7].

Nhóm bệnh nhân được chẩn đoán bằng sinh thiết qua nội soi có triệu chứng lâm sàng: ho (38,8%) là hay gặp nhất. Trong nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Lan 2014, triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực 47,1%; ho 39,4%.6 Tỉ lệ ho của tác giả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên do khối u trong nghiên cứu của tác giả tập trung chủ yếu ở ngoại vi, vì vậy có thể triệu chứng đau sẽ có tỉ lệ cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Trên phim chụp CLVT lồng ngực gặp chủ yếu là u thùy trên phổi (P), đơn độc kích thước 3-5 cm, tổn thương trung tâm chiếm 83,6%. Trong nghiên cứu của Đoàn Phương Lan năm 2014, hình ảnh CLVT khối u gặp ở thùy trên phổi phải là phổ biến (34%), tuy nhiên chủ yếu khối u phát hiện được nhỏ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (2 cm so với kích thước 3-5 cm).6

Hình ảnh nội soi phế quản của nhóm đối tượng nghiên cứu đa dạng tổn thương, trong đó u sùi phế quản hay gặp nhất (53.3%). Kết quả này cao hơn với nghiên cứu của Dương Văn Huy 2021 với tỉ lệ u sùi (33.3%).8 Có sự khác biệt này là do tác giả nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân UTP được chẩn đoán bằng tất cả các phương pháp mà không chỉ có qua NSPQ. Trong khi MBH viêm xơ mạn tính hay gặp dày tù, giãn cửa phế quản 40%, giả mạc niêm mạc PQ 40%, thâm nhiễm niêm mạc 20 %. Lao phổi ghi nhận 1 BN có hình ảnh giả mạc

Ở bệnh nhân ung thư phổi được chẩn đoán xác định bằng sinh thiết qua NSPQ, típ ung thư

biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ nhiều nhất (71,6%), tiếp theo là típ ung thư biểu mô vảy (14,9%), sau cùng là típ ung thư thể bào nhỏ. BN trong nghiên cứu chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn IIIA và IIIB. 56,8% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, 43,2% bệnh nhân giai đoạn muộn. Nghiên cứu của tác giả Đoàn Phương Lan năm 2014 cho thấy kết quả tương tự với tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến là 92,3% và giai đoạn IIIA và IIIB là chủ yếu [6].

Sau thủ thuật, triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là sốt chiếm 16,8%, ho máu chiếm tỉ lệ thấp nhất 1,11% trong tổng số bệnh nhân nghi ngờ ung thư phổi có nội soi phế quản và không có ca ho máu nặng cần phải xử trí. Thấp hơn so với nghiên cứu của Thành Ngọc Tiến 2015 với tỉ lệ tương đương là 43,8% và 9,4% [9].

Nghiên cứu trên 73 bệnh nhân có sinh thiết qua nội soi phế quản, chúng tôi thu được kết quả độ nhạy 97,7%, độ đặc hiệu 100%, giá trị dự báo dương tính 100%. giá trị dự báo âm tính 66,67%. Độ nhạy của nghiên cứu này cao hơn đề tài nghiên cứu của Nguyễn Chi Lăng 1992 (70,9%).10 Có thể do các thiết bị NSPQ và các kĩ thuật gần đây đã được nâng cao.

Theo nghiên cứu của Ghazarian Z và CS (2016), độ nhạy của sinh thiết qua nội soi phế quản là 81% ở tất cả các nhóm bệnh nhân và ở những bệnh nhân có tổn thương ở lòng phế quản thì tỉ lệ này lên đến 100%. 5 Tỉ lệ này cao hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Michelle Anne và CS (2021) chỉ ra sinh thiết phế quản qua nội soi phế quản cho thấy độ nhạy của chẩn đoán cao hơn (88,2%) so với sinh thiết xuyên thành ngực (80%) [11].

Qua các nghiên cứu về giá trị của sinh thiết phế quản qua nội soi phế quản đều cho thấy được khả năng chẩn đoán cao của phương pháp này.

5. KẾT LUẬN

- UTP gặp chủ yếu ở nam giới, trung niên, có hút thuốc. Ho là triệu chứng thường gặp nhất. Khối u vị trí thùy trên phổi phải, trung tâm, đơn độc, kích thước 3- 5cm gặp chủ yếu. Hình ảnh NSPQ hay gặp nhất là u sùi. Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất. Giai đoạn IIIA chiếm 41,8%. Có 56,8% BN phát hiện chủ yếu giai đoạn sớm.

- STQNSPQ là phương pháp có hiệu quả cao trong chẩn đoán xác định UTP với độ nhạy là 97,7% và độ đặc hiệu là 100%. STQNSPQ là phương pháp an toàn để chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2010). Bệnh Học Hô Hấp. NXB Giáo dục Việt Nam
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7–30.
3. Vaidya PJ, Leuppi JD, Chhajed PN. The evolution of flexible bronchoscopy: From historical luxury to utter necessity!! Lung India. 2015;32(3):208.
4. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. Thorax. 2013;68 Suppl 1:i1-i44.
5. Ghazarian Z, Alziadat M, Sekhon R, Hanna M, Pandya T, Ismail M (2016). Diagnostic yield of bronchoscopic lung biopsy in evaluating lung cancer. ChestMeyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(5):546-560.
6. Đoàn Thị Phương Lan, 2014. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi*. Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội.
7. Ngô Quý Châu và cộng sự, 2002. Ngô Quý Châu. *Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của 598 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát điều trị nội trú tại khoa hô hấp Bệnh viện Bạch Mai (từ 1996 - 2000)*. Bệnh viện Bạch Mai.
8. Dương Văn Hùng, 2021. *Nghiên cứu hiệu quả chẩn đoán ung thư phế quản bằng khối tế bào dịch phế quản lấy qua nội soi phế quản*. Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội.
9. Thành Ngọc Tiến, 2015. *Đánh giá hiệu quả nội soi phế quản ống mềm dưới gây mê toàn thân trong chẩn đoán ung thư phổi tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội.
10. Nguyễn Chi Lăng, 1992. *Góp phần nghiên cứu chẩn đoán ung thư phế quản bằng kỹ thuật nội soi phế quản ống mềm sinh thiết xuyên thành phế quản và chải rửa phế quản mù*. Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội.
11. Michelle Anne M. Encinas-Latoy, Marvin C. Masalunga, Roland Reuben B. Angeles and Anna Katrina G. Tojino (2021) Diagnostic Yield of Bronchoscopic Techniques in Evaluating Primary Lung Cancer: The Philippine General Hospital (PGH) Experience. the University of the Philippines, Philippine General Hospital.

Abstract

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH LUNG CANCER DIAGNOSED BY BRONCHOSCOPY BIOPSY AND THE VALUE OF BRONCHOSCOPY BIOPSY IN RESPIRATORY CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

Objective: Assessment of clinical and subclinical characteristics of lung cancer patients diagnosed by bronchoscopy biopsy and the diagnostic value of bronchoscopy biopsy in lung cancer diagnosis.

Subject and method: Cross-sectional study in 268 patients suspected lung cancer and indicated bronchoscopy. Among those, 67/73 patients were diagnosed by bronchoscopic biopsy. Location was Respiratory Center – Bach Mai hospital, from 1/2020 to 7/2022. Data were analyzed by SPSS 20.

Result: 73/268 (27,2%) patients were performed bronchoscopy, among those 67 patients were diagnosed with lung cancer, among 6 patients who had negative result, there were two patient positive with lung cancer by intrathoracic biopsy. Aforementioned 67 patients had the average age of $60,38 \pm 9,6$ years old, male/female ration was 3,05/1; smoking patients 69,7% with the quantity of $11,8 \pm 10,2$ packets/year. Coughing was the most common. Tumor mainly located at superior right lobe, centered with the size of 3-5 cm in computed tomography scan. 43,2% patients were late diagnosed, adenocarcinoma was the most common. The sensitivity and specificity of bronchoscopy biopsy were 97,7% and 100%, positive predictive value was 100%, negative predictive value was 66,67%.

Conclusion: Lung cancer is common in middle aged male with smoking. Coughing is the most common. Tumor situates at right lobe, centered, single with size of 3-5 cm was common. Adenocarcinoma was popular. The sensitivity and specificity of bronchoscopy biopsy in lung cancer diagnosis were 97,7% and 100%. Stage IIIA accounts for 41.8%. There are 56.8% of patients detected mainly early stage. It is a safe method of diagnosis.

Keywords: *bronchoscopy, lung cancer*

GIÁ TRỊ CỦA PHƯƠNG PHÁP TẾ BÀO HỌC CHẤT LỎNG DỊCH RỬA PHẾ QUẢN PHẾ NANG TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẠI KHOA NỘI PHỔI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Đăng Khoa¹

Lê Thượng Vũ^{1,2}

Đặng Vũ Thông²

Phạm Quang Thông³

¹ Trường Đại học Y Dược thành phố

Hồ Chí Minh

² Khoa Nội Phổi, bệnh viện Chợ Rẫy

³ Khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện

Chợ Rẫy

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Đăng Khoa

Trường Đại học Y Dược thành phố

Hồ Chí Minh

Email:

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 15/10/2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá giá trị chẩn đoán của tế bào học chất lỏng (TBHCL) dịch rửa phế quản phế nang (DRPQPN) trong chẩn đoán ung thư phổi (UTP) và so sánh với phết lam truyền thống (PLTT).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện tại khoa Nội Phổi bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 10/2021 đến tháng 3/2022 trên 70 bệnh nhân có khối choán chỗ nghi ngờ UTP nhập viện và được chẩn đoán xác định nguyên nhân gây bệnh bằng mô bệnh học. Tất cả các bệnh nhân được nội soi phế quản (NSPQ) chẩn đoán và lấy DRPQPN làm xét nghiệm TBHCL và PLTT. Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của hai phương pháp tế bào học và so sánh giá trị chẩn đoán khi phổi hợp cả hai phương pháp so với khi chỉ sử dụng PLTT đơn độc.

Kết quả: Nhóm nghiên cứu có 62 trường hợp UTP và 8 trường hợp không phải UTP. TBHCL DRPQPN trong chẩn đoán UTP có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (GTTĐ) dương, GTTĐ âm lần lượt là 25,8%, 100%, 100%, 14,81%. PLTT DRPQPN trong chẩn đoán UTP có độ nhạy, độ đặc hiệu, GTTĐ dương, GTTĐ âm lần lượt là 17,74%, 87,5%, 91,67%, 12,07%. Độ nhạy của TBHCL cao hơn PLTT (25,8% so với 17,74%), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,3018$, kiểm định McNemar). Phổi hợp cả hai phương pháp có độ nhạy cao hơn so với PLTT đơn độc có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$, kiểm định McNemar).

Kết luận: TBHCL DRPQPN có độ nhạy cao hơn so với PLTT trong chẩn đoán UTP. Phổi hợp cả hai phương pháp tế bào học giúp cải thiện khả năng chẩn đoán UTP so với PLTT đơn độc.

Từ khóa: tế bào học chất lỏng, ung thư phổi, dịch rửa phế quản phế nang.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các

bệnh ung thư [1]. Gần 70% UTP đã vào giai đoạn tiến triển tại thời điểm chẩn đoán [2]. Có đến hơn 50% trường hợp UTP giai đoạn tiến triển có

ảnh hưởng đường thở trung tâm [3], do đó nội soi phế quản (NSPQ) có vai trò quan trọng trong chẩn đoán. NSPQ lấy dịch rửa phế quản phế nang (DRPQPN) được Hiệp hội lồng ngực Anh Quốc khuyến cáo nhằm cải thiện khả năng chẩn đoán UTP [4]. Độ nhạy của PLTT DRPQPN trong chẩn đoán UTP vào khoảng 43 – 47% [5]. Những năm gần đây, TBHCL ra đời và mang lại nhiều ưu điểm hơn so với PLTT, như tránh được sự hiện diện của máu, dịch tiết do viêm, chất nhầy, lỗi do để khô và bảo tồn hình dạng tế bào tốt hơn [6],[7]. Trong chẩn đoán UTP, TBHCL đã được áp dụng cho nhiều loại bệnh phẩm như đàm [7], DRPQPN [8],[9], chải phế quản [10], chọc hút xuyên phế quản [11], và chọc hút xuyên thành ngực [12]. Với DRPQPN, trên thế giới có nhiều nghiên cứu cho thấy TBHCL có khả năng chẩn đoán UTP cao hơn PLTT. Songyan Han báo cáo TBHCL DRPQPN đạt độ nhạy 87,13% và độ đặc hiệu là 60,6% trong chẩn đoán UTP [13]. Chao Cao cho thấy TBHCL có độ nhạy 34,9%, đặc biệt ở trường hợp tổn thương nhìn thấy được khi NSPQ thì độ nhạy lên đến 69,3% [14]. Nghiên cứu hồi cứu của tác giả Yang Yang cho thấy với DRPQPN, TBHCL có độ nhạy 35,9% và cao hơn có ý nghĩa so với 11,8% của PLTT [9]. Các tác giả khác như Abha Thakur [15], Astall [16], Qiong Chi [17] và Bhuvanewari [8] cho kết quả tương tự khi kết luận TBHCL có độ nhạy cao hơn PLTT. Các nghiên cứu cho thấy TBHCL là kỹ thuật đáng mong chờ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán của TBHCL DRPQPN trong chẩn đoán UTP và so sánh với PLTT.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2021 đến tháng 3/2022.

Địa điểm nghiên cứu: khoa Nội Phổi bệnh viện Chợ Rẫy.

2.3. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân trên 18 tuổi, có khối choán chỗ nghi ngờ UTP nhập viện và được chẩn đoán xác định nguyên nhân bằng giải phẫu bệnh. Tất cả các bệnh nhân được NSPQ chẩn đoán đồng thời lấy DRPQPN làm xét nghiệm TBHCL và PLTT.

Tiêu chuẩn định nghĩa ca bệnh:

+ UTP: giải phẫu bệnh cho kết quả ung thư.

+ Lao phổi: giải phẫu bệnh mô phổi hoặc mô phế quản cho kết quả phù hợp lao, đáp ứng điều trị với thuốc kháng lao và tổn thương trên hình ảnh học giảm kích thước trong vòng 3 tháng.

+ Viêm phổi: giải phẫu bệnh mô phổi hoặc mô phế quản cho kết quả mô viêm hoặc mô hoại tử, đáp ứng điều trị với thuốc kháng sinh và tổn thương trên hình ảnh học giảm kích thước trong vòng 3 tháng.

2.4. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu cho độ nhạy: $N_{Sn} = \frac{TP+FN}{P}$,

với $TP + FN = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times P_{Sn}(1 - P_{Sn})}{d^2}$.

- Cỡ mẫu cho độ đặc hiệu: $N_{Sp} = \frac{FP+TN}{(1-P)}$,

với $FP + TN = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times P_{Sp}(1 - P_{Sp})}{d^2}$.

Trong đó:

+Chọn mức ý nghĩa thống kê là 5%,

nên: $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$.

+P: tỉ lệ UTP trong số các bệnh nhân có khối choán chỗ tại phổi, chọn tỉ lệ là 82,24% theo tác giả Songyan Han [13].

+ P_{Sn}: là độ nhạy của TBHCL DRPQPN, lấy giá trị là 34,85% theo tác giả Chao Cao [14].

+ P_{Sp}: là độ đặc hiệu của TBHCL DRPQPN, lấy giá trị là 100% theo tác giả Chao Cao [14].

+ d: là mức sai số cho độ nhạy và độ đặc hiệu, chọn d = 0,13.

- Cỡ mẫu tối thiểu N_{Sn} = 62. Thực tế có 70 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.5. Biến số trong nghiên cứu:

Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: tuổi, giới, tiền căn hút thuốc lá (HTL), thời gian khởi phát triệu chứng, ho, khạc đờm, ho ra máu, khó thở, đau ngực, sốt, sụt cân, khàn tiếng, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hội chứng Pancoast. Tổn thương được định nghĩa là trung tâm khi NSPQ ghi nhận bất thường.

2.6. Kỹ thuật dùng trong nghiên cứu:

PLTT: DRPQPN được quay ly tâm với tốc độ 2000 – 3000 vòng / 2 – 3 phút, sau đó đổ phần dịch trong ở phía trên và lấy cặn làm tiêu bản, để khô. Nhuộm phủ Wright và phủ Giemsa đã pha với tỉ lệ 1/10, để trong vòng 3 – 5 phút, rửa nước, để khô và đọc kết quả.

TBHCL: thêm 30 ml dung dịch CytoLyt Solution, đưa vào máy khuấy cơ học trong 5 phút, sau đó quay ly tâm với tốc độ 600 vòng / 10 phút, thu thập tế bào bằng cách xoay ống, đổ dịch nổi, lắc đều phần tế bào dưới đáy và đánh giá chất lượng tế bào. Chuyển bệnh phẩm sang lọ PreservCyt Solution và ổn định bệnh phẩm trong 15 phút. Cuối cùng, bệnh phẩm được xử lí trên máy ThinPrep® 2000 Processor.

2.7. Xử lý và phân tích số liệu:

Xử lí bằng phần mềm Stata 14.

Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, GTTĐ dương, GTTĐ âm của TBHCL và PLTT. So sánh tỉ lệ số liệu bắt cặp trong cùng một nhóm bằng phép kiểm McNemar. Phép kiểm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.8. Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Tỉ lệ UTP là 88,6%, trong đó có 75,8% ung thư tế bào tuyến (UTTBT), 9,7% ung thư tế bào gai (UTTBG), các loại giải phẫu bệnh ít gặp khác chiếm 14,5% (gồm 1 ung thư tế bào nhầy bì, 1 ung thư phổi tế bào nhỏ, 1 ung thư sarcomatoid, 1 ung thư tế bào thần kinh nội tiết, 1 ung thư gai tuyến, 1 ung thư tế bào lớn, 3 ung thư di căn phổi). Trong 11,4% trường hợp lành tính, có 50% bệnh nhân viêm phổi, 37,5% lao phổi, 12,5% áp xe phổi. Phương thức lấy mẫu mô sinh thiết được thể hiện qua bảng 2.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân ung thư phổi trong nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm bệnh nhân ung thư phổi (n = 62)
Tuổi		59,9 ± 12,8
Giới	Nam	39 (62,9%)
	Nữ	23 (37,1%)
Hút thuốc lá		42 (67,7%)
Tổn thương		
-Trung tâm		45 (72,6%)
-Ngoại vi		17 (27,4%)
Loại giải phẫu bệnh		
-Ung thư tế bào tuyến		47 (75,8%)
-Ung thư tế bào gai		6 (9,68%)
-Ung thư di căn phổi		3 (4,8%)
-Khác		6 (9,7%)

62 trường hợp UTP có độ tuổi trung bình là 59,9 ± 12,8, giới nam chiếm tỉ lệ 62,9%, tỉ lệ HTL

là 67,7%. Thời gian khởi phát triệu chứng trung vị của nhóm bệnh nhân UTP là 30 ngày, khoảng tứ phân vị là 15 – 60 ngày, trong đó 70,9% có ho, 41,9% khạc đàm, 19,3% ho ra máu, 53,2% khó thở, 50% đau ngực, 12,9% sốt, 69,3% sụt cân, 3,2% có hội chứng tĩnh mạch chủ trên, 9,6%

khàn tiếng và không ghi nhận trường hợp nào có hội chứng Pancoast.

Nội soi phế quản ghi nhận có 72,6% trường hợp có tổn thương hiện diện và 27,4% trường hợp không quan sát thấy tổn thương.

Bảng 2. Phương thức lấy mẫu giải phẫu bệnh trong chẩn đoán mô bệnh học

Phương thức sinh thiết	Nhóm ung thư phổi N = 62	Nhóm nguyên nhân lành tính N = 8
Sinh thiết niêm mạc phế quản qua nội soi	31 (50%)	3 (37,5%)
Sinh thiết phổi xuyên thành phế quản qua nội soi	4 (6,45%)	2 (25%)
Sinh thiết màng phổi mù	5 (8,06%)	
Cellblock dịch màng phổi	4 (6,45%)	
Nội soi phế quản chọc hút hạch trung thất dưới hướng dẫn siêu âm	4 (6,45%)	
Nội soi phế quản sinh thiết u phổi dưới màn huỳnh quang tăng sáng	1 (1,61%)	
Sinh thiết u phổi dưới hướng dẫn siêu âm	7 (11,29%)	3 (37,5%)
Sinh thiết u phổi dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính	4 (6,45%)	
Khác*	2 (3,23%)	
*Nghiên cứu có 1 trường hợp sinh thiết mô mềm và 1 trường hợp sinh thiết u tụy dưới hướng dẫn siêu âm qua ngã nội soi		

3.2. Giá trị chẩn đoán của các phương pháp tế bào học:

Kết quả của phương pháp TBHCL và PLTT DRPQP trong nghiên cứu được thể hiện qua bảng 3.

Bảng 3. Kết quả các phương pháp tế bào học trong nghiên cứu

	Tỉ lệ dương tính TBHCL (%)	Tỉ lệ dương tính PLTT (%)
Nhóm UTP (n = 62)	16/62 (25,81%)	11/62 (17,74%)
Nhóm nguyên nhân lành tính (n = 8)	0/8 (0%)	1/8 (12,5%)

TBHCL có độ nhạy, độ đặc hiệu, GTTĐ dương, GTTĐ âm lần lượt là 25,8%, 100%, 100%, 14,81%. PLTT có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán GTTĐ dương, GTTĐ âm lần lượt là 17,74%, 87,5%, 91,67%, 12,07%. Một trường hợp PLTT dương tính giả được chẩn đoán là viêm phổi.

Bảng 4. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của phương pháp tế bào học

	Phết lam truyền thống (%)	Tế bào học chất lỏng (%)
Độ nhạy	17,74% (11/62)	25,8% (16/62)
Độ đặc hiệu	87,5% (7/8)	100% (8/8)
Giá trị tiên đoán dương	91,67% (11/12)	100% (16/16)
Giá trị tiên đoán âm	12,07% (7/58)	14,81% (8/54)

- Độ nhạy của TBHCL cao hơn PLTT, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,3018$, kiểm định McNemar) (bảng 5). Trên cùng một nhóm bệnh nhân UTP, khi phối hợp PLTT với TBHCL sẽ cải thiện thêm khả năng chẩn đoán so với PLTT đơn độc và có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$, kiểm định McNemar) (bảng 6).

Bảng 5. Kết quả khi áp dụng cả hai phương pháp tế bào học (n = 62)

		PLTT		
		Dương tính	Âm tính	
TBHCL	Dương tính	6	10	16
	Âm tính	5	41	46
		11	51	62

Bảng 6. Phối hợp tế bào học chất lỏng và phết lam truyền thống so với phết lam truyền thống đơn thuần (n = 62)

		PLTT		
		Dương tính	Âm tính	
TBHCL phối hợp PLTT	Dương tính	11	10	21
	Âm tính	0	41	41
		11	51	62

- Khả năng phát hiện UTP của tổn thương trung tâm cao hơn với ngoại vi, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,52$, phép kiểm Fisher) (bảng 7).

Bảng 7. Độ nhạy của tế bào học chất lỏng ở tổn thương trung tâm và ngoại vi (n = 62)

	Độ nhạy của tế bào học chất lỏng
Trung tâm	13/45 (28,9%)
Ngoại vi	3/17 (17,65%)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Phần lớn các bệnh nhân nhập viện có khối choán chỗ được chẩn đoán UTP, chiếm tỉ lệ 88,6%, trong đó UTTBT chiếm 75,8%. Điều này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Tinh (2018) [18] cho tỉ lệ UTTBT là 80%, Songyan Han (2018) [13] báo cáo tỉ lệ UTP là 82,24%. Do đó,

một khối choán chỗ nên nghĩ tới UTP và cần được tiến hành chẩn đoán và theo dõi sát. Trong vòng hai thập kỉ qua, trên thế giới ghi nhận có sự gia tăng về số ca mắc UTTBT hơn so với UTTBG [19]. Tieulent giải thích rằng do sự biến đổi về thành phần trong thuốc lá (tăng đầu lọc, giảm Tar, giảm Nicotine) làm cho người hút phải hít sâu hơn, dẫn đến khói thuốc phân bố ra ngoài vi phổi. Ngoài ra, sự gia tăng chất N-Nitrosamine sẽ trực tiếp gây UTTBT. Bên cạnh đó, UTTBG và ung thư phổi tế bào nhỏ liên quan mạnh đến HTL về cường độ, trong khi UTTBT là loại giải phẫu bệnh thường gặp nhất ở người không HTL và có thể xảy ra ở người HTL [20]. Vì vậy, các chương trình cai HTL trên cộng đồng sẽ góp phần làm giảm tỉ lệ UTP, đặc biệt là UTTBG và ung thư phổi tế bào nhỏ.

4.2. Giá trị chẩn đoán của các phương pháp tế bào học

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự dao động lớn về độ nhạy cũng như độ đặc hiệu của PLTT. Độ nhạy của PLTT trong khoảng 8,3 – 80,5% và độ đặc hiệu thay đổi từ 80 – 100% [9],[11],[15],[17],[21],[22]. Trong nghiên cứu ghi nhận một trường hợp dương tính giả với PLTT. Các trường hợp tăng sinh, chuyển sản hoặc thoái giáng các tế bào phổi, tế bào phế quản trong những bệnh lý viêm và nhiễm trùng có thể làm cho phương pháp tế bào học dương tính giả [13],[23]. Đã có báo cáo về trường hợp tế bào phổi phản ứng loại hai trong DRPQPN ở các bệnh nhân mắc hội chứng nguy kịch hô hấp cấp gây nhầm lẫn với bệnh lý ác tính, đặc biệt là UTTBT [24]. Do đó, trên thực hành lâm sàng, có những trường hợp kết quả tế bào học không phù hợp với chẩn đoán ban đầu, chúng ta có thể cân nhắc sinh thiết lặp lại các tổn thương, hoặc theo dõi sát để loại trừ khả năng UTP khi bệnh nhân đã ổn định.

Độ nhạy TBHCL trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Chao Cao (2021) [14], Yang Yang (2013) [9], Qiong Chi (2010) [17], Bhuvanewari (2013) [8], Abha Thakur (2017) [15],

Nalwa (2018) [11] và Songyan Han (2018) [13]. Giải thích cho độ nhạy thấp của phương pháp tế bào học nói chung (bao gồm PLTT và TBHCL), chúng tôi đưa ra một vài lý do sau: i) Trong nghiên cứu, DRPQPN được lấy trước khi thực hiện sinh thiết. Trên thực tế, sinh thiết qua nội soi có nguy cơ chảy máu, co thắt phế quản, và suy hô hấp. Do đó, sau sinh thiết sẽ có nguy cơ bệnh nhân khó có thể dung nạp thêm được khi bơm rửa NaCl 0.9% vào đường thở. Pirozynski (1992) [25] và Yang Yang (2013) [9] đã thực hiện các phương pháp tế bào học DRPQPN sau khi thực hiện sinh thiết, với hy vọng các tế bào ác tính sẽ rơi ra ngoài đường thở nhiều hơn. Ngoài ra, phương pháp TBHCL có dung dịch bảo quản có thể loại bỏ máu (nếu có). Do đó hai tác giả trên cho kết quả độ nhạy của phương pháp tế bào học cao hơn so với chúng tôi. ii) Quy trình xử lý mẫu không hoàn toàn đồng nhất giữa các nghiên cứu. Kết quả của phương pháp tế bào học phụ thuộc vào tính chủ quan của người đọc. iii) Chúng tôi không ghi nhận thông tin về sự biệt hóa của các loại UTP. Theo y văn, tế bào UT biệt hóa kém hoặc không biệt hóa nằm trên bề mặt phế quản sẽ có liên kết lỏng lẻo hơn so với các dạng tế bào UT biệt hóa tốt. Vì vậy, các dạng ít biệt hóa này sẽ tróc ra nhiều tế bào ác tính vào đường thở hơn [10]. iv) Hiện tại, chúng tôi không có tiêu chuẩn để xem xét một mẫu tế bào học là đạt chuẩn, vì thế, điều này có thể làm cho độ nhạy thấp hơn trong nghiên cứu. Abha Thakur (2017) [15], Konofaos (2006) [12] đều báo cáo tỉ lệ các mẫu không đạt chuẩn trong nghiên cứu, và các mẫu này sẽ không được đọc kết quả. v) Medha [26] cho rằng các khối u nằm ở nhu mô phổi hoặc mô kẽ phổi sẽ không có các tế bào ác tính trong đường thở, ngược lại với các khối u nằm ở phế nang và trong lòng phế quản. Nói cách khác, đặc điểm giải phẫu bệnh trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu sẽ ảnh hưởng đến kết quả của tế bào học DRPQPN. vi) Nalwa (2018) [11] thực hiện hóa mô miễn dịch trên các mẫu TBHCL, từ đó chẩn đoán chính xác UTP và phân biệt với

các tế bào lành tính không điển hình khác. Cùng với ưu điểm trên, Nalwa báo cáo độ nhạy của TBHCL lên đến 76,7%.

Kĩ thuật TBHCL cung cấp một lớp tế bào trải dài, đồng nhất, không có sự chồng nhau của các tế bào và không bị che khuất bởi các yếu tố khác (hay còn gọi là ảnh giả) [27]. Yang Yang (2013) [9], Qiong Chi (2010) [17], Bhuvanewari (2013) [8] và Abha Thakur (2017) [15] cho thấy độ nhạy của TBHCL cao hơn so với PLTT, trong đó ngoại trừ Abha Thakur, các tác giả còn lại đều cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả độ nhạy của TBHCL cao hơn PLTT, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phối hợp cả hai phương pháp tế bào học sẽ cải thiện độ nhạy so với dùng PLTT đơn độc, và điều này có ý nghĩa thống kê. Các trường hợp tổn thương trung tâm có tỉ lệ phát hiện bệnh cao hơn so với tổn thương ngoại vi. Kết quả này tương đồng với Chao Cao (2021) [14] với tỉ lệ phát hiện bệnh là 69,23% đối với tổn thương trung tâm và 12,5% đối với tổn thương ngoại vi. Các tổn thương trung tâm có thể dễ dàng quan sát được khi nội soi và cho phép rửa chính xác vào vị trí phân thùy phổi nghi ngờ.

Nghiên cứu có một vài điểm hạn chế như việc thực hiện nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh nhân thường đã có triệu chứng nặng, giai đoạn bệnh tiến triển. Vì vậy, nhóm bệnh nhân nghiên cứu khó có thể đại diện cho toàn bộ nhóm bệnh nhân UTP cũng như có khối choán chỗ tại phổi trong cộng đồng. Số lượng bệnh nhân có chẩn đoán lành tính còn hạn chế. Ngoài ra, nghiên cứu không đánh giá hóa mô miễn dịch cho bệnh phẩm TBHCL.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 70 bệnh nhân có khối choán chỗ nghi ngờ UTP được chẩn đoán xác định nguyên nhân bằng giải phẫu bệnh tại khoa Nội Phổi bệnh viện Chợ Rẫy, cho thấy UTP là

nguyên nhân hàng đầu của khối choán chỗ tại phổi. Trong chẩn đoán UTP, TBHCL DRPQP cho thấy giá trị chẩn đoán cao hơn so với PLTT.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, bệnh viện Chợ Rẫy, khoa Nội Phổi, khoa Giải phẫu bệnh bệnh viện Chợ Rẫy đã chấp thuận và tạo điều kiện cho nhóm tác giả thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Sung S, Heymann JJ, Crapanzano JP, Moreira AL, Shu C, Bulman WA, et al. Lung cancer cytology and small biopsy specimens: diagnosis, predictive biomarker testing, acquisition, triage, and management. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2020;9(5):332-45.
3. Simoff MJ. Endobronchial management of advanced lung cancer. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 2001;8(4):337-43.
4. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013;68 Suppl 1:i1-i44.
5. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):131s-48s.
6. Kurtycz DF, Hoerl HD. Thin-layer technology: tempered enthusiasm. *Diagnostic cytopathology*. 2000;23(1):1-5.

7. Wu GP, Wang EH, Li JH, Fu ZM, Han S. Clinical application of the liquid-based cytological test in cytological screening of sputum for the diagnosis of lung cancer. *Respirology* (Carlton, Vic). 2009;14(1):124-8.
8. Kathiresan B, Iles S, Glinski L. Conventional cytology vs liquid based cytology in preparation of bronchial wash, does the later have potential advantages? 2013;42(Suppl 57):P5091.
9. Yang Y, Zhang X, Lu J, Zarogoulidis P, Wang X, Huang H. Application of liquid-based cytology test of bronchial lavage fluid in lung cancer diagnosis. *Thoracic cancer*. 2013;4(3):318-22.
10. Gaur D, Thapliyal N, Kishore S, Pathak V. Efficacy of broncho-alveolar lavage and bronchial brush cytology in diagnosing lung cancers. 2007;24(2):73-7.
11. Nalwa A, Walia R, Singh V, Madan K, Mathur S, Iyer V, et al. Comparison of Conventional Smear and Liquid-based Cytology Preparation in Diagnosis of Lung Cancer by Bronchial Wash and Transbronchial Needle Aspiration. *Journal of cytology*. 2018;35(2):94-8.
12. Konofaos P, Tomos P, Malagari K, Karakatsani A, Pavlopoulos D, Lachanas E, et al. The role of ThinPrep cytology in the investigation of lung tumors. *Surgical oncology*. 2006;15(3):173-8.
13. Han S, Yang W, Li H. A study of the application of fiberoptic bronchoscopy combined with liquid-based cytology test in the early diagnosis of lung cancer. *Oncology letters*. 2018;16(5):5807-12.
14. Cao C, Yu X, Zhu T, Jiang Q, Li Y, Li X. Diagnostic role of liquid-based cytology of bronchial lavage fluid in addition to bronchial brushing specimens in lung cancer. 2021;107(4):325-8.
15. Thakur A, Bakshi P, Kaur G, Verma K. Liquid-based and conventional cytology for bronchial washings/bronchoalveolar lavages in the diagnosis of malignancy - An institutional experience. 2017;34(3):127-32.
16. Astall E, Atkinson C, Morton N, Goddard MJ. The evaluation of liquid-based 'Cyto-SED' cytology of bronchioalveolar lavage specimens in the diagnosis of pulmonary neoplasia against conventional direct smears. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2003;14(3):143-9.
17. Chi Q, Zheng JY, Dai XJ, Zheng YK, Chen SX, Xu HM, et al. [Application of ThinPrep cytology test in the diagnosis of lung cancer]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2010;32(3):221-4.
18. Nguyễn Văn Tinh. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo Hiệp hội ung thư phổi quốc tế năm 2011. Luận án tiến sĩ Y học. Đại học Y Hà Nội.
19. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*. 2018;110(1):5-11.
20. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;84(1):13-22.
21. Ahmad M, Afzal S, Saeed W, Mubarik A, Saleem N, Khan SA, et al. Efficacy of bronchial wash cytology and its correlation with biopsy in lung tumours. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2004;54(1):13-6.

22. Binesh F, Pirdehghan A, Mirjalili MR, Samet M, Majomerd ZA, Akhavan A. Comparative assessment of the diagnostic value of transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage fluid cytology in lung cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(1):201-4.
23. Naryshkin S, Young NA. Respiratory cytology: a review of non-neoplastic mimics of malignancy. *Diagnostic cytopathology*. 1993;9(1):89-97.
24. Grotte D, Stanley MW, Swanson PE, Henry-Stanley MJ, Davies S. Reactive type II pneumocytes in bronchoalveolar lavage fluid from adult respiratory distress syndrome can be mistaken for cells of adenocarcinoma. *Diagnostic cytopathology*. 1990;6(5):317-22.
25. Pirozynski M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. *Chest*. 1992;102(2):372-4.
26. Dr. Medha S, Dr. Sunil Kumar Y, Dr. Shetty KP, Dr. Shetty J. Diagnostic accuracy of Bronchoalveolar lavage fluid in diagnosis of lung cancers in a tertiary care hospital in coastal region of Karnataka. *Tropical Journal of Pathology and Microbiology*. 2017;3(3).
27. Hoda RS. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: A morphologic review of facts and artifacts. *Diagnostic cytopathology*. 2007;35(10):621-34.

Abstract

DIAGNOSTIC VALUE OF LIQUID-BASED CYTOLOGY OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER AT PULMONOLOGY DEPARTMENT, CHO RAY HOSPITAL

Objectives: This study was performed to evaluate the diagnostic value of liquid-based cytology (LBC) of bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of lung cancer and compare with conventional smear (CS).

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted at the Department of Pulmonary Medicine, Cho Ray Hospital from October 2021 to March 2022 to investigate a total of 70 patients who were suspected of having lung cancer and had a definite diagnosis by histopathology. All patients underwent diagnostic fiberoptic bronchoscopy to obtain BAL fluid for cytology analysis by LBC and CS. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated to evaluate diagnostic performance for LBC and CS.

Results: A total of 70 patients were analyzed in our study, among which 62 were malignant and 8 were benign diseases. LBC of BAL fluid has sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of 25.8%, 100%, 100%, 14.81%, respectively. CS of BAL fluid has sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of 17.74%, 87.5%, 91.67%, 12.07%, respectively. Our study demonstrated that the positive rate for LBC of BAL is higher than in the CS test (25.8% vs 17.74%) ($p = 0.3018$, McNemar test). However, the sensitivity in the combined LBC and CS group was higher than with CS alone. The calculated p-value is 0.001 (McNemar test), suggesting statistically significant difference between two groups.

Conclusion: The results from our study demonstrated that the diagnostic value of LBC was slightly better than CS. Therefore, LBC could be used as an important complement of bronchoscopy and could have the potential to be widely applied.

Keywords: *liquid-based cytology, lung cancer, bronchoalveolar lavage fluid.*

ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI TỔN THƯƠNG PHỔI KẾ TRÊN PHIM CẮT LỚP VI TÍNH ĐỘ PHÂN GIẢI CAO Ở MỘT SỐ BỆNH HỆ THỐNG

Lê Thị Hoài¹
Lê Văn Kháng²
Vũ Thành Trung²
Nguyễn Thị Thu Thảo²
Vũ Thị Thu Trang¹
Nguyễn Phương Anh²
Trần Văn Lượng²
Nguyễn Thị Sơn²
Vũ Đăng Lưu¹

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm

Lê Thị Hoài

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: foreverle18081995@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 12/10/2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính độ phân giải cao tổn thương phổi kế trong một số bệnh hệ thống.

Đối tượng và phương pháp: 42 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xơ cứng bì (XCB), viêm khớp dạng thấp (VKDT), viêm da cơ/viêm đa cơ (VDC/VĐC), bệnh mô liên kết hỗn hợp (BMLKHH) được chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) có tổn thương phổi tại bệnh viện (BV) Bạch Mai từ tháng 02/2020 đến tháng 07/2022.

Kết quả: Nghiên cứu trên 42 bệnh nhân (32 nữ & 10 nam), hình thái tổn thương thường gặp nhất ở bệnh nhân XCB, VDC/VĐC là viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) lần lượt là 81.3 và 46.3%. Ở BN VKDT hình thái tổn thương thường gặp nhất là viêm phổi kẽ thông thường (UIP) chiếm 40%. Ở BN mắc BMLKHH tỉ lệ UIP, NSIP, viêm phổi tổ chức hóa (OP) tương đương nhau.

Kết luận: Hình thái tổn thương NSIP thường gặp nhất ở hầu hết các bệnh mô liên kết ngoại trừ VKDT tổn thương phổi thường gặp nhất là hình thái UIP. Phân bố ưu thế ở ngoại vi phần sau dưới phổi.

Từ khóa: Bệnh mô liên kết hỗn hợp, NSIP, UIP, OP, phổi kẽ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi mô kẽ (ILD) được xem như một nhóm lớn, không đồng nhất của các bệnh khác nhau ảnh hưởng đến nhu mô phổi do viêm và xơ hóa [1]. Có nhiều nguyên nhân gây nên bệnh phổi mô kẽ trong đó một nhóm nguyên nhân đã biết thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh hệ thống. Các bệnh hệ thống gây tổn thương phổi thường gặp nhất là XCB, VKDT, VDC/VĐC [2]. BMLKHH gây tổn thương ở nhiều cơ quan trong đó có tổn thương tại phổi, 50% bệnh nhân mắc

BMLKHH phát triển hình ảnh HRCT của bệnh phổi mô kẽ [3].

HRCT là một phương pháp nhạy hơn để phát hiện bệnh phổi kẽ so với X quang và cắt lớp vi tính (CLVT) và được coi là trọng tâm trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ, theo khuyến nghị của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ/ Hiệp hội Hô hấp Châu Âu trong hướng dẫn chẩn đoán bệnh phổi kẽ [4-6].

HRCT cho phép phân biệt các bất thường không rõ ràng trên X quang phổi và có thể chẩn

đoán sớm hơn các bệnh phổi kẽ. Ngoài ra HRCT có thể loại trừ sự không cần thiết của các kỹ thuật chẩn đoán hoặc tiên lượng có xâm lấn [7–9].

Sinh thiết phổi bằng phẫu thuật là không khả thi ở nhiều bệnh nhân và do đó vai trò của lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh là quan trọng để giảm thiểu thủ thuật sinh thiết phổi [9], [10].

Bệnh phổi kẽ có nhiều hình thái tổn thương khác nhau trong khi đó UIP và NSIP là hai hình thái thường gặp nhất đồng thời phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau nên việc chẩn đoán phân biệt UIP và NSIP bằng HRCT là quan trọng và có ý nghĩa trên thực tiễn lâm sàng. Theo nghiên cứu của Masanori Akira và cộng sự (cs) năm 2009, độ nhạy của HRCT để chẩn đoán UIP là 55%, độ đặc hiệu là 63%, độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán NSIP lần lượt là 63% và 55% [11].

Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: “*Mô tả đặc điểm hình thái tổn thương phổi kẽ trên phim cắt lớp vi tính độ phân giải cao trong một số bệnh hệ thống*”.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng: Gồm 42 bệnh nhân có các bệnh XCB, VKDT, VDC/VĐC, BMLKHH và có tổn thương phổi kẽ trên HRCT tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 02/2020 đến tháng 07/2022.

2.2. Phương pháp

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán XCB, VKDT, VDC/VĐC, BMLKHH và có tổn thương phổi kẽ trên phim chụp HRCT, không có tình trạng nhiễm khuẩn trên lâm sàng và xét nghiệm, có đủ hồ sơ bệnh án.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không có tổn thương phổi kẽ trên HRCT, lâm sàng có tình trạng nhiễm khuẩn.

2.2.2 Biến số nghiên cứu

UIP: là một hình thái tổn thương đặc trưng bởi tổn thương không đồng nhất và xơ hóa phổi dạng tổ ong [12].

NSIP: là một hình thái phổi kẽ mạn tính đặc trưng bởi tổn thương viêm và xơ hóa khoảng kẽ với nhiều mức độ khác nhau [12].

OP: Viêm phổi tổ chức hóa là một hình thái mô bệnh học đặc trưng bởi những nút tổ chức liên kết và tổ chức mô hạt trong khoảng trao đổi khí và đường dẫn khí xa [12].

Có 3 kiểu phân bố tổn thương [13]: trung tâm – ngoại vi, phần trên – phần dưới, phần trước – phần sau.

2.2.3 Phương tiện nghiên cứu

Máy CT 128 dãy đặt tại Trung tâm điện quang Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.4 Quy trình chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chụp HRCT có độ dày lát cắt $\leq 1.5\text{mm}$ với thời gian lớp cắt $\leq 1\text{s}$.

2.2.4 Xử lý và phân tích số liệu

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 42 bệnh nhân cho thấy, tổn thương phổi kẽ trong 04 bệnh XCB, VKDT, VDC/VĐC, BMLKHH hay gặp nhất ở lứa tuổi 40 – 60 tuổi (chiếm 54.8%), bệnh ít gặp hơn ở những người ≤ 40 tuổi, tuổi trung bình là 53.98. Bệnh gặp nhiều hơn ở nữ giới với tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 3.2/1.

3.2. Đặc điểm tổn thương phổi kẽ trên HRCT

Bảng 1. Đặc điểm tổn thương phổi trên HRCT

Đặc điểm tổn thương		Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
Tổn thương có hồi phục	Dày kẽ	42	100
	Kính mờ	6	14.3
	Đông đặc	7	16.7
Tổn thương không hồi phục	Giãn phế quản co kéo	13	30.9
	Tổ ong	9	21.4
Tổn thương khác	Giãn phế nang	1	2.4
	Kén khí	1	2.4
	Dịch khoang màng phổi	2	4.8
	Hạch bệnh lý	5	11.9
	Giãn thực quản	7	16.7

Nhận xét: Trong nhóm tổn thương có hồi phục, tổn thương dày kẽ chiếm tỉ lệ lớn nhất, gặp ở tất cả bệnh nhân chiếm 100%, tiếp đó là tổn thương đông đặc và kính mờ chiếm lần lượt là 16.7% và 14.3%. Nhóm tổn thương không hồi phục gồm giãn phế quản co kéo và tổ ong, trong đó tổn thương giãn phế quản co kéo thường gặp hơn chiếm tỷ lệ 30.9%, tổn thương tổ ong là

21.4 %. Ngoài ra các tổn thương không phải đặc điểm tổn thương phổi kẽ nhưng có liên quan thì giãn thực quản thường gặp nhất với 16.7%, tiếp đó là những bệnh nhân có hạch bệnh lý chiếm 11.9 %. Những bệnh nhân có dịch màng phổi, kén khí và giãn phế nang chiếm tỉ lệ ít hơn lần lượt là 4.8 %, 2.4% và 2.4%.

Bảng 2. Phân bố tổn thương theo vị trí

Phân bố		n	%
Theo phần trên – dưới	Trên	6	14.3
	Dưới	34	81
	Rải rác	2	4.7
Theo phần trung tâm – ngoại vi	Ngoại vi	35	83.3
	Trung tâm	5	11.9
	Rải rác	2	4.8
Theo phần trước - sau	Trước	5	11.9
	Sau	35	83.3
	Rải rác	2	4.8

Nhận xét: Trong 42 bệnh nhân được nghiên cứu, xét về phân bố theo phần trên – dưới thì

thường gặp nhất là phân bố ưu thế phần dưới với 81% còn tỉ lệ phân bố ở phần trên và phần

bố rải rác chiếm tỉ lệ ít hơn lần lượt là 14.3% và 4.7%. Khi xét về phân bố theo phần trung tâm – ngoại vi thì tỉ lệ phân bố ưu thế ngoại vi gặp nhiều nhất với 83.3%, phân bố ưu thế trung tâm là 11.9% và phân bố rải rác là 4.8%. Với phân bố theo phần trước – sau thì tỉ lệ phân bố theo thứ

tự từ phổ biến đến ít phổ biến hơn là phân bố ưu thế phần sau, ưu thế phần trước và rải rác với tỉ lệ lần lượt là 83.3%, 11.9% và 4.8%. Nhìn chung tổn thương phổi kẽ trong 42 bệnh nhân được nghiên cứu cho thấy phân bố tổn thương thường gặp nhất là ngoại vi phần sau dưới của phổi.

3.3. Phân bố hình thái tổn thương theo nhóm bệnh

Bảng 3. Phân bố tổn thương theo nhóm bệnh

	XCB		VKDT		VDC/VĐC		BMLKHH	
	N	%	N	%	N	%	N	%
UIP	2	12.5	4	40	0	0	1	33.3
NSIP	13	81.3	3	30	6	46.2	1	33.3
OP	0	0	1	10	4	30.7	1	33.3
NSIP + OP	0	0	1	10	0	0	0	0
Khác	1	6.2	1	10	3	23.1	0	0

Nhận xét: Hình thái tổn thương NSIP gặp nhiều nhất ở bệnh nhân XCB, VDC/VĐC. Ở BMLKHH số trường hợp có hình thái tổn thương UIP, NSIP, OP tương đương nhau. Ở bệnh nhân XCB hình thái tổn thương gặp tỉ lệ thứ 2 sau NSIP là UIP với 12.5%. Bệnh nhân VKDT có hình thái tổn thương nhiều nhất là UIP, tiếp đó là NSIP với tỉ lệ lần lượt là 40% và 30%. Ở bệnh nhân VDC/VĐC tỉ lệ OP đứng thứ hai sau NSIP là 30.7%, hình thái tổn thương khác là 23.1%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong tổng số 42 bệnh nhân tham gia nghiên cứu thì có 57.1% bệnh nhân có độ tuổi 40 – 60, trong đó có 31% bệnh nhân trên 60 tuổi, chỉ có 11.9% bệnh nhân dưới 40 tuổi. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước [14–16]. Tỉ lệ tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân mắc bệnh hệ thống gặp nhiều hơn ở nữ (32 nữ so với 10 nam). Kết quả này phù hợp vì các bệnh tự miễn chủ yếu gặp ở nữ do

liên bệnh tác động đến hệ thống collagen của cơ thể nên bệnh còn có tên gọi khác là bệnh collagen – mạch máu.

4.2. Đặc điểm, hình thái tổn thương phổi

4.2.1. Đặc điểm hình ảnh tổn thương phổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi tổn thương dày kẽ hay gặp nhất với tỉ lệ 100%. Tỉ lệ này của chúng tôi có sự chênh lệch cao hơn so với nghiên cứu của Simon L F Walsh và cộng sự là 41% [15] và của tác giả Nguyễn Vĩnh Hải với 77.5% [17]. Điều này có thể do tiêu chí chọn bệnh nhân của chúng tôi là ở những bệnh hệ thống khác nhau và chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân có tổn thương phổi kẽ để đưa vào nghiên cứu.

Trong nhóm đặc điểm hình ảnh tổn thương phổi có hồi phục, đông đặc và kính mờ chiếm tỉ lệ thấp hơn lần lượt là 16.7% và 14.3%. Tỉ lệ của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của Simon L F Walsh và cs (6.2%) [15] và so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thoa (5.4%) [14]. Điều này có thể do tiêu chí chọn BN của

chúng tôi trên những BN có tổn thương phổi và không có tình trạng nhiễm khuẩn.

Tỉ lệ của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của Simon L F Walsh và cộng sự (3.5%) [15]. Điều này có thể do tiêu chí chọn BN của chúng tôi trên những BN có tổn thương phổi và không có tình trạng nhiễm khuẩn.

Tổn thương giãn phế quản co kéo gặp ở 13 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 30.9%. Tỉ lệ của chúng tôi có sự cao hơn so với nghiên cứu của Simon L F Walsh và cộng sự (4.5%) [15] và của tác giả Tạ Thị Hương Trang là 14.9% [18]. Điều này có thể giải thích do chúng tôi nghiên cứu trên những BN với những giai đoạn tổn thương phổi khác nhau.

4.2.2. Đặc điểm tổn thương liên quan

Giãn thực quản thường gặp ở bệnh nhân XCB, có bằng chứng cho thấy bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) có thể liên quan đến diễn biến tự nhiên của tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân XCB. Thực quản giãn khi đường kính ngang lớn nhất $\geq 9\text{mm}$ [19], [20]. Giãn thực quản trong 42 bệnh nhân ở nghiên cứu này gặp ở 16.7%. Tỉ lệ của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu Patiwetwitoon và cs (84.5%) [21], Salaffi và cs (60.3%) [22]. Điều này có thể do nghiên cứu của hai tác giả trên chỉ bao gồm bệnh nhân XCB.

Hạch trung thất bệnh lý là hạch có đường kính trục ngắn $\geq 10\text{mm}$ [23]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ hạch to ở BN có tổn thương kính mờ ưu thế với BN có tổn thương dày kẽ ưu thế. Tuy nhiên có mối tương quan giữa mức độ lan rộng của tổn thương ở các bệnh nhân có tổn thương phổi kẽ với hạch nghi ngờ [23]. Hạch bệnh lý gặp ở 11.9% trường hợp trong nghiên cứu. Tỉ lệ của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Carolina Althoff Souza và cs (67%) [24]. Điều này có thể do tiêu chí chọn bệnh nhân của nghiên cứu trên là những bệnh nhân có tổn thương phổi kẽ vô căn. Hiện chưa

có nghiên cứu nào ở Việt Nam và trên thế giới nói về hạch bệnh lý ở bệnh nhân bệnh hệ thống có tổn thương phổi kẽ.

4.2.3. Phân bố tổn thương.

Một số bệnh lý phổi kẽ có xu hướng phân bố ở một số khu vực nhất định. Do đó việc đánh giá sự phân bố ưu thế có giá trị chẩn đoán, có 3 kiểu phân bố [25]: phân bố trung tâm - ngoại vi, phân bố phần trên - dưới, phân bố phần trước - sau.

Phân bố tổn thương thường gặp nhất theo phần trên - dưới thì thường gặp phân bố ưu thế phần dưới với 81%, tỉ lệ phân bố lớn hơn theo phần trung tâm - ngoại vi là ưu thế ngoại vi với 83.3%, phân bố theo chiều trước sau thì phân bố ưu thế phía sau chiếm lớn nhất với 83.3%. Nhìn tổng thể phân bố phổ biến ở bệnh nhân có tổn thương phổi kẽ trên bệnh hệ thống là ngoại vi phần sau dưới. Tỉ lệ này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Việt Nam chưa có nghiên cứu nào tương tự.

4.2.4. Phân bố hình thái tổn thương theo nhóm bệnh.

Với 13 bệnh nhân XCB trong nghiên cứu, tỉ lệ hình thái tổn thương thường gặp nhất là NSIP chiếm 81.3 %, tiếp thứ 2 là UIP với 12.5% và 1 bệnh nhân có hình thái tổn thương khác chiếm 6.2%. Tỉ lệ của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Bouros D và cs với hình thái NSIP chiếm tỉ lệ cao nhất 77.5%, tỉ lệ UIP là 15%, 7.5% còn lại bao gồm RB-ILD và OP [26].

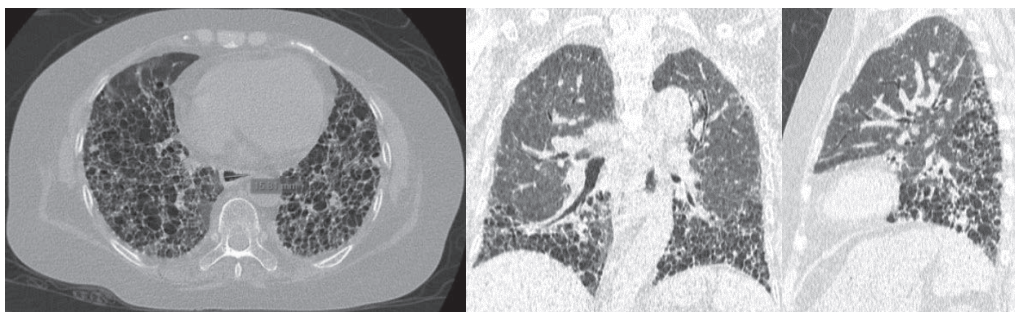
Trong những bệnh nhân VKDT gồm 10 bệnh nhân, hình thái tổn thương UIP có tỉ lệ cao nhất chiếm 40%, tiếp đến là NSIP với 30%, tỉ lệ OP, NSIP kết hợp OP và hình thái tổn thương không khác định chiếm tỉ lệ như nhau là 10%. Tỉ lệ của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Huyn-Kyung Lee và cs với hình thái tổn thương chiếm tỉ lệ cao nhất là UIP với 55.6%, thứ hai là hình thái NSIP với 33.3% còn lại là OP chiếm 11.1% [27].

VDC/VĐC có 13 bệnh nhân trong đó hình thái tổn thương NSIP chiếm ưu thế với 46.2 % tiếp theo là OP với 30.7% còn lại 23.1% hình thái tổn thương khác. Tỷ lệ này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của William W. Douglas và cộng sự với hình thái tổn thương phổi chiếm tỷ lệ cao nhất là NSIP chiếm 81.8%, tiếp theo là OP với tỷ lệ 13.6% còn lại là UIP chiếm 4.8% [28].

Với những bệnh nhân BMLKHH trong

nghiên cứu cho thấy tỷ lệ UIP, NSIP và OP tương đương nhau với tỷ lệ 33.3%. BMLKHH có sự kết hợp của 2 hay nhiều bệnh hệ thống khác nhau nên tỷ lệ hình thái tổn thương sẽ khác nhau ở các nhóm bệnh nhân khác nhau. Chưa thấy nghiên cứu nào trên thế giới và Việt Nam cho thấy tỷ lệ hình thái tổn thương ở bệnh nhân mắc BMLKHH.

Chúng tôi xin trình bày một trường hợp BN VKDT điều trị nhiều năm và có tổn thương tại phổi



Hình 1. Hình ảnh minh họa hình thái tổn thương UIP ở bệnh nhân VKDT

BN nữ 64 tuổi được chẩn đoán VKDT 5 năm vào viện điều trị VKDT theo hẹn được chụp HRCT. Hình ảnh HRCT cho thấy hình ảnh tổ ong phân bố ngoại vi thùy dưới và rải rác ngoại vi phần trước thùy trên kèm giãn phế quản co kéo ưu thế ở ngoại vi thùy dưới. Bệnh nhân này có giãn thực quản với đường kính ngang thực quản 16mm. Hình ảnh này phù hợp với hình thái tổn thương UIP.

5. KẾT LUẬN

Trong nhóm tổn thương có hồi phục tỷ lệ dày kẽ, kính mờ, đông đặc lần lượt là 100%, 54.8% và 16.7%. Trong nhóm tổn thương không hồi phục tỷ lệ giãn phế quản co kéo và tổ ong lần lượt là 30.9% và 21.4%. Trong nhóm tổn thương có liên quan giãn thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất 16.7%. Phân bố tổn thương thường gặp nhất trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là ưu thế ngoại vi, phần sau, dưới.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh hệ thống tổn thương phổi là tổn thương thường gặp, tùy từng bệnh mà tỷ lệ hình thái tổn thương khác

nhau nhưng nhìn chung trong các bệnh hệ thống hình thái NSIP là hình thái thường gặp nhất, riêng VKDT hình thái tổn thương phổi thường gặp nhất là UIP. Ngoài ra, trong nhóm bệnh nhân mắc BMLKHH tỷ lệ UIP, NSIP và OP tương đương nhau với 33.3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
2. Korsten P, Konig MF, Tampe B, Mirsaeidi M. Editorial: Interstitial Lung Disease in the Context of Systemic Disease: Pathophysiology, Treatment and Outcomes. *Front Med.* 2020;7:644075. doi:10.3389/fmed.2020.644075

3. Narula N, Narula T, Mira-Avendano I, Wang B, Abril A. Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):648-651.
4. Walsh SLF, Devaraj A, Engelmayer JI, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150). doi:10.1183/16000617.0073-2018
5. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med*. 2014;2:4. doi:10.1186/2213-0802-2-4
6. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
8. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
9. Brownell R, Moua T, Henry TS. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. Published online 2017:424-429.
10. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al. Clinical Predictors of a Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(8):832-837. doi:10.1164/rccm.200906-0959OC
11. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009;251(1):271-279. doi:10.1148/radiol.2511080917
12. W. Richard Webb. High-Resolution CT of the Lung. In: Fifth. ; 2015:700-740.
13. W. Richard Webb. High-resolution CT of the Lung. In: fifth. ; 2015:100-120.
14. Nguyễn Thị Thoa. Nghiên cứu đặc điểm tổn thương phổi kẽ trong bệnh nhân viêm đa cơ tự miễn. Published online 2017.
15. Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*. 2014;69(3):216-222. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203843
16. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, et al. CT Findings, Radiologic-Pathologic Correlation, and Imaging Predictors of Survival for Patients With Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1229-1236. doi:10.2214/AJR.16.17121
17. Nguyễn Vinh Hải. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ngực của viêm phổi kẽ trên bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống. Published online 2015.

18. Tạ Thị Hương Trang. Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Published online 2020.
19. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, McLoud TC. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic esophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(2):269-272. doi:10.2214/ajr.161.2.8333359
20. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1317-1321. doi:10.1136/ard.2007.081612
21. Patiwetwitoon S, Wangkaew S, Euathrongchit J, Kasitanon N, Louthrenoo W. High-resolution computed tomographic findings in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comparison between diffuse and limited systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2012;18(5):229-233. doi:10.1097/RHU.0b013e318261176f
22. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Fraticelli P, Gabrielli A, Giovagnoni A. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med (Torino)*. 2018;123(9):655-663. doi:10.1007/s11547-018-0894-3
23. W. Richard Webb, Nestor L. Muller, David P. Naidich. High-resolution CT of the Lung. In: fifth.; 2015.
24. Souza CA, Müller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(4):995-999. doi:10.2214/AJR.04.1663
25. Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax*. 2004;59(6):506-511. doi:10.1136/thx.2003.020396
26. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581-1586. doi:10.1164/rccm.2106012
27. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019-2027. doi:10.1378/chest.127.6.2019
28. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1182-1185. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2103110

Abstract

CHARACTERIZE HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY (HRCT) IMAGES OF INTERSTITIAL LUNG LESIONS IN SOME SYSTEMIC DISEASES

Objectives: Characterize high-resolution computed tomography (HRCT) images of interstitial lung lesions in some systemic diseases.

Subjects and methods: 42 patients diagnosed with systemic sclerosis (SSc), rheumatoid (RA), dermatomyositis/polymyositis (DM/PM), and mixed connective tissue disease (MCTD) were subjected to HRCT with lung lesions at Bach Mai hospital from February 2020 to July 2022.

Results: Studying 42 patients (32 women & 10 men), the most common lesion pattern in patients with SSc, DM/PM was nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 81.3% and 46.3%, respectively. The most common lesion pattern in RA patients is usual interstitial pneumonia (UIP), for 40%. The rates of UIP, NSIP and organizing pneumonia (OP) in patients with MCTD were similar.

Conclusion: The most common NSIP lesion pattern in most systemic diseases except RA, the most common lung lesion pattern is the UIP. Distribution is predominant in the periphery of the lower posterior part of the lung.

Keywords: *Systemic diseases, NSIP, UIP, OP, interstitial lung.*

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ KHÍ PHẾ THŨNG, KHÔNG CÓ RỐI LOẠN THÔNG KHÍ TẮC NGHẼN, CÓ KÈM TĂNG ÁP PHỔI

Nguyễn Mạnh Thế¹
Đỗ Thị Phương¹
Nguyễn Kim Cương^{1,2}

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

²Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Tổng quan: Tăng áp phổi (TAP) là một trong các biến chứng nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Khí phế thũng là một trong hai kiểu hình chính của COPD. Có nhiều nghiên cứu về TAP và COPD. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu mô tả các đặc điểm và kết quả điều trị của bệnh nhân TAP có khí phế thũng và không có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân TAP có khí phế thũng và không có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

Phương pháp: Phân tích hồi cứu 17 bệnh nhân TAP có khí phế thũng nhưng không có rối loạn thông khí tắc nghẽn về các đặc điểm lâm sàng, chức năng thông khí, CT ngực và các chỉ số huyết động, điều trị tại trung tâm hô hấp và hệ thống tăng áp phổi quốc gia – bệnh viện Bicêtre, cộng hòa Pháp.

Kết quả: 17 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 65 (49-78), tỷ lệ nam/nữ 1/2,4. Đa số bệnh nhân có suy tim NYHA III hoặc IV (94,1%) với tình trạng suy giảm huyết động nặng (mPVR 9,6 [2,9-18,4] WU). DLCO giảm ở tất cả 17 bệnh nhân. 13 bệnh nhân (72,2%) bắt đầu bằng thuốc điều trị đặc hiệu, trong số đó, 2 bệnh nhân kết hợp thuốc đối kháng thụ thể endothelin (ERA) và thuốc ức chế phosphodiesterase 5 (PDE-5i), 11 bệnh nhân bắt đầu bằng ERA hoặc PDE-5i. Thời gian theo dõi trung bình là 26 [1-83] tháng, có tất cả 12 bệnh nhân tử vong. So với thời điểm trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân được điều trị bằng các loại thuốc điều trị đặc hiệu không có cải thiện đáng kể trong test đi bộ 6 phút, chức năng hô hấp và các thông số huyết động.

Kết luận: Cần cân nhắc chẩn đoán tăng áp phổi trong bất kỳ trường hợp khó thở không rõ nguyên nhân ở bệnh nhân khí phế thũng. Khi tuổi thọ của những bệnh nhân khí phế thũng càng dài, tỷ lệ tăng áp phổi có thể tăng lên và cần được chẩn đoán sớm để quản lý.

Từ khóa: Tăng áp phổi, khí phế thũng, COPD

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Mạnh Thế

Bệnh viện Phổi Trung ương

Email: nguyen.manhthe0304@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 15/10/2022

1. GIỚI THIỆU

Tăng áp phổi (TAP) được định nghĩa là áp lực động mạch phổi trung bình (mPAP) \geq 25 mmHg khi nghỉ, được đo bằng thông tim phải. TAP được coi là nặng nếu mPAP \geq 35 mmHg hoặc mPAP \geq 25 mmHg với áp lực tâm nhĩ phải tăng và/hoặc chỉ số tim $<$ 2L/phút/m²[1]. WHO phân loại bệnh nhân TAP thành năm nhóm dựa trên căn nguyên, bệnh nhân mắc bệnh phổi mạn tính và/hoặc giảm oxy máu mạn tính được phân loại ở nhóm 3.

Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) là một bệnh phổ biến, có thể phòng ngừa và điều trị được[2]. Một trong những đặc điểm chính của COPD là khí phế thũng, được Snider định nghĩa “là một tình trạng của phổi được đặc trưng bởi sự mở rộng bất thường, vĩnh viễn từ đường thở nhỏ đến tiểu phế quản tận, kèm theo sự phá hủy thành và không có xơ hóa rõ ràng”[3]. Khí phế thũng xảy ra thứ phát sau tái tạo lại đường thở hoặc sau khi phế nang bị phá hủy do tiếp xúc với các hạt và khí độc hại, trong đó nổi bật nhất là khói thuốc lá và khói phát sinh từ quá trình đốt cháy các khối sinh học và nấu nướng trong nhà [4]. Một số lượng đáng kể những người hút thuốc mà không có rối loạn thông khí tắc nghẽn có bằng chứng về sự thay đổi cấu trúc phổi, biểu hiện bằng các hình thái khác nhau của khí phế thũng, dày thành đường thở và bẫy khí[5],[6].

Tăng áp phổi có thể xuất hiện trong COPD GOLD IV, thậm chí ngay cả khi COPD ở mức độ nhẹ, hoặc ở những người hút thuốc có xu hướng bị khí phế thũng[7]. Một số cơ chế có thể giải thích cho cơ chế bệnh sinh của TAP trong bệnh cảnh COPD và khí phế thũng: giảm thiết diện mạch máu phổi do tổn thương nhu mô và kèm theo giảm oxy phế nang, giảm oxy máu và tăng CO₂ máu, bẫy khí và căng phồng phổi quá mức, đa hồng cầu dẫn đến tăng độ nhớt và tăng thể tích

máu, và do tái tạo mạch máu do quá trình viêm liên quan đến hút thuốc [8],[9]. Tái tạo mạch máu được kích hoạt thêm do co mạch phổi vì thiếu oxy mạn tính dẫn đến phì đại nội mạc các tiểu động mạch phổi [10]. Một số bằng chứng chỉ ra rằng TAP là biến chứng đáng kể ở bệnh nhân khí phế thũng. TAP có liên quan đến giảm khả năng gắng sức, tăng nguy cơ nhập viện và giảm khả năng sống sót ở bệnh nhân khí phế thũng[11]. TAP tiền mao mạch từ nhẹ đến trung bình là một biến chứng thường gặp của COPD và thường liên quan đến rối loạn thông khí tắc nghẽn nghiêm trọng liên quan đến giảm oxy máu mạn tính. Các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân khí phế thũng cho thấy TAP xấu đi có liên quan đến sự tiến triển của tắc nghẽn đường thở. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, một số chỉ số huyết động và kết quả điều trị bệnh nhân TAP bị khí phế thũng và không có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

2. PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả bệnh nhân TAP bị khí phế thũng và không có rối loạn thông khí tắc nghẽn điều trị tại trung tâm hô hấp và hệ thống tăng áp phổi quốc gia – bệnh viện Bicêtre, cộng hòa Pháp (Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre)

Tất cả bệnh nhân đều được sàng lọc TAP bằng siêu âm tim Doppler qua lồng ngực và sau đó sẽ được chuyển đến trung tâm nếu nghi ngờ TAP. TAP tiền mao mạch được xác định bằng mPAP \geq 25 mmHg và PAWP \leq 15 mmHg được đo bằng catheter Swan-ganz[12]. Loại trừ các trường hợp TAP hậu mao mạch được xác định bởi mPAP \geq 25 mmHg và PAWP $>$ 15 mmHg.

Chẩn đoán khí phế thũng không có rối loạn thông khí tắc nghẽn dựa trên chụp cắt lớp vi

tính ngược độ phân giải cao (HRCT) và kết quả đo chức năng hô hấp (CNHH) với chỉ số FEV1/FVC \geq 70%. Khí phế thũng trên phim chụp CT được xác định là vùng phổi có tỉ trọng thấp hơn nhu mô bình thường, bờ rõ, giới hạn bởi thành rất mỏng.

Đặc điểm lâm sàng, huyết động

Đánh giá ở thời điểm ban đầu và đánh giá khi tái khám bao gồm khám lâm sàng, mức độ suy tim theo phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA), NT-proBNP, test đi bộ 6 phút, các xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp, khả năng khuếch tán khí CO qua màng phế nang – mao mạch (DLCO) và khí máu động mạch.

Các chỉ số thăm dò huyết động khi thông tim phải bao gồm áp lực động mạch phổi trung bình (mPAP), áp lực mao mạch phổi bít (PAWP), áp lực tâm nhĩ phải (RAP). Cung lượng tim (CO) được đo bằng kỹ thuật pha loãng nhiệt tiêu chuẩn. Chỉ số tim (CI) được tính bằng cung lượng tim chia cho diện tích bề mặt cơ thể. Độ trở kháng mạch phổi PVR được tính là $[(mPAP - PAPW)/CO]$.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận thời điểm bệnh nhân tử vong.

Hội chẩn đa chuyên khoa

Tất cả các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ theo hướng dẫn điều trị TAP của hội tim mạch Châu Âu, bao gồm thuốc lợi tiểu để kiểm soát các dấu hiệu và triệu chứng của suy thất phải (bao gồm cả phù ngoại biên) và liệu pháp oxy dài hạn nếu có giảm oxy máu.

Việc sử dụng các thuốc đặc hiệu cho TAP đã được phê duyệt, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể endothelin (ERA), chất ức chế phosphodiesterase type-5 (PDE-5) hoặc prostanoid đã được quyết định sau khi hội chẩn đa chuyên khoa về những lợi ích và rủi ro và đã

được ghi chép đầy đủ vào hồ sơ bệnh án cùng với sự đồng thuận từ phía bệnh nhân.

Phương pháp thống kê

Sử dụng phần mềm SPSS Base 20.0 (SPSS Inc., Chicago Ill). Các biến liên tục được biểu thị dưới dạng trung bình \pm SD hoặc trung vị, theo phân phối chuẩn. Sự khác biệt trong các biến liên tục, bao gồm test đi bộ 6 phút và các chỉ số huyết động, được so sánh bằng cách sử dụng kiểm định T độc lập cho các biến phân phối chuẩn và kiểm định Mann Whitney U cho các biến không phân phối chuẩn. Các biến phân loại, bao gồm phân loại suy tim NYHA được biểu thị dưới dạng số và tỷ lệ phần trăm và được so sánh bằng cách sử dụng kiểm định chi bình phương về tính độc lập hoặc Fisher exact test. Phân tích hồi quy đơn biến được thực hiện với các biến. Thời điểm kết thúc nghiên cứu là thời điểm bệnh nhân tử vong. Bệnh nhân được tái xác nhận tình trạng nếu họ bị mất theo dõi hoặc còn sống vào ngày cuối cùng của nghiên cứu (tháng 10 năm 2020). Đường cong sống còn Kaplan-Meier được thực hiện để ước tính thời gian sống sót sau 1 năm, 3 năm và 5 năm. Đối với tất cả các phân tích, mức có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phân tích 17 bệnh nhân TAP bị khí phế thũng và không có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

Tuổi trung bình của bệnh nhân khi chẩn đoán TAP là 65 (49-78) tuổi; 70,6% là nam. 100% có hút thuốc, số lượng trung bình 50 (20-100) bao.năm; trong số này, tính đến thời điểm thu nhận vẫn có 5 bệnh nhân đang hút thuốc (chiếm 29,4%).

Đặc điểm lâm sàng**Bảng 1. Thông số lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán**

NYHA n (%)	n = 17	II	1 (5,9)
		III	13 (76,5)
		IV	3 (17,6)
Test đi bộ 6 phút, m	n = 13		311 (100-434)
FEV1, % so với lí thuyết	n = 17	<30	0 (0)
		30-49	1 (5,9)
		50-79	6 (35,3)
		≥ 80	10 (58,8)
FVC, % so với lí thuyết	n = 17		89 (34-141)
FEV1 / FVC,%	n = 17		75 (70-85)
TLC, % so với lí thuyết	n = 16		80 (35-113)
RV, % so với lí thuyết	n = 13		101 (39-262)
DLCO, % so với lí thuyết	n = 16		29 (12-64)
KCO	n = 15		41 (15-66)
PaO ₂ , mmHg	n = 16		52 (40-85)
PaCO ₂ , mmHg	n = 16		36 (24-53)

Có thể nhận thấy rằng DLCO đã giảm ở tất cả bệnh nhân với mức trung bình là 29% (12-

64). Trong bảng 1 cũng ghi nhận các thông số khí máu động mạch. Khí máu lấy khi bệnh nhân thở khí phòng cho thấy tình trạng giảm oxy máu (PaO₂ <60 mmHg) ở 15 bệnh nhân (93,7%).

Đánh giá huyết động lúc chẩn đoán**Bảng 2. Các thông số huyết động**

RAP, mmHg	n = 16	8 (1-22)
mPAP, mmHg	n = 17	47 (29-69)
PAWP, mmHg	n = 17	9 (4-14)
Chỉ số tim, L/phút/m ²	n = 17	2,46 (1,48-4,30)
PVR, WU	n = 17	9,6 (2,9-18,4)
TPR, WU	n = 17	11,9 (3,5-22,0)

Tất cả bệnh nhân đều được thông tim phải bằng catheter Swan-ganz khi chẩn đoán TAP cho thấy tình trạng TAP tiền mao mạch nặng với mPAP 47 (29-69) mmHg, PAWP 9 mmHg (4-14), CI 2,45 (1,48-4, 30) L/phút/m² và PVR 9,6 (2,9-18,4) WU (Bảng 2). 15 bệnh nhân (88,2%) có TAP nặng (mPAP ≥ 35 mmHg hoặc mPAP ≥ 25 mmHg với áp lực tâm nhĩ phải tăng và/hoặc chỉ số tim <2 L/phút/m²).

Phân tích đơn biến

Trong mô hình hồi quy đơn biến, các chỉ số PaO₂, FEV1, DLCO, RV không phải là yếu tố quyết định có ý nghĩa đối với mPAP, CI và PVR.

Bảng 3. Phân tích hồi quy đơn biến

Biến phụ thuộc	Biến độc lập	N	Hệ số	R ² hiệu chỉnh	p
Tương quan với mPAP					
mPAP	PaO ₂	16	0,008	-0,071	0,975
	FEV ₁ %	17	-0,018	-0,066	0,947
	DLCO%	16	0,093	-0,062	0,732
	RV%	13	0,212	-0,042	0,488

Tương quan với CI					
CI	PaO ₂	16	-0,104	-0,06	0,701
	FEV ₁ %	17	-0,06	-0.063	0,819
	DLCO%	16	0,201	-0.028	0,768
	RV%	13	0,082	-0.084	0,791
Tương quan với PVR					
PVR	PaO ₂	16	0,012	-0.071	0,966
	FEV ₁ %	17	0,022	-0.066	0,933
	DLCO%	16	-0,101	-0,06	0,709
	RV%	13	0,214	-0,041	0,482

Đáp ứng với điều trị đặc hiệu TAP

13 bệnh nhân được điều trị đặc hiệu; trong số đó, 5 bệnh nhân được điều trị bằng đơn trị liệu đối kháng thụ thể endothelin (ERA), 6 bệnh nhân được điều trị bằng đơn trị liệu ức chế phosphodiesterase-5 (PDE5i), 2 bệnh nhân được điều trị kết hợp kép giữa ERA và PDE5i. Theo dõi trong năm đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị, 3

bệnh nhân được điều trị bằng ERA, 8 bệnh nhân được điều trị bằng PDE5i, 3 bệnh nhân được điều trị bằng kết hợp kép giữa ERA và PDE5i. Ở thời điểm tái khám, không có sự cải thiện lâm sàng đáng kể (mức độ suy tim NYHA và test đi bộ 6 phút) và sự cải thiện huyết động (mPAP, CI, PVR) (bảng 4)

Bảng 4. Thông số lâm sàng huyết động ở thời điểm chẩn đoán và tái khám sau khi bắt đầu điều trị đặc hiệu

		Thời điểm chẩn đoán (n=17)	Thời điểm tái khám (n=16)	p
Thời gian giữa thời điểm chẩn đoán và tái khám, tháng	n = 16	6 (3-12)		
Phân loại theo NYHA	I	0 (0%)	1 (5,9%)	p = 0,49
II	1 (5,9%)	2 (11,8%)		
III	13 (76,5%)	9 (52,9%)		
IV	3 (17,6%)	4 (23,5%)		
Test đi bộ 6 phút, m	n = 10	311 (100-434)	292 (70-498)	p = 0,46
mPAP, mmHg	n = 13	47,6 (29-69)	41,7 (28-59)	p = 0,076
PAPW, mmHg	n = 12	9 (4-14)	8 (5-12)	p = 0,33
CI, L/phút/m ²	n = 13	2,47 (1,48-4,00)	2,69 (1,95-3,80)	p = 0,45

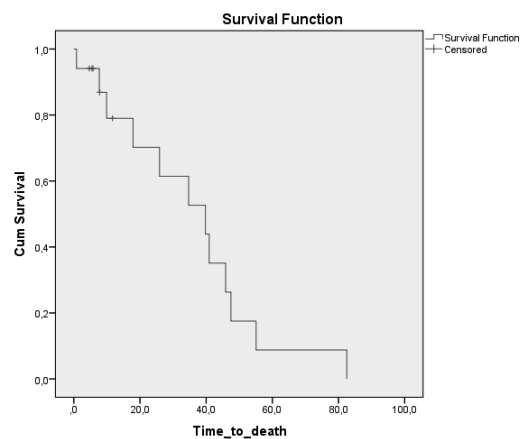
PVR, WU		n = 11	9,7 (2,9-18,4)	6,7 (2,8-10,9)	p = 0,12
TPR, WU		n = 11	11,9 (3,5-22)	8,3 (4,4-12,7)	p = 0,10
Điều trị TAP đặc hiệu	Đơn trị liệu ERA		5	3	
	Đơn trị liệu PDE5i		6	8	
	ERA phối hợp PDE5i		2	3	

Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình (min-max). So sánh giữa các nhóm sử dụng test Wilcoxon.

CI: chỉ số tim; NYHA: phân độ suy tim theo Hiệp hội Tim mạch New York; mPAP: áp lực động mạch phổi trung bình; PAPW: áp lực động mạch phổi bít; PDE5i: chất ức chế phosphodiesterase -5; ERA: chất đối kháng thụ thể endothelin; PVR: sức cản mạch máu phổi; TPR: sức cản toàn bộ mạch phổi.

Kết quả điều trị

Thời gian theo dõi nhiều nhất là 83 tháng với thời gian theo dõi trung bình là 26,12 tháng. Thời điểm ban đầu ghi nhận 13 bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc đặc hiệu, 5 bệnh nhân chưa có sự đồng thuận về liệu pháp điều trị đặc hiệu. Tại lần theo dõi cuối cùng, 3 bệnh nhân không được điều trị đặc hiệu, 6 bệnh nhân được điều trị đơn trị liệu PDE5i, 1 bệnh nhân được điều trị đơn trị liệu ERA, 5 bệnh nhân được điều trị phối hợp kép (ERA và PDE5i) và 2 bệnh nhân được điều trị bằng phối hợp ba thuốc (ERA, PDE5i và dẫn xuất prostacyclin). Trong quá trình theo dõi có 12 bệnh nhân tử vong (1 bệnh nhân tử vong sau một tháng theo dõi và không tái khám). Tỷ lệ sống còn sau 1, 3 và 5 năm không có biến cố lần lượt là 70%, 18% và 9%.



4. BÀN LUẬN

Đặc điểm các bệnh nhân có khí phế thũng nhưng chức năng hô hấp bình thường đã được nghiên cứu trước đây, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị khí phế thũng mức độ nhẹ[13]. Ở những bệnh nhân bị khí phế thũng nặng, mất áp lực đàn hồi của phổi thường dẫn rối loạn thông khí tắc nghẽn. Tuy nhiên, vì lưu lượng thở ra tối đa phụ thuộc vào áp suất đàn hồi, rất có thể tình trạng căng phồng phổi duy trì áp lực đó ở ngưỡng gần như bình thường, do đó chức năng hô hấp của bệnh nhân chưa có biến đổi.[14]. Bệnh nhân của chúng tôi có khí phế thũng nặng khi chụp HRCT kết hợp với DLCO giảm rõ rệt (DLCO giảm ở tất cả các bệnh nhân, bảng 1) và không có rối loạn thông khí khi đo chức năng hô hấp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% bệnh nhân đã từng hút thuốc. Về vai trò của thuốc lá trong cơ chế gây bệnh của khí phế thũng, stress oxy hóa do hít phải khói thuốc lá đóng một vai trò quan trọng trong việc hình thành khí phế thũng. Hậu quả chính của stress oxy hóa là sự hoạt hóa yếu tố phiên mã-κB, kích hoạt phiên mã cytokine tiền viêm[15],[16]. Bằng chứng gần đây cho thấy rằng khói thuốc ức chế histone deacetylase, thúc đẩy hơn nữa việc giải phóng các cytokine tiền viêm[17]. Do đó, tổn thương do oxy hóa và tình trạng viêm phổi hoạt động đồng thời làm tăng sự phá hủy phế nang hoặc ảnh hưởng đến việc duy trì và sửa chữa cấu trúc phế nang.

Triệu chứng cơ năng tại thời điểm chẩn đoán chủ yếu là khó thở xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân. Mặc dù không có rối loạn thông khí tắc nghẽn, 94,1% bệnh nhân có NYHA III hoặc IV. Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không có rối loạn thông khí tắc nghẽn khi đo chức năng hô hấp ở thời điểm tuyển chọn, do đó có thể nhận định khó thở xuất hiện có nguồn gốc từ hệ tim mạch. Điều này cho thấy rằng hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán TAP dường như đã ở giai đoạn muộn. Do đó, khi một bệnh nhân có biểu hiện khó thở nghiêm trọng không tương xứng với mức độ tắc nghẽn đường thở, có thể nghi ngờ sự hiện diện của TAP.

TAP có liên quan đến việc tái tạo các mạch máu phổi. Giảm oxy phế nang mạn tính được biết là nguyên nhân chính của TAP và tái tạo mạch máu phổi. Quá trình tái tạo mạch máu được đặc trưng chủ yếu bởi sự tăng sinh nguyên bào sợi, cơ trơn và tế bào nội mô, dẫn đến hiện tượng tắc nghẽn lòng mạch. Tình trạng thiếu oxy mạn tính gây ra sự biểu hiện trên ti thể, yếu tố tăng trưởng và cytokine tiết ra bởi nguyên bào sợi và tế bào nội mô, đồng thời ức chế tổng hợp nitric oxide nội mô.[18]. Khi khí phế thũng

chiếm ưu thế, nguyên nhân chính của giảm oxy máu thường là sự không phù hợp thông khí-tưới máu.[19]. Ngoài ra, cung lượng tim thấp có thể góp phần gây ra tình trạng giảm oxy máu. Tình trạng giảm oxy máu nặng cũng xảy ra ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, với PaO₂ trung bình là 52,1 ± 10,4 mmHg; 93,7% bệnh nhân có PaO₂ <60 mmHg.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều không có rối loạn thông khí tắc nghẽn (FEV₁ / FVC ≥ 0,7). Mặc dù có thể giới hạn luồng không khí lớn hơn có thể dẫn đến căng phồng phổi và chèn ép các mạch phế nang, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa thể tích cặn chức năng, FEV₁ và mPAP. Do đó, chúng tôi có thể khẳng định rằng nếu một bệnh nhân TAP bị khí phế thũng có tỷ số FEV₁/FVC bình thường, thì TAP nặng hơn không liên quan đến rối loạn thông khí. Có một số nghiên cứu cho thấy rằng mặc dù đo chức năng hô hấp là bắt buộc để chẩn đoán COPD và để xác định mức độ nặng trong rối loạn thông khí, nhưng chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của rối loạn thông khí và mPAP[8],[20].

Đặc điểm huyết động trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mPAP là 47 (29-69) mmHg. mPAP ban đầu là yếu tố tiên lượng tốt nhất ở bệnh nhân COPD được điều trị oxy dài hạn và tốt hơn so với FEV₁, mức độ giảm oxy hoặc mức độ tăng CO₂ máu trong tiên đoán kết cục[21].

Các chất ức chế phosphodiesterase - 5 kích thích giãn mạch phổi qua trung gian oxit nitric (NO) bằng cách ngăn chặn sự phân hủy chất truyền tin thứ hai của NO là guanosine monophosphate (cGMP)[22]. cGMP kích hoạt các kênh kali xuyên màng, gián tiếp ức chế sự xâm nhập của canxi vào tế bào cơ trơn mạch máu. Kết quả là làm giảm canxi tự do nội bào, giãn tế

bào cơ trơn, giãn mạch. Galie và cộng sự báo cáo rằng sildenafil cải thiện khả năng gắng sức, được đánh giá theo test đi bộ 6 phút ở bệnh nhân TAP, cho dù là vô căn hoặc liên quan đến bệnh mô liên kết hoặc phẫu thuật tái tạo dòng shunt chủ-phổi. Endothelin-1 là một chất co mạch mạnh được tiết ra bởi các tế bào endothelin, chất này cũng có tác dụng phân bào trên các tế bào cơ trơn động mạch. Nồng độ endothelin-1 trong huyết tương tăng cao được mô tả ở bệnh nhân COPD nặng [23]. Bosentan là thuốc gây giãn mạch phổi có thể có khả năng cải thiện khả năng chịu đựng khi gắng sức, bằng cách ức chế sự co mạch do thiếu oxy.[24]. Do đó, có vẻ hợp lý khi xem xét việc sử dụng cả hai nhóm thuốc có thể làm giảm áp lực phổi, cải thiện cả chức năng thất phải và tăng khả năng chịu đựng khi gắng sức.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi tái khám cho bệnh nhân, không có cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng (mức độ suy tim NYHA và test đi bộ 6 phút) và cải thiện huyết động (mPAP, CI, PVR). Kết quả này cho thấy liệu pháp điều trị bằng thuốc giãn mạch thông thường không có lợi ở bệnh nhân TAP có khí phế thũng mà không có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

Không khuyến cáo điều trị bằng thuốc giãn mạch thông thường ở bệnh nhân TAP liên quan đến COPD vì chúng có thể làm giảm sự trao đổi khí do ức chế co mạch phổi do thiếu oxy. Hơn nữa, thuốc giãn mạch có thể gây suy giảm sức cản mạch hệ thống nhưng không có hoặc ít ảnh hưởng đến sức cản mạch máu phổi. Do đó, cung lượng tim sẽ không thể tăng lên, dẫn đến hạ huyết áp hệ thống và có khả năng làm trầm trọng thêm hoặc thiếu máu cục bộ thất phải và làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim phải [25]. Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã phê duyệt sildenafil chỉ để sử dụng cho những bệnh nhân NYHA III. Không có bằng chứng ủng hộ

việc sử dụng chất ức chế phosphodiesterase loại 5 ở những bệnh nhân có các triệu chứng nặng (NYHA IV; test đi bộ 6 phút khoảng cách <100m) hoặc những người không có triệu chứng (NYHA I; test đi bộ 6 phút khoảng cách > 450m)[26]

Nghiên cứu của chúng tôi khẳng định tiên lượng xấu của TAP tiền mao mạch liên quan đến khí phế thũng với tỷ lệ sống sót là 70%, 18% và 9% sau 1-, 3- và 5 năm. Chúng ta có thể thấy rằng TAP với khí phế thũng có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong. Theo MacNee W, tỷ lệ sống sót lâu hơn ba năm là rất hiếm ở những bệnh nhân COPD có sức cản mạch phổi > 6,9 WU [27].

Nghiên cứu của chúng tôi có một vài hạn chế. Đây là một nghiên cứu quan sát hồi cứu đơn trung tâm và số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn tương đối ít. Ngoài ra, chúng tôi không sử dụng nhóm chứng để đánh giá.

5. KẾT LUẬN

Chẩn đoán tăng áp phổi nên được đặt ra trong trường hợp khó thở không rõ nguyên nhân ở bệnh nhân khí phế thũng. Tại thời điểm chẩn đoán, các chỉ số huyết động có xu hướng nặng. Dữ liệu hiện tại không xác định liệu điều trị đặc hiệu có đóng một vai trò nào đó trong sự tiến triển của tăng áp phổi hay không. Khi tuổi thọ của những người bị khí phế thũng càng dài, tỷ lệ tăng áp phổi có thể tăng lên và cần được chẩn đoán sớm để có thể can thiệp tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Simonneau, G. and D. Montani, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. 2019. **53**(1).
2. GOLD, *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease* 2020.

3. Snider, G.L., et al., *The Definition of Emphysema*. American Review of Respiratory Disease, 1985. 132(1): p. 182-185.
4. Sangani, R.G. and A.J. Ghio, *Lung injury after cigarette smoking is particle related*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2011. 6: p. 191-198.
5. Woodruff, P.G., et al., *Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function*. New England Journal of Medicine, 2016. 374(19): p. 1811-1821.
6. Regan, E.A., et al., *Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry*. JAMA Intern Med, 2015. 175(9): p. 1539-49.
7. Alford, S.K., et al., *Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(16): p. 7485-90.
8. Thabut, G., et al., *Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation*. Chest, 2005. 127(5): p. 1531-6.
9. Seeger, W., et al., *Pulmonary hypertension in chronic lung diseases*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(25 Suppl): p. D109-16.
10. Wilkinson, M., et al., *A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale*. Q J Med, 1988. 66(249): p. 65-85.
11. Scharf, S.M., et al., *Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(3): p. 314-22.
12. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2016. 37(1): p. 67-119.
13. Clark, K.D., et al., *Patterns of lung disease in a "normal" smoking population: are emphysema and airflow obstruction found together?* Chest, 2001. 120(3): p. 743-7.
14. Adir, Y., et al., *Severe pulmonary hypertension associated with emphysema: a new phenotype?* Chest, 2012. 142(6): p. 1654-1658.
15. Rahman, I. and I. Kilty, *Antioxidant therapeutic targets in COPD*. Curr Drug Targets, 2006. 7(6): p. 707-20.
16. Yang, S.R., et al., *Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006. 291(1): p. L46-57.
17. Barnes, P.J., I.M. Adcock, and K. Ito, *Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases*. Eur Respir J, 2005. 25(3): p. 552-63.
18. Pak, O., et al., *The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature*. European Respiratory Journal, 2007. 30(2): p. 364.
19. Wagner, P.D., et al., *Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease*. The Journal of clinical investigation, 1977. 59(2): p. 203-216.
20. Chaouat, A., et al., *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(2): p. 189-94.
21. Oswald-Mammosser, M., et al., *Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure*. Chest, 1995. 107(5): p. 1193-8.

22. Michelakis, E., et al., *Oral Sildenafil Is an Effective and Specific Pulmonary Vasodilator in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*. *Circulation*, 2002. 105(20): p. 2398-2403.
23. Stolz, D., et al., *Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD*. *Chest*, 2008. 134(2): p. 263-272.
24. Stolz, D., et al., *A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD*. *European Respiratory Journal*, 2008. 32(3): p. 619.
25. Gómez, A., et al., *Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. 38: p. 1137-42.
26. Archer, S.L. and E.D. Michelakis, *Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Pulmonary Arterial Hypertension*. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(19): p. 1864-1871.
27. MacNee, W., *Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 150(3): p. 833-52.

Abstract

CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES OF PULMONARY HYPERTENSION PATIENTS WITH EMPHYSEMA AND WITHOUT OBSTRUCTIVE VENTILATORY DISORDER

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is a major comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Emphysema is one of the two main types of COPD. There are many researches about PH and COPD. However, the characteristics and outcomes of PH patients associated with emphysema and without obstructive ventilatory disorder are largely unknown.

Objective: To identify clinical characteristics and outcomes of PH patients associated with emphysema who did not meet spirometric criteria for COPD.

Methods: We retrospectively analyzed the clinical, functional, CT chest and hemodynamic features of 17 PH patients with emphysema but without obstructive ventilatory disorder from the French PH Network.

Results: 17 patients were characterized by a median age at 65 (49-78) year old, ratio F/M 1/2,4. Most of the patients were in NYHA functional class III or IV (94,1%) with a severe hemodynamic impairment (median pulmonary vascular resistance of 9,6 [2,9-18,4] Woods Units). Diffusing capacity for carbon monoxide decreased in all patients. 13 patients (72,2%) started by PH specific drugs, of those, 2 patients in combination of endothelin receptor antagonists (ERA) and phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i), 11 patients either ERA or PDE-5i. At follow up (mean 26 [1-83] months), 12 patients died. Compared with baseline, patients treated with specific drugs showed no significant improvement in the 6-min walking test, lung function, and hemodynamic parameters.

Conclusions: The diagnosis of pulmonary hypertension should be made in the setting of any unexplained dyspnea in an emphysematous patient. As the life expectancy of people with emphysema becomes longer, the incidence of pulmonary hypertension could increase and require an early diagnosis allowing specific management.

Key words: *Pulmonary hypertension, emphysema, COPD*

ĐÁNH GIÁ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ VÀ TÌM HIỂU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA NGƯỜI BỆNH COPD ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH

Nguyễn Văn Thăng¹
Chu Thị Hạnh²

¹ Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

² Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tuân thủ điều trị và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến việc tuân thủ điều trị của người bệnh COPD điều trị ngoại trú tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình.

Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, sử dụng bộ câu hỏi để đánh giá tuân thủ điều trị và phân tích một số yếu tố liên quan của 107 người bệnh COPD điều trị ngoại trú trong thời gian từ tháng 07 năm 2021 đến tháng 8 năm 2022 tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình.

Kết quả: Trong số 107 người bệnh tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình của người bệnh là $69,57 \pm 9,198$, nam giới chiếm đa số 87,9%. Tỷ lệ người bệnh tuân thủ tái khám hàng tháng chiếm 55,1%. Tỷ lệ tuân thủ theo thang điểm Mosisky: tuân thủ tốt 54,2%, tuân thủ trung bình 40,2% và tuân thủ kém 5,6%. Có 2 yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh là cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác và Đọc hiểu thông tin nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng của người bệnh.

Kết luận: Tỷ lệ tuân thủ điều trị của người bệnh còn hạn chế. Có 2 yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh là cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác và đọc hiểu thông tin nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng của người bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự cần thiết phải tăng cường giáo dục sức khỏe, củng cố kiến thức và thái độ tuân thủ điều trị cho người bệnh.

Từ khóa: COPD.

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Văn Thăng

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

Email: thangnguyendr@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 14/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là bệnh hô hấp phổ biến, được đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp dai dẳng và giới hạn luồng khí, là hậu quả của những bất thường đường thở và/hoặc phế nang thường do phơi nhiễm với các phân tử hoặc khí độc hại, trong đó khói thuốc là yếu tố nguy cơ

chính, ô nhiễm không khí và khói chất đốt cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng gây COPD. Các bệnh đồng mắc và đợt kịch phát làm nặng thêm tình trạng bệnh 1. Theo báo cáo của Tổ chức y tế thế giới năm 2017, COPD là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 với khoảng 3,2 triệu người chết và 329 triệu người mắc trên toàn thế giới.

Thực trạng hiện nay tại các đơn vị y tế tuyến cơ sở, các biện pháp quản lý và theo dõi còn gặp nhiều khó khăn, việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân còn hạn chế do thiếu nguồn lực cả của ngành y tế và người bệnh. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình đang thực hiện việc theo dõi, điều trị ngoại trú cho khoảng 350 người bệnh COPD tại 8 huyện, thành phố trong tỉnh tuy nhiên đến nay chưa có bất kỳ một báo cáo tổng kết, nghiên cứu nào để cập đến vấn đề tuân thủ điều trị, các yếu tố ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị của nhóm NB được theo dõi này. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài **“Đánh giá tuân thủ điều trị và một số yếu tố liên quan của người bệnh COPD điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình.”** với mục tiêu: *Đánh giá tuân thủ điều trị của người bệnh COPD và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh COPD điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn.

- Người bệnh được chẩn đoán COPD theo GOLD 2021
- Có bệnh án điều trị ngoại trú tại phòng khám hô hấp Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình
- Đang được sử dụng các thuốc giãn phế quản dạng hít, xịt
- Có thể hiểu và trả lời được các câu hỏi theo các bảng kiểm.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Không thể tự sử dụng các dụng cụ dạng hít, xịt

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu: Phòng khám hô hấp Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 7/2021 **đến** tháng 08/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và kỹ thuật chọn mẫu

***Cỡ mẫu nghiên cứu:** Toàn bộ người bệnh COPD đến khám và điều trị ngoại trú, có bệnh án theo dõi hàng tháng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh.

***Kỹ thuật chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện

Toàn bộ người bệnh được chẩn đoán COPD theo tiêu chuẩn GOLD 2021, đồng ý tham gia nghiên cứu và được thu nhận điều trị ngoại trú tại phòng khám Hô Hấp.

2.2.3. Cách thức thu thập số liệu:

Người bệnh đến khám được thu thập thông tin theo bệnh án mẫu, bảng kiểm đánh giá sự tuân thủ điều trị qua bộ câu hỏi tự điền Morisky.

* Đánh giá sự tuân thủ điều trị

- Tỷ lệ tái khám định kỳ =

Trong đó Tuân thủ điều trị: tỷ lệ $\geq 80\%$;
Không tuân thủ: tỷ lệ $< 80\%$.

- Đánh giá tuân thủ người bệnh thông qua bộ câu hỏi tự điền Morisky phát cho người bệnh. Người bệnh tự đánh giá mức độ tuân thủ của mình theo 8 câu hỏi trên nguyên tắc CÓ/ KHÔNG, nhân viên y tế thu bảng kiểm và đánh giá tổng số điểm đạt được của người bệnh

+ Phân loại mức độ tuân thủ theo Morisky (03 mức): tuân thủ tốt (8 điểm); tuân thủ trung bình (từ 6 đến <8); tuân thủ kém (<6 điểm)²

***Xác định các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị**

- Mức tuân thủ để phân tích là phân loại theo Morisky và được chia thành 2 nhóm “tuân thủ” (tuân thủ tốt) và “không tuân thủ” (gồm tuân thủ trung bình và kém).

- Sử dụng hồi quy logistic để xác định các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến tuân thủ điều trị của người bệnh. Yếu tố được xác định liên quan có ý nghĩa đến kết quả tuân thủ của người bệnh khi $p \leq 0,05$.

2.2.4. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của người bệnh (n=107)

Đặc điểm		Số lượng	%
Tuổi	Tuổi trung bình (\pm SD)	69,57 \pm 9,198	
	Tuổi cao nhất/thấp nhất	94/43	
Giới	Nam	94	87,9
	Nữ	13	12,1
Số đợt cấp trong 12 tháng	0-1	49	45,6
	≥ 2	58	54,2
	Số đợt cấp trung bình (\pm SD)	1,56 \pm 1,24	
	Cao nhất/thấp nhất	0/6	
Phân loại COPD	Nhóm A	17	15,9
	Nhóm B	18	16,8
	Nhóm C	20	18,7
	Nhóm D	52	48,6

Người bệnh tham gia vào nghiên cứu phần lớn là người bệnh cao tuổi với độ tuổi trung bình là 69,57 và là nam giới (87,9%). Số đợt cấp trung bình 1,56 \pm 1,24, dao động 0 – 6; số trường hợp có ≥ 2 đợt cấp trong 12 tháng chiếm tỷ lệ 54,2%.

Về phân loại COPD theo nhóm ABCD, nhóm D chiếm tỷ lệ cao nhất (48,6%) và nhóm A chiếm tỷ lệ thấp nhất (15,9%).

3.1. Tuân thủ điều trị của người bệnh COPD

Bảng 2. Tỷ lệ tuân thủ tái khám định kỳ trong 12 tháng (n=107)

Tuân thủ tái khám	Số lượng	%
Có	59	55,1
Không	48	44,9
Số lần tái khám định kỳ trong 12 tháng trung bình (\pm SD)	9,12 (\pm 3,568)	

Tỷ lệ người bệnh tuân thủ tái khám định kỳ trong 12 tháng (55,1%) cao hơn so với chưa tuân thủ (44,9%). Số lần tái khám định kỳ trên người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 9,12

Bảng 3. Kết quả tuân thủ đánh giá theo Bảng điểm Morisky (n=107)

Thông tin		Số lượng	%
Điểm trung bình		7,27 (\pm 0,98)	
Điểm cao nhất/thấp nhất		8,0/4,0	
Mức độ tuân thủ	Tuân thủ tốt (điểm = 8)	58	54,2
	Tuân thủ trung bình (6 \leq điểm < 8)	43	40,2
	Tuân thủ kém (điểm < 6)	6	5,6

Điểm Morisky trung bình người bệnh đạt được là 7,27 điểm. Khoảng điểm dao động từ 4 điểm đến 8 điểm. Về xếp loại mức độ tuân thủ theo Bảng điểm Morisky, chỉ có 54,2% người bệnh tuân thủ tốt, còn 40,2% người bệnh tuân thủ trung bình và 5,6% tuân thủ kém.

Bảng 4. Tỷ lệ chưa tuân thủ của người bệnh COPD theo từng tiêu chí trong Bảng điểm Morisky (n=107)

TT	Tiêu chí chưa tuân thủ	Số lượng	%
1	Thỉnh thoảng quên dùng thuốc được kê đơn	12	11,2
2	Hai tuần vừa qua, có ngày không dùng thuốc điều trị COPD	9	8,4
3	Đã bao giờ ông/bà ngừng thuốc hoặc giảm liều mà không nói với bác sỹ do ông/bà cảm thấy mệt hay yếu hơn khi dùng thuốc	4	3,7
4	Khi đi du lịch hoặc ra khỏi nhà, thỉnh thoảng có quên mang thuốc	21	19,6
5	Hôm qua không dùng thuốc điều trị COPD	4	3,7
6	Khi cảm thấy bệnh đã được kiểm soát, thỉnh thoảng có ngừng dùng thuốc	8	7,5
7	Cảm thấy khó chịu khi phải dùng thuốc điều trị COPD theo phác đồ hàng ngày	14	13,1
8	Gặp khó khăn trong việc nhớ phải dùng thuốc		
	Một vài lần	5	4,7
	Thỉnh thoảng	1	0,9
	Thường xuyên, luôn luôn	0	0

Về tỷ lệ chưa tuân thủ của người bệnh COPD theo từng tiêu chí trong Bảng điểm Morisky, cao nhất là tiêu chí 4: khi đi du lịch hoặc ra khỏi nhà, thỉnh thoảng có quên mang thuốc (19,6%). Tiếp đến là tiêu chí 7: Cảm thấy khó chịu khi phải dùng thuốc điều trị COPD theo phác đồ hàng ngày (13,1%); Tiêu chí 1: thỉnh thoảng quên dùng thuốc được kê đơn (11,2%).

3.2. Các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh COPD

Tiến hành phân tích các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị được thực hiện với kết quả tuân thủ theo Bảng điểm Morisky. Biến phụ thuộc dạng nhị phân là "nhóm tuân thủ" (điểm Morisky=8) và "không tuân thủ" (điểm

Morisky<8). 13 yếu tố đưa vào phân tích theo mô hình hồi quy đa biến logistic bao gồm: tuổi, giới, trình độ học vấn, tình trạng kinh tế, phân loại COPD, chủ động tìm kiếm tài liệu về bệnh, quan tâm đến tác dụng không mong muốn, gặp tác dụng phụ, lo lắng về chi phí, nghi ngờ hiệu quả thuốc điều trị, cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác, đọc hiểu thông tin trên nhãn thuốc và tần suất tham gia Câu lạc bộ bệnh nhân COPD của bệnh viện. Sau khi đã phân tích hồi quy đa biến, nghiên cứu của chúng tôi đã tìm thấy 02 yếu tố có liên quan đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân COPD: người bệnh cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác và đọc hiểu thông tin trên nhãn thuốc, tờ hướng dẫn (bảng 5).

Bảng 5. Các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân COPD

TT	Yếu tố	Tuân thủ n (%)	Không tuân thủ n (%)	OR (CI 95%)	p
1	Cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác				
	Chưa bao giờ hoặc hiếm khi	57 (58,8)	40(41,2)	22,1 (2,07-235,77)	0,01
	Thường xuyên hơn*	1(10,0)	9(90,0)	1,00	-
2	Đọc hiểu thông tin nhân thuốc, tờ hướng dẫn				
	Không	16 (41,0)	23 (59,0)	1,00	-
	Có	42 (61,8)	26 (38,2)	3,3 (1,3-8,36)	0,012

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 107 người bệnh được chẩn đoán COPD đến khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 8 năm 2022. Tuổi trung bình của nghiên cứu 69,57 (±9,198), nam chiếm 87,9%, nữ chiếm 12,1%. Nghiên cứu này cũng tương tự một số nghiên cứu như của Nguyễn Hoài Thu (2016)³ trên 211 người bệnh COPD đến khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai với tuổi trung bình 66,53 (±8,21), nam chiếm 84,4%, nữ chiếm 15,6%.

Số đợt cấp trung bình của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,56 ± 1,24, trong đó số trường hợp có ≥ 2 đợt cấp trong 12 tháng chiếm 54,2%. Về phân loại COPD theo nhóm ABCD, nhóm D chiếm tỷ lệ cao nhất (48,6%) và nhóm A chiếm tỷ lệ thấp nhất (15,9%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Quang Đợi (2019) trên 210 người bệnh COPD điều trị tại Trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai: số đợt cấp trung bình 1,64 ± 0,96 trong đó 53,3% có ≥ 2 đợt cấp trong 12 tháng; nhóm A có tỷ lệ thấp nhất (4,8%) và nhóm D chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%) mặc dù đối tượng nghiên cứu của tác giả này là người bệnh có đợt cấp COPD nhập viện⁴.

4.1. Tỷ lệ tuân thủ điều trị

Có 55,1% người bệnh tuân thủ tái khám trong 12 tháng, 44,9% người bệnh không tuân thủ tái khám đầy đủ. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Hoài Thu (2016)³ :84,4% người bệnh tuân thủ tái khám trong 12 tháng. Hiện nay người bệnh mắc COPD được quản lý ngoại trú và được hướng dẫn tái khám với giấy chuyển tuyến được sử dụng 1 lần/12 tháng rất thuận lợi cho người bệnh, người bệnh được khám và cấp phát thuốc gần như miễn phí với đối tượng có BHYT tuy nhiên trong thời gian triển khai nghiên cứu có 1 số yếu tố có thể ảnh hưởng nhiều đến việc tái khám của người bệnh như: Người bệnh có triệu chứng nặng, không thể tái khám đúng hẹn, người bệnh tái khám phụ thuộc người thân trong gia đình đặc biệt trong năm 2021 và 4 tháng đầu năm 2022 dịch bệnh COVID-19 ảnh hưởng nghiêm trọng tới việc khám bệnh nói chung và việc tái khám nói riêng cho người bệnh bị COPD.

Về mức độ tuân thủ theo Morisky: 54,2% người bệnh tuân thủ tốt, 40,2% người bệnh tuân thủ ở mức trung bình và 5,6% người bệnh tuân thủ kém. Tỷ lệ người bệnh tuân thủ khá thấp nhưng cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Hoài Thu (2016)³: tỷ lệ tuân thủ đạt 37,9%, nghiên cứu của Lê Nhật Huy (2020)⁵: Tỷ lệ tuân thủ đạt

31,82% sau can thiệp. Điều này có thể được giải thích do lưu lượng người bệnh đến khám tại các bàn khám quản lý COPD và Hen phế quản tại bệnh viện giảm, trong giai đoạn triển khai nghiên cứu, các bác sĩ có nhiều thời gian tư vấn cho người bệnh về các vấn đề liên quan đến điều trị bệnh giúp cho người bệnh tuân thủ tốt hơn.

Về thực hiện từng tiêu chí theo Bảng điểm Morisky, có 19,6% người bệnh khi đi du lịch hoặc ra khỏi nhà có quên mang thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất trong các nguyên nhân, 13,1% người bệnh trả lời cảm thấy khó chịu khi phải dùng thuốc điều trị COPD theo phác đồ hàng ngày, 11,2% người bệnh trả lời thỉnh thoảng quên dùng thuốc được kê đơn. Nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Hoài Thu (2016)³ lại cho thấy 2 nguyên nhân phổ biến khiến người bệnh không tuân thủ chiếm tỉ lệ cao là: Người bệnh trả lời có quên dùng thuốc 32,2%, người bệnh trả lời cảm thấy khó chịu khi phải dùng thuốc điều trị COPD theo phác đồ hàng ngày 30,3%, Tuy nhiên trong nghiên cứu của Tamas Agh⁶, hai nguyên nhân phổ biến dẫn tới bệnh nhân không tuân thủ là “quên thuốc” và “ngừng thuốc khi cảm thấy mệt hơn khi dùng thuốc”.

4.2. Các yếu tố liên quan tới tuân thủ điều trị .

Theo phân tích hồi quy đa biến logistic, trong nghiên cứu này cho thấy 2 yếu tố được xem có mối liên quan đến tuân thủ điều trị là “Cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác” (95% CI, OR =22,1; 2,07-235,77) và “Đọc hiểu thông tin nhãn thuốc từ hướng dẫn” (95% CI, OR=3,3;1,3-8,36). Nghiên cứu này cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Hoài Thu (2016)³ xác định Cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác có mối liên quan đến tuân thủ điều trị (95% CI; OR=3,89; 1,42-10,64).

Kết hợp với tỷ lệ 13,1% người bệnh trả lời “cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc hàng ngày” như trình bày ở bảng 3.4 để thấy rằng có một

tỷ lệ cao người bệnh có rào cản về cảm xúc. Đây là yếu tố có thể can thiệp được giúp cải thiện tỷ lệ tuân thủ của người bệnh. Vai trò của nhân viên y tế và cộng đồng rất quan trọng trong việc tư vấn, chia sẻ để người bệnh vượt qua cảm giác e ngại. Bên cạnh đó người bệnh cần đọc, hiểu được các thông tin về thuốc sử dụng cũng sẽ giúp cho người bệnh tuân thủ hướng dẫn dùng thuốc một cách đầy đủ hơn. Tư vấn thường xuyên, giải thích về bệnh và phương pháp điều trị, theo dõi giám sát người bệnh liên tục đã được chứng minh là các biện pháp giúp cải thiện tuân thủ điều trị ⁷.

Yếu tố về chi phí điều trị đã được chỉ ra có liên quan đến tuân thủ điều trị trong nhiều nghiên cứu của CM Hughes, R. Prajapati, SB Soumerai ^{8,9,10}. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chi phí điều trị không ảnh hưởng tới tuân thủ điều trị của người bệnh, do đối tượng người bệnh trong nghiên cứu được khám và lĩnh thuốc gần như miễn phí. Kết quả này tương tự với nghiên cứu Nguyễn Hoài Thu (2016)³ tại Bệnh viện Bạch Mai, của Tamas (2011)⁶.

Phân tích các yếu tố còn lại như tuổi, giới, phân loại COPD ... nhận thấy không có mối liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh. Tuy nhiên một số nghiên cứu như của Nguyễn Hoài Thu (2016)³, Tamas và Hillary (2011)⁵ lại chỉ ra có mối liên quan giữa tuổi và tuân thủ điều trị nhưng trong nghiên cứu của Ratnesworee, yếu tố tuổi không liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh⁸. Khi xem xét về yếu tố có thể can thiệp được hay không, tuổi là yếu tố không can thiệp để thay đổi được.

5. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ người bệnh tuân thủ tái khám hàng tháng chiếm 55,1%.

- Tỷ lệ tuân thủ theo thang điểm Morisky tuân thủ tốt: 54,2%, tuân thủ trung bình 40,2%. tuân thủ kém 5,6%

- Có 2 yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh là cảm thấy bất tiện khi dùng thuốc trước mặt người khác và đọc hiểu thông tin nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease <http://www.goldcopd.org>. 2018
2. M Montes de Oca, A Menezes, FC Wehrmeister, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PloS one*. 2017;12(11):e0186777. doi:10.1371/journal.pone.0186777
3. Nguyễn Hoài Thu. *Nghiên cứu tuân thủ điều trị và kỹ thuật sử dụng các thuốc dạng hít trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại bệnh viện Bạch Mai*. Đại học Dược Hà Nội 2016.
4. Nguyễn Quang Đợi (2019). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*. Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Lê Nhất Huy. *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và đánh giá kết quả can thiệp*

điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Nghệ An. Đại học Y Hà Nội 2020.

6. T Ágh, A Inotai, Á Mészáros. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011;82(4):328-34. doi:10.1159/000324453
7. DPTashkin. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest*. May 1995;107(5 Suppl):176s-182s. doi:10.1378/chest.107.5_supplement.176s
8. CM Hughes. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs & aging*. 2004;21(12):793-811. doi:10.2165/00002512-200421120-00004
9. R Prajapati, Shilpa, Shrestha. Medication Adherence and its Associated Factors among COPD Patients Attending Medical OPD of Dhulikhel Hospital, Nepal. 2015:
10. SB Soumerai, D Ross-Degnan, J Avorn, T McLaughlin, I Choodnovskiy. Effects of Medicaid drug-payment limits on admission to hospitals and nursing homes. *The New England journal of medicine*. Oct 10 1991;325(15):1072-7. doi:10.1056/nejm199110103251505

Abstract

EVALUATION TREATMENT ADHERENCE AND SOME FACTORS RELATED TO THE TREATMENT ADHERENCE OF COPD OUTPATIENTS TREATMENT AT THAI BINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL

Objectives: To evaluate treatment adherence and analyze some factors related to the treatment adherence of COPD outpatients treatment at Thai Binh Provincial General Hospital.

Methods: Design a cross-sectional descriptive study, using a pre-prepared questionnaire to assess treatment adherence and analyze some related factors of 107 outpatients with COPD in the period from July 2021 to August 2022 at Thai Binh Provincial General Hospital.

Results: Among 107 patients participating in the study, The average age of the patients was

69.57 ± 9,198, men accounted for the majority of 87.9%. The percentage of patients who followed the monthly follow-up examination accounted for 55.1%. Compliance rate according to Mosky scale: good compliance accounted for 54.2%, average compliance is 40.2% and poor compliance is 5.6%. There are 2 factors related to the patient's treatment adherence are the inconvenience of taking the drug in front of others and the understanding of the patient's drug label and instruction sheet.

Conclusion: The patient's compliance rate is still limited. There are 2 factors related to the patient's adherence to treatment, which is the inconvenience of taking the drug in front of others and reading the patient's information on the drug label and instructions for use. Research results show the need to strengthen health education, strengthen knowledge and attitude to treatment adherence for patients.

Keywords: COPD.

NGHIÊN CỨU KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN NHIỄM SARS-COV-2 THỜI KỲ HẬU COVID-19

Nguyễn Thiện Minh

Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Thiện Minh

Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

Email: nguyenthienminh2301@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 09/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 16/10/2022

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: COVID-19 gây ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất và tâm thần của người bệnh, do đó cũng ảnh hưởng chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) của người bệnh.

Mục tiêu: Đo lường chất lượng cuộc sống của người bệnh nhiễm SARS-CoV-2 sau khi điều trị khỏi COVID-19 ba tháng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành một nghiên cứu cắt ngang ở 798 người bệnh COVID-19 nội trú sau 3 tháng xuất viện, tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, từ tháng 03 năm 2022 đến tháng 6 năm 2022, với thang đo EQ-5D-5L phiên bản tiếng Việt là công cụ nghiên cứu.

Kết quả: Điểm HRQoL trung bình và độ lệch chuẩn của toàn thể 324 đối tượng nghiên cứu tương ứng là $0,902 \pm 0,160$. Có 28,82 % người bệnh COVID-19 có vấn đề về sự đi lại và 28,07 % có vấn đề về lo lắng/ u sầu. Sau khi phân tích đa biến và kiểm soát các yếu tố gây nhiễu tiềm tàng, nghiên cứu này cho thấy tuổi càng cao điểm HRQoL giảm; mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và đái tháo đường là yếu tố làm giảm HRQoL ở người bệnh COVID-19.

Kết luận: Cần có các chương trình hỗ trợ và tư vấn tâm lý, sàng lọc rối loạn tâm thần ở người bệnh COVID-19 sau điều trị.

Từ khóa: COVID-19, HRQoL, EQ-5D-5L, chất lượng cuộc sống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là một bệnh truyền nhiễm lây nhanh từ người sang người, gây ra bởi sự lây nhiễm của virus SARS-CoV-2. Mặc dù phần lớn người bệnh chỉ có triệu chứng nhẹ ở đường hô hấp, nhưng một số bệnh nhân có thể gặp Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), có nguy cơ tử vong [1]. Virus SARS-CoV-2 không chỉ gây

bệnh và hậu quả ở phổi, mà còn ảnh hưởng đến hầu hết các hệ cơ quan khác [2], [3]. Ở những người bệnh đã hồi phục sau khi mắc COVID-19, có 11% - 24% vẫn có thể tiếp tục bị ảnh hưởng bởi cảm giác khó thở và giảm khả năng sinh hoạt, giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) [4]. Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh COVID-19 sau điều trị giúp lượng giá mức độ ảnh hưởng của bệnh đến cuộc sống

[5], [6.] Tuy nhiên, vẫn chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá các ảnh hưởng lâu dài của hậu COVID-19, thông qua đánh giá chất lượng cuộc sống, được công bố tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm xác định điểm chất lượng cuộc sống trung bình của người bệnh COVID-19 sau ba tháng xuất viện tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch trong năm 2022 bằng thang đo EQ-5D-5L..

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch.
- Thời gian nghiên cứu: từ 01/02/2022 đến 30/09/2022.
- Thời gian thu thập số liệu: ba tháng, từ 01/03/2022 cho đến 30/06/2022.

2.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là người bệnh đã mắc COVID-19 đã xuất viện, có kết quả xét nghiệm Realtime PCR SARS-CoV-2 hoặc xét nghiệm nhanh kháng nguyên SARS-CoV-2 âm tính theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Tiêu chí chọn lựa đối tượng nghiên cứu: từ đủ 18 tuổi trở lên, biết chữ, tỉnh táo, có thể trả lời câu hỏi nghiên cứu, đã mắc COVID-19 (có mã ICD-10 trong chẩn đoán là U07.1) và người bệnh đã kết thúc điều trị từ 90 ngày trở lên trước ngày phỏng vấn. Tiêu chí loại trừ là người bệnh có khuyết tật trí tuệ, câm, điếc, từ chối tham gia hoặc không thể trả lời các câu hỏi khảo sát.

Phương pháp nghiên cứu là phỏng vấn qua điện thoại, dựa trên bộ câu hỏi Nghiên cứu thu thập thông tin về đặc điểm dân số học (tuổi, giới tính, số ngày nằm viện); tình trạng mắc bệnh nền kèm theo (tăng huyết áp; đái tháo đường; hen; COPD; ung thư phổi; bệnh thận mạn; viêm gan; rối loạn lipid máu; từng mắc lao); chất lượng cuộc sống theo bảng câu hỏi EQ-5D-5L.

2.4. Cỡ mẫu, chọn mẫu

Nghiên cứu sử dụng công thức tính cỡ mẫu để ước tính một trung bình, với độ lệch chuẩn tham khảo từ nghiên cứu của Meys và cộng sự [7]. Với xác suất sai lầm loại I, alpha là 0,01 và sai số ước tính bằng 10% của độ lệch chuẩn. Cỡ mẫu cần thiết tối thiểu là 664 đối tượng, dự kiến mất mẫu nghiên cứu 10% thì cần phỏng vấn 737 người bệnh. Thực tế, nghiên cứu đã phỏng vấn được 798 người bệnh đủ điều kiện đưa vào phân tích.

2.5. Công cụ và quy trình thu thập dữ liệu

Nghiên cứu sử dụng bản dịch EQ-5D-5L bằng tiếng Việt và bảng kết quả chuyển đổi HRQoL của nhóm nghiên cứu tại Trường Đại học Y tế công cộng, có điểm chất lượng cuộc sống tối thiểu và tối đa, tương ứng, lần lượt là -0.5115 và 1 [8]. Công cụ đánh giá HRQoL trong nghiên cứu là bộ công cụ EQ-5D-5L gồm các lĩnh vực: di chuyển, tự chăm sóc, các hoạt động thông thường, lo lắng / trầm cảm và đau / khó chịu. Mỗi tiêu chí của bộ công cụ được đánh giá theo 5 cấp độ: không có vấn đề (cấp độ 1), vấn đề nhỏ, vấn đề vừa phải, vấn đề nghiêm trọng và các vấn đề cực đoan (cấp độ 5). Nghiên cứu khảo sát người bệnh qua điện thoại. Người bệnh tham gia nghiên cứu được nhân viên y tế tư vấn, chấp thuận tham gia nghiên cứu qua điện thoại. Sau khi người bệnh đồng ý thì nhân viên y tế sẽ phỏng vấn bằng khảo sát soạn sẵn có cấu trúc thông qua điện thoại, thời gian phỏng vấn trung bình 5-7 phút/ người bệnh.

2.6. Xử lý và phân tích dữ liệu

Nghiên cứu phân tích bằng phần mềm StataCopr©Stata phiên bản 16.0. Đặc điểm của người bệnh được báo cáo với tần số, tỷ lệ và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) của tỷ lệ với các biến: giới (biến nhị giá), nhóm tuổi, bệnh kèm (gồm: tăng huyết áp, đái tháo đường, từng mắc lao (gồm lao phổi/ lao ngoài phổi), bệnh phổi tắc nghẽn mạn

tính (COPD), ung thư phổi). Nghiên cứu sử dụng mô hình hồi quy logistic thứ tự để đánh giá mối liên quan giữa HRQoL theo từng lĩnh vực (biến kết cục dạng thứ tự) với một số đặc điểm của đối tượng. Mô hình beta binomial để phân tích giá trị quy đổi của thang đo EQ-5D-5L. [9]. Sau khi chuyển đổi, kết quả cho thấy 54,3% có giá trị bằng 1 trong điểm HRQoL sau quy đổi, vì thế, chúng tôi sử dụng mô hình one-inflated beta, sai số chuẩn của hệ số hồi quy ước tính bằng phương pháp robust [10].

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm dân số học của đối tượng nghiên cứu (n = 798)

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ
Giới	Nam	63,66
	Nữ	36,34
Tuổi *	55,9; 50; 38,5-63	
Nhóm tuổi		
	Dưới 30 tuổi	8,02
	30-39 tuổi	14,54
	40-49 tuổi	17,29
	50-59 tuổi	18,05
	60-69 tuổi	15,54
	Trên 69 tuổi	26,57
Ngày nằm viện *	12,63; 12; 9 - 15	
Điều trị COVID-19 tại ICU	9	1,12
Bệnh nền (có)	470	58,90
Tăng huyết áp (có)	134	16,79
Đái tháo đường (có)	82	10,28
Hen (có)	34	4,26
COPD (có)	50	6,27
Ung thư phổi (có)	78	9,77
Bệnh thận mạn (có)	8	1,00
Viêm gan (có)	16	2,01
Rối loạn lipid máu (có)	8	1,00
Từng mắc lao (có)	180	22,56

* Trung bình; trung vị; khoảng tứ phân vị

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu cam kết tôn trọng con người, tuân thủ các điều luật Nuremberg, tuyên ngôn Helsinki dựa trên sự tự nguyện của người tham gia khảo sát, và không thu thập thông tin để xác nhận được danh tính của người tham gia khảo sát. Người tham gia nghiên cứu được giải thích đầy đủ về mục đích của nghiên cứu, người tham gia hiểu, biết về quyền của họ khi tham gia nghiên cứu.

Bảng 2. Tần số và tỷ lệ của 5 lĩnh vực HRQoL (n=798)

Lĩnh vực	Tần số (tỷ lệ)				
	Cấp độ 1	Cấp độ 2	Cấp độ 3	Cấp độ 4	Cấp độ 5
Sự đi lại	568 (71,18)	190 (23,81)	14 (1,75)	12 (1,50)	14 (1,75)
Tự chăm sóc	614 (76,94)	160 (20,05)	10 (1,25)	8 (1,00)	6 (0,75)
Sinh hoạt thường lệ	622 (77,94)	154 (19,30)	10 (1,25)	6 (0,75)	6 (0,75)
Đau/ khó chịu	594 (74,44)	180 (22,56)	20 (2,51)	2 (0,25)	2 (0,25)
Lo lắng/ u sầu	574 (71,93)	206 (25,81)	8 (1,00)	8 (1,00)	2 (0,25)

Sau khi quy đổi, điểm HRQoL trung bình và độ lệch chuẩn tương ứng là $0,902 \pm 0,160$. Điểm chất lượng cuộc sống tối thiểu và tối đa, tương ứng, lần lượt là $-0,127$ và 1 . Có 28,82 % người bệnh COVID-19 có vấn đề về sự đi lại và 28,07 % có vấn đề về lo lắng/ u sầu.

Bảng 3. Mối liên quan giữa từng lĩnh vực HRQoL là một số đặc điểm của đối tượng tham gia, mô hình hồi quy logistic thứ tự đa biến (n=798)

Đặc điểm	Hệ số hồi quy (KTC 95%)	OR (KTC 95%)	p-value
Sự đi lại			
Giới (nữ)	-0,401 (-0,786; -0,015)	0,67 (0,456; 0,985)	0,042
Tuổi	0,001 (0,001; 0,001)	1,001 (1,001; 1,001)	<0,001
Tăng huyết áp (có)	0,131 (-0,32; 0,582)	1,14 (0,726; 1,79)	0,570
Đái tháo đường (có)	0,33 (-0,181; 0,841)	1,391 (0,835; 2,318)	0,205
Tùng mắc lao (có)	0,238 (-0,216; 0,692)	1,269 (0,806; 1,997)	0,304
COPD (có)	-0,116 (-0,874; 0,642)	0,891 (0,417; 1,9)	0,764
Ung thư phổi (có)	0,474 (-0,034; 0,982)	1,607 (0,967; 2,671)	0,067
Rối loạn lipid máu (có)	1,455 (-0,232; 3,142)	4,283 (0,793; 23,146)	0,091
Viêm gan (có)	0,691 (-0,249; 1,632)	1,997 (0,779; 5,114)	0,150
Bệnh thận mạn (có)	0,785 (-1,422; 2,993)	2,193 (0,241; 19,936)	0,486
Tự chăm sóc			
Giới (nữ)	-0,316 (-0,743; 0,111)	0,729 (0,475; 1,117)	0,147
Tuổi	0,001 (0,001; 0,002)	1,001 (1,001; 1,002)	<0,001
Tăng huyết áp (có)	0,213 (-0,287; 0,713)	1,237 (0,750; 2,040)	0,405
Đái tháo đường (có)	0,225 (-0,322; 0,772)	1,252 (0,724; 2,165)	0,420
Tùng mắc lao (có)	0,098 (-0,408; 0,604)	1,103 (0,665; 1,830)	0,704
COPD (có)	-0,127 (-0,978; 0,723)	0,880 (0,376; 2,062)	0,769
Ung thư phổi (có)	0,278 (-0,298; 0,854)	1,320 (0,742; 2,349)	0,345
Rối loạn lipid máu (có)	1,891 (-0,066; 3,848)	6,626 (0,936; 46,917)	0,058

Đặc điểm	Hệ số hồi quy (KTC 95%)	OR (KTC 95%)	p-value
Viêm gan (có)	0,582 (-0,731; 1,895)	1,789 (0,481; 6,651)	0,385
Bệnh thận mạn (có)	1,151 (-1,202; 3,503)	3,161 (0,301; 33,217)	0,338
Sinh hoạt thường lệ			
Giới (nữ)	-0,192 (-0,624; 0,239)	0,825 (0,536; 1,270)	0,382
Tuổi	-0,001 (-0,002; 0,001)	0,999 (0,998; 1,000)	0,137
Tăng huyết áp (có)	0,203 (-0,329; 0,734)	1,225 (0,720; 2,083)	0,455
Đái tháo đường (có)	0,414 (-0,163; 0,991)	1,513 (0,849; 2,695)	0,160
Tùng mắc lao (có)	0,325 (-0,18; 0,831)	1,385 (0,836; 2,295)	0,207
COPD (có)	-0,368 (-1,264; 0,528)	0,692 (0,282; 1,695)	0,420
Ung thư phổi (có)	0,526 (-0,077; 1,128)	1,692 (0,926; 3,089)	0,087
Rối loạn lipid máu (có)	1,974 (-0,151; 4,1)	7,203 (0,86; 60,337)	0,069
Viêm gan (có)	0,589 (-0,538; 1,715)	1,801 (0,584; 5,558)	0,306
Bệnh thận mạn (có)	1,297 (-0,995; 3,589)	3,659 (0,37; 36,204)	0,267
Đau/ khó chịu			
Giới (nữ)	-0,271 (-0,659; 0,116)	0,762 (0,518; 1,123)	0,17
Tuổi	0,001 (0,001; 0,002)	1,001 (1,001; 1,002)	<0,001
Tăng huyết áp (có)	-0,309 (-0,786; 0,169)	0,734 (0,456; 1,184)	0,205
Đái tháo đường (có)	0,232 (-0,318; 0,781)	1,261 (0,728; 2,184)	0,408
Tùng mắc lao (có)	-0,207 (-0,663; 0,25)	0,813 (0,515; 1,284)	0,374
COPD (có)	-0,669 (-1,55; 0,213)	0,512 (0,212; 1,237)	0,137
Ung thư phổi (có)	1,123 (0,551; 1,695)	3,074 (1,734; 5,448)	<0,001
Rối loạn lipid máu (có)	3,028 (2,201; 3,856)	20,659 (9,031; 47,262)	<0,001
Viêm gan (có)	0,176 (-0,929; 1,282)	1,193 (0,395; 3,604)	0,755
Bệnh thận mạn (có)	0,826 (-0,705; 2,356)	2,284 (0,494; 10,554)	0,290
Lo lắng/ u sầu			
Giới (nữ)	-0,429 (-0,845; -0,014)	0,651 (0,43; 0,986)	0,043
Tuổi	0,002 (0,001; 0,002)	1,002 (1,001; 1,002)	<0,001
Tăng huyết áp (có)	-0,186 (-0,677; 0,305)	0,83 (0,508; 1,357)	0,459
Đái tháo đường (có)	0,515 (-0,021; 1,05)	1,673 (0,979; 2,858)	0,060
Tùng mắc lao (có)	-0,163 (-0,659; 0,333)	0,85 (0,517; 1,395)	0,519
COPD (có)	-0,136 (-0,947; 0,675)	0,873 (0,388; 1,964)	0,743
Ung thư phổi (có)	1,480 (0,914; 2,046)	4,392 (2,495; 7,733)	<0,001
Rối loạn lipid máu (có)	2,913 (0,919; 4,906)	18,404 (2,50; 135,09)	0,004
Viêm gan (có)	-0,420 (-1,956; 1,116)	0,657 (0,141; 3,053)	0,592
Bệnh thận mạn (có)	0,886 (-0,702; 2,474)	2,425 (0,496; 11,865)	0,274

Bảng 4. Mối liên quan giữa HRQoL và một số đặc điểm dân số học, mô hình one inflated đơn biến với phân phối beta (n=798)

Đặc điểm		Điểm HRQoL ± Độ lệch chuẩn	Hệ số (KTC 95%)	p-value
Giới	Nam	0,878 ± 0,208	ref	
	Nữ	0,883 ± 0,201	-0.347 (-0.789; 0.095)	0,124
Nhóm tuổi	Dưới 30 tuổi	0.952±0.009	ref	
	30-39 tuổi	0.915±0.016	-1.757 (-3.289; -0.226)	0.024
	40-49 tuổi	0.906±0.0150	-0.572 (-0.822; -0.322)	<0.001
	50-59 tuổi	0.932±0.012	-0.452 (-0.650; -0.254)	<0.001
	60-69 tuổi	0.915±0.011	-0.256 (-0.428; -0.084)	0.003
	Trên 69 tuổi	0.892±0.012	-0.338 (-0.504; -0.171)	<0.001
Bệnh nền	Có	0,808 ± 0,251	-0,807 (-1,129; -0,484)	<0,001
	Không	0,967 ± 0,064	ref	
Đái tháo đường	Có	0.913 ± 0.005	-0.204 (-0.389; -0.019)	0,030
	Không	0.915 ± 0.012	ref	
Tăng huyết áp	Có	0,881 ± 0,253	0,100 (-0,150; 0,351)	0,432
	Không	0,880 ± 0,165	ref	
Từng mắc lao	Có	0,889 ± 0,138	-0,183 (-0,433; 0,066)	0,151
	Không	0,880 ± 0,212	ref	
COPD	Có	0.913 ± 0.005	-0.266 (-0.433; -0.099)	0.010
	Không	0.914 ± 0.014	ref	
Ung thư phổi	Có	0,841 ± 0,188	0,07 (-0,475; 0,616)	0,800
	Không	0,882 ± 0,206	ref	

Bảng 5. Mô hình đa biến mối liên quan giữa một số đặc điểm dân số, bệnh nền và điểm quy đổi HRQoL, mô hình one inflated đa biến với phân phối beta (n=324)

Đặc điểm	Hệ số (KTC 95%)	p-value
Giới (nữ)	-0,357 (-0,837; 0,123)	0,145
Nhóm tuổi	0,097 (-0,039; 0,233)	0,164
Đái tháo đường (có)	0,204 (-0,004; 0,411)	0,055
COPD (có)	-0,208 (-0,367; -0,048)	0,011

Người bệnh có mắc bệnh COPD trước khi mắc làm giảm điểm HRQoL có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu khảo sát HRQoL sau ba tháng xuất viện của 798 người bệnh COVID-19 đã bình phục tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch bằng

thang đo EQ-5D-5L. Điểm HRQoL trung bình ở người bệnh COVID-19 tham gia $0,902 \pm 0,160$, cao hơn các nghiên cứu ở các quốc gia khác. Sự khác biệt này có thể là do: thời điểm đánh giá HRQoL sau khi điều trị khỏi bệnh ba tháng, hầu

hết đối tượng tham gia nghiên cứu là bệnh nhân nhẹ, tỷ lệ người bệnh từng điều trị ICU trong đối tượng nghiên cứu là thấp (1,12%) [7], [11], [12].

Trong số 5 lĩnh vực HRQoL, có 28.82 % người bệnh COVID-19 có vấn đề về sự đi lại và 28.07 % có vấn đề về lo lắng/ u sầu. Đây là nghiên cứu cắt ngang, do đó không xác định được chất lượng cuộc sống của người bệnh thay đổi có phải thực sự do COVID-19 hay do các bệnh nền mà người bệnh đã mắc trước đó. Bên cạnh các ảnh hưởng thể chất, gánh nặng sức khỏe tinh thần mà người bệnh COVID-19 phải chịu là lớn, phù hợp với các phát hiện trên toàn cầu. Do đại dịch COVID-19, trên toàn cầu có thêm 53,2 triệu người (tăng 27,6%) rối loạn trầm cảm, và có thêm 76,2 triệu người (tăng 25,6%) rối loạn lo âu lan tỏa. 20 Người có rối loạn tâm thần gia tăng nguy cơ tử vong và nhập viện sau khi nhiễm SARS-CoV-2 [13].

Trong thời gian dịch COVID-19 toàn cầu, nữ giới bị ảnh hưởng bởi đại dịch và có nguy cơ trầm cảm và rối loạn lo âu cao hơn nam giới. Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm chất lượng cuộc sống của nữ giới ($0,878 \pm 0,208$) thấp hơn nam giới ($0,883 \pm 0,201$), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, một số nghiên cứu khác sử dụng bộ công cụ EQ-5D-5L cũng cho thấy HRQoL của nữ giới sau khi mắc COVID-19 thấp hơn nam giới, cụ thể bệnh nhân nam ($0,63 \pm 20$) so với bệnh nhân nữ ($0,58 \pm 20$) [6], [14].

Người cao tuổi có HRQoL thấp hơn người trẻ tuổi, sự suy giảm của HRQoL ở người cao tuổi được quan sát thấy ở cả 5 lĩnh vực HRQoL, tương tự với các phát hiện trước đó. Trong phân tích theo từng lĩnh vực HRQoL, giới tính không có ảnh hưởng đến HRQoL, còn mắc đái tháo đường và COPD thì làm giảm HRQoL (bảng 3). Nghiên cứu này cũng cho thấy việc mắc các bệnh phổi mạn tính làm suy giảm sức khỏe của người bệnh sau khi mắc COVID-19 trầm trọng hơn [6], [14].

Nghiên cứu của chúng tôi chưa cho thấy người mắc bệnh lao trước đây bị giảm HRQoL lâu dài sau mắc COVID-19 (bảng 4 và bảng 5). Trong năm 2020, ước tính đại dịch COVID-19 làm giảm 19% số người được điều trị bệnh lao kháng thuốc ở các quốc gia nhận được hỗ trợ của Quỹ Toàn cầu và giảm 37% số người được điều trị bệnh lao siêu kháng thuốc [25]. Bệnh lao là một yếu tố nguy cơ gây tử vong ở người bệnh COVID-19, theo đó, người bệnh COVID-19 có tiền sử mắc có tỷ số chênh hiệu chỉnh tử vong trong quá trình điều trị là 1,26 lần (aOR = 1,26; KTC 95%: 1,15 - 1,38) so với người bệnh chưa từng mắc lao [15].

Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm hạn chế. Đầu tiên, việc phỏng vấn qua điện thoại có thể dẫn đến các thông tin về bệnh kèm theo, mức độ nặng có thể được khảo sát chưa khảo sát đầy đủ và chính xác vì không có kết quả thăm khám lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Thứ hai, chúng tôi thiếu thông tin về mức độ nặng của người bệnh trong quá trình điều trị, tình trạng tiêm vaccine phòng COVID-19.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy điểm HRQoL của 798 người bệnh COVID-19 tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch sau ba tháng điều trị COVID-19 (0.902) là cao hơn so với một số nghiên cứu trước đây với cùng bộ công cụ khảo sát (EQ-5D-5L). Trong số năm lĩnh vực của HRQoL thì lĩnh vực “sự đi lại” và “sức khỏe tâm thần” là đáng quan tâm nhất với 28,82% và 28,07% người bệnh có trở ngại, cho thấy cần có các can thiệp thể lý và tâm lý dành cho người bệnh trong và sau khi điều trị COVID-19 làm cải thiện HRQoL của người bệnh.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn người bệnh và nhân viên y tế tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch đã phối hợp thực hiện khảo sát, cung cấp dữ liệu cho nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
3. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. doi:10.1016/S2213-2600(21)00031-X
4. Bryson WJ. Long-term health-related quality of life concerns related to the COVID-19 pandemic: a call to action. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2021;30(3):643-645. doi:10.1007/s11136-020-02677-1
5. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM Int J Med.* Published online January 24, 2021:hcab007. doi:10.1093/qjmed/hcab007
6. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLOS ONE.* 2021;16(10):e0259164. doi:10.1371/journal.pone.0259164
7. Meys R, Delbressine JM, Goërtz YMJ, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(12):E3993. doi:10.3390/jcm9123993
8. Mai VQ, Sun S, Minh HV, et al. An EQ-5D-5L Value Set for Vietnam. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2020;29(7):1923-1933. doi:10.1007/s11136-020-02469-7
9. Khan I, Morris S. A non-linear beta-binomial regression model for mapping EORTC QLQ-C30 to the EQ-5D-3L in lung cancer patients: a comparison with existing approaches. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:163. doi:10.1186/s12955-014-0163-7
10. Buis ML. *ZOIB: Stata Module to Fit a Zero-One Inflated Beta Distribution by Maximum Likelihood.* Boston College Department of Economics; 2012. Accessed December 11, 2021. <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s457156.html>
11. Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Health-Related Quality of Life and its Associated Factors in COVID-19 Patients. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(5):296-302. doi:10.24171/j.phrp.2020.11.5.05
12. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013-1022. doi:10.1002/jmv.26368
13. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(9):797-812. doi:10.1016/S2215-0366(21)00232-7
14. Hawlader MDH, Rashid MU, Khan MAS, et al. Quality of life of COVID-19 recovered patients in Bangladesh. *PLOS ONE.* 2021;16(10):e0257421. doi:10.1371/journal.pone.0257421
15. Jassat W, Cohen C, Tempia S, et al. Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study. *Lancet HIV.* 2021;8(9):e554-e567. doi:10.1016/S2352-3018(21)00151-X

Abstract**COVID-19: HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE OF HOSPITALIZED SURVIVORS
AFTER THREE MONTHS OF DISCHARGE**

Background: COVID-19 affects the physical and mental health of the patient, thereby also affecting the patient's health-related quality of life (HRQoL).

Objective: To measure patients' quality of life of SARS-CoV-2 patient three months after COVID-19 treatment.

Subjects and methods: We conducted a cross-sectional study on 798 inpatients with COVID-19 after three months of discharge, at Pham Ngoc Thach hospital, from March 2022 to June 2022. with Vietnamese version EQ-5D-5L.

Results: The mean HRQoL score and standard deviation of all 324 study subjects were 0.902 ± 0.160 , respectively. 28.82% of people with COVID-19 have problems walking, and 28.07 % have issues with anxiety/melancholy. After multivariate analysis and controlling for potential confounders, this study showed that, HRQoL decreases with age; Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes are factors that reduce HRQoL in patients with COVID-19.

Conclusion: There should be psychological counselling and support programs, and mental disorders screening for in COVID-19 patients after treatment.

Keywords: COVID-19, HRQoL, EQ-5D-5L, quality of life.

NHẬN XÉT MỐI LIÊN QUAN GIỮA LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VỚI TÌNH TRẠNG DI CĂN XƯƠNG TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Đinh Thị Nguyệt¹
Trần Hoàng Thành²

¹ Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

² Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân lớn nhất dẫn đến cái chết do ung thư trên thế giới trong nhiều thập kỷ qua. Ung thư phổi là loại ung thư có tiên lượng xấu với tỉ lệ di căn cao, vị trí di căn hay gặp nhất là não, xương và gan. Việc xuất hiện di căn xương chính là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh nhân ung thư phổi. Tuy nhiên việc xác định yếu tố dự báo sự di căn xương trong ung thư phổi vẫn chưa rõ ràng.

Mục tiêu: 1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn xương. 2. Tìm hiểu mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng của ung thư phổi không tế bào nhỏ với tình trạng di căn xương.

Đối tượng: 174 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, phát hiện lần đầu tại Bệnh viện Bạch Mai.

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

Kết quả: Ung thư phổi thường gặp ở nam giới, độ tuổi trung bình $60,6 \pm 9,62$, mô bệnh học thường gặp là ung thư biểu mô tuyến (89,7%), với 39,1% bệnh nhân có di căn xương ngay tại thời điểm chẩn đoán, trong đó 11,8% bệnh nhân có triệu chứng SREs, vị trí di căn xương hay gặp nhất là xương đốt sống (chiếm 83,2%), sau đó là xương sườn, xương chậu và xương chi (với tỷ lệ tương ứng là 50%, 42,6% và 26,5%), di căn xương từ 2 vị trí trở lên chiếm 63,2%. Nồng độ calci toàn phần của nhóm bệnh nhân ung thư phổi không di căn xương là $2,23 \pm 0,157$ (mmol/l) và của nhóm có di căn xương là $2,28 \pm 0,163$ (mmol/l). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,024$. Nồng độ Cyfra 21-1 ở nhóm không di căn xương và có di căn xương tương ứng là $8,56 \pm 2,537$ (ng/ml) và $17,28 \pm 28,507$ (ng/ml) với $p = 0,02$. Nồng độ CEA ở nhóm không di căn xương là $70,97 \pm 198,042$ (ng/ml) và ở nhóm có di căn xương là $93,86 \pm 179,765$ (ng/ml). Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,432$. Với nhóm chứng

Tác giả chịu trách nhiệm

Đinh Thị Nguyệt

Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Email: dinhnguyet612@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 19/10/2022

là bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không di căn xương, nhóm bệnh là bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn xương, giá trị ngưỡng chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân đã được xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ của Calci toàn phần là 2,275 (mmol/l) với độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 71%, AUC 0,658. Giá trị ngưỡng chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân đã được xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ của Cyfra 21-1 là 7,77 (ng/ml) với độ nhạy là 60% và độ đặc hiệu 73%, AUC 0,661.

Kết luận: Tình trạng di căn xương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ không liên quan đến đặc điểm giới, tuổi, mô bệnh học ung thư và nồng độ CEA máu. Nồng độ Cyfra 21-1 và nồng độ Calci máu toàn phần ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân ung thư phổi không di căn xương ($p = 0,024$ và $p = 0,02$).

Từ khóa: ung thư phổi, di căn xương

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân lớn nhất dẫn đến cái chết do ung thư trên thế giới trong nhiều thập kỷ qua. Theo thống kê của Globocan năm 2020, tỉ lệ mắc ung thư phổi theo tuổi cao nhất ở Bắc Mỹ, Đông Á, thấp nhất ở Trung và Tây Phi, ung thư phổi là bệnh ung thư phổ biến đứng thứ 2 trên thế giới (chiếm 11,4%) với khoảng 2,2 triệu ca mắc mới năm 2020 [9]. Ung thư phổi chiếm 20,6% tỉ lệ tử vong do ung thư toàn cầu. Ung thư phổi là loại ung thư có tiên lượng xấu với tỉ lệ di căn cao, vị trí di căn hay gặp nhất là não, xương và gan. Đặc biệt bệnh nhân ung thư phổi di căn xương thường có các sự kiện liên quan đến di căn xương (Skeletal - related - events, gọi tắt là SREs), bao gồm gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống, calci máu cao, đau xương đòi hỏi cần phẫu thuật, xạ trị hoặc giảm đau bằng opioid. Việc xuất hiện di căn xương chính là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh nhân ung thư phổi [3]. Vì vậy, việc chẩn đoán sớm di căn, đặc biệt là di

căn xương trong ung thư phổi giúp xác định giai đoạn, quyết định phương pháp điều trị phù hợp để mang lại cơ hội kéo dài thời gian sống cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Đã có nhiều nghiên cứu về ung thư phổi di căn xương trên thế giới và ở Việt Nam, trên thế giới gần đây có nhiều đánh giá mối liên hệ giữa một số marker sinh học, cùng một số đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng chỉ điểm nguy cơ cao di căn xương trong ung thư phổi, tuy nhiên việc xác định yếu tố dự báo sự di căn xương trong ung thư phổi vẫn chưa rõ ràng [3], [5], [6], [7], [8], [10].

Trong nghiên cứu hồi cứu này, chúng tôi đã nghiên cứu mối tương quan giữa các tham số lâm sàng - bệnh lý, dấu ấn sinh học và di căn xương trong ung thư phổi tại thời điểm chẩn đoán để xác định các yếu tố nguy cơ của di căn xương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu số liệu

Đối tượng nghiên cứu: 174 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới, tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, chưa can thiệp điều trị tại bệnh viện Bạch Mai từ 6/2017 – 6/2018

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ chẩn đoán lần đầu, chưa can thiệp điều trị.

- Bệnh nhân được khảo sát tình trạng di căn xương bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh.

- Bệnh nhân có đủ các kết quả chẩn đoán xác định mô bệnh học, Calci toàn phần, CEA, Cyfra 21-1.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã được can thiệp điều trị ung thư phổi

- Bệnh nhân không được khảo sát tình trạng di căn xương

- Bệnh nhân thiếu các xét nghiệm trong bộ câu hỏi

- Bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi thứ phát

Phương pháp xử lý số liệu:

Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 . Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0, chỉ số định tính được trình bày dưới dạng n, %, định lượng được trình bày dưới dạng X + SD (min-max). Áp dụng test t-student để so sánh hai trung bình và test khi bình phương để so sánh hai tỉ lệ. Sử dụng đường cong ROC để tính điểm cut off. Khác biệt được coi là có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi di căn xương.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=174)

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	n (% , n=174)
Giới	
• Nam	123 (70,7%)
• Nữ	51 (29,3%)
Tuổi phát hiện bệnh	
• Trung bình	60,6 ± 9,62
Mô bệnh học (n, %)	
• Tuyến	156 (89,7%)
• Vây	17 (9,8%)
• Không tế bào nhỏ khác	1 (0,6%)
Bệnh nhân ung thư phổi di căn xương	68 (44,2%)
• Nam	43 (63,2%)
• Nữ	25 (36,8%)

Nhận xét: trong nghiên cứu của chúng tôi, 174 bệnh nhân ung thư phổi được khảo sát, trong đó, có 68 bệnh nhân (11,8%) xuất hiện tình trạng di căn xương ngay từ thời điểm phát hiện bệnh. Tuổi phát hiện ung thư phổi chủ yếu từ tuổi trung niên, với tuổi trung bình phát hiện bệnh là 60,6 ± 9,62. Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 89,7%. Nam chiếm tỉ lệ chủ yếu với 70,7%.

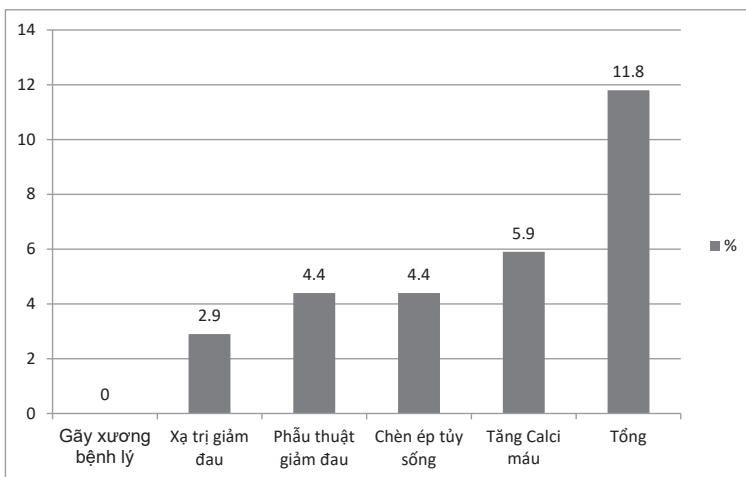
Bảng 2. Phân bố vị trí di căn xương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=68)

Vị trí di căn xương	n(% , n = 68)	
Một vị trí	Xương đốt sống	56 (82,3)
	Xương sườn	34 (50)
	Xương chậu	29 (42,6)
	Xương chi	18 (26,5)
	Xương bả vai	16 (23,5)
	Xương cùmg cụt	11 (16,2)
	Xương ức	9 (13,2)
	Xương sọ	8 (11,8)
Từ 2 vị trí trở lên	43 (63,2)	

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có phát hiện di căn xương, vị trí di căn hay gặp nhất là xương đốt sống (chiếm 81,6%), sau đó là xương sườn, xương chậu và xương chi (với tỷ lệ tương ứng là 55,3%, 39,5% và 39,5%), vị

trí di căn xương ít gặp nhất là xương cụt cụt (5,3%).

Có 63,2% bệnh nhân có di căn xương từ 2 vị trí trở lên, những vị trí thường gặp di căn cùng nhau là: chậu – cụt cụt, ưc – sườn – bả vai.



Biểu đồ 1. SREs trong ung thư phổi di căn xương (n=68)

Nhận xét: Có 8 bệnh nhân trong nhóm ung thư phổi có di căn xương có SREs, chiếm 11,8% tổng số bệnh nhân có di căn xương. Trong đó về biểu hiện triệu chứng, có 2 bệnh

nhân cần xạ trị giảm đau (2,9%), 3 bệnh nhân có chèn ép tủy do di căn xương và phải phẫu thuật giảm đau, giải ép (4,4%), 4 bệnh nhân có biểu hiện tăng calci máu trên 2,5 mmol/l (5,9%).

2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng di căn xương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ.

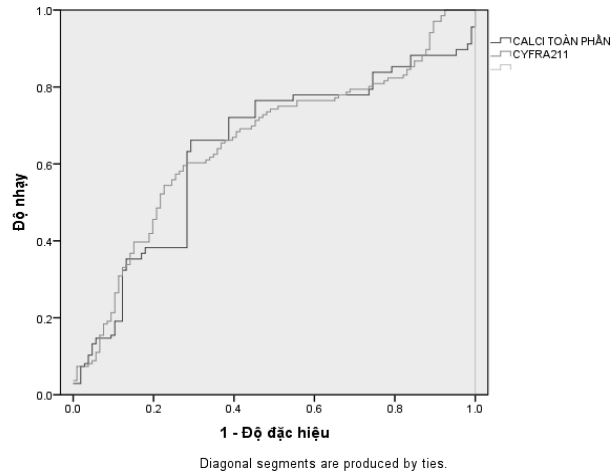
Bảng 3. Mối tương quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng di căn xương trong ung thư phổi

Đặc điểm	BM	NBM	P
Calci toàn phần (mmol/l)	2,28 ± 0,163	2,23 ± 0,157	0,024
CEA (ng/ml)	93,86 ± 179,765	70,97 ± 198,042	0,432
Cyfra 21-1 (ng/ml)	17,28 ± 28,507	8,56 ± 12,537	0,020
Tuổi (năm)	61,12 ± 10,354	60,25 ± 9,158	0,572
Giới			
• Nam	43	80	0,084
• Nữ	25	26	
Mô bệnh học			
• Tuyến	63	93	0,183
• Vây	4	13	
• Không tế bào nhỏ khác	1	0	

Nhận xét:

- Nồng độ CEA trong máu, đặc điểm tuổi, giới và mô bệnh học không có khác biệt giữa nhóm có di căn xương và nhóm không có di căn xương.

- Nồng độ Calci toàn phần và Cyfra 21 -1 ở nhóm bệnh nhân có di căn xương cao hơn nhóm không di căn xương với $p = 0,024$ và $p = 0,020$



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của Calci toàn phần và Cyfra 21-1 trong chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi (n1=106, n2=68)

Bảng 4. Giá trị cut off, độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC của Calci toàn phần và Cyfra 21 -1 trong chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi (n1=106, n2=68)

Chỉ số	Giá trị cut off	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	P
Calci toàn phần (mmol/l)	2,275	66	71	0,658 (0,570 – 0,746)	<0,001
Cyfra 21 -1 (ng/ml)	7,770	60	73	0,661 (0,575 – 0,746)	<0,001

Nhận xét:

- Nếu lấy nhóm chứng là bệnh nhân ung thư phổi không di căn xương, nhóm bệnh là bệnh nhân ung thư phổi có di căn xương, giá trị ngưỡng chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân đã được xác định ung thư phổi của Calci toàn phần là 2,275 (mmol/l) với độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 71%, diện tích dưới đường cong 0,658. Giá trị ngưỡng chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân đã được xác định ung thư phổi của Cyfra 21-1 là 7,77 (ng/ml) với độ nhạy là 60% và độ đặc hiệu 73%, diện tích dưới đường cong 0,661.

4. BÀN LUẬN

Qua phân tích kết quả nghiên cứu trên 174 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2017 – 9/2018, trong đó có 68 bệnh nhân có di căn xương, chiếm 39,1%, chúng tôi thu được những kết quả như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xương.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 123 bệnh nhân nam (70,7%) và 51 bệnh nhân nữ (29,3%),

tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Kết quả này tương tự với những nghiên cứu gần đây trong nước và nước ngoài [4], [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (89,7%). Kết quả này tương tự các báo cáo trong nước đã được công bố trước đây: Trần Thị Vân (2012) [4], Hoàng Trung Kiên (2015) [12]. So với các tác giả nước ngoài, tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến của chúng tôi cao hơn. Yang.P và cộng sự (2005) ghi nhận ung thư biểu mô tuyến chiếm 45,3%, vảy là 23,7% [13]. Yang Zhou (2017) báo cáo biểu mô tuyến chiếm 42,5%, biểu mô vảy 32,7% [7] Okamura (2013) ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 50,4% [14]. Nguyên nhân là do dịch tễ vùng miền khác nhau, ở Việt Nam, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ vượt trội so với ung thư biểu mô vảy.

Vị trí di căn xương thường gặp nhất là xương cột sống (chiếm 83,2%), sau đó là xương sườn. Di căn xương từ 2 vị trí trở lên chiếm 63,2%. Kết quả này tương tự các kết quả báo cáo của các tác giả trước đây. Theo Trần Thị Vân (2012) vị trí di căn xương theo thứ tự sau: cột sống (74%), [4]. Theo Hoàng Trung Kiên (2015) [12] vị trí di căn xương hay gặp nhất là xương cột sống và sườn - ức - bả vai (52%), ít gặp nhất là xương sọ (20%). So với các tác giả nước ngoài, chúng tôi cũng thu được các kết quả tương đồng [7]. Các kết quả trên đều phù hợp với lí thuyết di căn của James Ewing, trong đó, vai trò của hệ thống tĩnh mạch của cơ thể làm chậm lại dòng máu về tim và làm tế bào ung thư tách ra khỏi dòng máu, cụ thể đối với di căn xương là vai trò của hệ thống tĩnh mạch quanh cột sống, đám rối này liên quan tới một đoạn dài của tĩnh mạch song song cột sống cho phép dòng chảy chậm và nổi bật tới hệ tĩnh mạch trung tâm, do đó vị trí di căn xương thường gặp là xương chậu và cột sống.

Bệnh nhân ung thư phổi di căn xương thường có các biến chứng liên quan đến di căn xương (Skeletal - related - events, gọi tắt là

SREs), bao gồm gãy xương bệnh lí, chèn ép tủy sống, calci máu cao, đau xương đòi hỏi cần phẫu thuật, xạ trị hoặc giảm đau bằng opioid. Kết quả của chúng tôi thấp hơn và tỉ lệ triệu chứng của SREs khác so với kết quả của Katrin Conen và cộng sự (2016), có 22% bệnh nhân di căn xương có SREs, trong đó chỉ có 1 trường hợp có tăng calci máu ác tính (2,9%), 1 trường hợp cần phẫu thuật giảm đau (2,9%), 4 trường hợp cần xạ trị giảm đau (11,7%), 1 trường hợp chèn ép tủy sống (chiếm 2,9% bệnh nhân có di căn xương) [3]. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu của Katrin Conen thấp hơn của chúng tôi, và nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy những bệnh nhân lần đầu tiên được chẩn đoán ung thư phổi và di căn xương, do đó việc áp dụng các biện pháp như xạ ngoài giảm đau còn hạn chế. Katakami (2014) nghiên cứu tại Nhật Bản báo cáo có 8,8% bệnh nhân xuất hiện SREs tại thời điểm chẩn đoán, trong đó gãy xương bệnh lí chiếm 3,3%, chèn ép tủy sống chiếm 0,7%, tăng calci máu ác tính chiếm 0,4% và xạ trị giảm đau chiếm 8% [15].

2. Mối liên quan giữa lâm sàng và cận lâm sàng với tình trạng di căn xương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ

Tuổi, giới là những đặc điểm quan trọng trong đánh giá dịch tễ học của bệnh nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi hai đặc điểm này không liên quan đến tình trạng di căn xương. Kết quả này tương tự với kết quả của Yang Zhou năm 2017 về đặc điểm giới, Yang Zhou cũng kết luận không có khác biệt về giới giữa nhóm có di căn xương và nhóm không di căn xương [7]. Kết quả nghiên cứu của Katakami (2014) cho thấy tuổi trẻ hơn 64 là yếu tố nguy cơ của di căn xương trong ung thư phổi [15] trong khi K.Conen (2016) nghiên cứu trên 92 bệnh nhân ung thư phổi tại Thụy Sĩ báo cáo yếu tố dự báo khả năng di căn xương là tuổi trên 75 [3]. Chúng tôi còn nhiều bất đồng về yếu tố dự báo di căn xương trong ung thư phổi.

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ chủ yếu, dẫn đến mất cân bằng lớn trong việc so sánh liên quan với tình trạng di căn xương trong ung thư phổi giữa các nhóm mô bệnh học. Do đó, chúng tôi không đủ dữ liệu để đưa ra kết luận về vấn đề này. Tham khảo các tài liệu nước ngoài đã công bố, chúng tôi thấy nhiều tác giả kết luận mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến là yếu tố nguy cơ của tình trạng di căn xương trong ung thư phổi như Yang Zhou và cộng sự (2017) cho thấy type mô bệnh học là yếu tố nguy cơ độc lập của di căn xương với $OR = 0,995$, $p = 0,001$ [7]. Marcelo và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 413 bệnh nhân ung thư phổi cũng thu được kết quả tương tự [16].

Calci toàn phần là xét nghiệm rất cần thiết trong ung thư phổi, nó không chỉ bị ảnh hưởng bởi việc tăng tiết PTH của khối u mà còn bởi di căn dạng tiêu xương. CEA và Cyfra 21-1 là 2 chất chỉ điểm u có giá trị trong việc chẩn đoán xác định ung thư phổi, ngoài ra hai marker ung thư này còn giữ vai trò quan trọng trong việc đánh giá giai đoạn bệnh và tiên lượng bệnh.

- Về nồng độ Calci toàn phần: Nghiên cứu của chúng tôi khẳng định nồng độ calci toàn phần của nhóm bệnh nhân ung thư phổi có di căn xương cao hơn so với nhóm không có di căn xương. Có 4 bệnh nhân (2,24%) có nồng độ calci toàn phần trên 2,5 mmol/l, đều là những bệnh nhân có di căn xương đa ổ dạng tiêu xương. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tăng calci máu trong ung thư, tuy nhiên 2 nguyên nhân chính là do tiết PTHrP [17] và tăng calci máu do di căn xương dạng tiêu xương (dạng di căn xương phổ biến của các khối u đặc). Kết quả này tương tự các kết quả đã được công bố trước đây của Hiraki [18] và Thomas Delea (2005) [19].

- Về nồng độ Cyfra 21 -1 : Cyfra 21 -1 ở nhóm có di căn xương cao hơn và đồng nghĩa

với việc giá trị Cyfra 21 -1 cao không những tiên đoán khả năng ung thư phổi, mà đối với những bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư phổi, nó còn có thể là một yếu tố nguy cơ tiên lượng khả năng di căn xương nói riêng và tiên lượng kết cục của ung thư phổi nói chung. Kết quả này tương tự với các báo cáo đã được công bố. Theo Nguyễn Hải Anh (2007), nồng độ Cyfra 21 -1 của ung thư phổi giai đoạn IV cao hơn giai đoạn I có ý nghĩa thống kê [20]. Theo Huỳnh Kim Phương (2014), nồng độ Cyfra 21 -1 tăng theo kích thước khối u và giai đoạn bệnh [21]. Dogan và cộng sự (2014) tiến hành nghiên cứu trên 76 bệnh nhân ung thư phổi ở Nhật Bản, cho kết quả, nồng độ CEA và Cyfra 21 -1 cao nhất ở nhóm di căn xa, trung bình ở nhóm di căn tại phổi và thấp nhất ở nhóm khối u còn khu trú [22]

- Về nồng độ CEA: Nồng độ CEA ở nhóm không di căn xương và có di căn xương không khác biệt. Kháng nguyên carcinoembryonic (CEA) được là một yếu tố tiên lượng kém trong giai đoạn sớm của ung thư phổi tế bào nhỏ (NSCLC) , nhưng vai trò của nó trong giai đoạn tiến triển của bệnh vẫn còn gây tranh cãi.

- Áp dụng đường cong ROC với calci toàn phần và Cyfra 21 -1, chúng tôi thu được kết quả như sau: Nếu lấy nhóm chứng là bệnh nhân ung thư phổi không di căn xương, nhóm bệnh là bệnh nhân ung thư phổi có di căn xương, giá trị ngưỡng chẩn đoán di căn xương ở bệnh nhân đã được xác định ung thư phổi của Calci toàn phần, Cyfra 21-1. Về số liệu này, chúng tôi chưa tìm thấy cơ sở dữ liệu để so sánh, do các nghiên cứu nước ngoài tập trung nghiên cứu vai trò tiên lượng di căn xương trong ung thư phổi của một số marker ung thư mới chưa có mặt tại Việt Nam như: Dickkopf, ICTP, HDGF, Drebrin , một số nghiên cứu khác có đề cập đến vai trò của CEA và Cyfra 21 -1 trong tiên lượng di căn xương. Cũng đã có nghiên cứu thực hiện tìm điểm cut off của Calci toàn phần, tuy nhiên lại ứng dụng trong ung thư bàng quang.

5. KẾT LUẬN

1. Tình trạng di căn xương trong ung thư phổi không liên quan đến đặc điểm giới, tuổi, nồng độ CEA máu.

2. Về sự liên quan giữa tình trạng di căn xương với đặc điểm mô bệnh học chúng tôi không đủ điều kiện kết luận vì mất cân bằng giữa số lượng bệnh nhân giữa các nhóm mô bệnh học.

3. Nồng độ Cyfra 21 -1 và nồng độ Calci toàn phần trong máu bệnh nhân ung thư phổi có di căn xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân ung thư phổi không di căn xương. Khuyến nghị trong thực hành lâm sàng, chúng ta nên chú ý những đặc điểm này để xác định tình trạng di căn xương sớm hơn trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Brenner H., Francisci S., de Angelis R. và cộng sự. (2009). Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer*, 45(6), 1028–1041.
- Langer C.J., Besse B., Gualberto A. và cộng sự. (2010). The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28(36), 5311–5320.
- Conen K., Hagmann R., Hess V. và cộng sự. (2016). Incidence and predictors of Bone Metastases (BM) and Skeletal-Related Events (SREs) in Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Swiss patient cohort. *J Cancer*, 7(14), 2110–2116.
- Trần Hoàng Thành T.T.V. (2012), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi di căn xương được điều trị tại Trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai năm 2010-2012, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
- EGFR and KRAS Mutations Predict the Incidence and Outcome of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EGFR+and+KRAS+Mutations+Predict+the+Incidence+and+Outcome+of+Brain+Metastases+in+Non-Small+Cell+Lung+Cancer%22%2C+International+Journal+of+Molecular+Sciences>>, accessed: 17/05/2019.
- Zhang G., Liu Z., Chen Y. và cộng sự. (2017). High Serum HDGF Levels Are Predictive of Bone Metastasis and Unfavorable Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med*, 242(2), 101–108.
- Zhou Y., Chen W.-Z., Peng A.-F. và cộng sự. (2017). Neuron-specific enolase, histopathological types, and age as risk factors for bone metastases in lung cancer. *Tumour Biol*, 39(7), 1010428317714194.
- Iyama S., Ono M., Kawai-Nakahara H. và cộng sự. (2016). Drebrin: A new oncofetal biomarker associated with prognosis of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 102, 74–81.
- Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>>, accessed: 17/05/2021.
- Qiao R., Zhong R., Chang Q. và cộng sự. (2017). Serum dickkopf-1 as a clinical and prognostic factor in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Oncotarget*, 8(45), 79469–79479.
- Ngô Quý Châu L.H. (2010), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu áp dụng phân loại TNM 2009 cho ung thư phổi nguyên phát tại khoa Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

12. Hoàng Trung Kiên (2015), Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh tổn thương xương trên PET - CT và xạ hình xương của bệnh nhân ung thư phổi di căn xương, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
13. Yang P., Allen M.S., Aubry M.C. và cộng sự. (2005). Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*, **128**(1), 452–462.
14. Okamura K., Takayama K., Izumi M. và cộng sự. (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*, **80**(1), 45–49.
15. Katakami N., Kunikane H., Takeda K. và cộng sự. (2014). Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage IIIB and IV lung cancer-CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol*, **9**(2), 231–238.
16. Oliveira M.B.D.R., Mello F.C. de Q., và Paschoal M.E.M. (2016). The relationship between lung cancer histology and the clinicopathological characteristics of bone metastases. *Lung Cancer*, **96**, 19–24.
17. Mirrakhimov A.E. (2015). Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci*, **7**(11), 483–493.
18. Hiraki A., Ueoka H., Bessho A. và cộng sự. (2002). Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases and survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia. *Cancer*, **95**(8), 1706–1713.
19. Delea T., Langer C., McKiernan J. và cộng sự. (2004). The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology*, **67**(5–6), 390–396.
20. Nguyễn Hải Anh (2007), Nghiên cứu giá trị của CEA và Cyfra 21-1 trong chẩn đoán và theo dõi ung thư phế quản nguyên phát, Luận án Tiến Sĩ, Đại học Y Hà Nội.
21. Ngô Diễm My, Huỳnh Kim Phượng (2014). Giá trị của Cyfra 21 -1 trong chẩn đoán Ung thư phổi. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 175–180.
22. Dogan I., Karyagar S., Karyagar S.S. và cộng sự. (2014). Relationship between pretreatment levels of serum Cyfra 21.1, CEA and PET metabolic parameters in NSCLC. *Ann Nucl Med*, **28**(9), 829–835.

Abstract

UNDERSTAND THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF LUNG CANCER AND BONE METASTASES IN NON -SMALL CELL LUNG CARCINOMA

Lung carcinoma is one of the most common cancer and mortality rates for lung carcinoma in the world are highest in the last few decades. Lung cancer has a poor prognosis and the incidence of metastases in lung cancer patients is high. The major sites of non-small cell lung carcinoma metastases include the brain, bone and liver. Bone is the most frequent site of distant metastases in lung cancer. The presence of bone metastases is a negative prognostic factor for patients with lung cancer. However, determination of risk factors for bone metastasis in patients with lung cancer are still unclear.

Objectives: 1. Review some clinical and subclinical characteristics of non small cell lung cancer patients with bone metastases. 2. Determine the correlation between clinical, subclinical features of lung cancer and bone metastases in non- small cell lung cancer.

Subjects: 174 patients who were diagnosed as non-small cell lung cancer at Bach Mai Hospital.

Study method: Retrospective, cross-sectional, descriptive analysis.

Result: Majority of the included patients were male. Mean age of patients was 60.6 year old (Mean \pm -SD: 60.6 \pm -9.62). The most common histopathologic subtype is adenocarcinoma (89.7%), A total 68 of patients (39.1%) were identified with bone metastases at the time of diagnosis. 11.8% of bone metastases patients had SREs. The most common site of bone metastases was spine (83.2%), followed by ribs, pelvis and limb bones (50%, 42.6% and 26.5% respectively). Moreover, 63.2% of the patients were affected by greater than or equal two metastatic sites. The serum concentration of calci total between the two groups without bone metastases and bone metastases were 2.23 ± 0.157 (mmol/l) and 2.28 ± 0.163 (mmol/l). The serum concentration of Cyfra 21-1 between two groups were 8.56 ± 2.537 (ng/ml) and 17.28 ± 28.507 (ng/ml). Significant differences were found for the concentration of calci total and cyfra 21-1 between two groups, respectively ($p=0.024$ and $p=0.02$). The results showed that the serum concentration of CEA between two groups were no significant differences, respectively [70.97 ± 198.042 (ng/ml) and 93.86 ± 179.765 (ng/ml) $p:0.432$]. The area under ROC curves (AUC) was analyzed to determine the accuracy of Calci total and Cyfra 21-1 levels on diagnosing bone metastases in patient with lung cancer. The AUC values were 0.658 for calci total and 0.661 for Cyfra 21-1, respectively. The sensitivities and specificities for the diagnosis of bone metastases by calci total were 66% and 71%, and by Cyfra 21-1 were 60% and 73%.

Conclusions: Bone metastases state in lung cancer were not associated with gender, age, histopathology and the serum concentration of CEA.). Significant differences were found for the concentration of calci total and cyfra 21-1 between two groups without bone metastases and bone metastases, respectively ($p=0.024$ and $p=0.02$).

Key word: Lung cancer, bone metastases

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ KHI NGỦ DO TẮC NGHẼN Ở NGƯỜI BỆNH SAU CAN THIỆP MẠCH VÀNH

Phạm Việt Hòa

Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tỷ lệ OSA được báo cáo ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CAD) dao động trong khoảng từ 38-65%, cao hơn đáng kể so với dân số nói chung¹. Tuy nhiên, ảnh hưởng của OSA đối với của những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành đã được can thiệp đặt stent động mạch vành qua da (PCI) là chưa rõ ràng. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm xác định những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của OSA trên những bệnh nhân sau can thiệp mạch vành.

Thiết kế và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 bệnh nhân bệnh mạch vành đã can thiệp mạch vành qua da (PCI) tại Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai và được đo đa kí hô hấp hoặc đa kí giấc ngủ chẩn đoán xác định mắc Hội chứng ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA).

Kết quả: Trong 30 bệnh nhân sau can thiệp PCI có nguy cơ mắc OSA mức độ trung bình và cao, đánh giá bằng thang điểm STOP-BANG, có 80% mắc OSA, trong đó 83,3% là nam giới, tuổi trung bình là 65,42 ($\pm 12,4$), tỷ lệ thừa cân béo phì là 76.6%, triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là ngủ ngáy. Lý do can thiệp mạch vành hay gặp nhất là tắc mạch RCA (54,2%), tỷ lệ biến cố tim mạch cấp tính và tử vong sau can thiệp trong 1 tuần đầu sau can thiệp không khác biệt so với nhóm không mắc OSA. Độ bão hòa oxy máu khi ngủ giảm dần theo thứ tự mức độ OSA nhẹ, vừa, nặng.

Kết luận: Tỷ lệ mắc OSA trên bệnh nhân sau can thiệp PCI đã được sàng lọc bằng thang điểm STOP-BANG cao (80%), giới nam gặp nhiều hơn nữ. Các triệu chứng lâm sàng xuất hiện không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Hay gặp tắc mạch nhánh RCA, tỷ lệ tử vong và biến cố tim mạch sau can thiệp trong tuần đầu tiên không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Độ bão hòa oxy khi ngủ giảm dần ở các nhóm mức độ OSA.

Từ khóa: Hội chứng ngừng thở khi ngủ (OSA), can thiệp động mạch vành qua da (PCI), bệnh động mạch vành (CAD)

Tác giả chịu trách nhiệm

Phạm Việt Hòa

Bệnh viện Bạch Mai

Email: viethoapham2512@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2022

Ngày phản biện: 10/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 16/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA) là một rối loạn đặc trưng bởi các cơn ngừng thở do tắc nghẽn, giảm nhịp thở và hoặc các kích thích liên quan đến nỗ lực hô hấp gây ra bởi sự xẹp đường hô hấp trên lặp đi lặp lại trong khi ngủ, ảnh hưởng đến 34% nam giới và 17% nữ giới [2]. Các tỉ lệ mắc OSA đang tăng lên, với sự gia tăng 30% các chẩn đoán được ghi nhận trong 20 năm qua [3]. Những biến đổi chính liên quan đến OSA bao gồm sự thiếu oxy không liên tục, thường xuyên bị kích thích khi ngủ và thay đổi áp lực trong lồng ngực quá mức, tất cả đều có tác động cấp tính và mạn tính đối với huyết động và vấn đề tim mạch.

Tỉ lệ OSA được báo cáo ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CAD) dao động trong khoảng từ 38-65%, cao hơn đáng kể so với dân số nói chung. Các đặc điểm của OSA như: tình trạng thiếu oxy không liên tục, số lần kích thích cơ hô hấp gắng sức tăng dần sẽ dẫn đến tăng cường hoạt động hệ giao cảm, stress, tăng đông máu và tăng hưng phấn cơ tim, đều làm trầm trọng thêm mức độ nặng của nhồi máu cơ tim cấp và tăng khả năng tử vong ở những bệnh nhân này khi mắc kèm OSA. Qua các bằng chứng hiện tại cho thấy, OSA có tác động tiêu cực lên các bệnh nhân tim mạch. OSA gây khởi đầu và làm nặng thêm tình trạng xơ vữa động mạch vành^{5,6} liên quan đến nguy cơ cao hơn mắc các biến cố tim mạch tiếp theo ở bệnh nhân có CAD [7], [8].

Nhằm tìm hiểu rõ hơn về OSA, góp phần chẩn đoán sớm và dự phòng sớm những biến cố xảy ra sau can thiệp PCI trên những bệnh nhân có bệnh động mạch vành, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu trên với mục đích đưa ra những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của OSA trên những bệnh nhân sau can thiệp mạch vành.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân trưởng thành trên 18 tuổi tại Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai, mắc bệnh lý mạch vành (CAD) đã được can thiệp động mạch vành qua da (PCI) có hoặc không có hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA) được kiểm tra và chẩn đoán bằng bảng câu hỏi STOP - BANG và đa ký hô hấp, đo đa ký giấc ngủ (nếu có thể) với các tiêu chí lựa chọn:

** Tiêu chí lựa chọn bệnh nhân*

- Bệnh nhân trên 18 tuổi

- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh mạch vành bao gồm: Hội chứng động mạch vành mạn và Hội chứng động mạch vành cấp (NMCT ST chênh lên, NMCT ST không chênh và đau thắt ngực không ổn định) theo khuyến cáo của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (European Society of Cardiology – ESC)

- Bệnh nhân bệnh mạch vành đã can thiệp PCI trước đó

- Bệnh nhân được sàng lọc nguy cơ mắc OSA bằng bộ câu hỏi STOP-BANG có tổng điểm ≥ 3 (nguy cơ mắc trung bình và cao)

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

** Tiêu chí loại trừ*

- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ trung ương do thuốc, chấn thương,... hoặc các rối loạn giấc ngủ khác.

- Người bệnh không đủ tiêu chuẩn xét nghiệm chẩn đoán rối loạn giấc ngủ do bệnh cấp tính, đợt cấp của các bệnh mãn tính, suy hô hấp, suy tuần hoàn, v.v.

- Bệnh nhân mắc bệnh mạch vành chưa được can thiệp PCI.

- Bệnh nhân loạn thần không hợp tác

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện từ ngày 01 tháng 08 năm 2021 đến tháng ngày 30 tháng 09 năm 2022

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

- Phương pháp thu thập số liệu: Dữ liệu

được thu thập theo quy trình nghiên cứu với mẫu bệnh án thống nhất. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được hỏi bệnh, khám lâm sàng và xét nghiệm theo quy trình chung trước khi được đánh giá bằng bảng câu hỏi STOP – BANG và đo đa hô hấp, đo đa ký giấc ngủ (nếu kết quả đo đa ký hô hấp không tương xứng với triệu chứng lâm sàng và bệnh nhân đủ điều kiện đo (là những bệnh nhân không có tình trạng suy hô hấp và huyết động không ổn định).

<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Snoring? Do you snore loudly (loud enough to be heard through closed doors, or your bed partner elbows you for snoring at night)?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Tired? Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during the daytime (such as falling asleep during driving)?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Observed? Has anyone observed you stop breathing or choking/gasping during your sleep?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Pressure? Do you have or are being treated for high blood pressure ?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Body mass index more than 35 kg/m²?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Age older than 50 years old?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Neck size large? (measured around Adam's apple) For male, is your shirt collar 17 inches or larger? For female, is your shirt collar 16 inches or larger?
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	Gender = Male?
Scoring criteria:		
Low risk of OSA: Yes to 0 to 2 questions		
Intermediate risk of OSA: Yes to 3 to 4 questions		
High risk of OSA: Yes to 5 to 8 questions		

Hình 1. Bộ câu hỏi STOP – BANG

Bảng câu hỏi STOP -Bang là một công cụ sàng lọc OSA ngắn gọn, dễ hiểu, đáng tin cậy và dễ sử dụng. Nó gồm 8 câu hỏi liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của OSA. Mỗi câu trả lời có là 1 điểm, tổng điểm từ 0 đến 8. Bệnh nhân có thể được phân loại về nguy cơ OSA dựa trên số điểm tương ứng của họ.

0-2 điểm: Nguy cơ mắc OSA thấp
 3-4 điểm: Nguy cơ mắc OSA trung bình
 5-8 điểm: Nguy cơ mắc OSA cao
 - Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê ý học SPSS 20.0 với các thuật toán mô tả tỉ lệ, trung bình, so sánh tỉ lệ với mức ý nghĩa thống kê p<0.05

-Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện tuân thủ theo các nguyên tắc đạo đức nghiên cứu y học, đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến đối tượng hoàn toàn được bảo mật.

3. KẾT QUẢ

Trong tổng số 30 bệnh nhân mắc bệnh mạch vành đã được can thiệp mạch vành qua da

xác định trọng thời gian nghiên cứu, 100% được đánh giá mức độ mắc OSA nguy cơ trung bình và cao qua thang điểm STOP – BANG, chưa có tiền sử phát hiện OSA trước đó, trong đó 80%(n=24) bệnh nhân mắc OSA và 20%(n=6) bệnh nhân không mắc OSA được chuẩn đoán xác định qua đo đa kí hô hấp hoặc đo đa kí giấc ngủ.

Bảng 1. Tuổi, giới, chỉ số nhân trắc, chu vi vòng cổ, vòng bụng

	Mắc OSA (n=24)	Không mắc OSA (n=6)	p-value
Tuổi	65,42 (±12,4)	75,83 (±3,54)	0,001
Giới			
Nam	20(83,3%)	4(66,7%)	0,001
Nữ	4(16,7%)	2(33,3%)	
Chu vi vòng bụng	95,2 (±5,96)	90,6 (±1,03)	0,07
Chu vi vòng cổ	43,6 (±3,4)	40,1 (±1,94)	0,023
BMI	25,99 (±3,2)	22,9 (±1,2)	0,001

Theo bảng 1, bệnh nhân OSA có độ tuổi trung bình thấp hơn so với nhóm chứng (65,42 ±12,4 so với 75,83 ±3,54, p=0,001), giới nam ưu thế hơn (83,3%), chỉ số khối cơ thể cao hơn (BMI

(25,99kg/m² so với 22,9 kg/m², p=0,001, chu vi vòng cổ lớn hơn so với bệnh nhân không OSA (43,6cm so với 40,1 cm, p=0,023).

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng của OSA

	Mắc OSA (n=24)	Không mắc OSA (n=6)	p-value
Ngáy to	24 (100%)	6 (100%)	
Thức giấc thường xuyên	9 (37,5%)	1(16,7%)	0,633
Cơ ngừng thở	15 (62,5%)	2 (33,3%)	0,36
Tiểu đêm	13 (54,2%)	5 (83,3%)	0,358
Ngủ ngày	11(45,8%)	2 (33,3%)	0,672
Đau đầu	2 (8,3%)	0	1,0

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là ngáy to (100%), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân mắc và không mắc OSA. Các triệu chứng khác bao gồm: thức giấc thường

xuyên, ngủ ngày, cơ ngừng thở được chứng kiến ít được gặp hơn và cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Triệu chứng đau đầu ít gặp nhất, ít có ý nghĩa.

Bảng 3. Tỷ lệ các mức độ mắc OSA

Mức độ mắc OSA	
Nhẹ ($5 \leq \text{AHI} < 15$)	3 (12.5%)
Trung bình ($15 \leq \text{AHI} < 30$)	9(37.5%)
Nặng($\text{AHI} \geq 30$)	12(50%)

Ta cũng thấy rằng, những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành đã can thiệp mạch có mức độ mắc OSA thường ở mức độ nặng (50% có AHI >30 cơn/giờ)

Bảng 4. Các yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch của các nhóm mức độ mắc OSA

	Nhẹ (n=3)	Trung bình (n=9)	Nặng (n=12)	p-value
Tăng huyết áp	2 (11.8%)	5 (29.4%)	10 (58.8%)	0.305
Hút thuốc lá	1 (7.1%)	8 (57.1%)	5 (35.7%)	0.467
Đái tháo đường	1 (9,1%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	0.614
Rối loạn mỡ máu	3 (13.6%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)	0.194

Các yếu tố nguy cơ mắc bệnh lý mạch vành bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu không có sự khác biệt giữa 3 nhóm mức độ bệnh OSA ($p > 0.05$)

Bảng 5. Các thông số chụp mạch vành và can thiệp PCI của các nhóm mức độ mắc OSA

	Nhẹ (n=3)	Trung bình (n=9)	Nặng (n=12)	p-value
Vị trí tắc mạch				
LAD	2 (10%)	7 (35%)	11(55%)	0.248
RCA	1 (7.7%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	0.943
LCx	0	5 (62.5%)	5 (37.5%)	1.0
Số lượng mạch vành tổn thương				
1	2(50%)	1(25%)	1(25%)	0.022
2	1(10%)	5(50%)	4(40%)	
3	0	3 (30%)	7 (70%)	
Kích thước Stent	40.67 ± 16.77	59.78 ± 22.08	61.25 ± 23.75	0.205
Mức độ hẹp mạch	93.33 ± 5.77	88.33 ± 9.35	87.5 ± 14.22	0.508

Nhìn vào bảng 5, ta thấy được vị trí mạch vành hay tắc nhất là LAD, tuy nhiên nó lại không có sự khác biệt ở 3 nhóm. Trong nhóm mắc OSA có 13 (54,2%) bệnh nhân tắc mạch RCA nhưng nhóm không mắc OSA không có bệnh nhân nào. Số lượng thân mạch vành tổn thương tăng dần

theo thứ tự nhóm mức độ nhẹ đến nặng, nhóm OSA mức độ nặng có số lượng thân mạch vành bị tổn thương nhiều nhất, có ý nghĩa thống kê ($p=0.022 < 0.05$). Mức độ hẹp mạch và kích thước stent mạch vành không có sự khác biệt giữa 3 nhóm.

Bảng 6. Các thông số về siêu âm tim và men tim

	Nhẹ (n=3)	Trung bình (n=9)	Nặng (n=12)	p-value
LVEF(%)	67.67 ± 4.04	57.67 ± 9.42	54 ± 18.99	0.039
Dày thất trái	46.67 ± 7.09	48.78 ± 4.52	48.78 ± 4.52	0.667
Troponin T	94.6 ± 58.55	183.38 ± 306.45	684.98 ± 191	0.31
Pro-BNP	78.2 ± 70.42	73.4 ± 167.73	499.79 ± 129	0.33

Ta thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm về các chỉ số độ dày thất trái, troponin T và Pro-BNP (p>0.05). Chức năng tâm thu thất trái (LVEF%) giảm dần từ nhóm mức độ OSA nhẹ đến nhóm mức độ nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0.039< 0.05)

Bảng 7. Thang điểm STOP-BANG ở các nhóm mức độ mắc OSA

Mức độ	Nhẹ (n=3)	Trung bình (n=9)	Nặng (n=12)	Cả ba nhóm (n=24)	p-value
Điểm STOP - Bang	5.67	4.89	5.42	5.25	0.486

Điểm STOP-BANG trung bình ở 3 nhóm là giống nhau, không có ý nghĩa thống kê (p=0.486)

Bảng 8. Các thông số đo đa kí hô hấp

Mức độ	Nhẹ (n=3)	Trung bình (n=9)	Nặng (n=12)	Cả ba nhóm (n=24)	p-value
Nhịp tim trung bình lúc ngủ	76.33	69.61	74.98	73.13	0.48
Độ bão hòa oxy máu thấp nhất	85.33	82.33	72.58	77.58	0.022
Độ bão hòa oxy máu nền	94.33	92.72	91.02	92.08	0.042

Theo bảng 8, Nhịp tim trung bình lúc ngủ của 3 nhóm mắc OSA nhẹ, trung bình và nặng không có sự khác biệt (p=0.486 và p=0.48). Trong khi đó, ta thấy rõ sự giảm dần độ bão hòa oxy máu thấp nhất và độ bão hòa oxy máu nền từ nhóm nhẹ đến nhóm trung bình đến nhóm nặng có ý nghĩa thống kê (p=0.022 và p=0.042)

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 30 đối tượng mắc bệnh mạch vành đã được can thiệp mạch vành qua da tại Viện Tim mạch Quốc gia - Bệnh viện Bạch Mai, được đánh giá nguy cơ mắc OSA với mức độ trung bình và cao bằng thang điểm STOP-BANG, sau đó được đo đa kí hô hấp hoặc đa kí giấc ngủ để chẩn đoán xác

định. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp hầu hết là những bệnh nhân ở độ tuổi trung niên, tuổi trung bình là 65,42 ± 12,4, tuổi thấp nhất là 45 và cao nhất là 88. Lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu (33,3%). Nghiên cứu của Young và cộng sự (2002) nhận thấy tỉ lệ mắc OSA tăng dần theo tuổi và đạt đỉnh cho đến 65 tuổi [9]. Giải thích về điều này, nhiều tác giả cho rằng tuổi cao đi kèm với tăng khả năng xẹp đường hô hấp trong khi ngủ do cấu trúc đường thở bị biến đổi theo thời gian, tăng quá trình lắng đọng bursơ mỡ vùng quanh hầu họng, tăng chiều dài đường thở vùng hầu đặc biệt là ở phụ nữ, thay đổi kích thước của khung xương xung quanh hầu, thể hiện bằng giảm tỉ lệ đường kính trước

sau so với đường kính ngang của hầu. Ngoài ra, chiều dài khẩu cái mềm cũng tăng lên đáng kể theo tuổi tác, đặc biệt là ở nữ giới [10], [11].

Trong các đối tượng được nghiên cứu, có 66.67% là nam giới mắc OSA. Kết quả này cao hơn so với tình hình nam giới mắc OSA nói chung (15-30%) và tỉ lệ nam giới mắc bệnh mạch vành nói riêng (34%). Nam giới có nguy cơ mắc OSA có hơn so với phụ nữ gấp 2-3 lần. Trong nghiên cứu, tỉ lệ nam giới mắc OSA gấp 6 lần so với nữ giới ($p=0.001$). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới khi thực hiện trên mẫu là những bệnh nhân đến khám tại phòng thăm dò giấc ngủ, tỉ lệ này dao động từ 5:1 đến 8:1. Trong khi đó, tỉ lệ nam: nữ ở các nghiên cứu thực hiện tại cộng đồng dao động từ 2:1 đến 3:1. Nghiên cứu của Young và cộng sự (1993) cho thấy tỉ lệ nam: nữ là 2,7:1 [12]. Theo Chervin (2000), bệnh nhân nữ ít khi có biểu hiện triệu chứng điển hình như nam giới mà hay gặp các triệu chứng bản thể không đặc hiệu như cảm giác mệt mỏi thiếu ngủ, uể oải, đau cơ và đau đầu buổi sáng [13]. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn ở nữ được cho là do phân bố mỡ của nam khác nữ, ngoài ra hormone giới tính cũng có vai trò bảo vệ nhất định trong cơ chế sinh bệnh ở nữ giới, bằng chứng là các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở phụ nữ mãn kinh cao hơn phụ nữ chưa mãn kinh và tương đương với nam giới [14].

Đánh giá về chỉ số khối cơ thể (BMI), trong nhóm đối tượng nghiên cứu có khoảng 76.6% bệnh nhân thừa cân và béo phì ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$). Có mối liên quan chặt chẽ giữa chỉ số khối cơ thể với nguy cơ mắc OSA, tác giả Nguyễn Thanh Bình thấy rằng có 80% đối tượng OSA có BMI trên bình thường trong đó có 46,4% có $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ [15].

Nhiều nghiên cứu đi trước cho thấy tỉ lệ mắc tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn mỡ máu thường gặp cao hơn ở những bệnh nhân OSA so với không mắc. Tuy nhiên, qua

nghiên cứu trên cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh trên giữa hai nhóm này. Có thể vì đều là những bệnh nhân mắc bệnh lý mạch vành, trong đó tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn mỡ máu đều là những yếu tố nguy cơ gây nên bệnh lý trên nên dẫn đến kết quả giống nhau giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, không thể phủ nhận liên quan giữa OSA và các hội chứng chuyển hóa. Khi khoa học càng phát triển thì càng thấy mối quan hệ nhân quả qua trung gian viêm, thiếu oxy và tạo ra các loại oxy phản ứng.

Về vấn đề tắc động mạch vành, trong nhóm đối tượng nghiên cứu, những bệnh nhân tắc động mạch vành hoàn toàn (CTO) tập trung nhiều ở nhóm mắc OSA hơn là nhóm không mắc OSA. Tuy nhiên trong nhóm nghiên cứu không có ai tử vong trước và sau can thiệp PCI, kể cả tắc động mạch hoàn toàn, có những bệnh nhân tắc cả LAD và RCA đều là những nhánh động mạch vành lớn. Có vẻ như có sự liên quan giữa OSA và việc cải thiện tiên lượng tử vong ở những bệnh nhân bệnh mạch vành có can thiệp PCI. Một số giả thuyết cho rằng việc thiếu oxy mô mạn tính kéo dài của OSA đã giúp cải thiện chức năng nội mô, hình thành hệ thống tuần hoàn bàng hệ mạch vành tốt hơn, nhanh hơn, và điều này giúp tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân này thấp hơn so với không mắc [17]. Trong nghiên cứu của Usaid và cộng sự [18], theo dõi trên những bệnh nhân hình thành tắc động mạch hoàn toàn (CTO) trong thời gian 3 tháng, kết quả cho thấy những bệnh nhân mắc OSA có tỉ lệ tuần hoàn bàng hệ cao hơn so với những người không mắc [19].

Bệnh nhân OSA thường có những thay đổi huyết động đáng kể về đêm, thường ở mức độ tác động tiêu cực, với những thay đổi trong nhịp tim, huyết áp và chức năng tim [20], [21]. Trong nghiên cứu trên, ta thấy chức năng tâm thu thất trái (LVEF) lại giảm dần và thấp nhất ở nhóm mắc OSA mức độ nặng. Điều này liên quan đến việc OSA gây kích thích hệ thống giao cảm về đêm, dẫn đến hậu quả tăng huyết áp,

góp phần làm rối loạn chức năng tâm thu thất trái [22]. Mức tăng của cytokin, catecholamin, endothelin và các yếu tố tăng trưởng liên quan đến sinh lý bệnh của OSA cũng góp phần dẫn đến phì đại thất trái [23]. Hơn nữa, thiếu oxy về đêm là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với việc giảm thể tích tâm trương thất trái, khiến cơ tim thất trái tăng mức độ stress [24]. Trong nghiên cứu, ta còn thấy tỉ lệ tắc mạch RCA, thủ phạm gây bệnh mạch vành hay gặp trên bệnh nhân OSA. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tắc mạch RCA cũng cao hơn ở nhóm bệnh nhân mắc OSA mức độ trung bình-nặng, với mức độ hẹp trung bình 87,27%, tỉ lệ hẹp tắc hoàn toàn là 33,3%. Những thay đổi trong huyết động học và tình trạng thiếu oxy có thể đóng một vai trò nào đó trong việc tạo nên vấn đề này. Hiện tại, chưa có nghiên cứu nào giải thích được mối liên hệ trên. Hơn nữa, do cỡ mẫu nghiên cứu bé, việc ưu thế tắc mạch RCA này cũng có thể là một yếu tố ngẫu nhiên xảy ra.

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có mối tương quan giữa điểm số STOP-BANG với mức độ mắc OSA. STOP-BANG là một bộ câu hỏi hữu ích để đánh giá nguy cơ mắc OSA với độ nhạy cao (90%), nhưng độ đặc hiệu lại thấp, giá trị dự báo mắc bệnh OSA thấp [25] bởi vì nhiều đối tượng bình thường và bệnh nhân OSA nhẹ cũng thuộc STOP-BANG ≥ 3 . Do đó, một số nghiên cứu đã tập trung vào việc sử dụng STOP-BANG như một công cụ đánh giá mức độ nặng của OSA hơn là việc chẩn đoán bệnh. Farney và cộng sự, Chung và cộng sự đã chứng minh rằng khi thang điểm STOP-BANG tăng lên, xác suất bị OSA nghiêm trọng cũng tăng lên [26], [27]. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa thang điểm STOP-BANG và mức độ nghiêm trọng của OSA vẫn chưa được thể hiện rõ ràng cũng tính hữu ích trong việc sàng lọc OSA.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận những ca bệnh có biến cố tim mạch sau can thiệp, bao gồm: tắc mạch, chảy máu, tái hẹp,

tổn thương động mạch vành, rối loạn nhịp và tử vong. Nguyên nhân là do nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi biến cố tim mạch sau can thiệp còn ngắn (1 tuần) nên chưa thể đánh giá toàn diện và chính xác. Theo nghiên cứu của Wen Hao và cộng sự (2021) cho thấy OSA là một tình trạng rối loạn giấc ngủ phổ biến, là yếu tố nguy cơ dẫn đến các biến cố tim mạch bao gồm suy tim, rung nhĩ, đột quỵ và bệnh mạch vành. Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng OSA có ở khoảng 50% bệnh nhân sau can thiệp PCI, tuy nhiên, các nghiên cứu thuần tập quan sát tập trung vào mối liên quan giữa kết quả sau can thiệp mạch và OSA còn vướng phải nhiều tranh cãi [28], [29]. Một nghiên cứu của Meng và cộng sự cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các biến cố tim mạch (MACE) sau can thiệp PCI giữa nhóm mắc và không mắc OSA [30]. Tương tự như vậy, trong nghiên cứu của Chi và cộng sự (2016), tác giả không tìm thấy sự khác biệt đáng kể nào giữa nhóm OSA và nhóm không mắc OSA về tỉ lệ bất gặp các biến cố tim mạch bất lợi sau can thiệp PCI (với 2 đích hướng đến là tái thông mạch máu và huyết khối trong lòng stent). Để giải thích cho vấn đề trên, trong nghiên cứu của Chi đã sử dụng stent phủ thuốc cho bệnh nhân thay cho stent trần của các nghiên cứu trước đó. So với stent trần, stent phủ thuốc đã được chứng minh một cách rõ ràng là có liên quan đến giảm nguy cơ tái hẹp và tái thông mạch đích [31]. Có thể giả thuyết rằng hiệu quả của loại stent này làm giảm hiệu quả tiên lượng MACE trên bệnh nhân OSA.

Ngược lại, một nghiên cứu của Chi và cộng sự cho thấy nguy cơ MACE sau PCI tăng lên ở nhóm có OSA so với nhóm không có. Một nghiên cứu khác của Jun cũng cho thấy điều tương tự [28], [32]. Những bệnh nhân mắc OSA có tăng nguy cơ mắc MACE sau PCI lên 1,52 lần, cụ thể là tử vong do tim lên 2,05 lần, tái hẹp mạch vành lên 1,69 lần và nhồi máu cơ tim không tử vong lên 1,59 lần so với những bệnh nhân không mắc

OSA [33]. Ngược lại, không có sự khác biệt đáng kể giữa tỉ lệ đột quỵ và tái nhập viện do suy tim giữa 2 nhóm bệnh nhân. Nghiên cứu sức khỏe tim mạch khi ngủ thu hút 1927 nam giới và 2495 phụ nữ không mắc CAD cho thấy, OSA là một yếu tố dự báo đáng kể về sự cố bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim, can thiệp tái thông mạch vành hoặc tử vong do tim mạch sau trung bình 7-8 năm theo dõi [34]. Ở một nghiên cứu khác trên 105 bệnh nhân nhập viện với chẩn đoán STEMI và được can thiệp PCI, OSA mức độ nặng đem lại tiên lượng rất xấu cho những bệnh nhân này sau 18 tháng. Theo nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2016), cho thấy OSA liên quan đến mức độ tăng đáng kể tỉ lệ gặp MACE sau can thiệp PCI trong vòng 2 năm, ưu thế hơn cả là tỉ lệ nhồi máu cơ tim tái diễn [35].

Kết quả thu được của chúng tôi về nồng độ oxy bão hòa trong máu nền là 92.07 (%), nồng độ oxy bão hòa oxy máu thấp nhất là 77.58 (%). Kết quả độ bão hòa oxy máu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Bình và cộng sự (2012) [15], tác giả ghi nhận độ bão hòa oxy máu thấp nhất là $79,65 \pm 8,28(\%)$, điều này là do trong nghiên cứu này, các bệnh nhân đều có bệnh lý mạch vành, sau can thiệp PCI, sự giảm oxy máu này ngoài do các cơn giảm thở, ngừng thở gây ra, mà còn có thể do bệnh nhân khó thở do suy tim hoặc tăng giảm thở do đau sau can thiệp mạch. Độ bão hòa oxy máu là một thông số rất quan trọng trong đánh giá mức độ nặng của hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ vì rất nhiều bệnh nhân có chỉ số ngừng, giảm thở như nhau nhưng mức độ giảm độ bão hòa oxy máu lại rất khác nhau.

Chúng tôi gặp 50% bệnh nhân có độ bão hòa oxy máu thấp nhất đạt dưới 80%, thấp nhất là 51%, chưa ghi nhận ca lâm sàng nào có độ bão hòa oxy dưới 50%, đây là mức giảm rất nguy hiểm có thể gây đột tử. Chúng tôi cũng so sánh độ bão hòa oxy máu thấp nhất trong lúc ngủ giữa 3 nhóm bệnh nhân nhẹ, trung bình và

nặng nhận thấy giá trị trong nhóm bệnh nhân nặng thấp hơn rõ rệt so với hai nhóm còn lại, bệnh càng nặng thì độ bão hòa oxy máu càng giảm thấp. Trong nghiên cứu trên, nhóm bệnh nhân ở mức độ nặng chiếm ưu thế hơn so với hai nhóm còn lại, điều này cho thấy những bệnh nhân sau can thiệp PCI thường mắc OSA ở mức độ nặng cao.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên ta thấy được, độ tuổi hay gặp OSA ở những bệnh nhân sau can thiệp PCI có nguy cơ mắc OSA trung bình và nặng là 60-70 tuổi, nam nhiều hơn nữ. Triệu chứng ban đêm hay gặp là ngủ ngáy to và cơn ngừng thở được chứng kiến, triệu chứng ban ngày thường gặp là buồn ngủ ban ngày. Béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn mỡ máu là những yếu tố nguy cơ gây mắc OSA cũng là các yếu tố nguy cơ làm xuất hiện và tăng mức độ nặng của bệnh mạch vành (CAD). Mức độ OSA càng nặng thì tổn thương mạch vành càng nhiều. OSA cũng làm tăng mức độ suy tim trên bệnh nhân sau PCI. Những bệnh nhân sau can thiệp PCI mắc OSA thường gặp ở nhóm bệnh OSA mức độ nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
2. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:21-34. doi:10.2147/NSS.S124657
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342

4. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):677-685. doi:10.1038/nrcardio.2010.145
5. Tan A, Hau W, Ho HH, et al. OSA and coronary plaque characteristics. *Chest.* 2014;145(2):322-330. doi:10.1378/chest.13-1163
6. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, et al. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):191-197. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.011
7. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(1):26-30. doi:10.1016/j.amjcard.2006.07.055
8. Mazaki T, Kasai T, Yokoi H, et al. Impact of Sleep-Disordered Breathing on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Have Undergone Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003270. doi:10.1161/JAHA.116.003270
9. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893-900. doi:10.1001/archinte.162.8.893
10. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse. *Am J Med.* 2006;119(1):72.e9-72.14. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.077
11. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The Influence of Aging on Pharyngeal Collapsibility During Sleep. *Chest.* 2007;131(6):1702-1709. doi:10.1378/chest.06-2653
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
13. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118(2):372-379. doi:10.1378/chest.118.2.372
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608-613. doi:10.1164/ajrccm.163.3.9911064
15. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa ký giấc ngủ và hiệu quả của thở áp lực dương liên tục trong điều trị hội chứng ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ 2012 — LUẬN ÁN TIẾN SĨ - Cơ sở dữ liệu toàn văn. Accessed October 6, 2022. <http://luanan.nlv.gov.vn/luanan?a=d&d=TTcFIGuygvYi2012.1.5>
16. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(1):90-98. doi:10.1164/rccm.201206-1144OC
17. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, Garachemani A, Meier B, Seiler C. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment? *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(4):1027-1035. doi:10.1016/s0735-1097(98)00674-3
18. Meng S, Fang L, Wang CQ, Wang LS, Chen MT, Huang XH. Impact of obstructive sleep apnoea on clinical characteristics and

- outcomes in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1343-1353. doi:10.1177/147323000903700509
19. Steiner S, Schueller PO, Schulze V, Strauer BE. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest.* 2010;137(3):516-520. doi:10.1378/chest.09-1136
 20. Podszus T, Mayer J, Penzel T, Peter JH, von Wichert P. Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;146:435-442.
 21. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P. Metabolic syndrome and sleep apnea. *Hippokratia.* 2008;12(2):81-86.
 22. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-1562.
 23. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2007;99(9):1298-1302. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.052
 24. Fung JWH, Li TST, Choy DKL, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest.* 2002;121(2):422-429. doi:10.1378/chest.121.2.422
 25. Kørvel-Hanquist A, Andersen IG, Lauritzen E, Dahlgaard S, Moritz J. Validation of the Danish STOP-Bang obstructive sleep apnoea questionnaire in a public sleep clinic. *Dan Med J.* 2018;65(1):A5434.
 26. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang Equivalent Model and Prediction of Severity of Obstructive Sleep Apnea: Relation to Polysomnographic Measurements of the Apnea/Hypopnea Index. *J Clin Sleep Med.* 2011;07(05):459-465. doi:10.5664/JCSM.1306
 27. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):768-775. doi:10.1093/bja/aes022
 28. Pizarro C, Schaefer C, Kimeu I, et al. Underdiagnosis of Obstructive Sleep Apnoea in Peripheral Arterial Disease. *Respiration.* 2015;89(3):214-220. doi:10.1159/000371355
 29. Schahab N, Sudan S, Schaefer C, et al. Sleep apnoea is common in severe peripheral arterial disease. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0181733. doi:10.1371/journal.pone.0181733
 30. Utriainen KT, Airaksinen JK, Polo O, et al. Unrecognised obstructive sleep apnoea is common in severe peripheral arterial disease. *Eur Respir J.* 2013;41(3):616-620. doi:10.1183/09031936.00227611
 31. Gg S, Dr H. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3). doi:10.1056/NEJMra1210816
 32. Knauert M, Naik S, Gillespie MB, Kryger M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;1(1):17-27. doi:10.1016/j.wjorl.2015.08.001
 33. Hao W, Wang X, Fan J, et al. Association between apnea-hypopnea index and coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2021;53(1):302-317. doi:10.1080/07853890.2021.1875137

34. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-360. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801
35. Zhang JJ, Gao XF, Ge Z, et al. Obstructive sleep apnea affects the clinical outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Patient Preference Adherence*. 2016;10:871-878. doi:10.2147/PPA.S104100

Abstract

CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS AFTER CORONARY INTERVENTION

Background: Obstructive Sleep Apnea (OSA) has been recognized as a risk factor for cardiovascular diseases such as hypertension, heart failure and coronary artery diseases (CAD). There is a paucity of evidence regarding the association between OSA and patients undergoing percutaneous coronary intervention for CAD.

Objective of this study was to determine the clinical and subclinical characteristics of OSA in patients after PCI.

Methodology: A cross-sectional descriptive study on 30 CAD patients who underwent PCI at the National Heart Institute, Bach Mai hospital and measured ventilatory polygraphy and polysomnography to confirm OSA.

Results: In 30 patients after PCI, 80% had OSA, there were 83.3% men, the average age was 65.42 ($\pm 12,4$), the rate of overweight and obesity was 76.6 % and the most common clinical symptom was loud snoring. The most common reason for coronary intervention was RCA thromboembolism (54.2%), the rate of acute cardiovascular events and mortality in the first week after intervention was not different compared with the group without OSA. . Blood oxygen saturation during sleep decreased gradually in order of mild, moderate, and severe OSA.

Conclusion: The prevalence of OSA in patients after PCI was higher than in the general population, the average age of detection was lower, and males were more common than females. Clinical symptoms appeared to be no different between the two groups. Common RCA branch embolism, mortality and cardiovascular events after intervention in the first week did not differ between the two groups. Blood oxygen saturation during sleep gradually decreased in the OSA level groups.

Keyword: *Obstructive sleep apnea (OSA), after percutaneous coronary intervention(PCI), coronary artery diseases (CAD)*

BƯỚC ĐẦU XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ CỦA KREBS VON DEN LUNGEN-6 (KL-6) HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI KẼ

Vũ Thị Thúy¹
Nguyễn Thị Bích Ngọc²

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Khoa Hô hấp-Bệnh viện Phổi

Trung ương

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh phổi kẽ (Interstitial Lung Diseases – ILDs) là một nhóm bệnh gồm nhiều rối loạn đặc trưng bởi tổn thương nhu mô phổi lan tỏa. Việc chẩn đoán căn nguyên và phân loại bệnh phổi kẽ vẫn còn là một thách thức với các bác sĩ lâm sàng. Nhiều nghiên cứu cho thấy Krebs von den Lungen 6 (KL-6) là một dấu ấn sinh học quan trọng trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ.

Mục tiêu: Xác định giá trị của xét nghiệm KL-6 trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ và mối tương quan của KL-6 với chức năng hô hấp.

Đối tượng và Phương pháp: Nghiên cứu bệnh chứng với nhóm bệnh là 59 bệnh nhân bệnh phổi kẽ và nhóm chứng 70 bệnh nhân không bệnh phổi kẽ. Tất cả các bệnh nhân đều được hỏi tiền sử bệnh, khám lâm sàng, lấy mẫu máu làm xét nghiệm KL-6 huyết thanh.

Kết quả: Nồng độ KL-6 huyết thanh tăng cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân bệnh phổi kẽ so với nhóm không bệnh phổi kẽ ($2986,68 \pm 2705,83$ U/ml vs $355,76 \pm 160,81$ U/ml). Với điểm cắt nồng độ KL-6 huyết thanh là 682,5 U/ml có độ nhạy 91,5% và độ đặc hiệu 95,7% trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ. Kết quả chức năng hô hấp của bệnh nhân bệnh phổi kẽ có sự giảm về tổng dung tích phổi (TLC), khả năng gắng sức (FVC, 6MWT) và khuếch tán khí qua màng phế nang mao mạch (DLCO). Nồng độ KL-6 huyết thanh có mối tương quan tỷ lệ nghịch với giá trị TLC (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ với hệ số tương quan $r = -0,361$ ($p < 0,05$). Mối tương quan giữa nồng độ KL-6 huyết thanh với giá trị FVC (%), DLCO (%), 6MWT (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết luận: Nồng độ KL-6 huyết thanh có thể là một dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán và theo dõi tiến triển bệnh phổi kẽ.

Từ khóa: Bệnh phổi kẽ, Krebs von den Lungen 6, KL-6, dấu ấn sinh học

Tác giả chịu trách nhiệm

Vũ Thị Thúy

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dieuhuyen9122@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 09/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 16/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi mô kẽ (Interstitial Lung Diseases – ILDs) là một nhóm bệnh gồm nhiều rối loạn đặc trưng bởi tổn thương nhu mô phổi lan tỏa với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh cũng như tiên lượng khác nhau. Xơ phổi vô căn (IPF) và bệnh phổi kẽ do bệnh hệ thống (CTD-ILDs) là những bệnh hay gặp nhất. Tỷ lệ mắc bệnh phổi kẽ trên toàn thế giới ước tính là 10,7 đến 27,14/100.000 dân [1]. Năm 2013, bệnh phổi kẽ ảnh hưởng đến 595.000 người trên thế giới và dẫn đến 471.000 ca tử vong [2].

Mặc dù ngày nay đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh phổi kẽ nhưng các biểu hiện của bệnh trên lâm sàng là không đặc hiệu, có nhiều triệu chứng lâm sàng tương đồng với các bệnh lý hô hấp khác. Việc chẩn đoán căn nguyên và phân loại bệnh phổi kẽ vẫn còn là một thách thức với các bác sĩ lâm sàng. Do đó rất cần các dấu ấn sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu cao đối với bệnh phổi kẽ.

Krebs von den Lungen 6 (KL-6) được phân loại là MUC1 là một protein nhầy (mucin protein) được tiết ra chủ yếu bởi tế bào phế nang type 2. KL-6 là một glycoprotein trọng lượng phân tử cao ở trên bề mặt của tế bào phế nang và biểu mô phế quản, hòa tan vào lớp dịch biểu mô đường thở. Sự biểu hiện quá mức của KL-6 có liên quan đến các tổn thương phổi do xơ hóa. Trên thế giới, có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của KL-6 trong chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị ở bệnh nhân viêm phổi kẽ. Ở Việt Nam, hiện chưa có rất ít nghiên cứu về các dấu ấn sinh học chẩn đoán và theo dõi bệnh phổi mô kẽ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm bằng chứng để chẩn đoán bệnh phổi kẽ với mục tiêu: *Xác định giá trị của xét nghiệm KL-6 huyết thanh trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ và mối tương quan của KL-6 với chức năng hô hấp của bệnh nhân bệnh phổi kẽ*

2. ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 2 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng

- Nhóm bệnh: 59 bệnh nhân bệnh phổi kẽ được chẩn đoán tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2021 đến tháng 7/2022

- Nhóm chứng: 70 bệnh nhân không phải bệnh phổi kẽ bao gồm viêm phổi, lao phổi, giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

2.2. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh

- Chẩn đoán bệnh phổi kẽ theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi kẽ của Hội Hô hấp Việt Nam [3].

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

- Chẩn đoán viêm phổi, lao phổi, giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc ung thư phổi

- Bệnh nhân mắc covid cấp tính hoặc sau mắc covid có tổn thương phổi trên phim nghi ngờ do covid.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.5. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu bệnh chứng

- Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được làm xét nghiệm định lượng nồng độ KL-6 huyết thanh tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Lumipulse G KL-6 là một hệ thống xét nghiệm, bao gồm một bộ các thuốc thử nghiệm pháp miễn dịch, để định lượng KL-6 trong mẫu dựa trên công nghệ CLEIA bằng phương pháp xét

nghiệm miễn dịch kiểu sandwich hai bước trên LUMIPULSE G System.

6. Xử lý số liệu

- Nhập và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS20.

- Tính giá trị trung bình, kiểm định so sánh các giá trị trung bình, xét mối tương quan giữa các biến định lượng. Đường cong ROC nhằm xác định độ nhạy và độ đặc hiệu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân bố theo tuổi và giới

Bảng 1. Tuổi trung bình giữa hai nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi kẽ

	Tất cả số bệnh nhân	Bệnh phổi kẽ	Không bệnh phổi kẽ	p
n	129	59	70	
Tuổi trung bình (Độ lệch chuẩn)	60,4 (12,92)	58,14 (12,51)	62,30 (13,04)	0,068

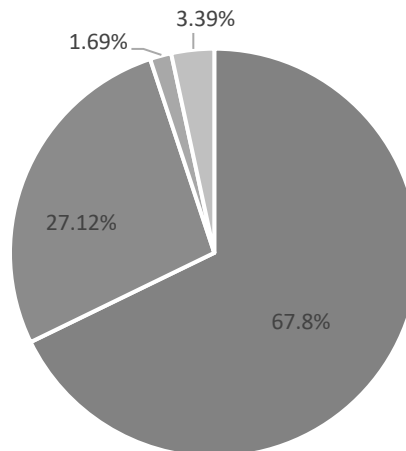
Nhận xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $60,4 \pm 12,92$. Trong đó, nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi kẽ lần lượt là $58,14 \pm 12,51$ và $62,3 \pm 13,04$.

Bảng 2. Phân bố giới tính giữa hai nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi kẽ

Giới	Bệnh phổi kẽ		Không bệnh phổi kẽ		p
	n	%	n	%	
Nam	27	45,8	37	52,9	0,422
Nữ	32	54,2	33	47,1	
Tổng số	59	100	70	100	

Nhận xét: Tỷ lệ nam và nữ trong nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi kẽ lần lượt là 45,8/54,2 và 52,9/47,1.

3.2. Phân bố nhóm bệnh



- Có nguyên nhân (CTD + IPAF)
- Không có nguyên nhân (IPF + iNSIP + OP)
- U hạt
- Hiếm gặp

Biểu đồ 1. Phân bố theo các nhóm bệnh phổi kẽ

Nhận xét: Trong 59 bệnh nhân bệnh phổi kẽ thì nhóm có nguyên nhân (bao gồm CTD và IPAF) chiếm 67,8% (n=40), nhóm không có nguyên nhân (gồm IPF, iNSIP và OP) chiếm 27,12% (n=16). Nhóm u hạt (sarcoidosis) và nhóm hiếm gặp lần lượt chiếm 1,69% và 3,39%.

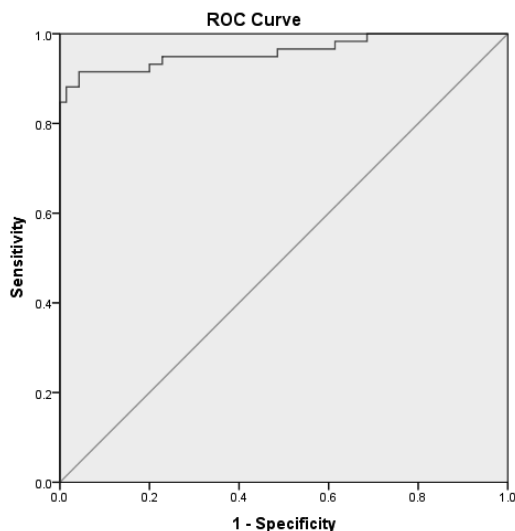
3.3. Kết quả KL-6

Bảng 3. Giá trị trung bình KL-6 giữa nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi kẽ

	Bệnh phổi kẽ	Không bệnh phổi kẽ	p
n	59	70	
Trung bình KL-6 (Độ lệch chuẩn)	2986,68 (2705,83)	355,76 (160,81)	0,000

Nhận xét: Nồng độ KL-6 huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi kẽ lần lượt là $2986,68 \pm 2705,83$ U/ml và $355,76 \pm 160,81$ U/ml.

3.4. Đường cong ROC phân tích giá trị của KL-6



Biểu đồ 2. Đường cong ROC phân tích giá trị KL-6

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong là 0,961 (95% (CI): 0,925-0,996, $p < 0,001$). Áp dụng

chỉ số Youden (điểm J) tìm điểm cắt 682,5 U/ml với độ nhạy

3.5. Chức năng hô hấp

Bảng 3. Kết quả chức năng hô hấp (n=50)

Thông số	X ± SD
TLC (l)	3,22 ± 0,86
TLC (%)	67,95 ± 16,86
FVC (l)	1,87 ± 0,69
FVC (%)	69,27 ± 21,34
DLCO (%)	44,75 ± 21,62
6MWT (%)	76,51 ± 22,32

Nhận xét: Tổng dung tích phổi TLC (%), dung tích sống gắng sức FVC (%), khả năng khuếch tán khí qua màng phế nang mao mạch TLCO (%), test 6 phút đi bộ 6MWT (%) trung bình ở các bệnh nhân bệnh phổi kẽ lần lượt là 67,95 ± 16,86; 69,27 ± 21,34; 44,75 ± 21,62 và 76,51 ± 22,32.

6. Mối tương quan giữa KL-6 và chức năng hô hấp

Bảng 4. Hệ số tương quan giữa nồng độ KL-6 với một số chỉ số chức năng hô hấp

Phân nhóm	Hệ số tương quan (p)			
	TLC (%)	FVC (%)	DLCO (%)	6MWT (%)
Bệnh phổi kẽ (chung)	-0,361 (0,012)	-0,24 (0,093)	-0,189 (0,242)	0,027 (0,859)
Có nguyên nhân	-0,291 (0,095)	-0,225 (0,194)	-0,052 (0,797)	0,097 (0,59)
Không có nguyên nhân	-0,327 (0,326)	-0,154 (0,633)	-0,685 (0,029)	-0,209 (0,537)

Nhận xét: Nồng độ KL-6 huyết thanh có mối tương quan tỷ lệ nghịch với giá trị TLC (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ với hệ số tương quan $r = -0,361$ ($p < 0,05$).

Mối tương quan giữa nồng độ KL-6 huyết thanh với giá trị FVC (%), DLCO (%), 6MWT (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm theo tuổi và giới

Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh phổi kẽ là 58,14±12,51. Sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm bệnh phổi kẽ và không bệnh phổi

kế không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 1). Kết quả này cũng tương tự với kết quả của tác giả: Yang Hu và cs⁴ (2015): $56,4 \pm 17,0$; Boris Duchemann và cs⁵ (2017): $55,6 \pm 0,6$.

Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh phổi kẽ, tỷ lệ nữ giới chiếm 54,2%, nam giới chiếm 45,8%. Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả Boris Duchemann và cs⁵ (2017) có tỷ lệ nữ/nam: 428/417.

4.2. Giá trị của xét nghiệm KL-6 huyết thanh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh phổi kẽ có nồng độ KL-6 huyết thanh trung bình là $2986,68 \pm 2705,83$ U/ml. Còn trong nhóm không bệnh phổi kẽ, nồng độ KL-6 huyết thanh trung bình là $355,76 \pm 160,81$ U/ml. Sự khác biệt về nồng độ KL-6 huyết thanh trung bình giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của các tác giả Yang Hu và cs⁴ (2015), Peiyan Zheng và cs⁶ (2018).

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng đường cong ROC phân tích với diện tích dưới đường cong là 0,961 để xác định giá trị điểm cắt nồng độ KL-6 huyết thanh là 682,5 U/ml. Tại giá trị này có độ nhạy 91,5% và độ đặc hiệu 95,7% trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ. Nghiên cứu của Yang Hu và cs⁴ (2015) đã xác định với điểm cắt 500 U/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán lần lượt là 77,75% và 94,51%. Còn trong nghiên cứu của Peiyan Zheng và cs⁶ (2018) đã chỉ ra với điểm cắt 485 U/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán lần lượt là 85,33% và 90,0%.

4.3. Mối tương quan giữa KL-6 và chức năng hô hấp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả chức năng hô hấp của bệnh nhân bệnh phổi kẽ có sự giảm về tổng dung tích phổi, khả năng

gắng sức và khuếch tán khí qua màng phế nang mao mạch. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Camile Ludovico Zaboti và cs⁷ (2021).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ KL-6 huyết thanh có mối tương quan tỷ lệ nghịch với giá trị TLC (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ với hệ số tương quan $r = -0,361$ ($p < 0,05$). Mối tương quan giữa nồng độ KL-6 huyết thanh với giá trị FVC (%), DLCO (%), 6MWT (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu của Eun-Jung Cho và cs⁸ (2018), có mối tương quan tỷ lệ nghịch giữa nồng độ KL-6 huyết thanh với TLC, FVC, DLCO, 6MWT ($p < 0,05$).

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

5.1. Giá trị của KL-6 trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ:

- Nồng độ KL-6 huyết thanh tăng cao hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân bệnh phổi kẽ so với nhóm không bệnh phổi kẽ ($2986,68 \pm 2705,83$ U/ml vs $355,76 \pm 160,81$ U/ml).

- Với điểm cắt nồng độ KL-6 huyết thanh là 682,5 U/ml có độ nhạy 91,5% và độ đặc hiệu 95,7% trong chẩn đoán bệnh phổi kẽ.

5.2. Mối tương quan giữa KL-6 và chức năng hô hấp:

- Nồng độ KL-6 huyết thanh có mối tương quan tỷ lệ nghịch với giá trị TLC (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ với hệ số tương quan $r = -0,361$ ($p < 0,05$).

- Mối tương quan giữa nồng độ KL-6 huyết thanh với giá trị FVC (%), DLCO (%), 6MWT (%) của bệnh nhân bệnh phổi kẽ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece | Elsevier Enhanced Reader.
2. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963):117-171.
3. Hội Hô hấp Việt Nam. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi kẽ (2022).
4. Hu Y, Wang LS, Jin YP, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;11(3):337-345.
5. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602419.
6. Zheng P, Liu X, Huang H, et al. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(8).
7. Zamboti CL, Gonçalves AFL, Garcia T, et al. Functional performance tests in interstitial lung disease: Impairment and measurement properties. *Respiratory Medicine*. 2021;184:106413.
8. Cho EJ, Park KJ, Ko DH, et al. Analytical and Clinical Performance of the Nanopia Krebs von den Lungen 6 Assay in Korean Patients With Interstitial Lung Diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(3):245-251.

Abstract**DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM KREBS VON DEN LUNGEN-6 (KL-6) IN INTERSTITIAL LUNG DISEASES**

Background: Intertitial lung diseases (ILDs) is a group of diffuse parenchymal lung diseases. The diagnosis and classification of ILD is a challenge for clinicians. Previous studies supported that serum Krebs von den Lungen 6 (KL-6) levels might be a diagnostic biomarker of ILDs.

Objectives: Determining the diagnostic value of serum KL-6 levels with interstitial lung diseases (ILDs) and the correlation between serum KL-6 concentration and pulmonary function parameter.

Subjects and Methods: A total of 129 patients were divided into ILD group (n=59) and non-ILD group (n=70) according to pathological and computed tomography findings. Serum KL-6 levels were evaluated in blood samples from all subjects.

Result: Serum KL-6 levels in patients with ILDs were significantly higher than those in patients with non-ILD pulmonary diseases (2986.68 ± 2705.83 U/ml vs 355.76 ± 160.81 U/ml). At the cut-off value of 682.5 U/ml, the sensitivity and specificity of serum KL-6 as a diagnostic marker for ILDs was 91.7% and 95.7%. The pulmonary function parameter in patients with ILDs decreased. The serum KL-6 concentrations were correlated with the TLC (%), correlation coefficient $r = -0.361$ ($p < 0.05$). The correlation between serum KL-6 levels and FVC (%), DLCO (%), 6MWT (%) in patients with ILDs is not statistically significant with $p > 0.05$.

Conclusion: Serum KL-6 levels might be a promising diagnostic and monitoring biomarker for ILDs.

Keywords: Intertitial lung diseases, ILD, Krebs von den Lungen 6, KL-6, biomarker

ĐỒNG MẮC UNG THƯ PHỔI VÀ LAO PHỔI HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO CA BỆNH TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Trần Thị Tuấn Anh¹
Cung Văn Công¹
Phan Thanh Tuấn¹
Nguyễn Kim Cương^{1,2}
Lê Trung Thọ^{1,2}

¹ Bệnh viện Phổi Trung ương,

² Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm
Trần Thị Tuấn Anh

Bệnh viện Phổi Trung ương

Email: drtrananhbvp@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/09/2022

Ngày phản biện: 06/10/2022

ngày đồng ý đăng: 20/10/2022

TÓM TẮT

Ung thư phổi là nguyên nhân chính gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới. Bệnh lao cũng là một trong những tác nhân gây tử vong hàng đầu trong số các bệnh truyền nhiễm, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Nhiều nghiên cứu cho thấy tiền sử mắc lao có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc ung thư phổi; việc xuất hiện bệnh lao trong quá trình điều trị ung thư phổi cũng khá phổ biến gần đây. Để tránh bỏ sót chẩn đoán cho người bệnh (NB), cần kết hợp các chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, vi sinh để chẩn đoán cho NB 1 cách hiệu quả, mang lại lợi ích cho NB trong quá trình điều trị bệnh

Trường hợp chúng tôi báo cáo là 1 NB cùng mắc ung thư phổi và lao phổi hoạt động. Thời điểm ban đầu, chẩn đoán ung thư phổi bị bỏ sót, may mắn cho NB là trong quá trình quản lý điều trị lao ở giai đoạn tấn công đã chẩn đoán được ung thư phổi. NB được kết hợp các liệu pháp để điều trị cả lao và ung thư phổi tuần tự và đã hoàn thành phác đồ lao, tuy nhiên sau đó tử vong do ho ra máu tắc nghẽn khi đang ở phác đồ hóa trị ung thư.

Từ khóa: lao phổi và ung thư phổi, mô bệnh học lao phổi, ung thư biểu mô tuyến phổi

1. GIỚI THIỆU

Ung thư phổi và bệnh lao đều là những bệnh lí khá phổ biến và có tỷ lệ tử vong hàng đầu hiện nay, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Hai bệnh lí này hiếm gặp cùng nhau, tuy nhiên y văn cũng có nhiều dữ liệu chỉ ra rằng tỷ lệ mắc bệnh lao phổi được báo cáo cao hơn ở NB ung thư phổi và NB lao phổi có nguy cơ ung thư phổi cao hơn và ước tính nguy cơ ung thư phổi ở nam giới bị lao cao gấp hai lần [9]. Tỷ lệ cùng tồn tại của bệnh lao và ung thư phổi được ước tính là 2% và thường thấy ở các thùy trên [1].

Các tổn thương viêm mạn tính, bất thường miễn dịch, hình thành sẹo, đột biến gen và tác dụng của thuốc của bệnh lao liên quan đến sự xuất hiện ung thư phổi do bất thường trong các con đường phân tử khác nhau. Ung thư phổi và sự suy giảm miễn dịch trong quá trình điều trị cũng làm tăng nguy cơ kích hoạt bệnh lao tiềm ẩn hoặc nhiễm lao mới thông qua các con đường miễn dịch [7]. Bài viết của chúng tôi mô tả một trường hợp lao và ung thư biểu mô tuyến cùng tồn tại ở thùy trên trái của NB nhưng ở 2 vị trí sinh thiết vào hai thời điểm khác nhau: về

mặt chẩn đoán tổn thương lao được chẩn đoán trước với bằng chứng vi sinh và mô bệnh học tại tổn thương nhu mô qua sinh thiết phổi dưới hướng dẫn của CT; tổn thương ung thư được chẩn đoán với bằng chứng mô học là ung thư biểu mô tuyến tại vị trí phế quản gốc sinh thiết qua nội soi phế quản sau 2 tháng điều trị lao theo phác đồ cho giai đoạn tấn công.

Về điều trị, do NB không có đột biến EGFR nên không được điều trị nhắm trúng đích, được can thiệp đặt stent phế quản gốc và sử dụng phác đồ xạ trị, hóa trị liệu để điều trị ung thư phổi ngay sau khi hoàn thành phác đồ điều trị lao. Về phần điều trị cần theo trình tự để sự suy giảm miễn dịch ở NB ung thư hoặc trong quá trình điều trị ung thư không làm kích hoạt lại vi khuẩn lao hoạt động và gây ra nhiễm trùng lan tỏa [17].

Vấn đề nhóm tác giả muốn khuyến cáo về bằng chứng chẩn đoán lao và ung thư ở NB, để

xuất quy trình điều trị phù hợp nhất đảm bảo an toàn cho NB, nhất là với trường hợp chẩn đoán thể lao hoạt động từ xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn lao trong môi trường lỏng – MGIT.

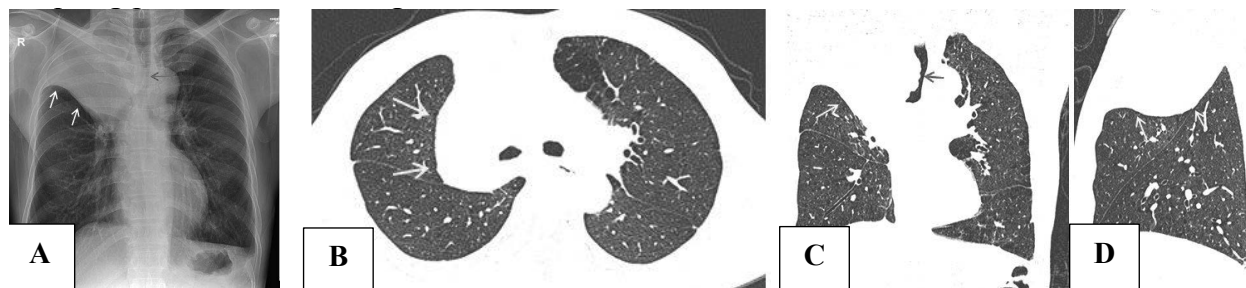
2. BÁO CÁO CA BỆNH

NB nam giới, 50 tuổi, chuyển tuyến từ bệnh viện địa phương đến BV phổi trung ương với chẩn đoán U ác tính ở phế quản phổi. Diễn biến bệnh 6 tháng trước vào viện, khởi phát bởi ho thúng thảng, ho tăng dần và có ho đờm lẫn máu, kèm đau tức ngực tiến triển, không sốt, khó thở nhẹ, mệt mỏi nhiều, ăn ngủ kém, gầy sút cân

Xét nghiệm về huyết học và sinh hóa máu, siêu âm ổ bụng đều bình thường

Xét nghiệm vi sinh có AFB đờm âm tính, Xpert và nuôi cấy MGIT đờm đều âm tính

X – quang phổi chuẩn và CT ngực cho hình ảnh bên dưới

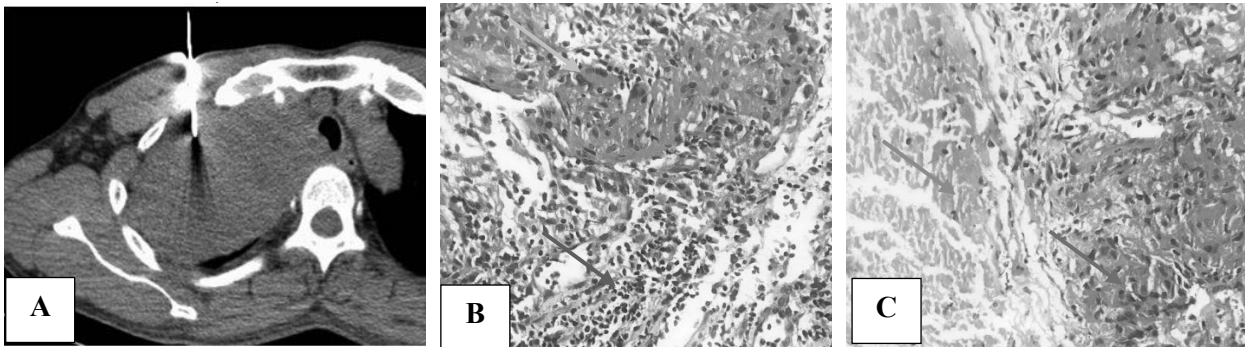


Hình 1. Hình ảnh X quang và CT ngực lần đầu vào viện. A: Xquang phổi: Mờ đồng đều thùy trên phổi phải, rãnh liên thùy nhỏ cong lõm lên trên (Mũi tên trắng). Hình ống sáng khí quản 1/3 dưới bị chèn ép từ bên ngoài (mũi tên đỏ). B,C,D: CT ngực 64 dãy có tiêm cản quang: Khối bất thường thùy trên phổi phải, kích thước 9,5 x 11,7 cm; xâm lấn màng phổi, chèn ép khí quản và phế quản gốc trái. Có hạch lớn trung thất nhóm 4R, 10R, 7, hạch to nhất đường kính 14 mm.

Nội soi phế quản có hình ảnh chèn ép và thâm nhiễm gây hẹp đoạn 1/3 giữa khí quản chỉ được lấy dịch làm xét nghiệm tìm vi khuẩn lao mà không sinh thiết. Các kết quả xét nghiệm vi sinh AFB, Xpert và MGIT của dịch phế quản đều âm tính.

Hình ảnh X-quang phổi chuẩn ủng hộ tổn thương u thùy trên phổi phải. NB được sinh

thiết phổi dưới hướng dẫn của CT 2 lần: Lần 1 là tổn thương lao không điển hình, lần 2 là tổn thương lao điển hình (2 lần cách nhau 1 tuần, bác sĩ lâm sàng thực hiện lại lần 2 để xác thực lại chẩn đoán). Bệnh phẩm sinh thiết được nuôi cấy MGIT và cho kết quả dương tính sau 2 tuần. (Các kết quả vi sinh khác âm tính)



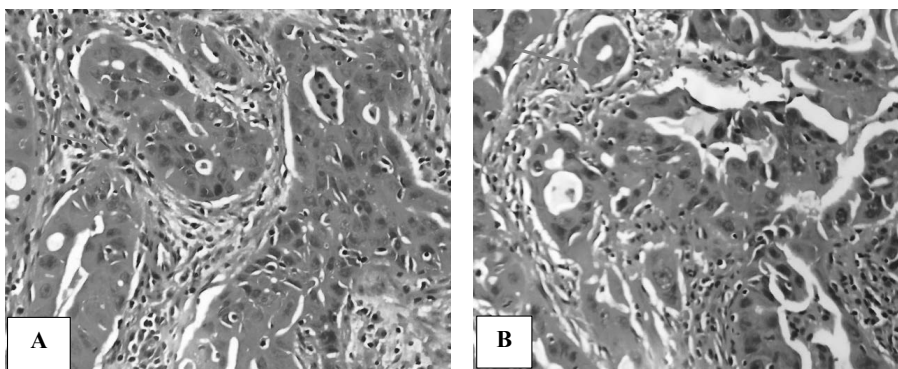
Hình 2. Hình ảnh sinh thiết u dưới hướng dẫn của CLVT và mô bệnh học chẩn đoán lao (Sinh thiết lần 2) (HE x 400). A: Hướng kim và vị trí sinh thiết. Hình phải: Sau sinh thiết không có biến chứng. B, C: Mô bệnh Tổn thương lao: hoại tử bã đậu (mũi tên xanh lá), tế bào khổng lồ Langhans (mũi tên vàng), tế bào dạng bán liên (mũi tên đỏ), lympho bào (mũi tên xanh dương).

NB được chẩn đoán Lao phổi có bằng chứng vi khuẩn và điều trị theo phác đồ 2RHZE/4RHE, chuyển điều trị ngoại trú

Sau 1 tháng điều trị ngoại trú theo phác đồ lao, NB có biểu hiện ho khan, tức ngực nhiều hơn, nhập viện trở lại, các khảo sát về mặt chẩn đoán hình ảnh và nội soi đều cho thấy tổn thương tiến triển hơn, trên soi phế quản bắt đầu có tổn thương ở 1/3 dưới khí quản. Nhưng nội soi sinh thiết niêm mạc phế quản chẩn đoán chỉ

cho kết quả loạn sản tế bào biểu mô.

Do tình trạng hẹp khí quản tăng dần gây nên tình trạng khó thở nhiều nên chúng tôi đã hội chẩn để xuất soi phế quản ống cứng xét lấy u trong lòng phế quản, xem xét đặt stent phế quản đoạn 1/3 dưới. Trong quá trình thực hiện nội soi, bác sĩ nội soi đã cắt khối u gây chèn ép lòng khí quản. Kết quả sinh thiết tức thì (cắt lạnh) từ bệnh phẩm cắt u qua nội soi cho kết quả ung thư biểu mô tuyến.



Hình 3. Hình ảnh mô bệnh học khối u sinh thiết tại khí quản (HE x 400)

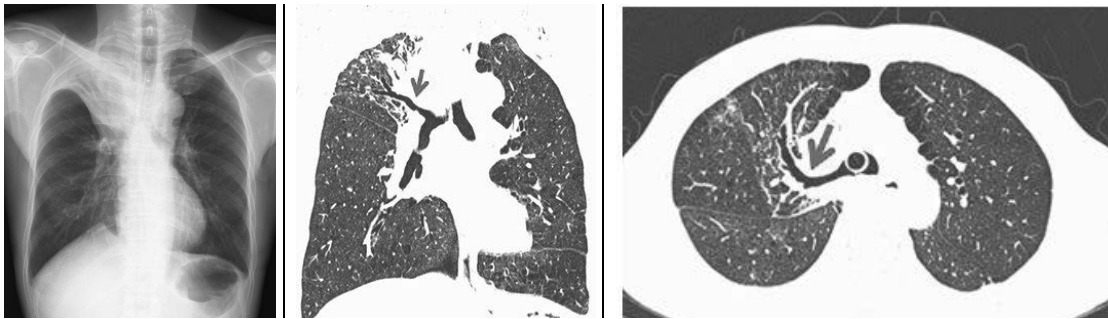
Ung thư biểu mô tuyến tấp chùm nang, Grade II: các tế bào u nhân lớn (mũi tên đỏ), tăng sắc, kiểm tính, bào tương hẹp. Các tế bào xếp thành cấu trúc dạng tuyến nang (mũi tên xanh dương).

Sau đó NB ổn định, đỡ khó thở, tức ngực, được duy trì tiếp phác đồ lao và hoàn thành 2

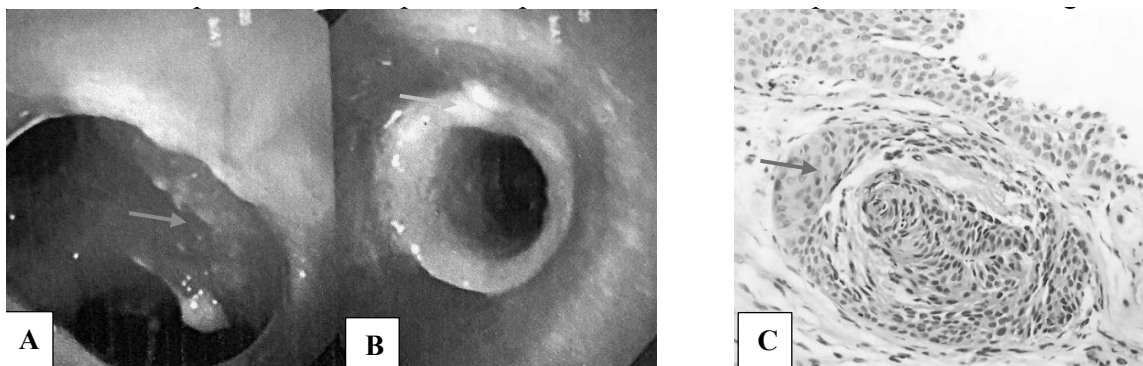
tháng điều trị thuốc lao giai đoạn tấn công, và nhập viện lần 3 tại khoa ung bướu điều trị ung thư phổi, EGFR âm tính. NB được can thiệp đặt stent phế quản qua nội soi, xạ trị khối u 3 chu kỳ, hoàn thành điều trị phác đồ lao phổi, nâng cao thể trạng. Khi ổn định thì tiếp tục hóa trị theo phác đồ

Paclitacel + Carboplatin 6 chu kì, giảm đau, nâng cao thể trạng và các phương pháp hỗ trợ khác.

Kết thúc liệu trình điều trị trên, NB được đánh giá lại bằng chụp X quang và CT Scan Ngực



Hình 4. Hình Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của NB sau điều trị. A: X quang ngực của NB tháng thứ 4 kể từ khi điều trị lao: Xuất hiện hình các phế quản chứa khí trong vùng đông đặc thùy trên phổi phải với dấu hiệu xẹp thùy trên rõ. Khí quản có Stent đoạn 1/3 dưới (mũi tên trắng). B, C: CT ngực của NB tháng thứ 6 từ khi điều trị lao và 3 tháng điều trị ung thư: Phế quản thùy trên phải thông thoáng (mũi tên đỏ). Nhu mô thùy trên phải nở hoàn toàn song xuất hiện giãn phế quản, xơ hoá. Khí quản 1/3 dưới có Stent, không thấy dấu hiệu chèn ép Stent từ thành phải khí quản. Còn tồn tại thành phần u xâm lấn trung thất.



Hình 5. Hình ảnh nội soi phế quản và sinh thiết soi phế quản sau điều trị. A: Hình ảnh qua nội soi PQ đoạn dưới Stent, vị trí sinh thiết ở mũi tên xanh lá. B: Hình ảnh qua nội soi phế quản đoạn đầu stent (mũi tên vàng). C. Hình ảnh mô bệnh học của mảnh sinh thiết có loạn sản tế bào biểu mô phế quản (mũi tên đỏ)

Sau 8 tháng điều trị ung thư, bệnh lí tiến triển, trong đợt bệnh điều trị tại khoa ung bướu, NB ho ra máu tắc nghẽn dẫn đến suy hô hấp tuần hoàn và tử vong tại bệnh viện.

Tổng thời gian điều trị của NB cả lao và ung thư là 12 tháng.

3 BÀN LUẬN

Bệnh lao là một trong 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên Thế giới [15]. Việt Nam đứng thứ 11 trong 30 quốc gia có gánh nặng bệnh lao cao nhất trên Thế giới [15]. Ung thư

phổi là bệnh ung thư phổ biến nhất ở nam giới và là bệnh ung thư đứng hàng thứ 4 ở phụ nữ tại Việt Nam. Bệnh lí này là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư, và Việt Nam đứng thứ 37 về tỷ lệ tử vong do ung thư phổi trên toàn thế giới vào năm 2019 [5]. Vi khuẩn lao gây bệnh ở nhiều cơ quan, hay gặp nhất ở phổi. Hệ thống miễn dịch suy giảm ở NB ung thư có thể tạo điều kiện cho các vi sinh vật như *Mycobacterium tuberculosis* lây nhiễm hoặc kích hoạt lại và gây ra nhiễm trùng lan tỏa. Do đó, cần phải xem xét khả năng lao phổi hoạt

động cùng tồn tại với ung thư phổi để lựa chọn phương án điều trị phù hợp.

Tác giả Man Ho JC, trong bài tổng quan về quản lý điều trị NB đồng mắc ung thư và lao phổi đã nhận định tỷ lệ mắc cả hai tình trạng này vẫn cao ở nhiều nước đang phát triển, đặc biệt là ở Đông Á, cũng có bằng chứng dịch tễ học cho thấy tiền sử bệnh lao làm tăng nguy cơ ung thư phổi [6]. Việc chẩn đoán lâm sàng lao và ung thư phổi đồng mắc dựa trên triệu chứng nhiễm trùng, đặc điểm X quang điển hình và vi sinh, vẫn là một thách thức đối với cả ung thư phổi giai đoạn đầu và cuối [6]. Sự hiện diện của viêm u hạt mô học trong bệnh phẩm phổi phẫu thuật không phải là dấu hiệu riêng của bệnh lao [6]. Tuy nhiên, diễn biến lâm sàng của NB ung thư phổi có lao hoạt động không khác ở NB không đồng mắc lao, cho thấy rằng mắc lao hô hấp có thể không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống còn chung của NB ung thư phổi nếu cả hai bệnh được điều trị đúng cách [17].

Sinh thiết phổi là cần thiết trong chẩn đoán ung thư phổi, ngoài ra mảnh sinh thiết còn được sử dụng làm các xét nghiệm vi sinh để chẩn đoán cho NB. Kyongmin Sarah và cộng sự nghiên cứu phân tích vai trò của sinh thiết phổi hướng dẫn CT ở những NB có biểu hiện tổn thương phổi khu trú. Trong nghiên cứu này, khi sinh thiết các tổn thương nghi lao dưới hướng dẫn CT ngực thì tỷ lệ chẩn đoán mô bệnh học lao là 75,7%, do vậy việc sinh thiết tổn thương để chẩn đoán lao là rất có giá trị, đồng thời các tác giả cũng khuyến cáo thực hiện nuôi cấy để xác định tổn thương là do MTB hay NTM [8], bổ sung xét nghiệm PCR hoặc Xpert trên cả mẫu mô tươi hoặc mẫu mô đã qua xử lý bởi quy trình mô bệnh học thường quy [11].

Lao phổi cũng là một yếu tố nguy cơ hay gặp ở ung thư phổi [2, 14]. Tác giả Soo Young Hwang và cộng sự đã thực hiện 1 nghiên cứu phân tích tổng hợp gồm 32 bài báo cho thấy

mối liên quan giữa tiền sử lao phổi và chẩn đoán ung thư phổi có ý nghĩa thống kê (OR 2,09, KTC 95%: 1,62-2,69, $p < 0,001$). Mối liên quan trên đặc biệt có ý nghĩa ở các nước có gánh nặng bệnh lao cao như Đông Á, khu vực Thái Bình Dương và các quốc gia có thu nhập trung bình. [14] Varol Y và cộng sự đã tiến hành NC và chỉ ra rằng UTP đồng mắc lao hoạt động chủ yếu xuất hiện ung thư biểu mô tế bào vảy và chủ yếu ở nam giới; thời gian sống thêm của NB không thay đổi ngay cả khi đồng mắc lao hoạt động [17]. Các trường hợp lao cũ với vỏ xơ bao bọc các nang lao sẽ bị phá hủy khi ung thư xâm lấn, do vậy sẽ kích hoạt các nang lao này hoạt động trở lại. Nhiễm trùng hoạt động xuất hiện cùng ung thư thì có thể liên quan đến bội nhiễm NTM khác và nội sinh tái hoạt động của MTB trong các tổn thương lao không hoạt động. Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đặc biệt là ung thư biểu mô vảy đặc trưng là xâm lấn. Đây có thể là lý do tại sao ung thư phổi và lao phổi hoạt động thường thấy cùng ở một thùy phổi [17].

Nghiên cứu của Serdar Evman cho thấy tổn thương lao được phát hiện ở 17 (1,3%) trong số 1.266 NB ung thư biểu mô đã phẫu thuật [13]. NB sau phẫu thuật cũng không cần điều trị, những tổn thương này có thể do vi khuẩn lao có từ trường hoặc phản ứng dạng sarcoidose ở NB ung thư. Mặc dù NB đều được xét nghiệm vi sinh tìm AFB và nuôi cấy cho đến khi được báo cáo kết quả, nhưng điều này không ảnh hưởng đến quá trình quản lý người bệnh ung thư sau phẫu thuật và không ảnh hưởng đến sự tiến triển của bệnh lý [13]. Một số nghiên cứu về cơ chế phân tử giữa viêm lao và UTP cũng được các tác giả trên thế giới quan tâm và thực hiện [4, 16]. Các nghiên cứu thực hiện đa trung tâm đòi hỏi chi phí lớn và cũng tương đối phức tạp. Ung thư phổi làm giảm miễn dịch của NB trong quá trình điều trị có thể làm tăng nguy cơ kích hoạt lao tiềm ẩn hoặc nhiễm trùng lao mới thông qua các con đường miễn dịch. Dữ liệu về các khu vực

gánh nặng kép của lao và UTP vẫn còn thiếu, rất cần có thêm các nghiên cứu lâm sàng để làm sáng tỏ mối liên hệ này [16].

Nghiên cứu của Mei Chai với mục đích đánh giá tác dụng của các phương pháp điều trị ung thư và lao ở NB ung thư phổi có lao phổi hoạt động ở 31 NB. Tỷ lệ hoàn thành và thành công điều trị chống lao là 87,1% và 80,7%. Tác dụng phụ thường gặp nhất ở NB điều trị lao là tổn thương gan (61,3%). Tác dụng phụ nghiêm trọng nhất ở NB điều trị lao là thiếu hụt bạch cầu (9,7% ở độ 3) [10]. Tác giả cũng khuyến cáo cần chú ý đến nguy cơ mắc bệnh lao ở NB ung thư phổi ở các nước có gánh nặng bệnh lao cao [10]. Các trường hợp lao mới được chẩn đoán phải được theo dõi định kỳ bằng chụp X-quang phổi, nội soi phế quản và xét nghiệm tế bào đờm để chẩn đoán sớm ung thư phổi [12]. Chẩn đoán đồng thời bệnh lao và ung thư phổi là quan trọng nhưng gặp khó khăn do tổn thương lao có thể che lấp ung thư phổi, làm chậm trễ chẩn đoán. Tuy nhiên khi phát hiện lao và ung thư cùng lúc thì việc điều trị lao hoạt động vẫn là hoạt động ưu tiên. Hóa trị liệu toàn thân và liệu pháp miễn dịch được chấp nhận rộng rãi để điều trị ung thư phổi có liên quan nhiều đến sự xuất hiện của bệnh lao và việc quản lý nó [6]. Tác giả Chung-Shu Lee nghiên cứu trên 1155 NB ung thư phổi kèm theo lao mới khởi phát được xác định, có đến 61,13% NB không hoàn thành phác đồ điều trị lao. Để quản lý điều trị tốt, các bác sĩ lâm sàng nên chuẩn bị cẩn thận các loại thuốc chống lao và theo dõi các tác dụng phụ ở NB ung thư phổi khi có lao phổi đồng mắc, đặc biệt là những NB có các yếu tố nguy cơ không hoàn thành điều trị, để tránh gián đoạn điều trị do tác dụng không mong muốn và / hoặc không dung nạp thuốc [3].

Kinh nghiệm khi tiếp cận chẩn đoán với trường hợp bệnh này rõ ràng cho thấy rằng, ở 1 NB nam giới, tuổi trung niên, tiền sử hút thuốc lá, lâm sàng có hội chứng cận u, hình ảnh về

chẩn đoán hình ảnh và nội soi chẩn đoán đều ủng hộ ung thư phổi, cần sinh thiết tổn thương thâm nhiễm khi soi phế quản để tránh bỏ sót ung thư ngay từ đầu. NB đã trải qua nhiều thủ thuật mới chẩn đoán được đầy đủ, vì tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh ngực không điển hình, tổn thương có thể lao hoặc u, về lao thì các bằng chứng về vi khuẩn học với những bệnh phẩm đơn giản như đờm, dịch phế quản lại không cho kết quả. Bằng chứng mô bệnh học về ung thư cũng không khai thác được ngay từ đầu vì lần soi phế quản đầu tiên nguy cơ chảy máu nên đã không sinh thiết. Khi điều trị lao có tình trạng chít hẹp đường thở, NB mới có chỉ định nội soi ống cứng xử lý phần chít hẹp ở khí quản và sinh thiết chẩn đoán. NB được báo cáo có hình thái mô bệnh học điển hình của ung thư biểu mô tuyến tụy chùm nang, không cần bổ sung hóa mô miễn dịch, kết quả đột biến gen EGFR cho kết quả âm tính. Kết quả đột biến gen cũng phù hợp với đặc điểm đột biến ở nam giới có hút thuốc lâu năm. Rõ ràng NB đồng mắc cả 2 bệnh ung thư phổi biểu mô tuyến và lao phổi hoạt động, 2 bệnh lý này đều được xác nhận bằng tiêu chuẩn vàng.

Xét về đặc điểm lâm sàng và các xét nghiệm máu thì rất khó phân định là đặc điểm của lao phổi hay ung thư phổi với 2 hội chứng: viêm long đường hô hấp và gầy sút cân, suy kiệt. Các xét nghiệm vi sinh với bệnh phẩm đờm tìm vi khuẩn gây bệnh đều âm tính. Các hình ảnh X-quang, chụp cắt lớp vi tính, hình ảnh thâm nhiễm, chèn ép khí quản và phế quản gốc phải trên nội soi phế quản ủng hộ u ác tính phế quản – phổi. Hội chẩn ý kiến đa chuyên ngành và tận dụng tối ưu các thủ thuật từ không xâm lấn đến xâm lấn là cần thiết để chẩn đoán bệnh cho người bệnh.

4. KẾT LUẬN

Mặc dù bệnh lao phổi và ung thư phổi hiếm gặp đồng mắc và việc chẩn đoán đồng thời có nhiều thách thức, các triệu chứng lâm sàng và

chẩn đoán hình ảnh có thể bị chồng lấp; tuy nhiên việc đánh giá, nhận biết tổn thương và phối hợp các chuyên khoa để đưa ra chẩn đoán phù hợp nhất cho NB là rất cần thiết. Quy trình chẩn đoán tác động đến việc lựa chọn phương án điều trị và tiên lượng cho NB. Cả hai phương pháp điều trị ung thư và lao đều có thể được thực hiện một cách an toàn và hiệu quả ở những NB ung thư phổi có lao phổi hoạt động.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ayman Rihawi, Glen Huang Ahmad, Al-Hajj Zueb, Bootwala (2016), "A case of tuberculosis and adenocarcinoma coexisting in the same lung lobe", *International of Mycobacterial* 5 (2016), pp. 80 - 82.
2. Chang-Mo Oh, Yun-Ho Roh, et al (2020), "Pulmonary Tuberculosis is Associated with Elevated Risk of Lung cancer in Korea: The Nationwide Cohort Study", *Journal of Cancer*. 11(7), pp. 1899-1906.
3. Chung-Shu Lee, Chin-Chung Shu, et al (2021), "Tuberculosis treatment incompleteness in patients with lung cancer: occurrence and predictors", *Int J Infect Dis*. 113, pp. 200-206.
4. Hadifar S, Mostafaei S, Behrouzi A, Fateh A, Riahi P, Siadat SD, Vaziri (2021), "Strain-specific behavior of Mycobacterium tuberculosis in A549 lung cancer cell line", *BMC Bioinformatics*. 22(1), p. 154.
5. Huong T. T. Tran, MD, PhD; Sang Nguyen, MD; Kiem K. Nguyen, MD, PhD; et al (2021), "Lung Cancer in Vietnam", *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 16 pp. 1443-1448.
6. James Chung-Man Ho, Chi-Chiu Leung (2018), "Management of co-existent tuberculosis and lung cancer", *Lung Cancer*. 122, pp. 83 - 87.
7. Kunlong Xiong, Wenwen Sun, et al (2021), "Advances in molecular mechanisms of interaction between Mycobacterium tuberculosis and lung cancer: a narrative review", *Transl Lung Cancer Res*. 10 (10), pp. 4012-4026.
8. Kyongmin Sarah Beck DHH, Kyo Young Lee, Seung Joon Kim (2019), "Role of CT-guided transthoracic biopsy in the diagnosis of mycobacterial infection", *J Investig Med*. 67, pp. 850-855
9. M.S. Shiels, D. Albanes, J. Virtamo, et al (2011), "Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alphas-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study", *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 20 (2011) pp. 672-678.
10. Mei Chai, Qingming Shi (2020), "The effect of anti-cancer and anti-tuberculosis treatments in lung cancer patients with active tuberculosis: a retrospective analysis", *BMC Cancer*. 20(1), p. 1121.
11. Mukhopadhyay SWB, Myers JL, et al (2013), "Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause. Clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules", *Chest* 2013. 144, pp. 813-824.
12. S. Cienas, V. Vencevicius. (2007), "Lung cancer in patients with tuberculosis", *World J. Surg. Oncol*. 5 (2007) p. 22.
13. Serdar Evman, Volkan Baysungur, et al (2017), "Management and Surgical Outcomes of Concurrent Tuberculosis and Lung Cancer", *Thorac Cardiovasc Surg*. 65(7), pp. 542-545.
14. Soo Young Hwang, Jong Yeob Kim, et al (2022), "Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis", *J Clin Med*. 11(3), p. 765.

15. WHO (2020), "Global tuberculosis report 2020", *World Health Organization, Geneva*, .
16. Xiong K, Sun W, He Y, Fan L (2021), "Advances in molecular mechanisms of interaction between Mycobacterium tuberculosis and lung cancer: a narrative review", *Transl Lung Cancer Res.* 10(10), pp. 4012-4026.
17. Y. Varol, U. Varol, M. Unlu, I. Kayaalp, A. Ayranci, M. S. Dereli, S. Z. Guclu (2014), "Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis", *INT J TUBERC LUNG DIS.* 18(9), pp. 1121-1125.

Abstract

THE COEXISTENCE OF LUNG ADENOCARCINOMA AND ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS: CASE REPORT

Lung cancer is a major cause of cancer-related death worldwide. Tuberculosis is also one of the leading causes of death among infectious diseases, especially in developing countries. Many studies suggest that a history of tuberculosis may be associated with an increased risk of lung cancer; Tuberculosis detection during lung cancer treatment is also quite common recently. In order to avoid missing diagnosis for the patient, it is necessary to combine the specialties of imaging, pathology and microbiology to diagnose the patient effectively, bringing benefits to the patient during the treatment process.

The case we report is a patient with both lung cancer and active tuberculosis. At the beginning, the diagnosis of lung cancer was missed, fortunately for the patient, during the management of TB treatment in the attack phase, lung cancer was diagnosed. The patient received a combination of therapies to treat both TB and lung cancer sequentially and completed the TB regimen, but later died from obstructive hemoptysis while on the cancer chemotherapy regimen.

Keywords: *pulmonary tuberculosis and lung cancer, histopathology of pulmonary tuberculosis, lung adenocarcinoma*

NHÂN TRƯỜNG HỢP THÔNG ĐỘNG TÍNH MẠCH PHỔI TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI VAI TRÒ CHẨN ĐOÁN VÀ CAN THIỆP NỘI MẠCH SỚM

Nguyễn Thanh Thủy^{1,2}

Trịnh Hà Châu³

Trần Văn Lương³

Phan Thu Phương^{1,2}

¹ Trung tâm Hộ hấp, Bệnh viện Bạch Mai

² Bộ môn Nội, trường Đại học Y Hà Nội

³ Trung tâm điện quang, Bệnh viện

Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Thanh Thủy

rung tâm Hộ hấp, Bệnh viện Bạch Mai

Email: thuynt@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 10/10/2022

ngày đồng ý đăng: 17/10/2022

TÓM TẮT

Thông động tĩnh mạch phổi là sự nối thông bất thường giữa động mạch và tĩnh mạch phổi với biểu hiện lâm sàng đa dạng và nguy cơ biến chứng cao. Ca lâm sàng báo cáo là bệnh nhân nam, 71 tuổi, được chẩn đoán xác định thông động tĩnh mạch phổi vị trí nhánh S9 thùy dưới phải bằng chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực có tiêm thuốc cản quang. Bệnh nhân đã được điều trị can thiệp nút mạch bằng dù bít tắc mạch (plug). Tại thời điểm ngay sau can thiệp, bệnh nhân hết khó thở, hết tím, SpO2 từ 82% lên 97%. Khám lại sau 1 tháng, lâm sàng bệnh nhân cải thiện, ổn định và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực kiểm tra thấy dù bít tắc mạch ở đúng vị trí và gây tắc hoàn toàn luồng thông. Thông động tĩnh mạch phổi có đường kính mạch nuôi trên 3mm được điều trị bằng can thiệp nội mạch nút mạch bằng dù bít tắc mạch hoặc bằng coil giúp cải thiện triệu chứng, giảm biến chứng và giảm nguy cơ tai biến so với phẫu thuật.

Từ khoá: thông động tĩnh mạch phổi, can thiệp nội mạch, nút mạch.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thông động tĩnh mạch phổi là một bệnh lý hiếm gặp do sự nối thông bất thường giữa động mạch và tĩnh mạch phổi với biểu hiện lâm sàng đa dạng từ không triệu chứng đến nhiều triệu chứng như tím, khó thở, giảm khả năng gắng sức và các biến chứng như ho máu, đa hồng cầu, đột quỵ, nhiễm trùng tại các cơ quan như não, gan, lách,... [1]. Sự nối thông bất thường giữa động mạch và tĩnh mạch phổi tạo ra luồng shunt phải – trái trực tiếp, không qua hệ thống mao mạch phổi, không có quá trình trao đổi khuếch tán tại màng phế nang mao mạch dẫn đến giảm oxy hóa máu. Nguyên nhân thường gặp nhất trong bệnh cảnh của hội chứng giãn mao mạch xuất

huyết di truyền bẩm sinh hay còn gọi là hội chứng Osler-Weber-Rendu chiếm khoảng 70%, ngoài ra, khoảng 20% các trường hợp gặp sau chấn thương, sau phẫu thuật tạo hình mạch máu, ung thư di căn, hội chứng gan phổi trong xơ gan, nhiễm trùng, bệnh amyloidosis,... Còn lại các trường hợp không xác định do bẩm sinh hay mắc phải được phân loại là vô căn [2,3].

Thông động tĩnh mạch phổi có thể được phát hiện trên phim X- quang ngực, tuy nhiên, chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực có tiêm thuốc cản quang hoặc chụp động mạch phổi số hóa xóa nền giúp chẩn đoán xác định, đánh giá được số ổ thông, kích thước, tính chất và định hướng điều trị. Các phương pháp điều trị thông

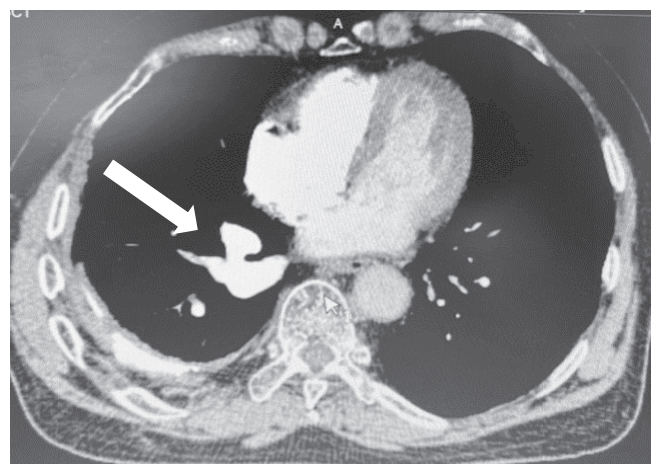
động tĩnh mạch phổi hiện nay bao gồm điều trị bằng can thiệp nội mạch nút mạch với coil, dù bít tắc mạch hoặc phẫu thuật. Nhân một trường hợp bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị thông động tĩnh mạch phổi tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi báo cáo với mục tiêu mô tả ca lâm sàng và nhận định vai trò của chẩn đoán phát hiện sớm và can thiệp nội mạch trong điều trị thông động tĩnh mạch phổi.

2. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 71 tuổi, vào viện vì khó thở. Tiền sử bệnh nhân có chấn thương vùng ngực phải vào năm 1975, hút thuốc lá 20 bao – năm và đã bỏ hơn 20 năm, dị ứng kháng sinh nhóm cephalosporin. Bệnh nhân có biểu hiện khó thở từ năm 2019, lúc đầu thường xảy ra khi lao động nặng, sau đó khó thở ngày càng tăng dần lên khiến bệnh nhân đi khám bệnh. Bệnh nhân đã được chẩn đoán là đa hồng cầu, viêm phổi và trong 1,5 năm bệnh nhân có nhiều lần phải nhập viện vì khó thở và được trích máu điều trị đa hồng cầu với tổng số 6 lần. Trong hồ sơ của một lần đi khám thấy kết quả huyết túy đồ chưa phát hiện bất thường, đo chức năng hô hấp không có rối loạn thông khí, chụp X-quang phổi theo dõi đám mờ thùy dưới phổi phải. Đợt bệnh này, cách vào viện 10 ngày, bệnh nhân khó

thở nhiều, tức ngực hai bên kèm ho khạc đờm trắng đục, sốt nhẹ. Bệnh nhân nhập bệnh viện tuyến tỉnh và được chẩn đoán là suy hô hấp, viêm phổi, đa hồng cầu. Bệnh nhân có chỉ định sử dụng kháng sinh nhưng khi làm test lấy da với nhóm amikacin và levofloxacin có kết quả dương tính. Vì vậy, bệnh nhân được chuyển đến bệnh viện Bạch Mai và nhập viện ngày 13/6/2022 tại Trung tâm Hô hấp. Khám lúc nhập viện, bệnh nhân tỉnh, không sốt, mạch 78 lần/phút, huyết áp 120/80mmHg, khó thở nhiều, tím môi, tím đầu chi, co kéo cơ hô hấp vừa, SpO₂ 92% khi thở oxy mask 10 lít/phút, ngón tay dùi trống, phổi ran nổ hai đáy. Trên phim chụp X quang lồng ngực có một đám mờ thùy dưới phổi phải. Kết quả xét nghiệm công thức máu ngày 13/6/2022 thấy số lượng hồng cầu là 3,5 T/l, Hb là 147 g/l, hematocrit là 0,429, khí máu động mạch là pH 7,39; pCO₂ 34,8; pO₂ 53,8mmHg và SatO₂ 86,9% khi thở khí trời. Kết quả điện tim và siêu âm tim chưa phát hiện bất thường nào đặc biệt, tăng áp lực động mạch phổi nhẹ là 34 mmHg.

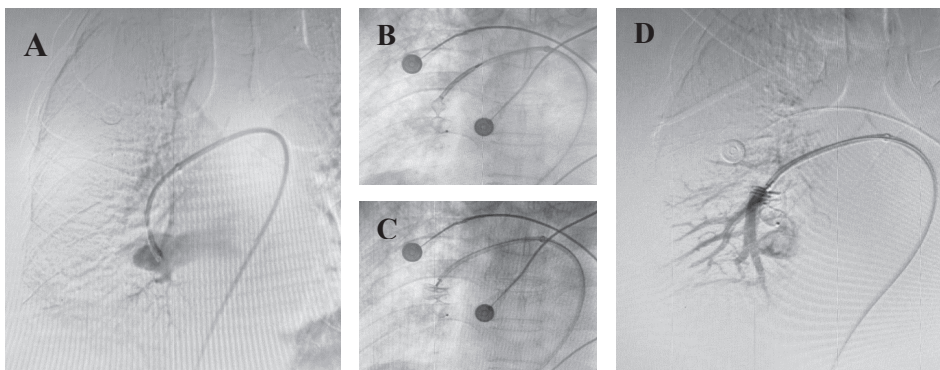
Chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực chẩn đoán xác định thông động tĩnh mạch phổi vị trí nhánh S9 thùy dưới phải gây giãn tĩnh mạch phổi phải đường kính 15mm, ngấm thuốc sớm thì động mạch.



Hình 1. Hình ảnh ổ thông động tĩnh mạch phổi trên phim chụp cắt lớp vi tính (mũi tên trắng)

Sau khi nghiên cứu kỹ hình dạng và tính chất ổ thông động tĩnh mạch trên phim cắt lớp vi tính, chúng tôi quyết định điều trị bằng phương pháp chụp động mạch phổi số hoá xoá nền, nút mạch bằng dù bít tắc mạch để chặn động mạch đến. Thủ thuật được tiến hành tại Trung tâm Điện quang của bệnh viện Bạch Mai. Mở đường vào tĩnh mạch đùi phải, đặt long-sheath 9F/55 vào động mạch phổi phải, sau đó đặt NeuronMax 8F tại động mạch phổi phải. Chụp động mạch phổi phải thấy luồng thông

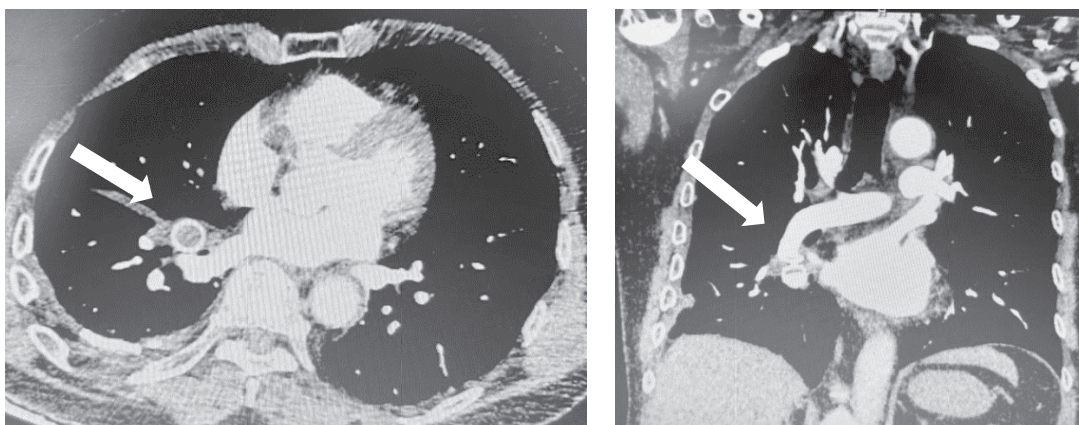
động mạch phổi phải – tĩnh mạch phổi phải. Sau đó tiếp cận ổ thông, thả một dù bít tắc mạch vào vị trí thông và động mạch nuôi. Chụp kiểm tra thấy dù bít tắc mạch nằm đúng vị trí, không di chuyển và động mạch phổi phải nhanh lành lưu thông bình thường, không tắc, không thoát thuốc cản quang ra ngoài lòng mạch. Ngay sau khi đặt được dù bít tắc mạch, bệnh nhân thấy đỡ khó thở, chuyển từ thở oxy mask túi 15 lít/phút sang thở khí trời và SpO2 đạt được 98% với thở khí trời.



Hình 2. Hình ảnh can thiệp nút mạch ổ thông động tĩnh mạch phổi. A. Chụp động mạch phổi phải thấy luồng thông động mạch phổi phải – tĩnh mạch phổi phải, B. C. Thả một dù bít tắc mạch vào vị trí thông và động mạch nuôi, D. Chụp kiểm tra thấy dù bít tắc mạch nằm đúng vị trí, không thoát thuốc cản quang ra ngoài lòng mạch.

Kiểm tra lại sau 1 tuần bằng chụp MSCT động mạch phổi tắc hoàn toàn luồng thông. Lâm sàng bệnh nhân hết khó thở, không còn tím, xét

thử nghiệm khí máu sau can thiệp khi thở khí trời là pH 7,43; pCO2 36 mmHg, pO2 100mmHg và SaO2 98%. Bệnh nhân ổn định ra viện.



Hình 3. Hình ảnh tắc hoàn toàn ổ thông động tĩnh mạch, dù bít tắc mạch ở đúng vị trí trên phim chụp kiểm tra MSCT động mạch phổi (mũi tên trắng)

Khám lại sau 01 tháng và 03 tháng, bệnh nhân hết khó thở, SpO₂ 98% thở khí trời, không đau ngực và chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực thấy dù bít tắc mạch vẫn ở đúng vị trí và luồng thông tắc hoàn toàn.

3. BÀN LUẬN

3.1. Chẩn đoán sớm thông động tĩnh mạch phổi

Thông động tĩnh mạch phổi có tỷ lệ mắc dao động từ 1:1315 đến 1:5555 và trên 70% liên quan đến hội chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền bẩm sinh. Tỷ lệ mắc ở nữ giới cao hơn 1,5 -1,8 lần so với nam giới [1]. Các trường hợp thông động tĩnh mạch phổi nằm trong hội chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền bẩm sinh có xu hướng tuổi thọ ngắn hơn so với các trường hợp không mắc hội chứng này. Việc phát hiện và điều trị sớm các dị dạng động tĩnh mạch sẽ làm tăng tuổi thọ ở bệnh nhân [4].

Thông động tĩnh mạch phổi thường không có triệu chứng hoặc biểu hiện lâm sàng đa dạng, vì vậy dễ bỏ sót và không được điều trị, từ đó dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng. Hậu quả sinh lý tương quan với kích thước của ổ thông động tĩnh mạch phổi và mức độ shunt từ phải sang trái. Các biểu hiện lâm sàng có thể gặp bao gồm tím, khó thở, đa hồng cầu, ho ra máu, rối loạn nhịp tim, đau nửa đầu, áp xe não, đột quy,... Giảm oxy hóa máu do luồng shunt từ phải sang trái có thể ở mức nặng nhưng nhóm bệnh nhân này lại thường không triệu chứng [5], chỉ khoảng 14,6% có biểu hiện khó thở khi gắng sức [6]. Đáng chú ý trong nghiên cứu của Santhirapala và cộng sự năm 2014 có 86 trên 98 (87,8%) bệnh nhân báo cáo không cải thiện khó thở hoặc khả năng gắng sức sau khi điều trị gây tắc ổ thông động tĩnh mạch, nguyên nhân do đồng mắc bệnh khác như tắc nghẽn đường dẫn khí và/hoặc tăng áp lực động mạch phổi [5]. Đau ngực được mô tả ở 10% bệnh nhân. Ho ra

máu hoặc tràn máu màng phổi do thông động tĩnh mạch phổi vỡ hiếm xảy ra, tuy nhiên khi xảy ra có thể gây tử vong. Các biến chứng thần kinh liên quan đến thông động tĩnh mạch phổi thường xảy ra nhưng ít được xác nhận. Trong nghiên cứu Shovlin và cộng sự năm 2008 với 219 bệnh nhân thông động tĩnh mạch phổi cho thấy tỷ lệ đột quy não là 11,3% và tỷ lệ áp xe não là 9,05%. Đồng thời, các tác giả báo cáo đột quy não hoặc áp xe não với tỷ lệ xảy ra ở những bệnh nhân chưa phát hiện thông động tĩnh mạch phổi trước đây và thời gian từ biến cố đến khi có chẩn đoán thông động tĩnh mạch phổi trung bình là 2 năm [6]. Bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện khó thở, tím, ngón tay dùi trống, đa hồng cầu. Qua bệnh nhân này có thể thấy trước những bệnh nhân có tình trạng khó thở, tím, giảm oxy hóa máu nhiều hoặc những trường hợp đa hồng cầu không phải do căn nguyên huyết học thì cần nghĩ đến nguyên nhân dị dạng thông động tĩnh mạch phổi trong các nguyên nhân gây suy hô hấp mạn tính.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như chụp X-quang ngực, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có tiêm thuốc cản quang hoặc chụp động mạch phổi số hóa xóa nền giúp xác định vị trí, số lượng, kích thước, tính chất và định hướng điều trị phù hợp với thông động tĩnh mạch phổi. Hầu hết các trường hợp thông động tĩnh mạch phổi là đơn độc và có thể gặp ở bất cứ vị trí nào của phổi, nhưng phổ biến nhất là thùy dưới phổi như trường hợp ca lâm sàng của chúng tôi báo cáo. Kích thước của ổ thông tăng lên theo thời gian và các yếu tố thuận lợi thúc đẩy như dậy thì, mang thai, tăng áp lực động mạch phổi. 80% thông động tĩnh mạch phổi là dạng tổn thương "đơn giản" gồm một hoặc nhiều động mạch nuôi dưỡng mà phần lớn chúng xuất phát từ một động mạch phân thùy phổi, trong khi chỉ có 20% thông động tĩnh mạch phổi "phức tạp" gồm nhiều động mạch nuôi dưỡng bắt nguồn

từ một số động mạch phân thùy phổi. Trường hợp thông động mạch phổi lan toả gồm hàng trăm ổ thông mà mỗi ổ thông động tĩnh mạch có thể là đơn giản hay phức tạp [3]. Các trường hợp nhiều ổ thông động tĩnh mạch phổi gặp chủ yếu ở những bệnh nhân mắc hội chứng giãn mao mạch xuất huyết. Chụp X-quang phổi có thể phát hiện hình ảnh thông động tĩnh mạch phổi là khối mờ đục hình tròn hoặc thuôn dài, hoặc đôi khi dạng thùy, kéo dài 1 đến 5 cm, trên đó có thể xuất hiện một hoặc một vài mạch máu bị giãn, tuy nhiên 10 – 40% trường hợp thông động tĩnh mạch phổi tùy theo các nghiên cứu báo cáo có hình ảnh X-quang phổi bình thường [7]. Chụp cắt lớp vi tính đa dãy có tiêm thuốc cản quang lồng ngực là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định thông động tĩnh mạch phổi, cho phép đánh giá cấu trúc mạch máu và các dị dạng với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 83% và 78% [8].

Các phương pháp đánh giá shunt từ phải sang trái bao gồm khí máu động mạch, siêu âm tim cản âm. Thông động tĩnh mạch phổi gây ra luồng shunt từ động mạch phổi trực tiếp sang tĩnh mạch phổi (phải sang trái) mà không trải qua thông khí phế nang dẫn đến giảm oxy hóa máu. Mức độ giảm oxy hóa máu được đo bằng chỉ số PaO₂ và/ hoặc SaO₂ khi thở khí trời, đồng thời shunt được xác định thông qua tương quan nghịch biến giữa PaO₂ và/hoặc SaO₂ với tỷ lệ cung lượng tim chảy qua shunt. Siêu âm tim cản âm được chỉ định phổ biến trong đánh giá thông động tĩnh mạch phổi với độ nhạy lên đến 97% và giá trị dự đoán âm tính là 99% [9]. Phương pháp này kết hợp siêu âm với tiêm chất cản âm vào tĩnh mạch, các chất này sẽ theo đường máu tĩnh mạch trở về tâm nhĩ phải, rồi xuống tâm thất phải, sau đó được bơm lên phổi từ đó gây cản âm các cấu trúc này thấy rõ các cấu trúc bình thường và bất thường. Các chất cản âm này được thải chủ yếu qua phổi nên có thể sử dụng cho những bệnh nhân suy gan và suy thận. Siêu

âm tim cản âm có thể thấy ổ thông động tĩnh mạch phổi dưới giới hạn phát hiện của chụp cắt lớp vi tính lồng ngực [10].

Các thăm dò cần làm để chẩn đoán hội chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền hay hội chứng Osler-Weber-Rendu là bệnh cảnh chính gây thông động tĩnh mạch phổi bao gồm chụp cộng hưởng từ não-mạch não có tiêm thuốc đối quang từ, chụp cắt lớp vi tính đa dãy ổ bụng có tiêm thuốc cản quang, khám nội soi tai mũi họng, khám răng hàm mặt, nội soi đường tiêu hóa,... Chẩn đoán xác định hội chứng Osler-Weber-Rendu khi có từ hai tiêu chuẩn trở lên trong số các tiêu chuẩn gồm chảy máu cam, chứng giãn mao mạch ở môi, lưỡi, ngón tay, tổn thương nội tạng (thông động tĩnh mạch ở phổi, gan, não, cột sống và giãn mao mạch đường tiêu hóa) và có tính chất gia đình. Bệnh nhân của chúng tôi sau khi phát hiện có thông động tĩnh mạch phổi được khai thác thêm tiền sử gia đình không có ai mắc hội chứng Osler-Weber-Rendu, bệnh nhân không có chảy máu cam, khám nội soi tai mũi họng bình thường, khám khoang miệng không thấy có giãn mao mạch dưới lưỡi, không có giãn mao mạch trên da. Tại thời điểm nằm viện, với các thăm dò có được, bệnh nhân của chúng tôi chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng Osler-Weber-Rendu.

3.2. Điều trị thông động tĩnh mạch phổi và vai trò của can thiệp nội mạch sớm

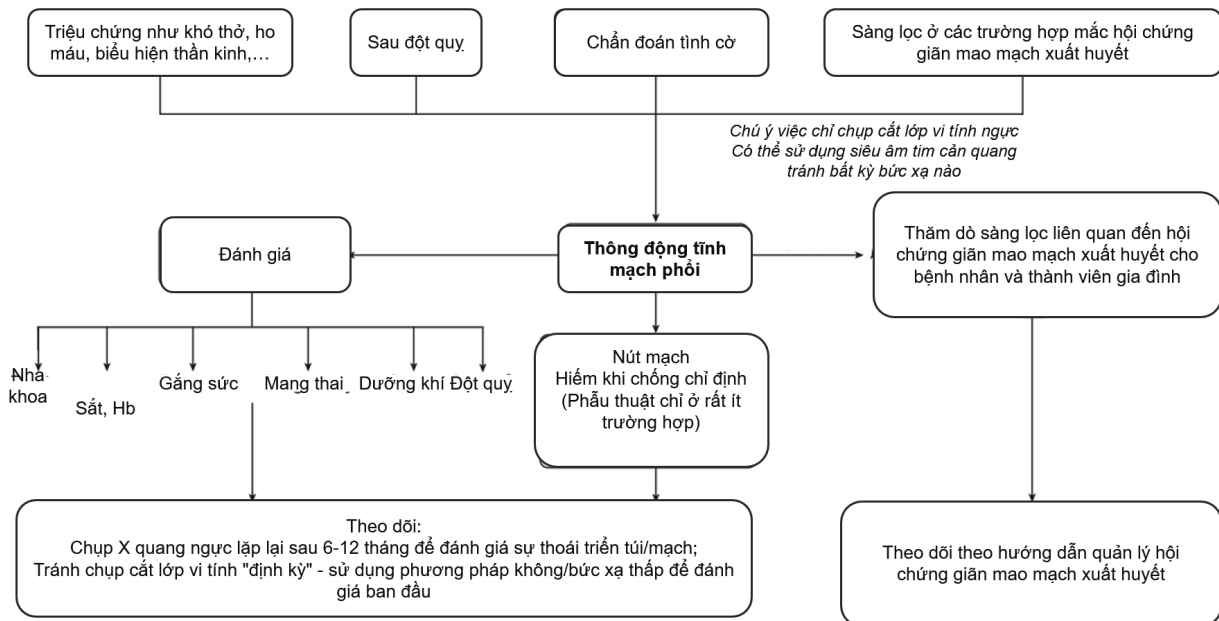
Các phương pháp điều trị thông động tĩnh mạch phổi bao gồm nút mạch, phẫu thuật, liệu pháp nội tiết tố. Phẫu thuật cắt thùy phổi ngày càng thu hẹp chỉ định do bệnh nhân phải trải qua gây mê toàn thân, đối mặt với nguy cơ tai biến trong phẫu thuật. Ghép phổi chỉ được xem xét ở trường hợp nhiều ổ thông động tĩnh mạch lan toả. Trong khi đó, phương pháp nút tắc ổ thông động tĩnh mạch phổi bằng dù bít tắc mạch (plug, amplatzer) hoặc bằng coil được khuyến cáo là điều trị ưu tiên trong các trường

hợp thông động tĩnh mạch phổi, ngay cả các trường hợp không có triệu chứng. Trong đó, nút tắc bằng dù bít tắc mạch có ưu điểm hơn bằng coil vì có thể làm tắc các động mạch nuôi có đường kính lớn với thời gian thực hiện thủ thuật và thời gian tiếp xúc bức xạ ngắn, gây tắc dễ hơn ở cổ túi phình và trên đoạn mạch ngắn, do đó giảm nguy cơ tắc mạch nuôi dưỡng phổi bình thường. Chính vì vậy, hiện nay, chỉ định phẫu thuật chỉ dành cho những trường hợp phức tạp hoặc các trường hợp nút mạch không thành công.

Sau khi được chẩn đoán nên tiến hành điều trị can thiệp sớm để giảm biến chứng của bệnh. Khuyến cáo nút mạch khi động mạch nuôi có đường kính lớn hơn từ 3 mm, tuy nhiên, các nghiên cứu cũng chỉ ra biến chứng có thể xảy ra ngay cả khi đường kính của động mạch nuôi nhỏ hơn 3 mm, vì vậy trong một số trường hợp chỉ định nút mạch vẫn được đặt ra. Nghiên cứu của William Salibe-Filho và cộng sự năm 2018 trên 33 bệnh nhân có thông động tĩnh mạch phổi, trong đó 27 trường hợp trong bệnh cảnh hội chứng giãn mao mạch xuất huyết và 6 trường hợp vô căn. Ở cả hai nhóm tuổi phát hiện trung bình là 48 – 49 tuổi và hơn 80% là nữ giới với lâm sàng thường gặp nhất là có chảy máu cam và SpO₂ < 90%. Chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi hầu hết các dị dạng thông động tĩnh mạch phổi đều ở phân bố ở phần thấp của phổi. Với nhóm bệnh nhân mắc hội chứng giãn mao mạch xuất huyết có 101 ổ thông động tĩnh mạch phổi gồm 13,8% ở thùy trên phải, 14,8% ở thùy giữa, 34,6% ở thùy dưới phải, 4,9% ở thùy trên trái, 32,5% ở thùy dưới trái. Với nhóm bệnh nhân vô căn có 7 ổ thông động tĩnh mạch phổi gồm 14,2% ở thùy trên trái, 42,9% ở thùy dưới phải, 42,9% ở thùy dưới trái. Tại thời điểm công bố, tác giả đã tiến hành nút mạch trên 23 bệnh nhân với ổ thông động tĩnh mạch phổi có đường kính động mạch nuôi ≤ 20 mm, 9 bệnh nhân đang chờ nút mạch, chỉ 1 bệnh nhân có

thông động tĩnh mạch phức tạp được nút mạch thất bại chuyển phẫu thuật cắt thùy phổi [11]. Tác giả Poul Erik báo cáo bệnh nhân nữ 40 tuổi mắc hội chứng giãn mao mạch xuất huyết có thông động tĩnh mạch phổi gồm 1 ổ đơn giản lớn và hai ổ nhỏ. Ổ thông động tĩnh mạch lớn ở thùy giữa bên phải đã được nút mạch, trong khi hai ổ nhỏ dưới 3mm không có can thiệp gì. Theo dõi sau 03 tháng, bệnh nhân thấy khả năng gắng sức tốt hơn, PaO₂ đã tăng lên 97,5 mmHg, SpO₂ 98%. Theo dõi trong 8 năm, bệnh nhân không có thông tĩnh mạch ở não nhưng có những cơn đau đầu. Ổ thông động tĩnh mạch lớn thu lại dạng vết mờ nhỏ và không có luồng thông qua đó. Hai ổ thông nhỏ còn lại phát triển từ 1,6 mm lên 2,7 mm ở thùy dưới bên phải và từ 1,5 mm đến 2,0 mm ở thùy trên bên trái. Hai ổ thông này cũng được tiến hành nút mạch [12].

Tai biến liên quan đến nút mạch ổ thông động tĩnh mạch thấp khi được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm và theo dõi bệnh nhân lâu dài. Đau ngực kiểu màng phổi, viêm màng phổi xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân [13]. Các biến chứng hiếm hơn (tỷ lệ khoảng 1%) là trôi coil hoặc dù, huyết khối, tắc mạch hơi, rối loạn nhịp tim, tràn khí màng phổi, tái thông mạch [13]. Sau điều trị, bệnh nhân cần được theo dõi khám lâm sàng và chụp X-quang ngực tại các thời điểm 3 tháng và 6 tháng. SpO₂ tăng ngay sau khi can thiệp nhưng kích thước ổ thông động tĩnh mạch sẽ giảm kích thước dần trong vòng 6 tháng. Theo dõi lâu dài sau can thiệp nút mạch cần nhắc chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực lúc 6 đến 12 tháng, sau đó 3 năm chụp một lần. Để giảm nguy cơ tiếp xúc với tia X có thể chụp cộng hưởng từ thay thế, đo SpO₂ kết hợp chụp X-quang ngực và chỉ chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực khi xuất hiện triệu chứng mới hoặc triệu chứng tồi đi hoặc SpO₂ giảm đi hoặc ổ thông động tĩnh mạch không thấy giảm kích thước.



Hình 4. Lưu đồ quản lý thông động tĩnh mạch phổi được đề xuất [14]

IV. KẾT LUẬN

Chụp cắt lớp vi tính đa dãy lồng ngực có tiêm thuốc cản quang hoặc chụp động mạch phổi số hóa xóa nền nên được chỉ định ở những bệnh nhân có biểu hiện khó thở, tím, đa hồng cầu chưa giải thích được để tránh bỏ sót chẩn đoán thông động tĩnh mạch phổi. Việc chẩn đoán sớm và can thiệp nội mạch điều trị thông động tĩnh mạch phổi bằng dù bít tắc mạch hoặc bằng coil không những giúp cải thiện triệu chứng, giảm biến chứng mà còn tiết kiệm chi phí điều trị và giảm nguy cơ tai biến so với phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shovlin, C.L.; Condliffe, R.; Donaldson, J.W.; Kiely, D.G.; Wort, S.J. British Thoracic Society clinical statement on pulmonary arteriovenous malformations. *Thorax* 2017, 72, 1154–1163.
2. Saboo, S.S.; Chamarthy, M.; Bhalla, S.; Park, H.; Sutphin, P.; Kay, F.; Battaile, J.; Kalva, S.P. Pulmonary arteriovenous malformations: Diagnosis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018, 8, 325.
3. Contegiacomo, A.; del Ciello, A.; Rella, R.; Attempati, N.; Coppolino, D.; Larici, A.R.; Di Stasi, C.; Marano, G.; Manfredi, R. Pulmonary arteriovenous malformations: What the interventional radiologist needs to know. *Radiol. Med.* 2019, 124, 973–988.
4. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 2006;99:327-334. doi: 10.1093/qjmed/hcl037
5. Santhirapala V, Williams LC, Tighe HC, Jackson JE, Shovlin CL. Arterial oxygen content is precisely maintained by graded erythrocytotic responses in settings of high/normal serum iron levels, and predicts exercise capacity: an observational study of hypoxaemic patients with pulmonary arteriovenous malformations. *PLoS ONE* 2014;9: e90777.
6. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, Kulinskaya E. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008;63:259–266.

7. Shovlin CL, Wilmschurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. *Eur Respir Monogr* 2011;54:218–245.
8. Meek M.E., Meek J.C., và Beheshti M.V. Management of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Semin Interv Radiol*, 2011, 28(1), 24–31.
9. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2010;35:1279-85
10. Van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Mager JJ. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest* 2010;138: 833–839.
11. William Salibe-Filho, Bruna Mamprim Piloto, Ellen Pierre de Oliveira, Marcela Araújo Castro, Breno Boueri Affonso, Joaquim Maurício da Motta-Leal-Filho, Edgar Bortolini, Mário Terra-Filho. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnostic and treatment characteristics. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20180137.
12. Poul Erik Andersen and Anette D Kjeldsen. Embolization of pulmonary AVMs of feeding arteries less than 3 mm: reports of two cases and an 8-year follow-up without embolization. *Radiologica Short Reports* 2012.
13. Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, Chyun DA, White RI Jr. New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. *Chest*. 2008;133(3):653-61. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1949>.
14. Shovlin. Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, vol 190, Iss 11, pp 1217–1228.

Abstract

A CASE REPORT OF PULMONARY ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AT BACH MAI HOSPITAL: ROLE OF EARLY DIAGNOSIS AND ENDOVASCULAR TREATMENT

Background: Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) are abnormal direct joining between a pulmonary artery and a pulmonary vein, presenting with diversity of clinical manifestations and high risk of complications. The case report is a 71-year-old male patient who was diagnosed with a pulmonary arteriovenous malformation at the right lower lobe S9 branch by contrast-enhanced computed tomography. The patient was treated with parachute embolization. Immediately after the intervention, the patient no longer has dyspnea, no cyanosis, SpO₂ increased from 82% to 97%. Re-examination after 1 month, the patient improved and stabilized and the appliance being in the right position and completely obstructing the flow in the thoracic computed tomography scan. The endovascular catheter embolization using coils or parachute is indicated for treatment in case of having a feeding artery diameter greater than 3mm. This helps to improve symptoms, reduce complications, and reduce the risk of complications compared with surgery.

Key words: *pulmonary arteriovenous malformations, endovascular treatment, embolization.*

GIÁ TRỊ CỦA FENO TRONG TIÊN ĐOÁN TÌNH TRẠNG ĐỒNG MẮC HEN VÀ MẮN CẢM DỊ NGUYÊN HÔ HẤP TRONG VIÊM MŨI DỊ ỨNG

Nguyễn Thái Bảo
Phạm Kiên Hữu
Phạm Lê Duy

Khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phân suất khí NO thở ra (FeNO) là chỉ dấu của tình trạng viêm đường thở có liên quan đến đáp ứng miễn dịch Th2, sử dụng trong đánh giá tình trạng viêm hô hấp trong bệnh lý hen. Giá trị của FeNO trong chẩn đoán đồng mắc hen và tiên đoán tình trạng mẫn cảm DNKK (DNKK) trong viêm mũi dị ứng (VMDU) chưa được nghiên cứu rộng rãi.

Mục tiêu: Khảo sát giá trị của FeNO trong tiên đoán tình trạng đồng mắc hen và mẫn cảm DNKK trên bệnh nhân VMDU.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả thực hiện trên các bệnh nhân được chẩn đoán VMDU tại phòng khám Tai Mũi Họng – Phòng Khám Bệnh Viện Đại Học Y Dược 1. Tình trạng đồng mắc hen được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của GINA 2020. Tất cả người tham gia nghiên cứu được đo FeNO và thực hiện định lượng IgE huyết thanh đặc hiệu với 20 loại DNKK thường gặp.

Kết quả: Dân số nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân VMDU và 30 bệnh nhân VMDU đồng mắc hen, với độ tuổi trung bình là $37,37 \pm 13$, trong đó nữ chiếm đa số (71,67%). 52/60 đối tượng nghiên cứu (86,67%) có IgE đặc hiệu dương tính với ít nhất 1 loại DNKK được test. Giá trị FeNO trung bình ở nhóm VMDU có đồng mắc hen ($50,09 \pm 31,76$ ppb) cao hơn so với nhóm VMDU không đồng mắc hen ($19,81 \pm 18,59$ ppb, $P < 0,001$). Đường cong ROC của FeNO để dự đoán đồng mắc hen trong VMDU có AUC = 0,853 ($P < 0,001$), với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 86,67% và 80% ($\text{FeNO} \geq 23,7$ ppb). Giá trị FeNO trung bình của nhóm VMDU có mẫn cảm với ít nhất 1 loại DNKK ($37,59 \pm 30,73$ ppb) cao hơn so với nhóm không mẫn cảm ($17,15 \pm 16,36$ ppb, $P = 0,02$). Đường cong ROC của FeNO để dự đoán mẫn cảm DNKK trong VMDU có AUC = 0,755 ($P = 0,001$), với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 61,54% và 87,5% ($\text{FeNO} \geq 21,82$ ppb).

Kết luận: Giá trị FeNO tăng ở bệnh nhân VMDU có đồng mắc hen và/hoặc có mẫn cảm với DNKK. FeNO tăng là yếu tố nguy cơ độc lập của đồng mắc hen trên bệnh nhân VMDU.

Từ khóa: Viêm mũi dị ứng; hen; FeNO; mẫn cảm.

Tác giả chịu trách nhiệm
Nguyễn Thái Bảo

Khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
Email: ntbao.nt.tmh.19@ump.edu.vn,

Ngày nhận bài: 06/09/2022
Ngày phản biện: 07/10/2022
Ngày đồng ý đăng: 13/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiều nghiên cứu trước đây đã cho thấy bệnh nhân viêm mũi dị ứng (VMDU) thường có tình trạng đồng mắc hen, với tần suất được báo cáo dao động từ 50 – 80% [1-3]. VMDU làm cho triệu chứng hen nặng hơn, xuất hiện nhiều đợt cấp hơn, chăm sóc y tế nhiều hơn và khó kiểm soát hen hơn 1,4,5. Vì vậy cần phải tầm soát và chẩn đoán sớm đồng mắc hen trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng.

Theo thuyết “một đường thở, một bệnh lý”, VMDU và hen phế quản đều là biểu hiện của quá trình viêm diễn ra trong một hệ thống đường thở thống nhất. FeNO đã được chứng minh có vai trò trong chẩn đoán hiện tượng viêm của đường thở dưới trong đó có hen 6-8. Ngoài ra các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy FeNO cũng tăng trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng 9. Điều này gợi ý FeNO có thể là một chỉ dấu đáng tin cậy trong việc dự đoán tình trạng đồng mắc hen trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng. Ngoài ra, FeNO cũng phản ánh tình trạng viêm đường hô hấp do đáp ứng miễn dịch qua trung gian Th2. Do đó, giá trị FeNO có thể có mối liên quan đến việc sản xuất IgE đặc hiệu với các DNKK trên bệnh nhân VMDU có hoặc không có đồng mắc hen.

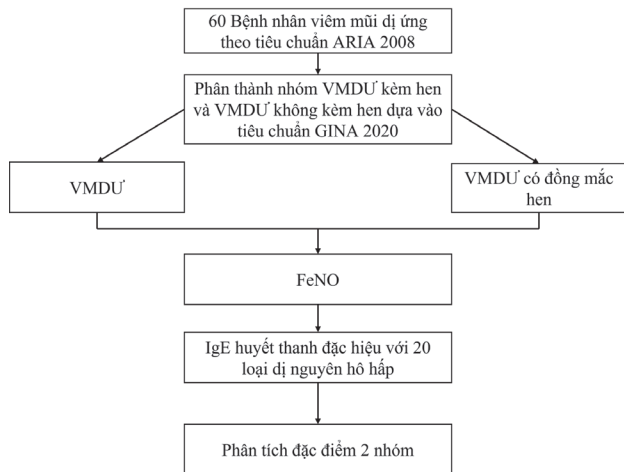
Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm khảo sát giá trị của FeNO trong việc tiên đoán tình trạng đồng mắc hen và mẫn cảm với DNKK (qua trung gian IgE) trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tổng cộng 60 bệnh nhân VMDU đến khám phòng khám ngoại trú Tai Mũi Họng tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và phòng khám Bệnh viện Đại Học Y Dược 1 tham gia nghiên cứu từ tháng 11/2021 đến tháng 7/2022. Sau khi được phỏng vấn, người tham gia nghiên cứu được chia thành 2 nhóm VMDU có đồng mắc hen (n=30) và VMDU không có đồng mắc hen (n=30). Chẩn đoán VMDU dựa vào hướng dẫn chẩn đoán của

ARIA 2008 và chẩn đoán hen dựa vào tiêu chuẩn GINA 2020. Tiêu chuẩn chọn mẫu bao gồm: Bệnh nhân từ đủ 18 tuổi đến 65 tuổi được chẩn đoán viêm mũi dị ứng và đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: bệnh nhân có những triệu chứng gợi ý hen nhưng không đồng ý thực hiện hô hấp ký; người bệnh mắc bệnh lý đường thở dưới khác như viêm phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh phổi mô kẽ, lao đang tiến triển; bệnh nhân đồng mắc các bệnh lý dị ứng khác: viêm da cơ địa, dị ứng thức ăn, tiền căn từng bị phản vệ; đang sử dụng thuốc xịt mũi và xịt họng có thành phần corticoid hoặc thuốc uống có corticoid liên tục trong vòng 4 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.



Sơ đồ 1. Lưu đồ thực hiện nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích được thực hiện sau khi thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh theo chấp thuận số 850/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 21/12/2021. Người bệnh được ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu trước khi được thực hiện nghiên cứu.

Tất cả người tham gia nghiên cứu được đo giá trị FeNO và định lượng IgE huyết thanh đặc hiệu với 20 loại DNKK thường gặp. Mẫn cảm được định nghĩa là có IgE đặc hiệu dương tính với ít nhất một loại DNKK được định lượng.

Đo lường

FeNO: Đo lường FeNO bằng máy Medisoft FeNO.

Định lượng IgE miễn dịch đặc hiệu với 20 loại DNKK bằng phương pháp Immunoblot (phương pháp miễn dịch thấm) với bộ kit INHALATION của công ty EUROIMMUN. Quy trình được thực hiện theo quy trình hướng dẫn của bộ kit. 20 loại DNKK được thử bao gồm: tổ hợp cây 1, cây keo, dầu cọ, nhựa cao su, tổ hợp cỏ 5, tổ hợp mặt nhà 1, con gián, bông, lông mèo, lông chó, tổ hợp lông chim 2, chuột lang, chuột, thỏ, chuột Hamster, tổ hợp nấm 1, tổ hợp nấm 2, nấm *Candida albicans*, nấm *Aureobasidium pullulans*, *Curvularia spicifera*.

Phân tích dữ liệu

Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần

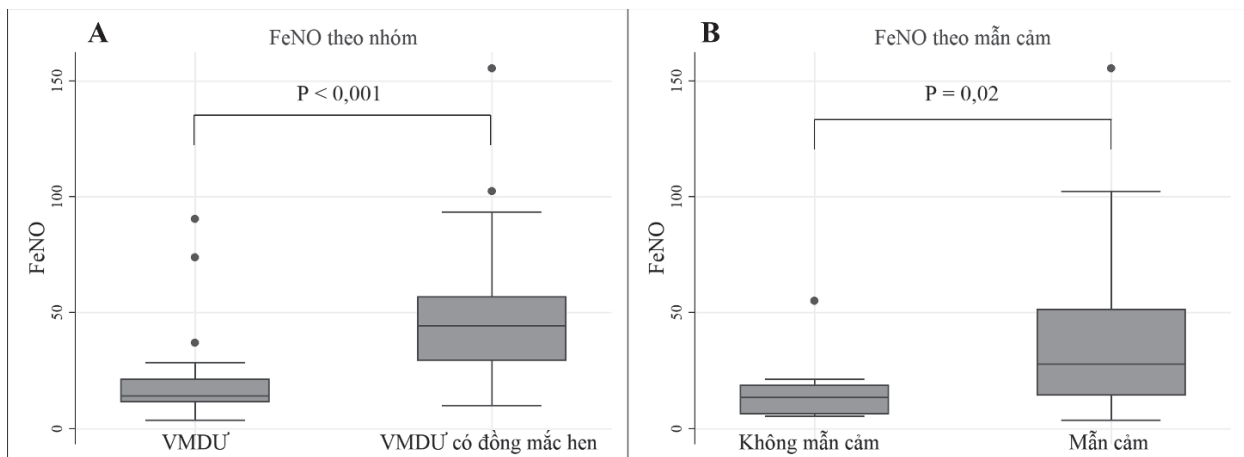
mềm Stata 14. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn. So sánh giữa các nhóm dựa vào phép kiểm Mann-Whitney. Giá trị chẩn đoán của FeNO đối với tình trạng đồng mắc hen và mẫn cảm trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng dựa vào đường cong ROC. $P < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ**Đặc điểm nền**

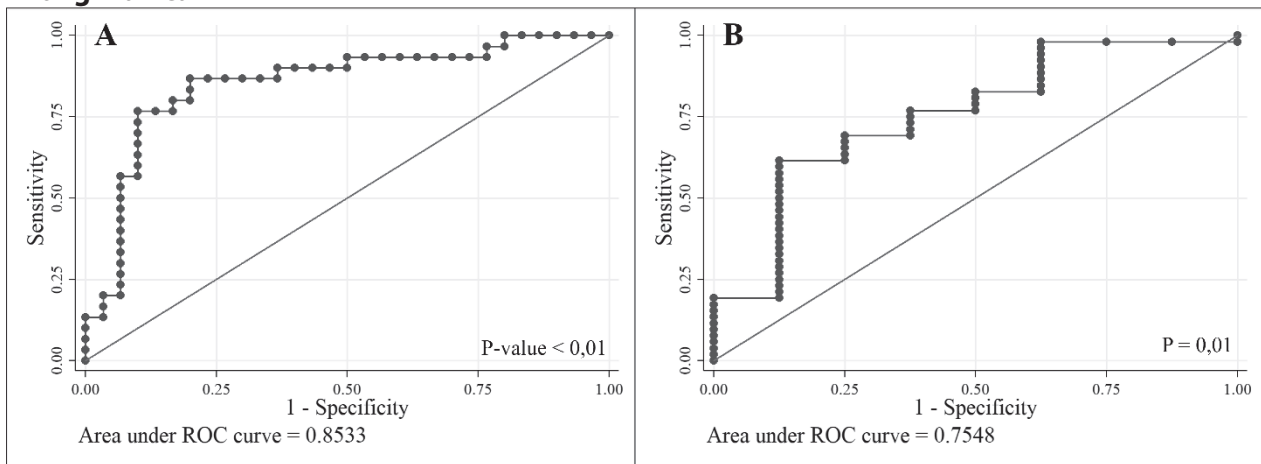
Trong 60 bệnh nhân VMDU, có 30 người đồng mắc hen và 30 người không có đồng mắc hen. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong các đặc điểm về độ tuổi, phân bố giới tính, chiều cao, cân nặng, tình trạng hút thuốc lá giữa 2 nhóm bệnh nhân (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm nền và dân khẩu học

Đặc điểm	Viêm mũi dị ứng (n=30)	Viêm mũi dị ứng có đồng mắc hen (n=30)	P-value
Tuổi (năm)	33,93 \pm 9,88	40,8 \pm 14,9	0,097 ^a
Giới tính (nữ)	23	20	0,39 ^b
Chiều cao (cm)	1,6 \pm 0,07	1,6 \pm 0,07	0,796 ^a
Cân nặng (kg)	33,93 \pm 9,88	40,8 \pm 14,9	0,83 ^a
BMI (kg/cm ²)	22,47 \pm 2,66	22,17 \pm 3,24	0,663 ^a
Hút thuốc lá (không)	27	24	0,581 ^c
FeNO (ppb)	19,81 \pm 18,59	50,09 \pm 31,76	<0,001 ^a
Mẫn cảm	23	29	0,026 ^c
^a Phép kiểm Mann-Whitney ^b Phép kiểm Chi-square ^c Phép kiểm Fisher's exact			



Hình 1. Giá trị FeNO so sánh giữa các nhóm nghiên cứu. (A) Nhóm viêm mũi dị ứng có đồng mắc hen và nhóm viêm mũi dị ứng không đồng mắc hen; (B) Nhóm mãn cảm DNKK so với nhóm không mãn cảm



Hình 2. Đường cong ROC của giá trị FeNO trong dự đoán (A) tình trạng đồng mắc hen (AUC = 0,8533; Khoảng tin cậy 95%: 0,75 – 0,96) và (B) tình trạng mãn cảm với DNKK (AUC = 0,7548; Khoảng tin cậy 95%: 0,59 – 0,95)

Giá trị FeNO giúp tiên đoán tình trạng đồng mắc hen

FeNO trung bình của nhóm VMDU đồng mắc hen là $50,09 \pm 31,76$ ppb, cao hơn khoảng 2,5 lần giá trị FeNO trung bình của nhóm VMDU không đồng mắc hen ($19,81 \pm 18,59$ ppb), với $P < 0,001$ (phép kiểm Mann-Whitney) (Hình 1A). Khi so sánh số lượng bệnh nhân có kết quả FeNO ≥ 25 ppb của 2 nhóm, số bệnh nhân có FeNO tăng trong nhóm VMDU có đồng mắc hen là 25/30 (chiếm 83,33%), nhiều hơn so với nhóm VMDU không đồng mắc hen (6/30 bệnh nhân,

chiếm 20%) tăng FeNO (chiếm 20%), với $P < 0,001$. Chúng tôi ghi nhận giá trị FeNO tăng liên quan đến tăng khả năng đồng mắc hen ở bệnh nhân VMDU trong nghiên cứu của chúng tôi, với OR = 20 (khoảng tin cậy 95% là 5,38 – 74,3, $P < 0,001$).

Khi phân tích đường cong ROC của giá trị FeNO trong tiên lượng đồng mắc hen trên bệnh nhân VMDU, chúng tôi ghi nhận diện tích dưới đường cong AUC = 0,85, khoảng tin cậy 95% là 0,75 – 0,96 ($P < 0,01$). Điểm cắt FeNO $\geq 23,7$ ppb có chỉ số Youden lớn nhất với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 86,67% và 80%, (Hình 2A).

Tình trạng mẫn cảm với DNKK ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng**Bảng 2. Tình trạng mẫn cảm với DNKK ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng**

Dị ứng nguyên	IgE đặc hiệu dương tính (%)
Mạt nhà	66,67
Tổ hợp phần cỏ 5	18,33
Tổ hợp phần cây 1	11,67
Chuột Hamster	10
Nhựa cao su	8,33
Nấm <i>Aureobasidium pullulans</i>	8,33
Bông	6,67
Con gián	5
Lông mèo	5
Dầu cọ	3,33
Lông chó	3,33
Tổ hợp nấm 2	3,33
Tổ hợp nấm 1	1,67
Nấm <i>Curvularia spicifera</i>	1,67
Cây keo	0
Tổ hợp lông chim	0
Chuột lang	0
Chuột	0
Thỏ	0
Nấm <i>Candida albicans</i>	0

Tỉ lệ mẫn cảm (IgE đặc hiệu dương tính với ít nhất 1 loại DNKK) ở nhóm VMDU có đồng mắc hen (96,67%) cao hơn so với nhóm VMDU không có đồng mắc hen (76,67% với $P=0,026 < 0,05$). Trong nhóm bệnh nhân không mẫn cảm, hầu hết người bệnh là nhóm VMDU không kèm đồng mắc hen (chiếm 7/8 trường hợp). Kết quả

nghiên cho thấy tình trạng mẫn cảm với ít nhất 1 loại DNKK liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc hen trên bệnh nhân VMDU với $OR = 8,83$ (KTC 95% là 1,01 – 76,96, $P = 0,049$).

DNKK gây mẫn cảm thường gặp nhất trên bệnh nhân VMDU trong nghiên cứu này là mạt nhà (dương tính trong 40/60 các trường hợp, chiếm 66,67%) sau đó là tổ hợp phần cỏ (18,33%) và tổ hợp phần cây (11,67%).

Giá trị FeNO liên quan đến tình trạng mẫn cảm với DNKK

Trong 60 bệnh nhân VMDU, chúng tôi ghi nhận được 8 trường hợp không mẫn cảm và 52 trường hợp mẫn cảm với ít nhất 1 loại DNKK được định lượng. Ngoài ra, nhóm VMDU có mẫn cảm với DNKK có giá trị FeNO trung bình ($37,59 \pm 30,73$ ppb) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm VMDU không mẫn cảm với DNKK ($17,15 \pm 16,36$ ppb, $P = 0,02$), (Hình 1B). Khi phân tích đường cong ROC của giá trị FeNO trong tiên đoán tình trạng mẫn cảm với DNKK, chúng tôi ghi nhận diện tích dưới đường cong $AUC = 0,755$, khoảng tin cậy 95% là 0,59 – 0,95 ($P < 0,01$). Điểm cắt FeNO $\geq 21,82$ (ppb) cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 61,54% và 87,5% (Hình 2B).

Tuy nhiên, khi phân tích hồi quy nhị thức đa biến, tình trạng tăng FeNO ($FeNO \geq 25$ ppb) có liên quan đến khả năng đồng mắc hen trên bệnh nhân VMDU ($OR = 16,96$; khoảng tin cậy 95% là 4,47 – 64,31 với $P < 0,001$), trong khi tình trạng mẫn cảm DNKK không có mối liên quan đến khả năng đồng mắc hen ($OR = 1,03$; khoảng tin cậy 95% là 0,31 – 45,07 với $P = 0,302$).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm về nhân khẩu học không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân VMDU có và không có đồng mắc hen. Chúng tôi ghi nhận 86,7% bệnh nhân VMDU trong nghiên cứu có mẫn cảm với ít nhất 1 loại DNKK, trong đó mạt nhà là dị ứng

nguyên gây mẫn cảm phổ biến nhất trong cả 2 nhóm bệnh nhân VMDU. Số liệu này tương đồng với các nghiên cứu trước đây [10-12].

Chúng tôi ghi nhận giá trị FeNO trung bình của nhóm VMDU có đồng mắc hen cao hơn nhóm VMDU không đồng mắc hen; đồng thời FeNO cũng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mẫn cảm với ít nhất 1 DNKK so với nhóm không mẫn cảm. Các kết quả trên cho thấy bệnh nhân VMDU trong nghiên cứu hiện tại có phản ứng viêm ở đường hô hấp theo hướng Th2, liên quan đến viêm đường thở do eosinophil và sự sản xuất kháng thể IgE đặc hiệu với DNKK. Ngoài ra, FeNO có thể là một chỉ dấu giúp tiên đoán tình trạng đồng mắc hen cũng như mẫn cảm trên người bệnh VMDU. Giá trị chẩn đoán của FeNO đối với tình trạng đồng mắc hen là tương đối tốt khi phân tích đường cong ROC. Khi sử dụng điểm cắt FeNO $\geq 23,7$ ppb, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 86,67% và 80%, còn điểm cắt FeNO $\geq 29,24$ ppb có độ nhạy và độ đặc hiệu là 76,67% và 90% với AUC = 0,85. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng đã cho thấy giá trị của FeNO trong tiên đoán hen trên bệnh nhân VMDU 9,13-15. Như vậy, việc đo FeNO có thể là một phương tiện tốt để tiên đoán đồng mắc hen trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng.

Tình trạng mẫn cảm (được xác định khi người bệnh có kết quả IgE đặc hiệu dương tính với ít nhất một loại DNKK) cũng cho thấy có liên quan với giá trị FeNO tăng. Bệnh nhân VMDU nói chung có mẫn cảm với DNKK thì có FeNO tăng, và FeNO là yếu tố độc lập dự đoán có tình trạng mẫn cảm dị nguyên. Với giá trị FeNO $\geq 21,82$ (ppb), độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán tình trạng mẫn cảm trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng lần lượt là 61,54% và 87,5% với diện tích dưới đường cong (AUC) = 0,75.

Như vậy, giá trị FeNO tăng trên bệnh nhân VMDU giúp gợi ý tình trạng đồng mắc hen và có mẫn cảm với DNKK. Khi xác định có FeNO tăng, bệnh nhân VMDU cần được tiến hành tầm soát

hen và xét nghiệm tìm dị nguyên mẫn cảm để giúp điều trị và kiểm soát tình trạng bệnh lý dị ứng đường hô hấp hiệu quả nhất.

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân VMDU có FeNO tăng có khả năng đồng mắc hen và mẫn cảm với DNKK. Việc tầm soát hen và xét nghiệm tìm dị nguyên mẫn cảm trên bệnh nhân VMDU có chỉ số FeNO tăng có thể giúp quản lý bệnh dị ứng hô hấp tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maureen E, Supinda B. Allergic rhinitis: the "Ghost Diagnosis" in patients with asthma. *Asthma Research and Practice*. 2015/09/07 2015;1(1):8. doi:10.1186/s40733-015-0008-0
2. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Feb 2015;152(1 Suppl):S1-43. doi:10.1177/0194599814561600
3. K. SG, H. KH, G. S, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;47(7):856-889. doi:https://doi.org/10.1111/cea.12953
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. Apr 2008;63 Suppl 86:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
5. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. 2012;67(7):582-587. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201168
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels

- (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-615.
7. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory Medicine*. 2014/06/01/2014;108(6):830-841. doi:https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.005
 8. Zhu Z, Xie Y, Guan W, et al. FeNO for detecting lower airway involvement in patients with allergic rhinitis. *Exp Ther Med*. 2016/10/01 2016;12(4):2336-2340. doi:10.3892/etm.2016.3616
 9. Ciprandi G, Gallo F, Ricciardolo FLM, Cirillo I. Fractional exhaled nitric oxide: a potential biomarker in allergic rhinitis? *International archives of allergy and immunology*. 2017;172(2):99-105.
 10. Kryukov AI, Bondareva GP, Nguyen TPTR, Therapy. Features of sensitization and quality of life of patients with allergic rhinitis: A study in North Viet Nam. *Biomedical Research*. 2019;6(11):3485-3491.
 11. Lâm HT, Ekerljung L, Bjerger A, Văn TTN, Lundbäck B, Rönmark E. Sensitization to airborne allergens among adults and its impact on allergic symptoms: a population survey in northern Vietnam. *Clinical and translational allergy*. Feb 10 2014;4(1):6. doi:10.1186/2045-7022-4-6
 12. Phùng Minh T. Khảo sát mối liên quan giữa Viêm mũi dị ứng và Hen phế quản. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học. Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh; 2011.
 13. Muntean IA, Bocsan IC, Vesa S, et al. Could FeNO Predict Asthma in Patients with House Dust Mites Allergic Rhinitis? 2020;56(5):235.
 14. Henriksen A, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer LJE. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. 1999;13(2):301-306.
 15. Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. *Journal of Asthma*. 2010;47(10):1142-1147.

Abstract

THE ROLE OF FENO IN PREDICTING ASTHMA AND SENSITIZATION TO COMMON AEROALLERGENS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Background: FeNO is an indicator for Th2-dependent airway inflammation, which is used in evaluating airway inflammation in asthma patients. The roles of FeNO in diagnosing comorbid asthma and sensitization to common aeroallergens (AA) in allergic rhinitis (AR) is not clearly understood.

Objective: This study aimed to evaluate the role of FeNO in predicting comorbid asthma and sensitization to common AA in patients with allergic rhinitis.

Methods: This is a cross sectional study. Study subjects were patients diagnosed with AR at Ear-Nose-Throat (ENT) department – University Medical Center (UMC) clinic 1. Asthma comorbidity was diagnosed according to GINA 2020 guideline. FeNO levels and serum specific IgE antibodies to 20 common AA were measured.

Results: Sixty AR patients were divided into 2 groups: patients with AR only (Group I, n=30) and AR patients with asthma comorbidity (Group II, n=30). Female were predominant (71.67%),

52/60 patients (86.67%) were positive with at least one AA when measuring serum allergen specific IgE antibodies. Mean FeNO levels in Group II (50.09 ± 31.76 ppb) was higher compared to Group I (19.81 ± 18.59 ppb, $P < 0.001$). The ROC curve of FeNO in predicting asthma comorbidity had an AUC of 0,853 ($P < 0.001$), with sensitivity and specificity was 86.67% and 80%, respectively (FeNO ≥ 23.7 ppb). Mean FeNO levels in AR patients sensitized to at least 1 tested AA (37.59 ± 30.73 ppb) was higher than those in unsensitized patients (17.15 ± 16.36 ppb, $P = 0.02$). The ROC curve of FeNO in predicting sensitization to common AA in AR patients had an AUC of 0.755 ($P = 0.001$), with sensitivity and specificity was 61.54% and 87.5%, respectively (FeNO ≥ 21.82 ppb).

Conclusion: FeNO levels were increased in AR patients with comorbid asthma and/or sensitization to AA. Elevated FeNO level was an independent risk factor of asthma comorbidity in AR patients.

Keyword: *Allergic rhinitis; asthma; FeNO; sensitization.*

NHÂN MỘT CA BỆNH HỘI CHỨNG BOERHAAVE

Phạm Ngọc Hà¹

Nguyễn Thị Giang²

Bùi Như Khoát¹

Đông Minh Hùng³

Nguyễn Thị Thanh Huyền¹

Lê Thị Thu Trang¹

Đoàn Thị Phương Lan¹

Phan Thu Phương^{1,2}

¹ Trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

² Trường Đại học Y Hà Nội

³ Khoa Phẫu thuật lồng ngực - Mạch máu,

Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm

Phạm Ngọc Hà

Trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Email: dr.haphamngoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 15/10/2022

TÓM TẮT

Hội chứng Boerhaave, là tình trạng thủng thực quản tự phát do áp lực trong thực quản tăng đột ngột kết hợp với áp lực âm trong lồng ngực. Bệnh lý thủng thực quản hiếm gặp, với tỷ lệ mắc là 3,1 ca trên 1.000.000 người mỗi năm, trong đó khoảng 15% là các lỗ thủng tự phát. Hội chứng Boerhaave thường xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý về thực quản. Khai thác kỹ bệnh sử, khám lâm sàng đồng thời tiến hành các thăm dò cận lâm sàng góp phần chẩn đoán xác định hội chứng Boerhaave. Mặc dù vậy, nhiều trường hợp vẫn chưa được chẩn đoán kịp thời, việc trì hoãn chẩn đoán sẽ làm tăng tỉ lệ biến chứng cũng như tử vong, dao động từ 16 đến 51%. Bệnh nhân mắc hội chứng Boerhaave cần điều trị nội trú tại đơn vị hồi sức với xử lý ban đầu bằng: nhịn ăn, dinh dưỡng tĩnh mạch, kháng sinh phổ rộng và thuốc ức chế bơm proton tĩnh mạch, dẫn lưu ổ dịch nhiễm khuẩn. Khi có dấu hiệu xấu đi trên lâm sàng trong quá trình theo dõi, bệnh nhân cần được can thiệp ngoại khoa. Chúng tôi xin báo cáo một ca lâm sàng hội chứng Boerhaave đã được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Từ khóa: hội chứng Boerhaave, thủng thực quản, rò màng phổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Boerhaave, là tình trạng thủng thực quản tự phát do áp lực trong thực quản tăng đột ngột kết hợp với áp lực âm trong lồng ngực. Hội chứng lần đầu tiên được mô tả vào năm 1724 bởi Hermann Boerhaave - Giáo sư Y khoa tại Đại học Leiden, ông báo cáo về trường hợp của Nam tước Jan van Wassenaer, một đô đốc lớn của Đội tàu Holland, người sau bữa tiệc liên hoan đã có triệu chứng nôn nhiều, hậu quả là bị đau ngực trái dữ dội và tử vong trong vòng 24 giờ [1]. Bệnh lý thủng thực quản hiếm gặp, với tỷ lệ mắc là 3,1 ca trên 1.000.000 người mỗi năm [2]. Trong số các trường hợp thủng thực quản, khoảng 15% là thủng tự phát [3]. Hội chứng Boerhaave thường

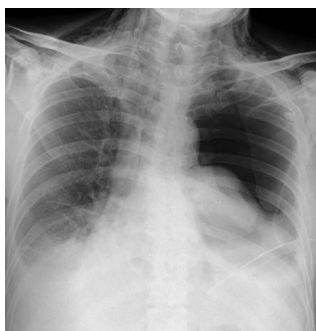
xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý về thực quản. Tuy nhiên, một số ít bệnh nhân mắc hội chứng Boerhaave có bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan tiềm ẩn, viêm thực quản do thuốc, bệnh Barrett hoặc loét nhiễm trùng. Tăng áp lực trong thực quản đột ngột kết hợp với áp lực âm trong lồng ngực, chẳng hạn như liên quan đến căng thẳng hoặc nôn mửa dữ dội, và tỉ lệ ít hơn xảy ra liên quan đến sinh nở, co giật, ho, cười kéo dài hoặc tập thể hình cường độ mạnh, dẫn đến rách thực quản theo chiều dọc [4, 5]. Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, đã có những báo cáo chum ca bệnh về hội chứng Boerhaave, tuy nhiên thực tế nhận biết định hướng chẩn đoán cũng như điều trị thế nào vẫn chưa được rộng khắp, kịp thời và thống nhất rõ ràng, dẫn đến tỷ lệ tử

vong còn cao, từ từ 16 đến 51% [6]. Chúng tôi xin báo cáo một ca lâm sàng hội chứng Boerhaave đã được chẩn đoán, điều trị và theo dõi.

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam 57 tuổi, vào viện vì đau bụng thượng vị. Tiền sử bệnh nhân có uống rượu 200-300ml/ngày, hút thuốc lá nhiều năm chưa bỏ; trong gia đình không ai mắc lao; không có tiền sử dị ứng; chưa phát hiện bệnh lý nội ngoại khoa khác trước đây.

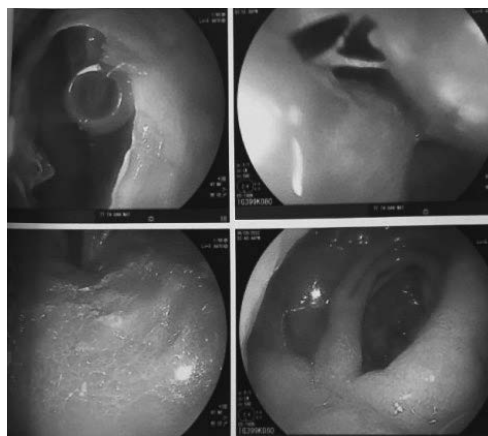
Hai ngày trước khi nhập viện, bệnh nhân đột ngột xuất hiện đau bụng thượng vị, đau dữ dội, lan ra sau lưng, đau liên tục, tăng lên khi nằm, giảm khi nghỉ ngơi, kèm theo nôn ra thức ăn hai lần, đại tiểu tiện bình thường, kèm khó thở cả hai thì tăng lên khi hít sâu, ngoài ra bệnh nhân không sốt, không ho khạc đờm. Bệnh nhân đi khám ở bệnh viện đa khoa huyện, được chẩn đoán: Theo dõi viêm tụy cấp. Sau khi bù dịch 01 ngày, tình trạng không cải thiện, vì vậy bệnh nhân tự đi khám tại bệnh viện tuyến trên. Bệnh nhân được chụp Xquang ngực (tư thế nằm – tại giường) có hình ảnh tràn dịch màng phổi hai bên, tràn khí màng phổi trái (Hình 1), sau đó được chụp phim cắt lớp vi tính (CLVT) ngực bụng không tiêm thuốc phát hiện ngoài tình trạng tràn dịch tràn khí màng phổi, còn có tràn khí trung thất, tràn khí dưới da, nhưng không có hình ảnh viêm tụy cấp hay thủng tạng rỗng. Bệnh nhân được nhập viện điều trị tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai.



Hình 1. Xquang khi vào viện: tràn dịch màng phổi hai bên, tràn khí màng phổi trái.

Ngày đầu nhập viện: Bệnh nhân tỉnh, da niêm mạc hồng, lưỡi bẩn, tràn khí dưới da vùng cổ ngực, giảm thông khí hai đáy phổi, bụng mềm, ấn đau thượng vị. Khó thở nhiều, thở nhanh tần số 22 l/p, SpO₂ 92% (oxy kính 2 l/p), mạch 110 l/p, huyết áp 110/70 mmHg. Bệnh nhân được mở màng phổi trái sau đó hút dẫn lưu liên tục. Ban đầu ra sonde dẫn lưu ra được 1 lít dịch nâu đen, xét nghiệm cho kết quả dịch tiết (protein 31 g/L, rivalta dương tính), amylase dịch 1872 U/L. Xét nghiệm chỉ điểm viêm tăng (bạch cầu 4,3 G/L, trung tính 86%, procalcitonin 97 ng/ml), bệnh nhân được điều trị kháng sinh tĩnh mạch là imipenem/cilastatin kết hợp levofloxacin.

Ngày thứ hai: Bệnh nhân đỡ khó thở, còn tràn khí dưới da, dẫn lưu khoang màng phổi còn ra dịch vàng đục lẫn thức ăn. Tiến hành nội soi dạ dày thấy hình ảnh thủng thực quản, rò thực quản màng phổi: đường rò ngay trên đường Z, theo đường này thấy sonde dẫn lưu lẫn dịch bẩn, thức ăn, kích thước đường rò khoảng 1,5cm (Hình 2). Bệnh nhân được nhịn ăn hoàn toàn, dinh dưỡng tĩnh mạch, đặt sonde dạ dày, bổ sung thuốc ức chế bơm proton tĩnh mạch và kháng sinh metronidazole. Sau khi hội chẩn chuyên khoa phẫu thuật lồng ngực, bệnh nhân có chỉ định mổ cấp cứu.



Hình 2. Nội soi dạ dày: đường rò ngay trên đường Z, theo đường này thấy sonde dẫn lưu lẫn dịch bẩn, thức ăn, kích thước đường rò khoảng 1,5cm

Bệnh nhân được chuyển mổ cấp cứu, tiến hành phẫu thuật 02 thì bởi 02 ekip mổ, dưới gây mê nội khí quản:

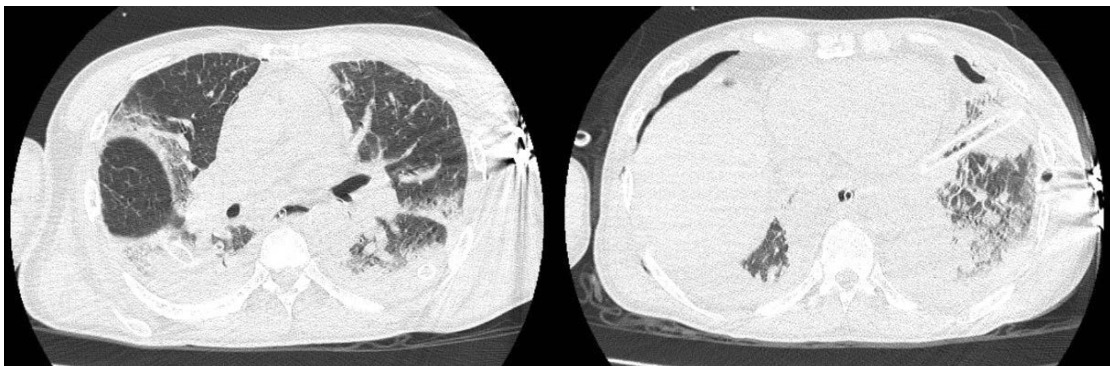
- Thì 1: Ekip phẫu thuật lồng ngực thực hiện: qua nội soi quan sát khoang màng phổi trái nhiều dịch mủ đục và giả mạc, giả mạc bao phủ toàn bộ bề mặt thùy dưới và một phần thùy trên, thành ngực sau bên, cơ hoành, màng phổi trung thất, nhu mô phổi xẹp thụ động. Tiến hành hút sạch dịch đục, bóc sạch toàn bộ giả mạc bao phủ bề mặt phổi, làm nở phổi; bóc sạch giả mạc cơ hoành, kiểm tra thực quản đoạn sát cơ hoành có lỗ thủng khoảng 2 cm. Tiếp tục bóc giả mạc màng phổi trung thất và thành ngực, rửa khoang màng phổi và đặt 02 sonde dẫn lưu, đóng ngực. Lấy bệnh phẩm nuôi cấy vi khuẩn và gửi giải phẫu bệnh.

- Thì 2: Ekip phẫu thuật tiêu hóa thực hiện: mổ bụng đường trắng giữa trên rốn dài 15cm, kiểm tra thấy ổ bụng khô sạch, phúc mạc trơn nhẵn; thực quản ngay sát tâm vị có vết rách dài 3 cm theo chiều dọc lệch trái. Tiến hành mở

thông hồng tràng kiểu Fortran, mở cơ hoành bộc lộ thực quản đoạn ngực gần tâm vị, khâu lỗ thủng thực quản. Đặt dẫn lưu hố lách, đóng bụng 2 lớp.

Sau phẫu thuật, bệnh nhân được hồi sức tích cực, tiếp tục an thần, thở máy, dinh dưỡng tĩnh mạch, kháng sinh (imipenem/cilastatin, levofloxacin và metronidazole), hút dẫn lưu liên tục khoang màng phổi.

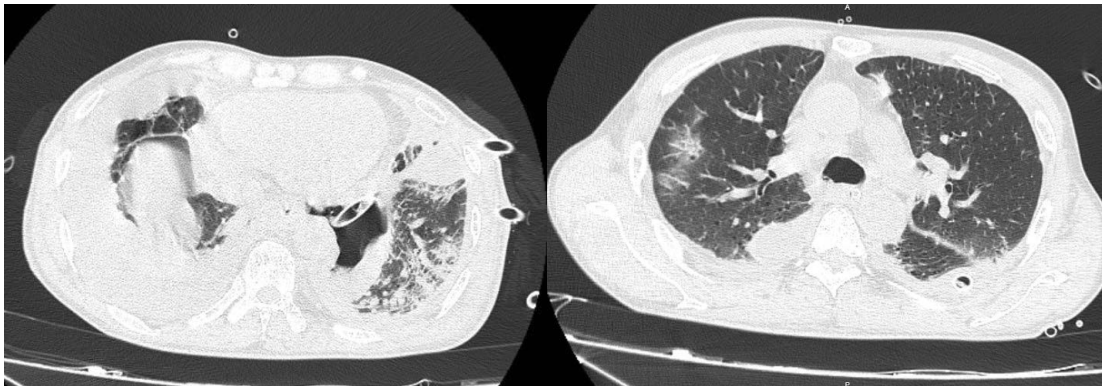
Chụp CLVT lồng ngực kiểm tra 02 ngày sau phẫu thuật: Hình ảnh tổn thương đông đặc kính mờ, xẹp phổi dạng dải. Tràn dịch - tràn khí khoang màng phổi 2 bên đã dẫn lưu. Bóng khí nhỏ trung thất cạnh thực quản, không mất liên tục, không thâm nhiễm xung quanh thực quản đoạn ngực (Hình 3). Cấy mủ dịch màng phổi: *Candida albicans* nhạy caspofungin, amphotericine B. Giải phẫu bệnh: dịch màng phổi dịch viêm cấp, bệnh phẩm màng phổi - thực quản khi phẫu thuật: tổ chức hoại tử viêm. Bệnh nhân được bổ sung thêm caspofungin truyền tĩnh mạch.



Hình 3. CLVT lồng ngực hậu phẫu ngày thứ 2: Hình ảnh tổn thương đông đặc kính mờ, xẹp phổi dạng dải. Tràn dịch - tràn khí khoang màng phổi 2 bên đã dẫn lưu

Hậu phẫu ngày thứ 6 bệnh nhân tỉnh, được rút nội khí quản, sốt nhẹ 37,5 độ C, hết tràn khí dưới da, khó thở nhẹ (SpO₂ 96%, oxy kính 2l/p),

ăn qua sonde hồng tràng. Xét nghiệm chỉ điểm viêm giảm (procalcitonin từ 97 ng/ml giảm còn 3,4 ng/ml)



Hình 4. CLVT lồng ngực hậu phẫu ngày thứ 9: Hình ảnh xơ xẹp và viêm phổi 2 bên.

Trần dịch - tràn khí khoang màng phổi 2 bên đã dẫn lưu. Dịch khoang màng phổi 2 bên

Hậu phẫu ngày 9: bệnh nhân tỉnh, không sốt, thở oxy kính 2 l/p, SpO₂ 96%, huyết áp 130/60 mmHg, mạch 88 l/p; phổi giảm thông khí 2 đáy, bụng mềm, không chướng, trung đại tiện được; dẫn lưu khoang màng phổi trái ra ít dịch vàng.

3. BÀN LUẬN

Hội chứng Boerhaave thường xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý về thực quản. Tăng áp lực trong thực quản đột ngột kết hợp với áp lực âm trong lồng ngực, chẳng hạn như liên quan đến căng thẳng hoặc nôn mửa dữ dội thường dẫn đến thủng thực quản theo chiều dọc [4, 5]. Các đặc điểm lâm sàng của hội chứng Boerhaave phụ thuộc vào vị trí của lỗ thủng, mức độ rò và thời gian kéo dài kể từ khi chấn thương xảy ra. Bệnh nhân mắc hội chứng Boerhaave thường có biểu hiện đau ngực kịch phát do thủng thực quản trong lồng ngực. Mặc dù tiền sử nôn khan dữ dội trước khi bắt đầu đau là triệu chứng kinh điển trong hội chứng Boerhaave, khoảng 25 – 45% bệnh nhân không có tiền sử nôn [7]. Khám lâm sàng có thể phát hiện triệu chứng tràn khí dưới da, ngoài ra ở những bệnh nhân tràn khí trung thất, có thể nghe thấy tiếng lạo xạo trung thất biến đổi theo nhịp tim, đặc biệt khi bệnh nhân nằm tư thế nghiêng trái (dấu hiệu Hamman). Tuy nhiên, những dấu hiệu này xuất hiện sau khi thủng thực

quản ít nhất một giờ và thậm chí sau đó chỉ xuất hiện ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân [4]. Trong vòng vài giờ sau khi thủng, bệnh nhân có thể đau dữ dội khi nuốt, khó thở, nhiễm trùng huyết và sốt, thở nhanh, nhịp tim nhanh, tím tái và hạ huyết áp; ngoài ra còn có thể phát hiện thấy tràn dịch màng phổi [8]. Bệnh nhân có kèm theo thủng tạng rỗng trong ổ bụng sẽ đau bụng thượng vị lan lên vai, có thể đau lưng và không nằm ngửa được, hoặc có thể có các dấu hiệu bụng ngoại khoa; ở nhóm bệnh nhân này, nhiễm khuẩn huyết cũng tiến triển nhanh chỉ trong vài giờ. Ở bệnh nhân của chúng tôi, triệu chứng khởi phát là đau bụng thượng vị tính chất đột ngột, đau dữ dội, lan ra sau lưng, đau liên tục, tăng lên khi nằm ngửa, kèm theo khó thở nhanh nông và đau ngực kiểu màng phổi. Khám lâm sàng, bệnh nhân có tràn khí dưới da vùng cổ ngực, giảm thông khí hai đáy phổi, ấn đau thượng vị. Tuy nhiên, dấu hiệu Hamman không được nhận định rõ, có thể do lượng khí trung thất chưa nhiều hoặc do âm thanh nghe qua ống nghe bị nhiễu bởi khí dưới da vùng ngực. Trong diễn biến bệnh, người bệnh có nôn, tuy nhiên số lần không nhiều (hai cơn) và tính chất không quá dữ dội, đặc biệt là sau khi đau bụng thượng vị. Có thể ít nghĩ đến khả năng nôn là nguyên nhân khởi phát tình trạng thủng thực quản rò vào màng phổi. Bên cạnh đó, mặc dù bệnh nhân có mô tả đau thượng vị, tính chất đau tăng lên khi

ấn vào, nhưng đau không lan, bệnh nhân không đau lưng và vẫn cố nằm ngửa được, không phát hiện thấy dấu hiệu bụng ngoại khoa khi thăm khám. Điều này tương ứng với cận lâm sàng khi không phát hiện tình trạng thủng tạng trong ổ bụng hay các bệnh lý viêm khác (như viêm tụy cấp, viêm túi mật cấp...) trên CLVT.

Nghi ngờ hướng tới chẩn đoán hội chứng Boerhaave trên lâm sàng, các cận lâm sàng hình ảnh sẽ đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định cũng như định hướng điều trị, việc trì hoãn chẩn đoán sẽ làm tăng tỉ lệ biến chứng cũng như tử vong, dao động từ 16 đến 51% [6]. Các phương tiện thăm dò có giá trị cao gồm Xquang cổ-ngực, Xquang thực quản cản quang, CLVT ngực và nội soi đường tiêu hóa trên. Những tổn thương nghi ngờ thủng thực quản trên Xquang là tràn khí trung thất, khí tự do trong phúc mạc hoặc tràn khí dưới da; với các lỗ thủng thực quản đoạn cổ, có thể quan sát thấy tràn dịch màng phổi, trung thất giãn rộng, tràn khí màng phổi hoặc khí dưới hoành. Tuy nhiên, Xquang thường có độ nhạy không cao, trong khi những tổn thương đó nếu quan sát được thì phải mất vài giờ sau biến cố thủng thực quản [9]. Chụp Xquang thực quản cản quang có thể xác định thủng thực quản và cho biết vị trí cũng như mức độ thủng do sự thoát thuốc cản quang. Độ nhạy của phương pháp này phụ thuộc vào kích thước và vị trí của lỗ thủng, âm tính giả xảy ra tới 10% các trường hợp [10]. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, Xquang ngực có hình ảnh tràn dịch màng phổi hai bên, tràn khí màng phổi trái (Hình 1), tổn thương này phù hợp với y văn trước đó, đặc biệt bệnh nhân đến khám muộn – 01 ngày sau khởi phát triệu chứng, tuy nhiên bệnh nhân không được chụp Xquang thực quản cản quang, do nghi ngại phản ứng viêm trong các khoang trung thất hoặc màng phổi do barit gây ra.

Chụp CLVT ngực được chỉ định khi không thể thực hiện chụp Xquang thực quản cản

quang, đặc biệt khi bệnh nhân không hợp tác hoặc toàn trạng không ổn định và ở bệnh nhân có tràn khí phúc mạc; CLVT cũng dùng để xác định những ổ tụ dịch trong lồng ngực hoặc ổ bụng cần dẫn lưu sớm, đặc biệt là nên tiến hành chụp CLVT bụng khi nghi ngờ thủng thực quản khó xác định hoặc khó chẩn đoán trên phim Xquang thực quản cản quang. Các phát hiện trên CLVT phù hợp với thủng thực quản bao gồm phù và dày thành thực quản, tụ dịch quanh thực quản có hoặc không có bóng khí, giãn rộng trung thất, khí và dịch trong khoang màng phổi, sau phúc mạc, hoặc túi mạc nối [11]. Dù CLVT không cho phép xác định chính xác vị trí thủng thực quản nhưng có độ nhạy cao để phát hiện một lượng nhỏ chất cản quang thoát ra hoặc khí trong các mô mềm tiếp giáp với thực quản hoặc trong trung thất. Ở ca bệnh chúng tôi báo cáo, chụp phim CLVT ngực bụng có tình trạng tràn dịch tràn khí màng phổi trái, tràn khí trung thất tràn khí dưới da, tràn dịch màng phổi phải, không quan sát thấy rõ bất thường thực quản, không thấy hình ảnh viêm tụy cấp hoặc tình trạng thủng tạng rỗng, theo đó kết hợp với lâm sàng, loại trừ được các vấn đề bụng ngoại khoa. Bệnh nhân sau đó được mở màng phổi dẫn lưu dịch khí, quan sát thấy sonde dẫn lưu dịch đen bắn lẫn thức ăn, xét nghiệm cho kết quả dịch tiết, amylase dịch 1872 U/L, đây chính là những căn cứ chính để chúng tôi hướng tới thủng thực quản rò khoang màng phổi, từ đó chỉ định thăm dò nội soi đường tiêu hóa trên. Và thực tế, nghi ngờ đó được khẳng định khi trên hình ảnh nội soi tiêu hóa, quan sát thấy thủng thực quản, rò thực quản màng phổi: đường rò ngay trên đường Z, theo đường này thấy sonde dẫn lưu lẫn dịch bắn lẫn thức ăn, kích thước đường rò khoảng 1,5cm (Hình 2). Tuy vậy, vai trò của nội soi trên trong chẩn đoán thủng thực quản tự phát còn gây tranh cãi, vì cả ống nội soi và luồng không khí đều có thể kéo dài lỗ thủng và đưa không khí vào trung thất. Nếu được thực hiện,

chỉ định này nên được dành cho những bệnh nhân không rõ vị trí của lỗ thủng trên chẩn đoán hình ảnh và nên được thực hiện bởi bác sĩ nội soi lành nghề dưới điều kiện phòng mổ, có ekip sẵn sàng cho việc can thiệp ngoại khoa [12].

Hội chứng Boerhaave hiếm gặp và có ít bằng chứng để hướng dẫn xử trí. Tuy nhiên, vì tỷ lệ tử vong liên quan đến thủng thực quản cao, nên điều trị nội trú tại đơn vị hồi sức là điều cần thiết cho các đối tượng có bất ổn huyết động và/hoặc có bệnh lý nền phức tạp [13]. Dù phương pháp xử trí tiếp theo như thế nào (nội khoa, nội soi hoặc phẫu thuật), thì tất cả bệnh nhân bị thủng thực quản đều cần được xử lý ban đầu bằng: nhịn ăn, dinh dưỡng tĩnh mạch, kháng sinh phổ rộng và thuốc ức chế bơm proton tĩnh mạch, dẫn lưu dịch cũng như thức ăn và phần mô hoại tử nhiễm khuẩn nếu có. Các xử trí sau đó phụ thuộc vào kích thước và vị trí của lỗ thủng (cho dù đó là một lỗ thủng trong trung thất hay giữa trung thất và màng phổi lá tạng), thời điểm chẩn đoán và tiền sử bệnh lý của bệnh nhân. Những bệnh nhân có dấu hiệu xấu đi trên lâm sàng trong quá trình theo dõi cần can thiệp ngoại khoa, những dấu hiệu đó bao gồm: lỗ thủng tiến triển lớn hơn (trên hình ảnh Xquang thực quản cản quang hoặc CLVT có thuốc cản quang); toàn trạng xấu đi, sốt dai dẳng hoặc nhiễm trùng huyết; tràn khí trung thất hoặc tràn khí màng phổi tiến triển; ổ viêm nhiễm tiến triển thành ổ mủ. Phương pháp can thiệp ngoại khoa ở các trường hợp này nhằm sửa chữa hoặc cắt bỏ tổn thương, làm sạch và dẫn lưu ổ mủ, hoặc trong một số trường hợp là cắt bỏ thực quản... [14] Trong ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân nhập viện trong tình trạng suy hô hấp, tràn khí vùng ngực và nhiễm trùng nặng, thể hiện trên lâm sàng (lưỡi bẩn, tràn khí dưới da vùng cổ ngực, giảm thông khí hai đáy phổi, ấn đau thượng vị, thở nhanh tần số 22 l/p, SpO₂ 92% (oxy kính 2 l/p), mạch 110 l/p) và xét nghiệm chỉ điểm viêm (procalcitonin 97 ng/ml). Bệnh nhân đã được xử lý nhanh chóng bằng hỗ

trợ hô hấp, mở màng phổi dẫn lưu ổ dịch khí và được xử lý ban đầu bằng nhịn ăn, dinh dưỡng tĩnh mạch, kháng sinh phổ rộng và thuốc ức chế bơm proton tĩnh mạch. Phương pháp mở màng phổi dẫn lưu dịch khí trong trường hợp này đạt được hai mục tiêu, một là giải quyết tình trạng suy hô hấp cũng như dẫn lưu ổ nhiễm trùng, hai là thăm dò tính chất dịch định hướng nguyên nhân. Chính vì tình trạng nhiễm trùng nặng, kèm theo ổ nhiễm trùng tiến triển nhanh thành mủ, tràn khí trung thất và tràn khí màng phổi tiến triển nhanh ở bệnh nhân này, quyết định can thiệp ngoại khoa là hoàn toàn phù hợp và kịp thời. Bệnh nhân đã được mổ cấp cứu, tiến hành phẫu thuật hai thì bởi 02 ekip: ekip phẫu thuật lồng ngực làm sạch khoang màng phổi, bóc giả mạc màng phổi, đặt dẫn lưu khoang màng phổi và ekip phẫu thuật tiêu hóa khâu lỗ thủng thực quản, mở thông hồng tràng. Thủng thực quản trong hội chứng Boerhaave thường xảy ra ở đoạn thực quản ngay trên cơ hoành và thường vỡ vào khoang màng phổi bên trái, đây là vị trí xử lý qua nội soi lồng ngực tương đối khó khăn do phẫu trường chật hẹp như vương tim, phổi, động mạch chủ xuống và cơ hoành. Trên thực tế, trong trường hợp bệnh nhân được đặt ống nội khí quản hai nòng làm cô lập phổi, kết hợp với đường mở ngực rộng rãi và thấp (ở các khoang liên sườn thấp và gần cơ hoành), cũng như phẫu thuật viên có kinh nghiệm thì có thể xử lý tổn thương thực quản nội soi lồng ngực, tuy nhiên với đường mở ngực thấp thì rất khó làm sạch phần cao của khoang màng phổi. Do vậy, tiến hành phẫu thuật lồng ngực với đường rạch tối thiểu có nội soi hỗ trợ (VATS) sẽ khắc phục được khó khăn trên. Bên cạnh đó, khi mở bụng để xử lý tổn thương thực quản thay vì đi qua đường mở ngực, phẫu thuật viên có thể kết hợp mở thông hồng tràng nuôi dưỡng, ngoài ra phẫu trường rộng rãi, thao tác nhanh, rút ngắn thời gian phẫu thuật với các trường hợp bệnh nhân nặng. Vì những ưu điểm đó, trong ca bệnh của

chúng tôi, bệnh nhân được mổ dưới sự kết hợp của hai ekip phẫu thuật lồng ngực và phẫu thuật tiêu hóa. Tình trạng bệnh nhân sau phẫu thuật tiến triển tốt nhờ hồi sức và chăm sóc tích cực, không có tai biến trong và sau mổ (Hình 3 và 4).

4. KẾT LUẬN

Hội chứng Boerhaave là một tình trạng bệnh lý nặng nhưng hiếm gặp, thường xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý về thực quản. Việc trì hoãn chẩn đoán sẽ làm tăng tỉ lệ biến chứng, vì vậy khai thác kĩ bệnh sử, khám lâm sàng đồng thời tiến hành các thăm dò cận lâm sàng là những yếu tố quan trọng giúp chẩn đoán kịp thời hội chứng Boerhaave. Việc điều trị tích cực, nhanh chóng, bao gồm nội khoa và ngoại khoa là điều cần thiết ở những bệnh nhân này, nhằm giảm tối đa tỷ lệ tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. MN Tamatey, LA Sereboe, MM Tettey, et al. (2013). Boerhaave's syndrome: diagnosis and successful primary repair one month after the oesophageal perforation. *Ghana Medical Journal*, 47 (1), 53.
2. H Vidarsdottir, S Blondal, H Alfredsson, et al. (2010). Oesophageal perforations in Iceland: a whole population study on incidence, aetiology and surgical outcome. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, **58** (08), 476-480.
3. Clayton J Brinster, Sunil Singhal, Lawrence Lee, et al. (2004). Evolving options in the management of esophageal perforation. *The Annals of thoracic surgery*, **77** (4), 1475-1483.
4. James W Pate, William A Walker, F Hammond Cole Jr, et al. (1989). Spontaneous rupture of the esophagus: a 30-year experience. *The Annals of thoracic surgery*, 47 (5), 689-692.
5. FAM Herbella, J Matone, JC Del Grande (2005). Eponyms in esophageal surgery, part 2. *Diseases of the Esophagus*, 18 (1), 4-16.
6. Knud Larsen, Bengt Skov Jensen, Frank Axelsen (1983). Perforation and rupture of the esophagus. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 17 (3), 311-316.
7. Robert F Wilson, Edward J Sarver, Agustin Arbulu, et al. (1971). Spontaneous perforation of the esophagus. *The Annals of thoracic surgery*, **12** (3), 291-296.
8. Mark McGovern, Michael J Egerton (1991). Spontaneous perforation of the cervical oesophagus. *Medical journal of Australia*, 154 (4), 277-278.
9. SY Han, Richard B McElvein, Joaquin S Aldrete, et al. (1985). Perforation of the esophagus: correlation of site and cause with plain film findings. *American Journal of Roentgenology*, 145 (3), 537-540.
10. Mark R Bladergroen, James E Lowe, RW Postlethwait (1986). Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture. *The Annals of thoracic surgery*, 42 (3), 235-239.
11. Massimo Tonolini, Roberto Bianco (2013). Spontaneous esophageal perforation (Boerhaave syndrome): Diagnosis with CT-esophagography. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, **6** (1), 58.
12. Guillermo P Gubbins, Yawer M Nensey, Timothy T Schubert, et al. (1990). Barogenic perforation of the esophagus distal to a stricture after endoscopy. *Journal of clinical gastroenterology*, 12 (3), 310-312.
13. Joerg Lindenmann, Veronika Matzi, Nicole Neuboeck, et al. (2013). Management

of esophageal perforation in 120 consecutive patients: clinical impact of a structured treatment algorithm. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17 (6), 1036-1043.

14. Tom D Ivey, David A Simonowitz, David H Dillard, et al. (1981). Boerhaave syndrome: successful conservative management in three patients with late presentation. *The American Journal of Surgery*, 141 (5), 531-533.

Abstract

BOERHAAVE'S SYNDROME: A CASE REPORT

Boerhaave syndrome is a spontaneous esophageal perforation caused by a sudden rise in intraesophageal pressure coupled with negative intrathoracic pressure. Esophageal perforation is rare, occurring in 3.1 out of 1,000,000 people each year, of which about 15% are spontaneous perforations. Boerhaave syndrome usually occurs in patients with no history of esophageal disease. Taking a careful history, clinical examination and conducting paraclinical investigations contribute to the definitive diagnosis of Boerhaave syndrome. However, many cases remain undiagnosed, and delaying diagnosis increases morbidity and mortality rates, ranging from 16 to 51%. Patients with Boerhaave syndrome require inpatient treatment in the intensive care unit with initial management of fasting, intravenous nutrition, intravenous broad-spectrum antibiotics and proton pump inhibitors, and drainage of the infection site. When there are signs of clinical deterioration during follow-up, patients need to be under surgical intervention. We would like to report a clinical case of Boerhaave syndrome that was diagnosed and treated promptly.

Keywords: *Boerhaave syndrome, esophageal perforation, pleural fistula.*

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB - IVB CÓ BỘC LỘ PD-L1 DƯƠNG TÍNH

Lê Văn Hiệp
Đinh Thị Thanh Hồng
Lê Hoàn

Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh UTPKTBN giai đoạn IIIB - IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính. Xác định tỷ lệ dương tính, mức độ bộc lộ PD-L1 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang 70 ca bệnh tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 12/2020 đến tháng 5/2022.

Kết quả: Tỷ lệ nam chiếm 73,8%, tuổi trung bình $62 \pm 11,2$, tỷ lệ nhóm tuổi <60 và ≥ 60 là 38,1%: 61,9%. Vị trí sinh thiết: u phổi: 83,3%, hạch 11,9%, tổ chức di căn xa 4,4%. Mức độ PD-L1 âm tính: dương tính yếu: dương tính mạnh là 40%:37.1%: 22.9%; ở giai đoạn M0 tỷ lệ này lần lượt là 0%:100%:0%, ở giai đoạn M1 là 42,9%:33,3%:23,8%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$. PD-L1 có mức độ dương tính mạnh ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi là 28,6% gấp đôi bệnh nhân thuộc nhóm <60 tuổi. PD-L1 bộc lộ dương tính ở nhóm có đột biến EGFR là 80%, ở nhóm không có đột biến EGFR là 50%.

Kết luận: PD-L1 có mức độ bộc lộ cao hơn ở bệnh nhân có di căn xa, bệnh nhân có phát hiện đột biến gen EGFR và bệnh nhân cao tuổi.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), PD-L1, IIIB-IVB

Tác giả chịu trách nhiệm

Lê Văn Hiệp

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drlevanhiep278@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 09/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 16/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020 ung thư phổi đứng hàng thứ hai về tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu [1]. Tại Việt Nam, đến tháng 6 năm 2020, ung thư phổi đứng hàng thứ hai về tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong đứng sau ung thư gan. PD1- PDL1 là một cơ chế điều hòa miễn dịch bình thường của cơ thể, nó ức chế nhiều

loại tế bào trong hệ miễn dịch, điều hòa miễn dịch. Tế bào ung thư được coi là kháng nguyên lạ, là mục tiêu tiêu diệt của hệ miễn dịch. Tuy nhiên một vài loại ung thư biểu hiện thụ thể PD-L1 một cách quá mức làm giảm, mất vai trò của hệ miễn dịch trong việc kiểm soát khối u. Trong UTPKTBN tỷ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính của các nghiên cứu là 10 đến 80% [2]. Thuốc ức

chế điểm kiểm soát PD1 và PD-L1 làm cải thiện đáng kể tỷ lệ sống còn chung và tỷ lệ sống không tiến triển so với hóa - xạ trị trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có PD-L1 \geq 50% [3]. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh UTPKTBN giai đoạn IIIB-IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính, xác định tỷ lệ dương tính, mức độ bộc lộ PD-L1 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Mô tả cắt ngang 70 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn từ IIIB đến IVB làm xét nghiệm PD-L1 tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 5/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định UTPKTBN dựa trên kết quả mô bệnh học theo tiêu chuẩn của WHO 2015

Bệnh nhân chưa được điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-L1 trước đó.

Bệnh nhân đủ các xét nghiệm đánh giá giai đoạn theo AJCC 2018.

Bệnh nhân được phân loại tuýp mô bệnh học rõ ràng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Những trường hợp không xác định được mức độ bộc lộ PD-L1 do chất lượng mẫu bệnh phẩm không đủ tế bào.

Bệnh nhân trước đó đã điều trị hóa chất, xạ trị và điều trị đích.

Bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác.

Bệnh nhân bị bệnh lý tự miễn: lupus, viêm đa cơ tiến triển, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống huyết thanh âm tính, xơ cứng bì, ...

Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải.

Phương pháp xét nghiệm PD-L1

Nhuộm HMMD với dòng kháng thể Ventana PD-L1 IHC SP263 assay được phát triển tại Spring BioScience, sử dụng trên hệ thống nhuộm tự động VENTANABenchMark ULTRA cùng với bộ kit phát hiện VENTANA OptiView DAB IHC Detection Kit. Quy trình: Mẫu xét nghiệm được lấy từ mẫu mô vùi paraffin. Mỗi mẫu bệnh phẩm được nhuộm HMMD bằng dòng KT Ventana PD-L1 IHC SP263 assay. Trước khi nhuộm chuẩn bị mẫu chứng dương (mẫu rau thai với SP263), kèm tiêu bản chứng dương có sẵn (cells line), và các lát cắt cho tiêu bản chứng âm. Tế bào ung thư UTPKTBN đánh dấu với KTVENTANA PD-L1 (SP263) Assay được đánh giá về tỷ lệ phần trăm dương tính của tế bào u dựa trên sự bắt màu của màng tế bào tại bất kỳ cường độ nào của tín hiệu diaminobenzidine (DAB). Tỷ lệ % toàn phần của các cường độ tín hiệu màng u được ước tính bằng cách quan sát để cho ra mức biểu hiện PD-L1. Tín hiệu nhuộm tế bào chất tế bào u không được xem xét để xác định biểu hiện PD-L1. Một KT chứng âm đồng dạng được sử dụng để đánh giá sự mức độ nhuộm nền trong mẫu XN và thiết lập ngưỡng nền cường độ bắt màu.

Dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm được thu thập qua hồ sơ bệnh án giấy và bệnh án điện tử.

Xử lý số liệu được thực hiện bằng phần mềm SPSS 25.0 và các thuật toán thống kê. Sự khác nhau có ý nghĩa khi $p \leq 0,05$.

2. Kết quả

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Có 42 người bệnh UTPKTBN giai đoạn IIIB-IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thể hiện trong các bảng từ 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh UTPKTBN giai đoạn IIIB-IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 60	16	38,1
	≥ 60	26	61,9
Tuổi trung bình ± SD	62 ± 11,2		
Giới tính	Nam	31	73,8
	Nữ	11	26,2
Vị trí lấy mẫu bệnh phẩm	U phổi	35	83,3
	Tổ chức di căn hạch	5	11,9
	Tổ chức di căn xa	2	4,4
	Triệu chứng hô hấp giai đoạn sớm	12	28,6
	Triệu chứng hô hấp giai đoạn muộn	18	42,9
Lý do vào viện	Triệu chứng cơ quan di căn	9	21,4
	Triệu chứng toàn thân	1	2,4
	Khám sức khỏe	2	4,8

BỘC LỘ PD-L1 VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN**Đặc điểm bộc lộ PD-L1**

Đặc điểm bộc lộ PD-L1 thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 2. Đặc điểm bộc lộ PD-L1

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Âm tính (< 1%)	28	40
Dương tính < 50%	26	37,1
Dương tính ≥ 50%	16	22,9
Tổng (n)	70	100%

Mối liên quan giữa bộc lộ PD-L1 với một số đặc điểm lâm sàng**Bảng 3. Tỷ lệ PD-L1 theo nhóm tuổi**

Đặc điểm	Tổng số (N)	Âm tính	Dương tính < 50%	Dương tính ≥ 50%	p
Tuổi	< 60	28	12 (42,9%)	12 (42,9%)	0,367
	≥ 60	42	16 (38,1%)	12 (28,6%)	

Bảng 4. Sự bộc lộ PD-L1 theo vị trí và phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm

Đặc điểm		Tổng số (N)	Dương tính mạnh		p
			Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Vị trí lấy mẫu bệnh phẩm	U phổi	57	12	13	0,076
	Tổ chức di căn hạch	8	4	50	
	Tổ chức di căn xa	5	0	0	

Bảng 5. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo mô bệnh học

Mô bệnh học		UTBM tuyến	UTBM vảy
Tổng số (N)		60	10
Dương tính	Số lượng (n)	35	7
	Tỷ lệ (%)	58,3	70
p		0,73	

Bảng 6. Mối liên quan giữa bộc lộ PD-L1 với sự di căn của UTPKTBN

Giai đoạn M	Tổng số (N)	Âm tính	Dương tính < 50%	Dương tính ≥ 50%	p
M0	5	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	0,014
M1	63	27 (42,9%)	21 (33,3%)	15 (23,8%)	

Bảng 7. Mối liên quan giữa bộc lộ PD-L1 và đột biến EGFR

Đột biến EGFR	Tổng số (N)	Dương tính		p
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Có	10	8	80	0,145
Không	30	15	50	

3. BÀN LUẬN

a. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UTPKTBN GIAI ĐOẠN IIIB-IVB CÓ BỘC LỘ PD-L1 DƯƠNG TÍNH

Theo kết quả nghiên cứu độ tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn với 61,9% và độ tuổi trung bình là 62 ± 11,2. Tỷ lệ nam là 73,8% nhiều gấp 2,8 lần nữ. Kết quả tương đồng với một nghiên cứu về người bệnh UTPKTBN ở tất cả

giai đoạn được làm xét nghiệm PD-L1 tại Bệnh viện 103 với 93 bệnh nhân, độ tuổi trung bình là 62 và tỷ lệ nam là 78,7%⁴. Tương tự, tác giả Trần Thị Tươi (2018) nghiên cứu trên 110 trường hợp cũng cho thấy tỷ lệ nam là 79,1%, độ tuổi mắc bệnh trung bình 61 ± 10,45, độ tuổi trên 60 tuổi chiếm 56,4%. Cho thấy đặc điểm về độ tuổi và tỷ lệ nam nữ ở người bệnh UTPKTBN giai đoạn IIIB-IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính tương đồng với bệnh nhân UTPKTBN nói chung.

Bệnh nhân UTPKTBN đi khám chủ yếu vì các triệu chứng của cơ quan hô hấp, với triệu chứng của giai đoạn sớm chiếm 28,6%, giai đoạn muộn chiếm 42,9%. Tỷ lệ khám sức khỏe phát hiện ra bệnh thấp với 4,8%. Vì vậy cần chú trọng công tác sàng lọc đối tượng có nguy cơ cao để kịp thời chẩn đoán và điều trị.

Bệnh nhân chủ yếu được sinh thiết tại u phổi chiếm 83,3%, sinh thiết hạch đứng thứ 2 với 11,9%. Tùy vào giai đoạn bệnh và vị trí di căn của khối u, bác sỹ có các vị trí sinh thiết khác nhau như tại phổi, tại hạch hoặc cơ quan di căn. Phổi có đặc điểm luôn di động theo nhịp thở và có các phế quản, phế nang và mạch máu xen kẽ nhau mật độ cao nên việc sinh thiết u phổi tiềm ẩn nhiều nguy cơ tai biến. Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm PD-L1 được chấp nhận ở dạng đặc như hạch, não, gan hoặc dạng dịch (màng phổi, màng tim) [5].

b. KẾT QUẢ BỘC LỘ PD-L1 VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Kết quả bộc lộ PD-L1

Trong số 70 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 28 bệnh nhân có kết quả âm tính chiếm tỷ lệ 40%, 37,1% số ca dương tính < 50% và dương tính \geq 50% chiếm 22,9%. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của các nghiên cứu trên người bệnh UTPKTBN ở mọi giai đoạn của tác giả Đoàn Minh Khuy và cộng sự (2018) với 82 ca nghiên cứu các tỷ lệ âm tính - dương tính < 50% - dương tính \geq 50% là 40,2% - 34,2% - 25,6% 6. Tương ứng, theo Trần Thị Tươi (2018), tỷ lệ này là 40,9% âm tính, 40,0% dương tính < 50% và 19,1% dương tính \geq 50% 5. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ PD-L1 dương tính trong khoảng từ 24 đến 60% 7. Như vậy, PD-L1 có bộc lộ không khác biệt ở nhóm bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật và có chỉ định phẫu thuật. Vì thế việc xét nghiệm sự bộc lộ PD-L1 cho bệnh nhân là cần thiết cho bệnh nhân UTPKTBN ở mọi giai đoạn để lựa chọn phương án điều trị tối ưu.

Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ PD-L1 với một số đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi có các bệnh nhân từ 29 đến 86 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 dương tính mạnh ở nhóm tuổi từ 60 tuổi cao gấp đôi nhóm tuổi nhỏ hơn 60 tuổi nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p=0,367$. Tác giả Trần Thị Tươi (2018) nghiên cứu trên 110 bệnh nhân UTPKTBN ở mọi giai đoạn cũng cho thấy nhóm tuổi trên 71 tuổi có tỷ lệ dương tính cao hơn những nhóm khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,229$. Tuy nhiên, một số tác giả nước ngoài cũng nhận định có sự bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm tuổi trẻ hơn như Shimoji (2016) nghiên cứu trên 165 bệnh nhân UTKTBN tít UTMB tuyến cho thấy tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở nhóm tuổi nhỏ hơn 65 là 31% cao hơn nhóm trên 65 tuổi là 17% với $p=0,04$ [8]. Các nghiên cứu này cũng như nghiên cứu của chúng tôi có số lượng mẫu khá nhỏ, đa số tác giả khi nghiên cứu trên nhiều bệnh nhân hơn không nhận thấy có sự khác biệt về bộc lộ PD-L1 giữa các độ tuổi như Jin (2019) [9], Skov B [10] (2019). Như vậy, cần có nhiều nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn để có thể xác định sự khác biệt về bộc lộ PD-L1 theo độ tuổi ở Việt Nam.

Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính mạnh theo vị trí lấy mẫu bệnh phẩm ở u nguyên phát, hạch di căn và tổ chức di căn xa lần lượt là 13%, 50% và 0% tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p=0,076$, có thể thấy mức sinh thiết lấy từ hạch di căn cho mức độ bộc lộ PD-L1 dương tính mạnh cao nhất, xếp sau là u phổi, tổ chức di căn xa có 5 trường hợp, không có trường hợp nào có mức độ bộc lộ PD-L1 dương tính mạnh. Tuy nhiên khi tham khảo một nghiên cứu khác của Ngô Thùy Trang (2018) kết quả không có mối liên quan giữa vị trí lấy mẫu và sự bộc lộ PD-L1 [11]. Về vấn đề này cần 1 nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mối liên quan giữa mức độ bộc lộ PD-L1 và vị trí sinh thiết.

Mối liên quan giữa sự bộc lộ với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

Khi xét về mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính với PD-L1 với giai đoạn di căn xa của bệnh, chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân đã có di căn xa có mức độ bộc lộ PD-L1 dương tính mạnh cao hơn những bệnh nhân còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,014$ được thể hiện trong bảng 6. Nghiên cứu của Chang Y và cs (2019) cũng cho kết quả bệnh nhân ở giai đoạn càng muộn tỷ lệ bộc lộ PD-L1 càng cao với 70% bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có bộc lộ PD-L1 và tỷ lệ này là 45% ở bệnh nhân giai đoạn I-II, $p < 0,0001$ [12]. Theo Jin Y (2019) tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở giai đoạn muộn cao hơn trên tít UTBM tuyến, điều này không biểu hiện rõ ở tít UTBM vảy với tỷ lệ bộc lộ PD-L1 trên nhóm bệnh nhân giai đoạn I-II là 63,6%, nhóm bệnh nhân giai đoạn III-IV là 62,1% [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tít UTBM tuyến chiếm phần lớn với tỷ lệ 85,7% do đó kết quả có sự khác biệt giữa các giai đoạn khá tương đồng với các nghiên cứu này. Tỷ lệ bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 ở tít UTBM vảy trong nghiên cứu có cao hơn tít UTBM tuyến nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu của các nhóm chênh lệch khá lớn (60 trường hợp UTBM tuyến nhưng chỉ có 10 trường hợp UTBM vảy). Nghiên cứu trên 10005 bệnh nhân tại Anh, Evans M (2018) nhận định không có sự khác biệt rõ ràng về tỷ lệ bộc lộ PD-L1 giữa tít UTMB tuyến và UTBM vảy (tỷ lệ TPS > 1% lần lượt là 53,9% và 56,6%) [13]. Tại Việt Nam, theo Trần Thị Tươi (2018) tỷ lệ dương tính với PD-L1 trong tít tuyến và các tít còn lại là và 75%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do yếu tố chủng tộc, các nghiên cứu tại châu Âu và Hoa Kỳ đưa ra kết quả không có sự khác biệt giữa các tít nhưng nghiên cứu tại châu Á lại chỉ ra sự khác biệt đáng kể. Nghiên

cứ của chúng tôi cần số lượng mẫu nhiều hơn để xác định rõ đặc điểm này.

Mối liên quan giữa bộc lộ PD-L1 với đột biến gen EGFR

Theo Bảng 12, sự bộc lộ PD-L1 có phần cao hơn ở nhóm không có đột biến gen EGFR (80% so với 50%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trước đây, nhiều nghiên cứu cho rằng đột biến EGFR sẽ gây cảm ứng sự bộc lộ PD-L1 như nghiên cứu của Akbay (2013) [14] hay nghiên cứu của Azuma (2014) [15]. Tuy nhiên gần đây, các nghiên cứu lại cho thấy xu hướng sự bộc lộ PD-L1 xuất hiện nhiều hơn ở nhóm không có đột biến EGFR như nghiên cứu trên 541 bệnh nhân của Jin (2019) tại Trung Quốc, 38,5% bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 trong tổng số 156 trường hợp không có đột biến EGFR, và chỉ 20% bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 ở các trường hợp có đột biến [10].

4. KẾT LUẬN

UTPKTBN giai đoạn IIIB -IVB có bộc lộ PD-L1 dương tính thường gặp ở những người cao tuổi, độ tuổi trung bình khi phát hiện ung thư phổi là $62 \pm 11,2$, bệnh gặp nhiều ở nam hơn nữ. Ở nhóm bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật từ IIIB đến IVB mức độ bộc lộ PD-L1 lần lượt là âm tính (TPS < 1%), dương tính nhẹ (TPS 1-49%), dương tính mạnh (TPS $\geq 50\%$) tương ứng với tỷ lệ 40%, 37,1%, 22,9%. PD-L1 có mức độ bộc lộ cao hơn ở bệnh nhân có di căn xa, bệnh nhân có phát hiện đột biến gen EGFR và bệnh nhân cao tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2020. Accessed June 17, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. PD-L1 Expression in Lung Cancer - Journal of Thoracic Oncology. Accessed June 17,

2021. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30340-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30340-9/fulltext)
3. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):75. doi:10.1186/s40425-018-0382-2
 4. Đỗ Quyết, Đặng Đức Cảnh. Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ung thư phổi nguyên phát trên phim X-quang chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc. Published online 2003:250-257.
 5. Trần Thị Tươi. Xác định sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện K. Published online 2018.
 6. Đoàn Minh Khuy. Đánh giá sự bộc lộ của PD-L1 trong bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học Việt Nam tập 471*. Published online 2018.
 7. PD-L1 Expression in Lung Cancer - Journal of Thoracic Oncology. Accessed June 17, 2021. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30340-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30340-9/fulltext)
 8. Shimoji M, Shimizu S, Sato K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *Lung Cancer*. 2016;98:69-75. doi:10.1016/j.lungcan.2016.04.021
 9. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol*. 2020;33(1):109-117. doi:10.1038/s41379-019-0339-0
 10. Jin Y, Shen X, Pan Y, et al. Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: A real-world study of a large Chinese cohort. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(11). doi:10.21037/jtd.2019.10.80
 11. Trang NT, Pham VT, Doan MK, Hoang AT, Lu LS. Study of the expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) on non-small cell lung cancers (NSCLCs) at Bach Mai Hospital, Vietnam. *JCO*. 2019;37(15_suppl):e13107-e13107. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13107
 12. Chang YC, Hsu PC, Li SH, et al. The Prevalence of PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Clinics In Oncology*. 2019;4(1). Accessed October 7, 2022. <https://www.clinicsinoncology.com/abstract.php?aid=1745>
 13. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):147-153. doi:10.1093/annonc/mdv489
 14. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 Pathway Contributes to Immune Escape in EGFR-Driven Lung Tumors. *Cancer Discovery*. 2013;3(12):1355-1363. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0310
 15. Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):1935-1940. doi:10.1093/annonc/mdu242

Abstract**CLINICAL AND SUBCLINICAL OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IIIB-IVB PATIENTS WITH POSITIVE PD-L1**

Objectives: To describe some clinical and subclinical characteristics in patients with NSCLC stage IIIB - IVB with positive PD-L1 expression. Determine the positive rate, the level of PD-L1 expression by immunohistochemical staining method and the relationship with some clinical and subclinical characteristics.

Methods: Cross-sectional description of 70 cases at Bach Mai Hospital and Hanoi Medical University Hospital from December 2020 to May 2022.

Results: The proportion of men accounted for 73,8%, the mean age was $62 \pm 11,2$, the proportion of age groups <60 and ≥ 60 was 38,1%: 61,9%. Biopsy site: lung tumor: 83,3%, lymph node 11,9%, distant metastasis 4,4%. PD-L1 level negative: weak positive: strong positive 40%:37,1%: 22,9%; in stage M0, this ratio is 0%:100%:0%, respectively, in stage M1 is 42,9%:33,3%:23,8%, the difference is statistically significant with $p=0,014$. PD-L1 has a strong positivity level in patients ≥ 60 years old, which is 28,6% double that of patients in the <60 years old group. PD-L1 showed positive in the group with EGFR mutation was 80%, in the group without EGFR mutation was 50%.

Conclusion: PD-L1 has a higher expression level in patients with distant metastases, patients with detected EGFR mutations and elderly patients.

Keywords: *Non-small cell lung cancer (NSCLC), PD-L1, IIIB-IVB*

NHẬN XÉT HIỆU QUẢ CAI THUỐC LÁ CỦA PHƯƠNG PHÁP TƯ VẤN TRỰC TIẾP KẾT HỢP VỚI TƯ VẤN QUA ĐIỆN THOẠI Ở BỆNH NHÂN TẠI TRUNG TÂM HỒ HẤP - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thế Anh¹
Phạm Ngọc Hà²
Lê Thị Thu Trang²
Phan Thu Phương^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm
Nguyễn Thế Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hmu.kek@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/09/2022

Ngày phản biện: 10/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 14/10/2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét hiệu quả của phương pháp tư vấn ngắn trực tiếp kết hợp với tư vấn qua điện thoại ở bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp: Các bệnh nhân hút thuốc đến khám và/hoặc điều trị tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022; nghiên cứu can thiệp tiến cứu 2 nhóm: can thiệp cai thuốc lá thông thường và can thiệp tích cực.

Kết quả: 164 bệnh nhân, nhóm can thiệp thông thường 105, nhóm can thiệp tích cực 59. Tại thời điểm theo dõi 3 tháng, tỷ lệ cai thuốc ở các thời điểm 7 ngày, cai thuốc liên tục 1 tháng, 3 tháng tương ứng là 72,4%, 46,7% và 30,5% ở nhóm can thiệp thông thường và 78%, 54,2% và 45,8% ở nhóm can thiệp tích cực. Bệnh nhân trong nhóm can thiệp tích cực có khả năng cai thuốc ở thời điểm theo dõi 7 ngày, 1 tháng và 3 tháng cao hơn nhóm can thiệp thông thường nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Từ khoá: hiệu quả cai thuốc lá, tư vấn trực tiếp, tư vấn qua điện thoại, bệnh nhân hô hấp.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng thuốc lá hiện đang là vấn nạn ngày càng được quan tâm, đây cũng là một trong những mối đe dọa sức khoẻ cộng đồng lớn nhất mà thế giới từng đối mặt. Hàng năm có hơn 8 triệu người chết vì thuốc lá trên thế giới, trong đó có khoảng 1,2 triệu trường hợp tử vong do tiếp xúc với khói thuốc thụ động [1]. Việt Nam là một trong các quốc gia có tỷ lệ hút thuốc lá cao trên thế giới, người hút thuốc từ 15 tuổi trở lên chiếm 23,8% trong đó 47,4% đến 56,1% là nam

giới và 1,4% đến 1,8% là nữ giới. Theo nghiên cứu về thực trạng sử dụng thuốc lá tại Việt Nam, ước tính có gần 40,000 ca tử vong do thuốc lá, đồng nghĩa với mỗi ngày có hơn 100 ca tử vong do thuốc lá và nếu không có hành động can thiệp kịp thời, tỷ lệ tử vong do mắc các bệnh có liên quan đến thuốc lá sẽ tăng trên 70,000 ca mỗi năm vào năm 2030 [2]. Các phương pháp cai nghiện thuốc lá bao gồm phương pháp hỗ trợ hành vi và phương pháp dược lý [3]. Phương pháp hỗ trợ hành vi qua tổng đài dịch vụ tư vấn và hỗ trợ cai nghiện thuốc lá đã được chứng minh có hiệu

quả trên cả tỷ lệ bỏ thuốc và sự hài lòng tại nhiều nước như Mỹ, Anh, Đức, Hàn Quốc, Nhật Bản, Hồng Kông... [4]. Tại Việt Nam, tổng đài tư vấn và hỗ trợ cai nghiện thuốc lá miễn phí lần đầu tiên được mở tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai từ ngày 16 tháng 9 năm 2015 dưới hình thức nhận các cuộc gọi đến từ những người có ý định tìm hiểu hoặc ý định cai thuốc lá. Có một số nghiên cứu cho thấy khi phối hợp phương pháp tư vấn ngắn trực tiếp và tư vấn qua điện thoại sẽ giúp cho tỷ lệ cai thuốc thành công ở các bệnh nhân tăng lên rất nhiều [4]. Vì vậy nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: *Nhận xét hiệu quả của phương pháp tư vấn ngắn trực tiếp kết hợp với tư vấn qua điện thoại ở bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tại các phòng khám ngoại trú và khu vực điều trị nội trú tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân > 18 tuổi, đi khám tại các phòng khám ngoại trú hoặc nhập viện điều trị nội trú tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, đang hút thuốc hoặc còn hút thuốc trong vòng 1 tháng trước khi đi khám hoặc nhập viện và có mong muốn cai thuốc.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Nữ giới, bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu, có suy giảm về nhận thức ảnh hưởng đến việc chấp thuận tham gia nghiên cứu hoặc tham gia vào can thiệp, có vấn đề về giao tiếp ảnh hưởng đến việc tiếp nhận sự can thiệp (câm, điếc), sức khỏe quá yếu không cho phép nhận sự can thiệp hoặc dự đoán tuổi thọ ngắn, có lạm dụng các chất gây nghiện khác (cần sa, ma túy...).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** ngẫu nhiên có đối chứng

Bệnh nhân sau khi được sàng lọc và đồng ý tham gia vào nghiên cứu sẽ được phân tầng theo mức độ phụ thuộc nicotine dựa vào thang điểm Fagerstrom rút gọn gồm 2 câu hỏi về đặc điểm hút thuốc của bệnh nhân để phân ra các mức độ nhẹ (0-2 điểm), trung bình (3-4 điểm) và nặng (5-6 điểm); bệnh nhân sau đó được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 bằng phương pháp bốc thăm vào 2 nhóm: can thiệp thông thường (CT thông thường - chỉ tư vấn ngắn trực tiếp) và can thiệp tích cực (CT tích cực - tư vấn ngắn trực tiếp kết hợp tư vấn chủ động qua điện thoại).

- Các can thiệp trong nghiên cứu:

+ **Tư vấn ngắn trực tiếp:** khi bệnh nhân đi khám tại phòng khám ngoại trú hoặc đang điều trị tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, gồm 1 lần tư vấn ngắn 3 - 10 phút do bác sĩ thực hiện [5]. Nội dung tư vấn ngắn theo mô hình tư vấn 5A^s trên nền tảng chu trình chuyển đổi hành vi hút thuốc lá Proschaska [6] và đánh giá mức độ quyết tâm cai thuốc thông qua thang điểm VAS [7].

+ **Tư vấn chủ động qua điện thoại:** gồm 6 lần gọi điện thoại chủ động tại các thời điểm 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng. Thực hiện bởi tư vấn viên của tổng đài quốc gia tư vấn hỗ trợ cai thuốc miễn phí 18006606. Thời gian mỗi cuộc gọi: 2-15 phút tùy thuộc từng bệnh nhân. Nội dung tư vấn mỗi lần thay đổi tùy theo tình huống cụ thể và nhu cầu của bệnh nhân: tăng cường quyết tâm cai thuốc, khuyến khích tiếp tục quá trình cai thuốc, phòng tránh tái hút thuốc trở lại và các mẹo cai giúp bệnh nhân chế ngự các vấn đề khó chịu khi cai.

- **Cỡ mẫu:** Lấy mẫu thuận tiện.

- **Thu thập số liệu, các chỉ tiêu đánh giá và công cụ đánh giá**

Các thông tin được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, bao gồm:

+ **Thu thập số liệu tại thời điểm ban đầu:** Các thông tin về đặc điểm nhân khẩu học (tuổi,

trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, nghề nghiệp, nơi cư trú), thông tin hành vi hút thuốc (mức độ phụ thuộc nicotin thông qua bảng điểm Fagerstrom rút gọn, thời gian hút thuốc, số điếu thuốc trung bình trong ngày), tiền sử hút và cai thuốc trước đó, lý do cai thuốc lần này, mức độ quyết tâm cai thuốc.

+ Thu thập số liệu tại các thời điểm đánh giá (1 tuần, 1 tháng, 3 tháng): bệnh nhân sẽ được gọi điện thoại lại để theo dõi, nghiên cứu viên sẽ cố gắng liên lạc bằng được với bệnh nhân ít nhất là 10 cuộc trước khi kết luận là không liên lạc được với thời gian gọi cửa sổ ở mỗi thời điểm là 5 ngày. Các số liệu đánh giá gồm: tình trạng hút và cai thuốc hiện tại, những thuận lợi, khó khăn khi cai thuốc, sự hỗ trợ từ gia đình, xã hội trong quá trình cai thuốc, đánh giá mức độ hài lòng với dịch vụ cai thuốc qua tổng đài.

+ Các chỉ tiêu đánh giá và công cụ để đánh giá: Tỷ lệ cai thuốc thời điểm 7 ngày, 1 tháng, 3 tháng: "Trong vòng 7 ngày/1 tháng/3 tháng qua anh/chú/bác/ông có hút thuốc lá dù chỉ là một hơi không?"; "Trong vòng 7 ngày/1 tháng/3 tháng qua anh/chú/bác/ông có sử dụng bất kỳ sản phẩm gì khác của thuốc lá không?". Bệnh nhân được xác định là cai thuốc lá thời điểm 7 ngày/ 1 tháng/3 tháng nếu trả lời không với cả hai câu hỏi trên.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

3. KẾT QUẢ

Tổng số 164 bệnh nhân: nhóm CT thông thường 105 bệnh nhân, nhóm CT tích cực 59 bệnh nhân.

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu ở hai nhóm thời điểm ban đầu

Bảng 1. Phân bố về đặc điểm nhân khẩu học và yếu tố môi trường

Đặc điểm nhân khẩu học	CT thông thường	CT tích cực	p
	N (%) / M ± SD	N (%) / M ± SD	
Tuổi trung bình	49,54 ± 14,903	41,73 ± 13,79	0,322
18-24	4 (3,8)	5 (8,5)	0,04
25-44	35 (42,9)	32 (54,2)	
45-64	45 (41)	19 (32,3)	
≥ 65	21 (15,4)	3 (5,1)	
Tình trạng học vấn			
Mù chữ/ Không đi học	1 (1)	2 (3,4)	0,518
Tiểu học	2 (1,9)	3 (5,1)	
Trung học cơ sở	26 (24,8)	11 (18,6)	
Trung học phổ thông	40 (38,1)	23 (39)	
Cao đẳng - Đại học/Sau đại học	36 (34,3)	20 (33,9)	
Tình trạng hôn nhân			
Đã kết hôn/sống chung	88 (83,8)	47 (79,7)	0,773
Độc thân	7 (6,7)	5 (8,5)	
Li dị/ Góa	10 (9,5)	7 (11,9)	

Nghề nghiệp			
Thất nghiệp	1 (1)	2 (3,4)	0,799
Tự do	36 (34,3)	17 (28,8)	
Công chức/Viên chức	9 (8,6)	4 (6,8)	
Công nhân	16 (15,2)	11 (18,6)	
Lái xe	11 (10,5)	7 (11,9)	
Nông dân	11 (10,5)	4 (6,8)	
Học sinh/sinh viên	1 (1)	2 (3,4)	
Nghề khác	20 (19)	12 (20,3)	
Nơi cư trú			
Nông thôn	48 (45,7)	23 (39)	0,404
Thành thị	57 (54,3)	36 (61)	

Về đặc điểm nhóm tuổi giữa hai nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Bệnh nhân gọi điện thoại lên tổng đài cai thuốc đang có xu hướng trẻ hóa. Với các đặc điểm khác của hai nhóm về nhân khẩu học và môi trường xung

quanh không có sự khác biệt. Hầu hết các đối tượng đều học hết mức trung học trở lên và chủ yếu là đã kết hôn. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu phần lớn là sống ở khu vực thành thị.

Bảng 2. Đặc điểm hành vi hút và cai thuốc lá trước đó

Hành vi hút thuốc	CT thông thường	CT tích cực	P
	N (%) / M ± SD	N (%) / M ± SD	
Mức độ phụ thuộc nicotin (Fagerstrom rút gọn)			
Nhẹ (0-2 điểm)	42 (40)	28 (47,5)	0,624
Trung bình (3-4 điểm)	47 (44,8)	24 (40,7)	
Nặng (5-6 điểm)	16 (15,2)	7 (11,9)	
Số điếu thuốc hút trung bình/ngày	15,29 ± 9,112	15,86 ± 8,565	0,79
≤ 10 điếu	42 (40)	23 (39)	0,957
11 - 20 điếu	40 (38,1)	24 (40,7)	
21 - 30 điếu	15 (14,3)	9 (15,3)	
≥ 31 điếu	8 (7,6)	3 (5,1)	
Số năm hút thuốc	24,95 ± 14,365	19,02 ± 13,279	0,162
Tiền sử nỗ lực cai thuốc trước đó nhưng không thành công			
Có	66 (62,9)	43 (72,9)	0,192
Không	39 (37,1)	16 (27,1)	
Mức độ quyết tâm cai (VAS)	7,74 ± 1,693	6,05 ± 1,479	0,129
Thấp (0-3 điểm)	1 (1)	4 (6,8)	< 0,05
Trung bình (4-7 điểm)	38 (36,2)	48 (81,4)	
Cao (8-10 điểm)	73 (44,5)	7 (11,9)	
Mức độ hài lòng khi được tổng đài hỗ trợ		7,49 ± 1,569	

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về mức độ phụ thuộc nicotine, số lượng thuốc hút trung bình mỗi ngày, tiền sử cai thuốc trước đó. Hầu hết đối tượng đều hút thuốc trên 20 năm. Số điều thuốc hút trung bình mỗi ngày tương ứng là 15,829 và 15,86 điều ở nhóm can thiệp thông thường và nhóm can thiệp tích cực. Loại thuốc hút chủ yếu vẫn

là thuốc lá và thuốc lá điếu công nghiệp ở cả hai nhóm. Hầu hết đối tượng ở hai nhóm có tiền sử cai thuốc trước đó nhưng không thành công. Về mức độ quyết tâm cai của nhóm can thiệp thông thường và nhóm can thiệp tích cực khác biệt có ý nghĩa thống kê. Mức độ hài lòng của bệnh nhân can thiệp tích cực với tổng đài trung bình là 7,49.

3.2. Hiệu quả cai thuốc của hai phương pháp can thiệp

Bảng 3. Tỷ lệ cai thuốc lá theo nhóm can thiệp

Tỷ lệ cai thuốc lá	CT thông thường	CT tích cực	P
	N (%)	N (%)	
Chưa cai	29 (27,6)	13 (22,0)	0,432
Cai thời điểm 7 ngày	76 (72,4)	46 (78,0)	
Cai liên tục 1 tháng	49 (46,7)	32 (54,2)	0,352
Cai liên tục 3 tháng	32 (30,5)	27 (45,8)	0,051

Tại thời điểm cai thuốc liên tục 7 ngày, 1 tháng, 3 tháng là 72,4%; 46,7%; 30,5% ở nhóm **can thiệp thông thường** và 78%; 54,2%; 45,8% ở nhóm can thiệp tích cực. Tỷ lệ cai thuốc thời

điểm 7 ngày, tỷ lệ cai liên tục 1 tháng **và** 3 tháng ở nhóm can thiệp tích cực đều cao hơn nhóm can thiệp thông thường tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Ảnh hưởng của phương pháp hỗ trợ cai đến kết quả cai thuốc

		OR	(95% CI)
Theo dõi 7 ngày	Nhóm thông thường	1	0,638 - 2857
	Nhóm tích cực	1,35	
Theo dõi 1 tháng	Nhóm thông thường	1	0,714 - 2,568
	Nhóm tích cực	1,354	
Theo dõi 3 tháng	Nhóm thông thường	1	0,995 - 3,722
	Nhóm tích cực	1,925	

Bệnh nhân nhóm can thiệp tích cực có khả năng cai thuốc ở thời điểm theo dõi 7 ngày, 1 tháng và 3 tháng đều cao hơn nhóm can thiệp thông thường nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Với tổng số 164 bệnh nhân, trong đó 105 bệnh nhân thuộc nhóm can thiệp thông thường, 59 bệnh nhân thuộc nhóm can thiệp tích cực. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở cả hai

nhóm can thiệp đều cho hiệu quả cai thuốc lá cao ở thời điểm theo dõi 3 tháng với tỷ lệ cai thuốc thời điểm 7 ngày, tỷ lệ cai thuốc liên tục 1 tháng và 3 tháng tương ứng là 72,4%; 46,7%; 30,5% ở nhóm can thiệp thông thường và 78%; 54,2%; 45,8% ở nhóm can thiệp tích cực. Tỷ lệ cai thuốc tương đối cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi (gồm một phần các bệnh nhân ngoại trú có triệu chứng về hô hấp dai dẳng gây ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày và bệnh nhân nội trú nhập viện điều trị bệnh lý phổi có liên quan đến thuốc lá) đã nhận thấy được việc hút thuốc lá có các tác hại của thuốc lá đối với sức khoẻ của bản thân, cùng với sự hỗ trợ tư vấn cai thuốc từ các bác sĩ, tư vấn viên giúp khả năng cai thuốc thành công cao. Hơn nữa các bệnh nhân điều trị nội trú còn được tư vấn sâu về cai thuốc lá (> 40 phút), để từ đó làm tăng thêm động lực cai thuốc cho bệnh nhân.

So với nghiên cứu của Lei Wu và cộng sự (2016) [8], tỷ lệ cai thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều. Các tác giả nghiên cứu trên 547 nam giới hút thuốc gồm 398 bệnh nhân ở nhóm can thiệp tích cực (tư vấn trực tiếp 1 lần 40 phút và 4 cuộc tư vấn theo dõi qua điện thoại sau 1 tuần, 1, 3 và 6 tháng) và 149 bệnh nhân ở nhóm can thiệp thông thường (chỉ nhận tư vấn trực tiếp 1 lần 40 phút). Tại thời điểm theo dõi 3 tháng, tỷ lệ cai liên tục trong 1 tháng ở hai nhóm lần lượt là 23,9%; 15,4% và tỷ lệ cai liên tục trong 3 tháng ở hai nhóm là 19,3%; 14,8% ORCI 95% 1,39(0,38 – 2,32). Tỷ lệ cai thuốc của các tác giả thấp hơn có lẽ do đối tượng nghiên cứu là người không có bệnh nên động lực cai thuốc thấp hơn, hơn nữa tỷ lệ nghiện thực thể mức độ nặng của các đối tượng trong nghiên cứu này cũng cao hơn (trên 40% đối tượng nghiên cứu), tần suất can thiệp qua điện thoại cũng ít hơn (4 cuộc gọi).

Nghiên cứu của Karin Metz và cộng sự (2005) [9], thực hiện trên 290 bệnh nhân tại 13

trung tâm phục hồi chức năng tại Đức bao gồm 99 bệnh nhân nhóm can thiệp (được gọi điện thoại tăng cường tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng sau khi ra viện) và 191 bệnh nhân nhóm chứng không được gọi cuộc điện thoại nào. Tỷ lệ cai thuốc 1 tháng liên tục của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 26,3%; 26,7% và tại thời điểm cai thuốc 3 tháng liên tục của 2 nhóm là 41,4%; 18,8% ORCI 95% 3,031 (1,731 – 5,305). Tỷ lệ này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể giải thích là do một số bệnh nhân điều trị nội trú trong hai nhóm can thiệp tích cực, can thiệp thông thường đã được tư vấn tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai. Hơn nữa các bệnh nhân tại trung tâm phục hồi chức năng có thể sẽ ít các triệu chứng về hô hấp hơn so với Bệnh viện Bạch Mai – bệnh viện hạng đặc biệt – nơi tập trung nhiều bệnh nhân nặng nhất cả nước. Từ đó việc chịu ảnh hưởng về mặt sức khoẻ cũng như động lực cai của nhóm bệnh nhân chúng tôi có thể sẽ cao hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nhóm can thiệp tích cực có khả năng cai thuốc ở thời điểm theo dõi 7 ngày, 1 tháng, 3 tháng cao hơn nhóm can thiệp thông thường, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phân tích tổng quan trên Cochrane cho thấy các can thiệp tư vấn cai thuốc bắt đầu từ khi nằm viện trên các bệnh nhân nhập viện và tiếp tục sau khi ra viện ít nhất 1 tháng cho hiệu quả cai thuốc cao hơn so với chỉ can thiệp khi nằm viện với RR 1,37 (95%CI 1,27-1,48; 25 thử nghiệm lâm sàng) [10]. Các can thiệp với cường độ ít tích cực hơn không giúp tăng tỷ lệ cai thuốc so với can thiệp thông thường. Đối với dưới nhóm bệnh nhân mắc bệnh hô hấp trong phân tích gộp này chỉ gồm 3 nghiên cứu [Borglykke 2008, Miller 1997, Pederson 1991] [10], kết quả cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả cai thuốc giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng (can thiệp thông thường) (RR 1,22; 95%CI 0,93-1,60).

Mức độ quyết tâm cai trung bình của nhóm can thiệp tích cực (6,05) thấp hơn nhóm can thiệp thông thường (7,74). Tuy nhiên tỷ lệ cai thuốc sau 3 tháng của nhóm can thiệp tích cực (45,8%) lớn hơn nhóm can thiệp thông thường (30,5%). Qua đó cũng thấy được phần nào hiệu quả cai thuốc của nhóm can thiệp tích cực cao hơn nhóm can thiệp thông thường.

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là không tính cỡ mẫu do số lượng bệnh nhân ít vì chúng tôi lấy mẫu thuận tiện tất cả bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn, cũng không đủ nguồn lực để theo dõi bệnh nhân đủ 1 năm để đánh giá hiệu quả cuối cùng là bệnh nhân có thật sự là cai thuốc thành công hay không. Mặc dù vậy, nghiên cứu cũng có những đóng góp cho thấy hiệu quả trong giai đoạn đầu cai thuốc của các can thiệp trên đối tượng bệnh nhân đi khám ngoại trú và bệnh nhân điều trị nội trú tại Trung tâm Hồ hấp - Bệnh viện Bạch Mai.

5. KẾT LUẬN

Tư vấn ngắn trực tiếp khi bệnh nhân đến khám hoặc điều trị tại Trung tâm Hồ hấp - Bệnh viện Bạch Mai là can thiệp cai thuốc có hiệu quả gia tăng thêm động lực cai và ảnh hưởng tới hành vi cai thuốc của bệnh nhân với tỷ lệ cai liên tục 7 ngày, 1 tháng, 3 tháng tương ứng là 72,4%; 46,7% và 30,5%.

Tư vấn chủ động qua tổng đài (6 cuộc tại thời điểm 1, 2, 3, 1 tháng, 2, 3 tháng) kết hợp với tư vấn ngắn trực tiếp ở nhóm bệnh nhân đến khám hoặc điều trị tại Trung tâm Hồ hấp mang lại hiệu quả cai thuốc cao hơn so với chỉ can thiệp tư vấn ngắn trực tiếp với tỷ lệ cai liên tục 7 ngày, 1 tháng, 3 tháng tương ứng là 78%; 54,2% và 45,8%. Bệnh nhân trong nhóm can thiệp này có khả năng cai thuốc ở thời điểm 7 ngày, 1 tháng và 3 tháng cao hơn nhóm can thiệp thông thường với OR,95% CI lần lượt là 1,35 (0,638 – 2857); 1,354 (0,714 – 2,568) và 1,925 (0,995 – 3,722)

6. KHUYẾN NGHỊ

Tư vấn ngắn trực tiếp kết hợp với tư vấn qua tổng đài cai thuốc dường như là chưa đủ để hỗ trợ bệnh nhân cai thuốc thành công. Tuy nhiên việc phối hợp nhiều phương pháp cai thuốc nói chung cũng như kết hợp giữa tư vấn ngắn trực tiếp với tư vấn qua tổng đài nói riêng bước đầu thấy được hiệu quả trên nhóm bệnh nhân đi khám hoặc điều trị nội trú tại Trung tâm Hồ hấp Bệnh viện Bạch Mai. Vì vậy nên triển khai thực hiện cho các đối tượng bệnh nhân này nhằm góp phần tăng hiệu quả điều trị các bệnh lý hô hấp cho bệnh nhân cũng như giảm gánh nặng bệnh tật liên quan đến sử dụng thuốc lá nói chung. Cần tiếp tục có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn cho đến khi bệnh nhân cai thuốc thành công và sau khi cai thuốc thành công. Bên cạnh đó cũng cần có thêm các nghiên cứu phối hợp nhiều phương pháp cai thuốc không dùng thuốc hơn nữa (tư vấn ngắn trực tiếp, tư vấn sâu, tư vấn qua tổng đài, tư vấn qua SMS, sách phát triển bản thân...) để có nhiều công cụ và sự lựa chọn phù hợp nhất với bệnh nhân hút thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tobacco. Accessed June 18, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
2. Kien VD, Jat TR, Giang KB, et al. Trends in socioeconomic inequalities among adult male hardcore smokers in Vietnam: 2010-2015. *Int J Equity Health*. 2017;16(1):126. doi:10.1186/s12939-017-0623-x
3. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3

4. Richter KP, Faseru B, Shireman TI, et al. Warm Handoff Versus Fax Referral for Linking Hospitalized Smokers to Quitlines. *Am J Prev Med*. 2016;51(4):587-596. doi:10.1016/j.amepre.2016.04.006
5. Nội H. Tài liệu hướng dẫn tổ chức tư vấn điều trị cai nghiện thuốc lá tại Việt Nam. :78.
6. Prochaska JO, Goldstein MG. Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clin Chest Med*. 1991;12(4):727-735.
7. Tabacologie et sevrage tabagique - broché - Jean Perriot - Achat Livre | fnac. Accessed June 18, 2021. <https://livre.fnac.com/a1425615/Jean-Perriot-Tabacologie-et-sevrage-tabagique>
8. Wu L, He Y, Jiang B, et al. Effectiveness of additional follow-up telephone counseling in a smoking cessation clinic in Beijing and predictors of quitting among Chinese male smokers. *BMC Public Health*. 2016;16(1):63. doi:10.1186/s12889-016-2718-5
9. Metz K, Flöter S, Kröger C, Donath C, Piontek D, Gradl S. Telephone booster sessions for optimizing smoking cessation for patients in rehabilitation centers. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2007;9(8):853-863. doi:10.1080/14622200701485000
10. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5). doi:10.1002/14651858.CD001837.pub3

Abstract

EVALUATION OF THE EFFICACY OF SMOKING CESSATION INTERVENTION OF FACE-TO-FACE COUNSELING COMBINED WITH TELEPHONE COUNSELING IN PATIENTS AT THE RESPIRATORY CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

Objective: To evaluate the effectiveness of short face-to-face counseling combined with telephone counseling in patients at the Respiratory Center of Bach Mai Hospital.

Subjects and Methods: Smokers visited and/or received treatment at Respiratory Center - Bach Mai Hospital from December 2021 to October 2022; prospective interventional study of 2 groups: conventional and active smoking cessation interventions.

Result: Out of 164 patients, 105 patients were in the conventional intervention group and 59 patients were in the active intervention group. The rate of smoking cessation at 7-day, 1-month, and 3-month follow-up respectively was 72.4%, 46.7%, and 30.5% in the conventional intervention group and 78%, 54.2%, and 45.8% in the active intervention group. Patients in the active intervention group were more likely to quit smoking at 7-day, 1-month, and 3-month follow-up than in the conventional intervention group, but the difference was not statistically significant.

Keyword: *smoking cessation intervention, face-to-face counseling, telephone counseling, respiratory patients.*

TẦN SUẤT VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ MẮC HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ TẮC NGHẼN KHI NGỦ Ở BỆNH NHÂN CÓ CHỈ ĐỊNH MỔ PHIÊN

Nguyễn Ngọc Hà¹
Nguyễn Toàn Thắng^{1,2}
Phan Thanh Thủy^{1,2}
Vũ Văn Giáp^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét tần suất, mức độ nặng của hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân có chỉ định mổ phiến và phân tích một số yếu tố nguy cơ mắc hội chứng ngừng thở khi ngủ ở nhóm bệnh nhân này.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang trên 131 bệnh nhân có chỉ định mổ phiến tại Bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: Trong 131 bệnh nhân có chỉ định mổ phiến được đưa vào nghiên cứu của chúng tôi, có 45 bệnh nhân (chiếm 34,3%) có nguy cơ cao mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ (với điểm STOP BANG ≥ 3) được tiến hành đo đa ký hô hấp. Sau khi tiến hành đo đa ký hô hấp, đưa ra kết luận chẩn đoán mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ với 37 bệnh nhân có AHI ≥ 5 , trong đó chủ yếu là các bệnh nhân có hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ mức độ nặng (AHI ≥ 30). Chỉ số BMI trung bình của nhóm bệnh nhân mổ phiến mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ($26,8 \pm 4,8$) cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phiến không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ($20,8 \pm 2,4$). Tỷ lệ bệnh nhân mổ phiến mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ là nam giới, có tuổi ≥ 60 , chỉ số BMI ≥ 23 , có tiền sử tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phiến không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ. Có sự tương quan giữa mức độ nặng của hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ và chu vi vòng cổ, vòng bụng và tổng điểm Epworth.

Kết luận: Bảng điểm STOP BANG là công cụ hữu hiệu để sàng lọc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở các bệnh nhân có chỉ định mổ phiến. Những bệnh nhân có chỉ định mổ phiến là nam giới, có tuổi ≥ 60 , chỉ số BMI ≥ 23 , có tiền sử tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu nên được tiến hành đo đa ký để chẩn đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ.

Từ khóa: Chỉ định mổ phiến, ngừng thở khi ngủ, ngừng thở tắc nghẽn, yếu tố nguy cơ.

Tác giả chịu trách nhiệm

Nguyễn Ngọc Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ngochahump@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/09/2022

Ngày phản biện: 08/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 11/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ là một rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ, được đặc trưng bởi sự xuất hiện các cơn ngưng thở và giảm thở lặp đi lặp lại do tắc nghẽn đường hô hấp trên trong khi ngủ mặc dù vẫn có gắng sức hô hấp. Không chỉ làm tăng nguy cơ bệnh tật, việc xuất hiện các cơn ngưng thở và giảm thở này còn ảnh hưởng trực tiếp tới quá trình gây mê cũng như tiên lượng hậu phẫu ở các bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật. Theo quan điểm của các bác sĩ gây mê, bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ xuất hiện các vấn đề đáng kể trong các giai đoạn của cuộc mổ, bao gồm khó thở, khó đặt nội khí quản, phản ứng với thuốc gây mê và tăng các tác dụng phụ sau phẫu thuật [1]. Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ có liên quan đến sự gia tăng các biến chứng sau phẫu thuật [2], [3], và là một yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng bệnh tật và tử vong [4]. Việc chẩn đoán hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và tiến hành điều trị CPAP trước khi phẫu thuật và sau khi rút nội khí quản có thể cải thiện tiên lượng ở các đối tượng này [5]. Tại Việt Nam cho tới nay, vấn đề rối loạn giấc ngủ đặc biệt là hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ bắt đầu được quan tâm nhiều hơn. Tuy nhiên do thiếu các phương tiện chẩn đoán và kiến thức nên tỷ lệ chẩn đoán bệnh còn hạn chế. Bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ có thể có chỉ định phẫu thuật thuộc chuyên khoa khác mà chưa được sàng lọc về hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu sau: *Nhận xét tần suất mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân mổ phiên và phân tích một số yếu tố nguy cơ mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở nhóm bệnh nhân này.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

131 bệnh nhân có chỉ định mổ phiên thuộc các chuyên khoa Ngoại tổng hợp, Phẫu thuật

tiêu hóa - Gan mật, Chấn thương chỉnh hình - cột sống, Phẫu thuật lồng ngực - mạch máu, Phẫu thuật thần kinh, Tai mũi họng tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 07 năm 2021 đến tháng 07 năm 2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân có chỉ định mổ phiên
- Bệnh nhân không có các bệnh lý cấp tính
- Bệnh nhân đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp tính hoặc mạn tính không cho phép đo đa ký hô hấp
- Bệnh nhân có các rối loạn về tâm thần
- Bệnh nhân có triệu chứng ngưng thở do các nguyên nhân khác như: chấn thương sọ não, dùng thuốc...
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.3 Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ: theo tiêu chuẩn của Hiệp Hội Giấc Ngủ Hoa Kỳ [6]: A hoặc B và C

A. Buồn ngủ ban ngày quá mức không giải thích được bởi yếu tố nào khác.

B. Ít nhất 2 trong số các tiêu chuẩn sau: ngáy nặng, thức giấc liên tục trong đêm, ngủ không ngon giấc, mệt mỏi ban ngày, giảm độ tập trung.

C. Đa ký giấc ngủ có từ 5 lần giảm thở/ngưng thở trong 1 giờ khi ngủ. Các lần này có thể giảm thở hoặc ngưng thở hoặc thức dậy do tăng cường độ hô hấp.

Mức độ nặng của bệnh [7]

- **Mức độ nhẹ:** AHI từ 5-15 lần/giờ, khoảng thời gian xuất hiện độ bão hòa oxy dưới 90% chiếm ít hơn 5% thời gian ngủ.

- **Mức độ trung bình:** AHI từ 15-30 lần/giờ, khoảng thời gian xuất hiện độ bão hòa oxy dưới 90% chiếm 5 - 20% thời gian ngủ.

Mức độ nặng: AHI trên 30 lần/giờ, khoảng thời gian xuất hiện độ bão hòa oxy dưới 90% chiếm trên 20% thời gian ngủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang.

Bước 1: Bệnh nhân có chỉ định mổ phìên thuộc các chuyên khoa Ngoại tổng hợp, Phẫu thuật tiêu hóa -Gan mật, Chấn thương chỉnh hình - cột sống, Phẫu thuật lồng ngực - mạch máu, Phẫu thuật thần kinh, Tai mũi họng đến khám mê lại khoa Gây mê hồi sức được tư vấn tham gia nghiên cứu và được hỏi bệnh đánh giá điểm STOP BANG.

Bước 2: Các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên có điểm STOP BANG ≥ 3 được đo đa ký hô hấp tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai và chia nhóm bệnh nhân nghiên cứu thành 2 nhóm: nhóm bệnh nhân có chỉ định mổ phìên có ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ và bệnh nhân có chỉ định mổ phìên không có ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

Thang điểm STOP BANG [8]

Đánh giá nguy cơ mắc OSA dựa theo 8 câu hỏi có/không, mỗi câu trả lời có sẽ được tính 1 điểm, bao gồm:

1. Ngáy: Ông/Bà có ngáy to không? (ngáy to đến mức nghe được từ bên ngoài dù đã đóng kín cửa phòng hay đến mức người ngủ cùng phải phàn nàn vì tiếng ngáy trong đêm)?

2. Mệt mỏi: Ông/Bà có thường cảm thấy mệt mỏi, uể oải hay buồn ngủ vào ban ngày không (như là ngủ gật trong khi lái xe hay khi đang nói chuyện với người khác)?

3. Quan sát: Đã từng có ai nhìn thấy ông/bà ngưng thở hay nghẹt thở/thở hỗn hển trong lúc

ông/bà đang ngủ chưa?

4. Huyết áp: Ông/Bà có bị tăng huyết áp hay đang điều trị tăng huyết áp không?

5. Chỉ số khối cơ thể (BMI): Chỉ số khối cơ thể lớn hơn 35 kg/m² không?

6. Tuổi: Tuổi có hơn 50 không?

7. Kích thước vòng cổ lớn? (Đo xung quanh "trái khế" – chỗ lõm nhất của sụn giáp với Nam ≥ 43 cm; Nữ ≥ 41 cm không?)

8. Giới tính: Nam giới?

Thang điểm STOP BANG tối đa 8 điểm, đánh giá có nguy cơ OSA khi tổng điểm ≥ 3 .

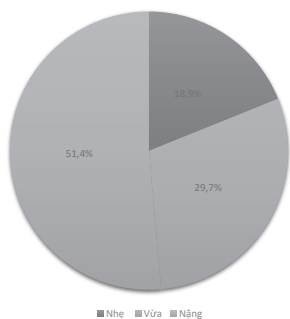
Đo chu vi vòng cổ: Chu vi vòng cổ đo bằng thước dây mềm, bệnh nhân tư thế ngồi thẳng, vị trí đo ở bờ trên màn nhĩ- giáp. Đo 3 lần, lấy trị số trung bình của 3 lần đo.

Đo chu vi vòng bụng: Đo chu vi vòng bụng theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (2008), bệnh nhân được đo ở tư thế đứng thẳng, dùng thước dây mềm đo ở vị trí khoảng giữa giới hạn dưới của bờ sườn và giới hạn trên của mào chậu. Đo 3 lần và lấy trị số trung bình.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Tần suất và mức độ nặng của hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân có chỉ định mổ phìên

Trong 131 bệnh nhân có chỉ định mổ phìên, có 45 bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ và được tiến hành đo đa ký hô hấp. Trong 45 bệnh nhân được đo đa ký hô hấp, 37 bệnh nhân có AHI ≥ 5 và có 1 trong 2 tiêu chuẩn A/B theo tiêu chuẩn hiệp hội giấc ngủ Hoa Kỳ [6] chiếm tỷ lệ 82,2% được xếp vào nhóm bệnh nhân mổ phìên có hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ và 94 bệnh nhân còn lại được xếp vào nhóm bệnh nhân mổ phìên không có hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ



Biểu đồ 1: Tỷ lệ mức độ nặng của hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên (n = 37)

Nhận xét: Trong các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, có 7 bệnh nhân có ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ mức độ nhẹ ($5 \leq \text{AHI} < 15$) chiếm 18,9%, 11 bệnh nhân có ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ mức độ trung bình ($15 \leq \text{AHI} < 30$) chiếm 29,7%, 19 bệnh nhân có ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ mức độ nặng ($\text{AHI} \geq 30$) chiếm 51,4%.

3.2. Một số yếu tố nguy cơ mắc ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên.

Bảng 1. Một số yếu tố nguy cơ mắc ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên (n=131)

Yếu tố nguy cơ		Bệnh nhân mổ phìên không mắc OSA (n= 94)	Bệnh nhân mổ phìên mắc OSA (n= 37)	P
Tuổi		56,2 ± 15	61,9 ± 15,2	0,509
Tuổi < 60		51 (81%)	12 (19%)	0,024
Tuổi ≥ 60		43 (63,2%)	25 (36,8%)	
Giới tính	Nam	52 (64,2%)	29 (35,8%)	0,014
	Nữ	42 (84,0%)	8 (16,0%)	
BMI trung bình		20,8 ± 2,4	26,8 ± 4,8	0,016
BMI < 23		81 (95,3%)	4 (4,7%)	0,000
BMI ≥ 23		13 (28,3%)	33 (71,7%)	
Tiền sử tăng huyết áp	Có	36 (56,2%)	28 (43,8%)	0,000
	Không	58 (86,6%)	9 (13,4%)	
Tiền sử đái tháo đường	Có	23 (62,2%)	14 (37,8%)	0,126
	Không	71 (75,5%)	23 (24,5%)	
Tiền sử rối loạn mỡ máu	Có	19 (46,3%)	22 (53,7 %)	0,000
	Không	75 (83,3%)	15 (16,7%)	
Tiền sử bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Có	5 (71,4%)	2 (28,6 %)	0,984
	Không	89 (71,8 %)	35 (28,2 %)	

Nhận xét: Chỉ số BMI trung bình của nhóm bệnh nhân mổ phìên mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ cao hơn nhóm bệnh nhân

mổ phìên không mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ bệnh nhân mổ phìên mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ có tiền sử tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phìên không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. Tương quan AHI và các chỉ số lâm sàng (n= 45)

Tương quan AHI	Epworth score	Vòng cổ	Vòng eo
n= 45	r = 0.417 p = 0.04	r =0,609 p =0,000	r =0.42 p =0.004

Nhận xét: So sánh tương quan giữa AHI và các chỉ số lâm sàng trong 45 bệnh nhân được đo đa ký hô hấp nhận thấy có sự tương quan tuyến tính đồng biến giữa vòng cổ, vòng eo và chỉ số Epworth và AHI với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tần suất và mức độ nặng của hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân có chỉ định mổ phìên

Trong 131 bệnh nhân có chỉ định mổ phìên được đưa vào nghiên cứu của chúng tôi, có 45 bệnh nhân (chiếm 34,3%) có nguy cơ cao mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ được tiến hành đo đa ký hô hấp. Sau khi tiến hành đo đa ký hô hấp, đưa ra kết luận chẩn đoán mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ với 37 bệnh nhân có AHI ≥ 5 (chiếm 82,2% tổng số bệnh nhân có nguy cơ cao). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Huseyin Fidan và cộng sự [1] năm 2004 trên 433 bệnh nhân tiền phẫu tại Bệnh viện Đại học Kocatepe với 41 bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng ngừng thở khi ngủ được đo đa ký hô hấp/giấc ngủ, trong đó có 17 bệnh nhân có AHI ≥ 5 chiếm 41,4%. Ở nghiên cứu của Huseyin Fidan và cộng sự, việc sàng lọc bệnh nhân nguy cơ cao đưa vào nghiên cứu dựa vào các triệu chứng lâm sàng bao gồm 3 triệu chứng

chính (ngủ ngáy, buồn ngủ ban ngày, cơn ngừng thở được chứng kiến) và 4 triệu chứng phụ (đau đầu buổi sáng, mệt mỏi buổi sáng, chất lượng giấc ngủ giảm sút và thức giấc đột ngột trong khi ngủ). Những bệnh nhân có 2 triệu chứng chính hoặc 1 triệu chứng chính và 2 triệu chứng phụ được đo đa ký để tiến hành chẩn đoán. Việc sàng lọc bệnh nhân bằng bảng điểm STOP BANG ở nghiên cứu của chúng tôi có khả năng dự đoán hội chứng ngừng thở khi ngủ cao hơn. Chúng tôi khuyến nghị dùng bảng điểm STOP BANG để sàng lọc hội chứng ngừng thở khi ngủ ở những bệnh nhân có chỉ định mổ phìên.

Trong các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là các bệnh nhân có hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ mức độ nặng. Theo các nghiên cứu của Hwang D và cộng sự [2], Liao P và cộng sự [3], hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ có liên quan đến sự gia tăng các biến chứng trong và sau phẫu thuật bao gồm khó thở, khó đặt nội khí quản, các phản ứng bất lợi với thuốc gây mê và tăng các tác dụng phụ của việc gây mê sau phẫu thuật. Tuy nhiên việc chẩn đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ và tiến hành điều trị CPAP trước khi phẫu thuật và sau khi rút nội khí quản có thể cải thiện tiên lượng ở các đối tượng này [5]. Chúng tôi khuyến nghị sàng lọc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ trên các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên với mục tiêu quản lý toàn diện và đảm bảo an toàn cuộc mổ cho bệnh nhân.

4.2. Yếu tố nguy cơ mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân có chỉ định mổ phìên

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ số BMI trung bình của nhóm bệnh nhân mổ phìên mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phìên không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với

nghiên cứu của Tracey L. Stierer và cộng sự [11] năm 2010 trên 3553 bệnh nhân mổ phìên.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân mổ phìên mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ là nam giới cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phìên không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả Agrawal và cộng sự [12] năm 2013 trên 204 bệnh nhân phẫu thuật.

Chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân mổ phìên mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ có tiền sử tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phìên không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Agrawal và cộng sự [12] năm 2013 trên 204 bệnh nhân phẫu thuật với kết luận các bệnh nhân có nguy cơ cao OSA có tỷ lệ bệnh lý tim mạch cao hơn nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp.

Tỷ lệ bệnh nhân mổ phìên mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ là nam giới, có tuổi ≥ 60 , chỉ số BMI ≥ 23 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhóm bệnh nhân mổ phìên không mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự tương quan tuyến tính đồng biến giữa Vòng cổ, Vòng eo, tổng điểm Epworth và AHI với $p < 0,05$. Nghĩa là chu vi vòng cổ, chu vi vòng bụng và tổng điểm Epworth càng tăng thì AHI càng cao và ngược lại. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Dương Quý Sỹ (2013) chỉ ra có mối tương quan giữa AHI và chỉ số Epworth score với $r = 0,526$ và $p = 0,00313$.

Chúng tôi khuyến nghị đo đa ký hô hấp với các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên có một trong số các yếu tố là nam giới, có tuổi ≥ 60 , chỉ số BMI ≥ 23 , có tiền sử tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu để chẩn đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ.

5. KẾT LUẬN

- Bảng điểm STOP BANG là công cụ hữu hiệu để sàng lọc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở các bệnh nhân có chỉ định mổ phìên

- Những bệnh nhân có chỉ định mổ phìên là nam giới, có tuổi ≥ 60 , chỉ số BMI ≥ 23 , vòng cổ ≥ 35 cm, vòng bụng ≥ 85 cm, có tiền sử tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu nên được tiến hành đo đa ký để chẩn đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Prevalence of sleep apnoea in patients undergoing operation | SpringerLink. Accessed September 12, 2022. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11325-006-0067-9>
2. Hwang D, Shakir N, Limann B, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing With Postoperative Complications. *Chest*. 2008;133(5):1128-1134. doi:10.1378/chest.07-1488
3. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2009;56(11):819. doi:10.1007/s12630-009-9190-y
4. Pathophysiology of Sleep Apnea | Physiological Reviews. Accessed September 12, 2022. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00043.2008>
5. Unrecognized Sleep Apnea in the Surgical Patient: Implications for the Perioperative Setting - ScienceDirect. Accessed September 27, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215315427>
6. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition - ScienceDirect. Accessed September 26, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215524070>

7. Châu NQ. *Bệnh hô hấp*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2012.
8. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-821. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
9. Meir H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement. *Principles and Practice of Sleep Medicine, 6th Edition*. 6th ed.; 2016.
10. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Accessed October 18, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241501491>
11. Risk Assessment of Obstructive Sleep Apnea in a Population of Patients Undergoing Ambulatory Surgery | Journal of Clinical Sleep Medicine. Accessed September 12, 2022. <https://jcsm.aasm.org/doi/full/10.5664/jcsm.27936>
12. Prevalence of obstructive sleep apnea in surgical patients presenting to a tertiary care teaching hospital in India: A preliminary study - PMC. Accessed September 27, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737691/>
13. Đặc điểm của hội chứng ngưng thở khi ngủ ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - Luận Văn Y Học. Accessed October 18, 2022. <https://luanvanyhoc.com/dac-diem-cua-hoi-chung-ngung-tho-khi-ngu-o-benh-nhan-benh-phoi-tac-nghen-man-tinh>

Abstract

PREVALENCE AND SOME RISK FACTORS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN PATIENTS UNDERGOING OPERATION

Objective: To evaluate prevalence and some risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in patients undergoing operation.

Subject and methods: A descriptive study in 131 patients undergoing operation.

Results: In 131 undergoing operation patients included in our study, 45 patients (accounting for 34.3%) had a high risk of sleep apnea syndrome (with STOP BANG score ≥ 3) was performed with ventilatory polygraphy. After conducting ventilatory polygraphy, a diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome was made with 37 patients with AHI 5, in which mainly patients with severe obstructive sleep apnea syndrome (AHI ≥ 30). The mean BMI of the group of patients undergoing surgery with obstructive sleep apnea syndrome (26.8 ± 4.8) was higher than that of the group undergoing operation patients without obstructive sleep apnea syndrome (20.8 ± 2.4). Percentage of undergoing operation patients with obstructive sleep apnea syndrome is male, age ≥ 60 , BMI ≥ 23 , history of hypertension, dyslipidemia blood was higher than the group of undergoing operation patients without obstructive sleep apnea syndrome. There was a correlation between severity of obstructive sleep apnea and neck circumference, waist circumference and total Epworth score.

Conclusion: The STOP BANG scores are effective tools to screen for obstructive sleep apnea syndrome in undergoing operation patients. Undergoing operation patients are men, age ≥ 60 , BMI ≥ 23 , history of hypertension, dyslipidemia should be performed ventilatory polygraphy for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: *undergoing operation, obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome, risk factor.*

TỈ LỆ MẮC, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TRONG NHÓM UNG THƯ PHỔI TẠI TRUNG TÂM HỒ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Hằng¹
Đặng Hùng Minh²

¹ Khoa Hồ Hấp - Dự ứng, Bệnh viện
Hữu Nghị Việt Xô

² Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và một số đặc điểm, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và ung thư phổi điều trị tại trung tâm Hồ hấp - Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu trên 196 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi và được đo chức năng thông khí phổi. Các bệnh nhân được chẩn đoán và phân loại COPD theo GOLD 2018. Chẩn đoán tí mô bệnh học K phổi theo tiêu chuẩn WHO 2004, và chẩn đoán giai đoạn theo AJCC 2017.

Kết quả: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu 61.9 ± 9.6 , cao nhất 83, thấp nhất 29; tỉ lệ nam giới gấp hơn 3 lần nữ giới; tỉ lệ hút thuốc: 67.9%, số lượng hút trung bình là 21.3 ± 12.3 , tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử COPD là 4.6%. Phân loại giai đoạn ung thư: 32.1% bệnh nhân ở giai đoạn sớm (IA, IB, IIA, IIB, IIIA), 67.9% bệnh nhân giai đoạn muộn (IIIB, IV), ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 79.1%. Tỉ lệ mắc COPD là 36.2%. Lí do vào viện phổ biến nhất là đau ngực, ở nhóm UTP có COPD triệu chứng ho đờm chiếm tỉ lệ lớn hơn. Có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa việc mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với tuổi, giới và tiền sử hút thuốc lá ($p < 0.05$). Đối chiếu giai đoạn u ở nhóm UTP có COPD và UTP không COPD không sự khác biệt với $p = 0.634$. Đối chiếu mô bệnh học ở nhóm UTP có COPD và UTP không COPD không có sự khác biệt $P = 0.313$.

Kết luận: Tỉ lệ mắc COPD ở bệnh nhân ung thư phổi là 36.2%. Có sự liên quan chặt giữa UTP có COPD và UTP không COPD với tuổi, giới, hút thuốc. Thể tích khí thở ra trong giây đầu tiên (FEV1) ở bệnh nhân UTP có COPD khác biệt rõ so với UTP không COPD.

Từ khóa: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ung thư phổi

Tác giả chịu trách nhiệm
Nguyễn Thị Hằng

Khoa Hồ Hấp - Dự ứng, Bệnh viện
Hữu Nghị Việt Xô

Email: nguyenthihang.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2022

Ngày phản biện: 06/10/2022

Ngày đồng ý đăng: 13/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và ung thư phổi là những bệnh phổi có sức ảnh hưởng rất lớn đến hàng triệu người trên thế giới. Cả hai bệnh đều có liên quan đến hút thuốc lá và gây ra gánh nặng xã hội đáng kể. Theo WHO 2020, COPD đứng hàng thứ 3, và ung thư phổi đứng hàng thứ 6 trong các nguyên nhân gây tử vong trên thế giới [1]. Theo một số nghiên cứu thống kê cho thấy nguy cơ ung thư phổi ở bệnh nhân COPD cao gấp 4,5 lần so với người không mắc COPD [2]. Tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở những bệnh nhân ung thư phổi chiếm khoảng 40- 70% tùy thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán, tuổi, giới, và tiền sử hút thuốc lá [3]. Việc đồng mắc cả COPD và ung thư phổi sẽ làm cho tình trạng hô hấp trở nên khó khăn hơn và

chất lượng cuộc sống của bệnh nhân giảm đi. Để tìm hiểu thực trạng lâm sàng ở những bệnh nhân này, chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu.

1. Xác định tỉ lệ mắc của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong nhóm ung thư phổi .2. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và ung thư phổi điều trị tại trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

196 BN được chẩn đoán ung thư phổi và được đo chức năng thông khí phổi tại trung tâm Hô hấp – bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 đến tháng 8/2022 đảm bảo các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
- BN được chẩn đoán xác định là ung thư phổi nguyên phát dựa trên kết quả mô bệnh học theo WHO 2004, chẩn đoán giai đoạn theo AJCC 2007. - BN được chẩn đoán BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD 2018: BN có triệu chứng lâm sàng: khó thở tăng dần, ho kéo dài, khạc đờm mạn tính. BN có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ: hút thuốc lá, lò, khói bụi nghề nghiệp Đo chức năng hô hấp có rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn: FEV1/FVC < 70% sau test hồi phục phế quản.	- BN không đồng ý tham gia nghiên cứu - Những trường hợp ung thư phổi thứ phát - BN mắc một số bệnh nặng, không thể tiến hành đo chức năng hô hấp hoặc thực hiện một số thủ thuật để lấy mẫu bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh để chẩn đoán. - Những bệnh án không đủ thông tin theo mẫu thu thập số liệu

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang ,từ tháng 1/2020 đến tháng 9/2021 lấy số liệu hồi cứu, từ tháng 10/2021 đến T8/2022 lấy số liệu tiến cứu

Cỡ mẫu được xác định theo công thức:

$$n = z^2 \times \frac{p.(1-p)}{d^2} = 1.96^2 \times \frac{0.5.(1-0.5)}{0.07^2} = 196.$$

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý theo chương trình SPSS 20.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=196)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Tuổi	<60	76	61.2
	60	120	38.8
	Tuổi trung bình	61.9 ± 9.6 (29 – 83)	
Giới	Nam	150	76.5
	Nữ	46	23.5
Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào	Có	133	67.9
	Không	63	32.1
	Số lượng bao/ năm	21.3 ± 12.3	
Tiền sử mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Có	9	4.6
	Không	187	95.4
Giai đoạn bệnh	Sớm (IA, IB, IIA, IIB, IIIA)	63	32.1
	Muộn (IIIB, IV)	133	67.9
Mô bệnh học	UTBM tuyến	155	79.1
	UTBM vảy	21	10.7
	UTBM tế bào nhỏ	11	5.6
	UT không xếp loại	9	4.6
Tổng	196	100	

Nhận xét: Có 196 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, trong đó tuổi trung bình 61.9 ± 9.6, tuổi cao nhất 81, tuổi thấp nhất 29. Nam giới vẫn chiếm đa số gấp hơn 3 lần nữ giới. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc là 67.9%, với lượng hút trung bình 21.3 ± 12.3 bao – năm. Chỉ có 4.6%

bệnh nhân có tiền sử COPD trước đó. Các bệnh nhân khi được chẩn đoán đã ở giai đoạn khá muộn, 67.9% ở giai đoạn IIIB, IV. Phân loại mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến chiếm 79.1%, ung thư biểu mô vảy 10.7%, ung thư biểu mô tế bào nhỏ 5.6%, còn 4.6% chưa xếp loại.

3.2. Tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở bệnh nhân ung thư phổi

Bảng 2. Tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Đặc điểm	Số lượng		Tỷ lệ
UTP có COPD	GOLD I (FEV ₁ ≥ 80%)	17	23.9%
	GOLD II (50% ≤ FEV ₁ < 80%)	44	62.0%
	GOLD III (30% ≤ FEV ₁ < 50%)	10	14.1%
	GOLD IV (FEV ₁ < 30%)	0	0%
	Tổng	71	
UTP không COPD	125		63.8%
Tổng	196		100%

Nhận xét: Tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong nhóm ung thư phổi là 36.2%, trong nhóm UTP có COPD: GOLD I là 23.9%, GOLDII 62%, GOLD III 14.1 %, không có ai ở mức GOLD IV.

1. Đặc điểm lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở bệnh nhân ung thư phổi

Bảng 3. So sánh sự tương quan giữa tuổi, giới, tiền sử hút thuốc với việc mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

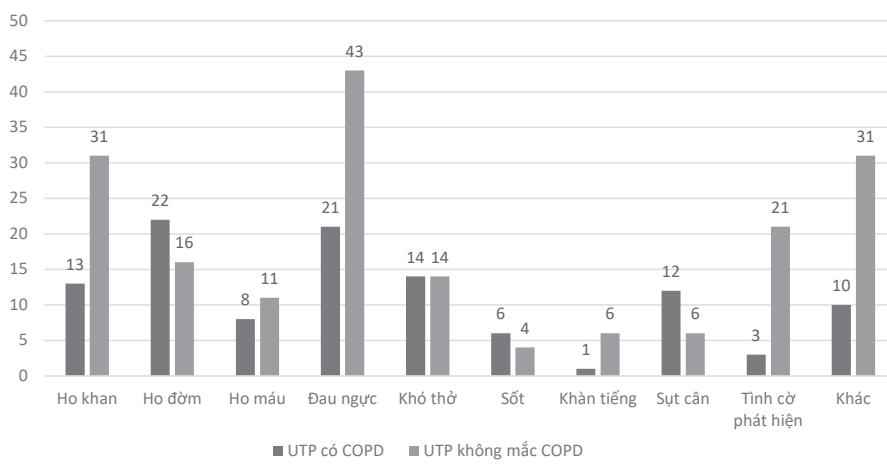
Đặc điểm		UTP có COPD		UTP không có COPD		p	OR
		n	%	n	%		
Tuổi	< 60	12	16.9%	64	51.2%	0.000	5.158
	≥ 60	59	83.1%	61	48.8%		
	Tổng	71	100%	125	100%		
Giới	Nam	64	91.1%	86	68.8%	0.001	4.416
	Nữ	7	9.9%	39	31.2%		
	Tổng	71	100%	125	100%		
Hút thuốc	Có	64	91.1%	69	55.2%	0.000	7.420
	Không	7	9.9%	56	44.8%		
	Tổng	71	100%	125	100%		

Nhận xét: Tỷ lệ UTP có COPD ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi và < 60 là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Với OR = 5.158 cho thấy khả năng mắc COPD của nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi, cao gấp 5.158 nhóm bệnh nhân < 60 tuổi

Tỷ lệ UTP có COPD ở nam và nữ là khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0.001. với OR = 4.416

cho thấy khả năng mắc COPD của nam cao gấp 4.416 lần nữ giới.

Tỷ lệ UTP có COPD ở bệnh nhân có hút thuốc và không hút thuốc có ý nghĩa thống kê với p = 0.001. với OR = 7.420 cho thấy khả năng mắc COPD của những người có tiền sử hút thuốc là gấp 7.420 người không hút thuốc là



Biểu đồ 1. Lí do vào viện

Nhận xét: Lí do vào viện thường gặp nhất của bệnh nhân UTP là đau ngực. Trong nhóm UTP có COPD, lí do vào viện thường gặp là ho đờm, trong nhóm UTP không có COPD, đau ngực vẫn là lí do đến khám thường gặp nhất.

Bảng 4. So sánh sự tương quan giữa 1 số lí do vào viện với việc mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Lí do vào viện		UTP có COPD		UTP không có COPD		P
		n	%	n	%	
Ho khan	Không	58	82.7%	94	75.2%	0.374
	có	13	18.3%	31	24.8%	
	Tổng	71	100%	125	100%	
Ho đờm	Không	49	69%	109	87.2%	0.003
	Có	22	31%	16	12.8%	
	Tổng	71	100%	125	100%	
Đau ngực	Không	50	70.4%	82	65.6%	0.592
	Có	21	29.6%	43	34.4%	
	Tổng	71	100%	125	100%	
Khó thở	Không	57	80.3%	111	88.8%	0.136
	Có	14	19.7%	14	11.2%	
	Tổng	71	100%	125	100%	

Nhận xét: Lí do vào viện là ho khan, đau ngực, khó thở của nhóm UTP mắc COPD và UTP không mắc COPD khác biệt không có ý nghĩa

thống kê ($P > 0,05$), lí do vào viện là ho đờm của nhóm UTP mắc COPD khác biệt với nhóm UTP không mắc COPD có ý nghĩa thống kê.

4. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở bệnh nhân ung thư

Bảng 4. So sánh đặc điểm chức năng thông khí bệnh nhân ung thư phổi mắc COPD và ung thư phổi không mắc COPD

	UTP có COPD (n= 71)	UTP không COPD (n=125)	p
FEV1 (l)	1.56 ± 0.50	2.15 ± 0.78	0.000
FEV1 (%)	66.07 ± 19.43	84 ± 18.38	0.000
FVC (L)	2.49 ± 0.75	2.70 ± 0.74	0.060
FVC (%)	77.56± 21.05	84.13 ± 18.39	0.330

Nhận xét: So sánh giá trị trung bình của thể tích khí thở ra trong giây đầu tiên FEV1 (l), và FEV1 (%) của bệnh nhân ung thư phổi có mắc COPD và Ung thư phổi không mắc COPD khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$)

So sánh giá trị trung bình dung tích sống gắng sức FVC (l), và FVC (%) của bệnh nhân ung thư phổi có mắc COPD và ung thư phổi không mắc COPD khác biệt không có ý nghĩa thống kê

Bảng 5. So sánh sự tương quan giữa giai đoạn u giữa UTP có COPD và UTP không có COPD

Giai đoạn u	UTP có COPD		UTP không có COPD		P
	n	%	N	%	
Sớm (IA,IB, IIA, IIB, IIIA)z	21	29.6%	42	33.6%	0.634
Muộn (IIIB, IV)	50	70.4%	83	66.4%	
Tổng	71	100%	125	100%	

Nhận xét: Trong nhóm UTP có COPD: có 21 bệnh nhân được chẩn đoán u ở giai đoạn sớm ((IA,IB, IIA, IIB, IIIA), chiếm 29.6%, 50 bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn muộn (70.4%)

Trong nhóm UTP không có COPD có 42 bệnh nhân được chẩn đoán u ở giai đoạn sớm

((IA,IB, IIA, IIB, IIIA), chiếm 33.6%, 83 bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn muộn (66.4%)

Sự khác biệt về giai đoạn u giữa nhóm UTP có COPD và UTP không có COPD không có ý nghĩa thống kê P = 0.634

Bảng 6. So sánh sự tương quan giữa giai đoạn u của bệnh nhân UTP có COPD và UTP không có COPD

Mô bệnh học	UTP có COPD		UTP không có COPD		P
	N	%	N	%	
UTBM tuyến	56	78.9%	99	79.2	0.313
UTBM vảy	10	14.1%	11	8.8%	
UTBM tế bào nhỏ	4	5.6%	7	5.6%	
UTBM không xếp loại	1	1.4%	8	6.4%	
Tổng	71	100%	125	100%	

Nhận xét: Trong nhóm UTP có COPD: UTBM tuyến chiếm đa số với 56 bệnh nhân (78.9%), UTBM vảy có 10 bệnh nhân chiếm 14.1%, UTBM tế bào nhỏ 4 bệnh nhân chiếm 5.6%, UTBM không xếp loại có 1 bệnh nhân chiếm 1.4%.

Trong nhóm UTP không có COPD: UTBM tuyến có 99 bệnh nhân, chiếm 79.2%, UTBM vảy có 11 bệnh nhân chiếm 8.8%, UTBM tế bào nhỏ 7 bệnh nhân chiế 5.6 %, UTBM không xếp loại 8 bệnh chiế 6.4%.

Sự khác biệt về mô bệnh học giữa nhóm UTP có COPD và UTP không có COPD không có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 196 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, trong đó tuổi trung

bình 61.9 ± 9.6 , tuổi thấp nhất 29, tuổi cao nhất 83. Tỷ lệ nam giới là 76,5%, nữ giới 23,5%. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của của Ngô Thị Ngọc Nhân năm 2015 trên 180 bệnh nhân ung thư phổi có tuổi trung bình 62.76 ± 8.6 , tuổi thấp nhất 39, tuổi cao nhất 81 tuổi, tỉ lệ nam giới 80%, nữ giới 20 % [4].

Khai thác tiền sử hút thuốc cho thấy có 133 bệnh nhân chiếm 67,9% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc, với số lượng hút trung bình 21.3 ± 12.3 bao năm. Nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của bệnh nhân UTP có hút thuốc lá cao gấp gấp 7.4 lần so với bệnh nhân không hút thuốc lá. Hút thuốc là yếu tố hàng đầu gây ung thư và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Đối tượng hút thuốc chủ yếu là nam giới, do vậy có tương quan chặt chẽ giữa tỉ lệ bệnh nhân ung thư

phổi có COPD với giới tính và hút thuốc lá với $p < 0.05$. Trong nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Ngọc Nhân, tỉ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 70% [4]. Trong nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Luận trên 320 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện 108, có 61.2% bệnh nhân có hút thuốc với số lượng 23.67 ± 6.4 [5]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với các tác giả khác trong nước.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chẩn đoán lần đầu tiên, tuy nhiên tỉ lệ bệnh nhân khi phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn IIIB, IV là 67.9%. kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Luận là 81.6% [5].

Khi phân tích đặc điểm mô bệnh học chúng tôi thấy nhóm mô bệnh học gặp nhiều nhất là ung mô biểu mô tuyến chiếm 79.1%. tỉ lệ này trong nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Luận là 77.8% [5]

Trong các lí do bệnh nhân đến khám bệnh, đau ngực và ho khan là 2 lí do thường gặp nhất. Cả 2 lí do này đều không phải là triệu chứng điển hình của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tuy nhiên trong nhóm đối tượng có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính thì triệu chứng ho đờm hay gặp nhất, và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

Các bệnh nhân được chẩn đoán COPD là 71 chiếm tỉ lệ 36.2 %, trong đó GOLD I chiếm 23.7%, GOLDII 62%, GOLDIII 14.1%, GOLD IV 0%. Trong nghiên cứu của tác giả Naozimi Hashimoto và cộng sự trên 270 bệnh nhân ung thư phổi được đo chức năng thông khí trước khi nội soi phế quản thấy có 147 bệnh nhân có COPD: Có 95 bệnh nhân GOLD I (64,63%), 41 bệnh nhân GOLD II (27,89%), có 11 bệnh nhân nhóm GOLD II (7,48%).

Và không có bệnh nhân GOLD IV [6]. Trong nghiên cứu của Jose' Luis Izquierdo trên 324 bệnh nhân ung thư phổi ở giai đoạn muộn (IIIB và IV) có 155 bệnh nhân COPD. Trong đó có 55 bệnh nhân GOLD I (35.6%), 74 bệnh nhân GOLD

II (47.6%), 22 bệnh nhân GOLD III (14.4%), 4 bệnh nhân GOLD IV (2.4%) [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả khác, bệnh nhân GOLD I và II có tỉ lệ cao, ít gặp bệnh nhân GOLD IV. Điều này có thể lý giải do bệnh nhân COPD GOLD IV khó tiếp cận để làm các thủ thuật chẩn đoán, cho nên bệnh nhân nhóm IV không có được chẩn đoán mô bệnh học xác định ung thư phổi.

Khi so sánh giá trị trung bình FEV1 (L), FEV1 (%), FVC (L), FVC (%) của 2 nhóm đối tượng ung thư phổi có COPD và ung thư phổi không COPD, giá trị trung bình của FEV1 khác biệt có nghĩa thống kê ($P = 0.000$), FVC của 2 nhóm đối tượng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của Jose' Luis Izquierdo và cộng sự từ tháng 1 năm 2006 đến tháng 10 năm 2013 trên 324 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn (IIIB và IV). Trong đó có 154 bệnh nhân COPD (47,7%) và 170 bệnh nhân không COPD (52,3%). So sánh trung bình FEV1(L) của 2 nhóm ($p=0,001$) và FEV1 (%) của 2 nhóm ($p=0,001$) [7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Jose' Luis Izquierdo.

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ mắc COPD ở bệnh nhân ung thư phổi là 36.2%. Có sự liên quan chặt giữa UTP có COPD và UTP không COPD với tuổi, giới, hút thuốc. Thể tích khí thở ra trong giây đầu tiên (FEV1) ở bệnh nhân UTP có COPD khác biệt rõ so với UTP không COPD. Sự khác biệt về mô bệnh học và giai đoạn bệnh của nhóm UTP có COPD và UTP không có COPD không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The top 10 causes of death. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>, accessed: 06/14/2021.

2. Mannino D.M., Aguayo S.M., Petty T.L., et al. (2003). Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med*, 163(12), 1475–1480.
3. Young R.P., Hopkins R.J., Christmas T., et al. (2009). COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *European Respiratory Journal*, 34(2), 380–386.
4. Ngô Thị Ngọc Nhân (2015). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi có mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Trung tâm Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai. Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
5. Phạm Văn Luận và cs (2017). Tỷ lệ đột biến gen EGFR và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở 320 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Y học lâm sàng*, Tháng 9 - 2017, trang 57 - 64.
6. Hashimoto N., Matsuzaki A., Okada Y., et al. (2014). Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. *BMC Pulmonary Medicine*, 14(1), 14.
7. Izquierdo J.L., Resano P., El Hachem A., et al. (2014). Impact of COPD in patients with lung cancer and advanced disease treated with chemotherapy and/or tyrosine kinase inhibitors. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9, 1053–1058.

Abstract

RATE, CLINICAL, AND PARACLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE LUNG CANCER GROUP AT THE RESPIRATORY CENTER BACH MAI HOSPITAL

Objective: Determining the the rate of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and some clinical characteristics and subclinical characteristics of patients who had both COPD and Lung cancer at the Respiratory Center - Bach Mai Hospital.

Subjects and Methods: we conducted a retrospective and prospective cross-sectional study on 196 lung cancer patients who had the pulmonary function test.

Results: The average age of the study group was 61.9 ± 9.6 years-old, the highest was 83 years-old, the lowest was 29 years-old, the ratio of men is more than 3 times that of women , rate of smoking (including pipe tobacco) was 67.9%, the average number of smokes was 21.3 ± 12.3 , the proportion of patients with a history of COPD was 4.6%. Classification of cancer stage were 32.1% of patients at the early stage (IA, IB, IIA, IIB, IIIA), 67.9% of patients at late-stage (IIIB, IV), and the rate of adenocarcinoma was highest (79.1%). The rate of COPD was 36.2%. The most common reason for admission was chest pain. In the COPD group, the symptoms of cough were higher. There was an association between COPD and age, sex, and smoking history ($p < 0.05$). The maximum expiratory volume in the first second after forced inspiration (FEV1) in patients with COPD was significantly different from that in the non-COPD group. The stages and the histopathology features were not different between the 2 groups.

Conclusion: The prevalence of COPD in lung cancer patients was 36.2%. There is a close relationship between UTP with COPD and UTP without COPD with age, gender, smoking. The first second expiratory volume (FEV1) in patients with COPD with COPD was significantly different from that in non-COPD cancer.

Keywords: *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Lung cancer*

BỆNH PHỔI KẼ TRONG VIÊM ĐA CƠ, VIÊM DA CƠ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Đỗ Văn Tiến¹

Vũ Thị Thu Trang^{1,2}

Phan Thu Phương^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh phổi kẽ trong bệnh viêm đa cơ/viêm da cơ (PM/DM-ILD).

Phương pháp: Mô tả cắt ngang 45 ca bệnh tại Trung tâm Hô Hấp - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2021 đến tháng 8/2022.

Kết quả: Tỷ lệ nữ/nam: 1,8/1, tuổi trung bình $55,96 \pm 10,17$, tỷ lệ viêm đa cơ (PM)/viêm da cơ (DM): 20%/80%. MDA5+ chiếm 35,3%. Triệu chứng phổi có thể xuất hiện trước (13,3%), sau (11,1%) hoặc đồng thời (62,2%) với triệu chứng cơ/da. 13,3% bệnh nhân không có triệu chứng cơ/da trên lâm sàng, 18,6% có Jo1 dương tính, 40% có CK tăng, tổn thương đặc hiệu trên điện cơ và sinh thiết cơ lần lượt là 15,8% và 65,8%. Nồng độ Ferritin máu có tương quan nghịch biến chặt chẽ với tỷ số PaO_2/FiO_2 ($r = -0,831$, $p = 0,000$). Hình thái tổn thương trên phim cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) thường gặp nhất là NSIP (37,8%) và OP (35,6%). Nhóm MDA5+ so với nhóm MDA5- thì có tỷ lệ gặp hình thái OP lớn hơn (52,9% so với 19,0%), hay tiến triển cấp tính hơn (35,3% so với 4,8%), tỷ số PaO_2/FiO_2 trung bình thấp hơn (209 so với 336), nồng độ Ferritin máu trung bình cao hơn (3739 so với 1181) và ít tăng CK hơn (11,8% so với 52,4%).

Kết luận: Bệnh hay gặp ở nữ, viêm da cơ gặp nhiều hơn viêm đa cơ. NSIP và OP là hình thái tổn thương thường gặp nhất trên HRCT. Nồng độ Ferritin trong máu có thể có liên quan tới mức độ suy hô hấp. MDA5+ có liên quan tới tình trạng viêm phổi kẽ cấp tính.

Từ khóa: Viêm phổi kẽ, viêm đa cơ, viêm da cơ

Tác giả chịu trách nhiệm

Đỗ Văn Tiến

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dotien2803@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/09/2022

Ngày phản biện: 06/10/2022

ngày đồng ý đăng: 17/10/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi kẽ (Interstitial Lung Disease - ILD) là một nhóm đa dạng của các bệnh phổi mà thành phần chính tổn thương là mô kẽ của phổi, được phân loại dựa trên các đặc điểm hình ảnh, mô bệnh học cũng như căn nguyên. Các căn

nguyên có thể dẫn đến bệnh phổi kẽ bao gồm: vô căn, phơi nhiễm khói bụi, bức xạ, do thuốc, nhiễm trùng hoặc bệnh mô liên kết (CTDs)... Dù căn nguyên là gì thì kết quả cuối cùng cũng là tình trạng xơ hóa phổi không hồi phục, suy hô hấp và tử vong. Bệnh phổi kẽ liên quan tới bệnh mô liên kết (CTDs-ILD) chiếm khoảng 15% các

bệnh phổi kẽ nói chung, xếp thứ 2 chỉ sau nhóm bệnh phổi kẽ vô căn [1]. Viêm đa cơ/viêm da cơ (PM/DM) là bệnh mô liên kết khá thường gặp bệnh phổi kẽ, ước tính có tới 40% bệnh nhân PM/DM có bệnh phổi kẽ [2]. Sự xuất hiện của bệnh phổi kẽ làm tiên lượng của các bệnh nhân PM/DM xấu đi rõ rệt [3]. MDA5 là một kháng thể tự miễn có thể gặp trong PM/DM gần đây được chú ý vì có liên quan tới bệnh phổi kẽ diễn biến cấp tính và có tỷ lệ cao tử vong cao. Hiện nay tại Việt Nam, các nghiên cứu liên quan tới bệnh phổi kẽ nói chung là chưa nhiều. Việc phân biệt bệnh phổi kẽ có liên quan tới bệnh mô liên kết, đặc biệt là PM/DM, với các nhóm bệnh phổi kẽ khác còn nhiều khó khăn. Mặc dù đã có một số nghiên cứu về đối tượng PM/DM-ILD nhưng đều là các nghiên cứu tại chuyên khoa cơ xương khớp, dị ứng, chưa có các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này tại chuyên khoa Hô Hấp, cũng chưa có các miêu tả về nhóm bệnh nhân có MDA5+ ở Việt Nam. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan của nhóm bệnh nhân PM/DM-ILD tại một trung tâm hô hấp và so sánh kết quả với các nghiên cứu khác tại các chuyên khoa cơ xương khớp, dị ứng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Mô tả cắt ngang, lấy số liệu hồi cứu kết hợp tiến cứu 45 bệnh nhân PM/DM - ILD điều trị tại Trung Tâm Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 1/1/2021 đến 31/8/2022. Các bệnh nhân này được chia thành 2 nhóm để so sánh: nhóm MDA5+ và MDA5-. Đa số bệnh nhân được đưa ra hội chẩn tại hội đồng đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ của bệnh viện Bạch Mai. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh phổi kẽ khi có tổn thương tổ chức kẽ trên HRCT và được phân loại thành các nhóm: OP, NSIP, UIP, AIP, tổn thương phổi hợp hoặc không xác định, theo hướng dẫn của ATS/ERS 2018 [5]. Bệnh nhân được chẩn đoán viêm đa cơ/viêm da cơ khi được Hội Đồng kết luận chẩn đoán là viêm đa cơ/viêm da cơ hoặc khi có

tổng điểm theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2017 $\geq 5,5$ (không có sinh thiết cơ) hoặc $\geq 6,7$ (có sinh thiết cơ) [6]. Viêm phổi kẽ cấp tính (AIP) được chẩn đoán dựa trên các tiêu chí: 1) Diễn biến lâm sàng tiến triển nhanh dẫn đến suy hô hấp $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ (từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến khi suy hô hấp ≤ 2 tháng hoặc từ khi không suy hô hấp tới khi suy hô hấp thở máy ≤ 7 ngày); 2) Tổn thương trên HRCT có hình thái AIP hoặc tổn thương phế nang lan tỏa (DAD); 3) Loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm trùng, phù phổi cấp... [5], [7].

Dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm được thu thập qua thăm khám lâm sàng, hồ sơ bệnh án và biên bản hội chẩn của hội đồng đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ, bao gồm: tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, kết quả định lượng Ferritin, CK, Jo-1, MDA5, khí máu động mạch, chức năng hô hấp, test đi bộ 6 phút, kết quả điện cơ, sinh thiết cơ, phim HRCT ngược.

Xử lý số liệu được thực hiện bằng phần mềm SPSS 18.0 và các thuật toán thống kê. Sự khác nhau có ý nghĩa khi $p \leq 0,05$.

3. KẾT QUẢ

- Đặc điểm chung

Tỷ lệ nữ/nam là 1,8/1. Tuổi trung bình là $56,16 \pm 10,19$. Có 66,7% bệnh nhân được đưa ra hội chẩn hội đồng đa chuyên khoa, trong đó 13,3% cần hội chẩn lại. Cá biệt có bệnh nhân cần hội chẩn tới 4 lần.

Bảng 1. Phân chia nhóm bệnh

Nhóm bệnh	N	%
DM-ILD	36	80,0
PM-ILD	9	20,0
Tổng	45	100
MDA5+	17	55,3
MDA5-	21	44,7
Không có dữ liệu	7	15,6
Tổng	45	100

Bảng 2. Thời gian khởi phát triệu chứng cơ/da so với triệu chứng phổi

	N	%
Không có triệu chứng cơ/da	6	13,3
Khởi phát triệu chứng cơ/da trước	5	11,1
Khởi phát đồng thời	28	62,2
Khởi phát triệu chứng phổi trước	6	13,3
Không có triệu chứng phổi	0	0
Tổng	45	100

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân viêm da cơ chiếm tỷ lệ lớn hơn viêm đa cơ (80% so với 20%) . 13,3% bệnh nhân không có triệu chứng cơ/da, 13% bệnh nhân khởi phát các triệu chứng hô hấp trước.

- **Đặc điểm lâm sàng**

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng		Chung*		MDA5+		MDA5-		P (MDA5+/MDA5-)
		(N=45)		(N=17)		(N=21)		
		N	%	N	%	N	%	
Sốt		22	48,9	10	58,8	7	33,3	>0,05
Sút cân		26	57,8	12	70,6	9	42,9	>0,05
Triệu chứng hô hấp								
	Ho	45	100	17	100	21	100	>0,05
	Khó khở/khó thở khi gắng sức	44	97,8	16	94,1	21	100	>0,05
	Ran nổ ở phổi	41	91,1	15	88,2	20	95,2	>0,05
	Móng tay khum/ngón tay dài trắng	18	40,0	7	41,2	8	38,1	>0,05
Yếu cơ		29	64,4	10	58,8	13	61,9	>0,05
Sưng đau các khớp nhỏ nhỏ		19	42,2	9	52,9	7	33,3	>0,05
Nóng rát sau xương ức		19	42,2	10	58,8	8	38,1	>0,05
Triệu chứng tim mạch								
	Suy tim	5	11,1	1	5,9	2	9,5	>0,05
	Tăng áp ĐMP	15	33,3	4	23,5	10	47,6	>0,05
	Hội chứng Raynaud	7	15,6	3	17,6	3	14,3	>0,05
	Huyết khối động mạch phổi	1	2,2	0	0,0	1	4,8	>0,05
Bệnh lý ác tính		2	4,4	1	5,9	1	4,8	>0,05

*: Nhóm chung bao gồm MDA5+, MDA5- và các bệnh nhân không có dữ liệu về MDA5

Bảng 4. Đặc điểm triệu chứng da

Triệu chứng (N=36)	DM	
	N	%
Triệu chứng da	26	72,2
Ban Helitrope	11	30,6
Dấu hiệu chữ V ở cổ	11	30,6
Sẩn Gottron	20	55,6
Dấu hiệu Gottron	20	55,6
Viêm mao mạch quanh móng	7	19,4
Bàn tay thợ cơ khí	16	44,4

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều có các triệu chứng hô hấp. Các triệu chứng cơ chỉ xuất hiện trong 64,4%. Nhóm MDA5+ có tỷ lệ triệu chứng toàn thân cao hơn MDA5-.

27,8% bệnh nhân viêm da cơ không có triệu chứng da. Hay gặp nhất là sẩn Gottron và dấu hiệu Gottron.

- Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 6. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh lý viêm cơ

	Chung*		MDA5+		MDA5-		P (MDA5+/MDA5-)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Tổn thương đặc hiệu trên sinh thiết cơ	25/38**	(65,8)	7/13	(53,8)	12/19	(63,2)	>0,05
Tổn thương đặc hiệu trên điện cơ	6/38	(15,8)	1/14	(7,1)	5/17	(20,8)	>0,05
CK tăng	18/45	(40,0)	2/17	(11,8)	11/21	(52,4)	<0,01
Jo1 dương tính	8/43	(18,6)	0/16	(0,0)	5/21	(23,8)	<0,01

*: nhóm chung bao gồm MDA5+, MDA5- và những bệnh nhân không có dữ liệu về MDA5
 **: trong số 38 bệnh nhân được làm sinh thiết cơ, có 25 bệnh nhân có tổn thương đặc hiệu của viêm cơ

Nhận xét: 100% bệnh nhân MDA5 dương tính trong nghiên cứu có Jo1 âm tính, tỷ lệ CK tăng cũng thấp hơn nhóm còn lại, sự khác biệt

Liên quan giữa MDA5 và viêm phổi kẽ cấp tính

Bảng 5. Liên quan MDA5 và AIP

	AIP		Tổng
	Có	Không	
MDA5+	6 35,3%	11 64,7%	17 100%
MDA5-	1 4,8	20 95,2	21 100%
Tổng*	8 17,8%	37 82,2%	38 100%

*: bao gồm cả nhóm không có dữ liệu về MDA5

Nhận xét: Tỷ lệ viêm phổi kẽ cấp tính là 17,8%. Nhóm bệnh nhân MDA5+ có tỷ lệ viêm phổi kẽ cấp tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm MDA5- (p= 0,031 < 0,05).

có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ bệnh nhân có Jo-1 dương tính và có tổn thương đặc hiệu trên điện cơ khá thấp.

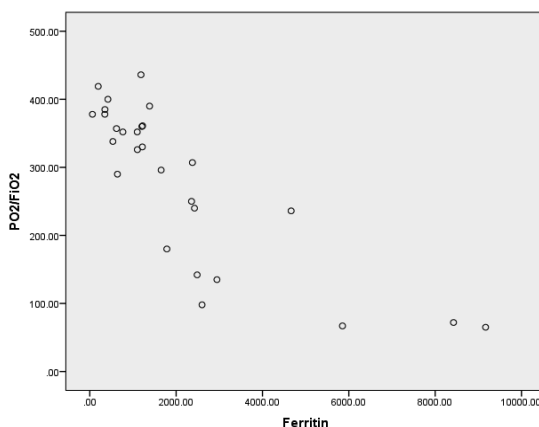
Bảng 7. Đặc điểm chức năng hô hấp, test đi bộ 6 phút

	Chung*		MDA5+		MDA5-		P
	N	±SD	N	±SD	N	±SD	
FVC(%)	63 (N=31)	14	65 (N=10)**	8	59 (N=15)	10	>0,05
TLC(%)	69 (N=18)	18	68 (N=3)	10	67 (N=12)	11	>0,05
Quãng đường đi trong 6p(%)***	70 (N=22)	16	71 (N=7)	12	72 (N=11)	9	>0,05

*: nhóm chung bao gồm MDA5+, MDA5- và các bệnh nhân không có dữ liệu về MDA5.
 **: Có 10 bệnh nhân MDA5+ được đo chức năng thông khí, giá trị FVC% trung bình là 65±8%
 ***% quãng đường đi được so với người cùng tuổi, cùng giới, cùng thể trạng.

Nhận xét: Chỉ những bệnh nhân không suy hô hấp, mới có thể đo chức năng hô hấp và test đi bộ 6 phút. Các giá trị trung bình của FVC%, TLC%, % quãng đường đi trong 6 phút không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (p>0,05).

- Liên quan nồng độ Ferritin máu và mức độ suy hô hấp



Hình 1. Đồ thị tương quan giữa nồng độ Ferritin máu và chỉ số PaO₂/FiO₂

Bảng 8. Đặc điểm Ferritin và PaO₂/FiO₂

	Chung (N=45)	MDA5+ (N=17)	MDA5- (N=21)	P
	N±SD	N±SD	N±SD	
Ferritin	9169±2236	3739±995	1181±236	0,044
PaO ₂ /FiO ₂	290±102	209±36	335±24	0,041

*: nhóm chung bao gồm MDA5+, MDA5- và những bệnh nhân không có dữ liệu về MDA

- **Nhận xét:** Nồng độ Ferritin trung bình của nhóm MDA5+ lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm MDA5-. PaO₂/FiO₂ trung bình của nhóm MDA5+ nhỏ hơn có ý nghĩa so với nhóm MDA5-.

Tỷ số PaO₂/FiO₂ càng nhỏ, mức độ suy hô hấp càng nặng. Nồng độ Ferritin có tương quan nghịch biến chặt chẽ với tỷ số PaO₂/FiO₂ (r = -0,831, p=0,000.)

- Đặc điểm trên HRCT**Bảng 9. Đặc điểm hình thái tổn thương trên phim HRCT ngực**

Triệu chứng	Chung*		MDA5+		MDA5-	
	(N=45)		(N=17)		(N=21)	
	N	%	N	%	N	%
Hình thái tổn thương						
OP	16	35,6	9	52,9	4	19,0
AIP/OP	5	11,1	3	17,6	1	4,8
NSIP	17	37,8	3	17,6	13	61,9
UIP	5	11,1	1	5,9	2	9,5
NSIP/OP	1	2,2	1	5,9	0	0,0
Không xác định	1	2,2	0	0,0	1	4,8
Tổng	45	100,0	17	100,0	21	100,0
Tổn thương cơ bản						
Đông đặc	28	62,2	16	94,1	8	38,1
Kính mờ	35	77,8	12	70,6	18	85,7
Tổ ong	5	11,1	1	5,9	2	9,5
Giãn phế quản co kéo	39	86,7	15	88,2	17	81,0
Mờ lưới	26	57,8	7	41,2	16	76,2
Kén khí	10	22,2	3	17,6	5	23,8

*: nhóm chung bao gồm MDA5+, MDA5- và những bệnh nhân không có dữ liệu về MDA5

Nhận xét: Hình thái tổn thương thường gặp nhất là NSIP và OP với tỷ lệ gần tương đương (37,8% và 35,6%). Có 5 bệnh nhân (11,1%) có tổn thương kính mờ lan tỏa đặc trưng của hình thái AIP kết hợp trên nền tổn thương đông đặc đặc trưng của OP (AIP/OP). Tuy nhiên không có trường hợp AIP/NSIP nào. Có 1 bệnh nhân có hình thái NSIP kết hợp OP với tổn thương kính mờ, mờ lưới, giãn phế quản co kéo dạng NSIP

ở vùng giữa phổi và đông đặc dạng OP ở vùng đáy phổi. Nhóm MDA5+ gặp hình thái OP nhiều nhất trong khi nhóm MDA5- lại hay bắt gặp hình thái NSIP nhất.

Tổn thương cơ bản thường gặp nhất là giãn phế quản co kéo với tỷ lệ 86,7%. Tỷ lệ đông đặc ở nhóm MDA5+ lớn hơn trong khi tỷ lệ mờ dạng lưới nhỏ hơn nhóm MDA5-, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

Bảng 10. Tổn thương kèm theo và đặc điểm phân bố tổn thương trên phim HRCT (N=45)

Tổn thương kèm theo	N	%	Đặc điểm phân bố	N	%
Tràn dịch màng phổi	6	13,3	Ưu thế thùy dưới	40	88,9
Tràn dịch màng tim	6	13,3	Ưu thế ngoại vi	37	82,2
Hạch trung thất	13	28,9	Phân bố 2 bên	42	93,3

Nhận xét: Tổn thương trên HRCT có đặc

điểm phân bố đều 2 bên, ưu thế ngoại vi, thùy

dưới, đồng đều 2 bên xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân. Hạch trung thất là tổn thương kèm theo hay gặp nhất.

3. BÀN LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân nữ nhiều hơn bệnh nhân nam (1,8/1), thường gặp ở độ tuổi trung niên (trung bình 56 tuổi), gặp viêm da cơ nhiều hơn với tỷ lệ 80%. So với các nghiên cứu khác, chẳng hạn một nghiên cứu trên 51 bệnh nhân PM/DM-ILD cũng cho kết quả tương tự: 33% nam, tuổi trung bình 54,6, PM/DM 22,6%/78,4% [8].

100% bệnh nhân có triệu chứng phổi như ho, khó thở (khi nghỉ hoặc khi gắng sức), rales nổ. So với một nghiên cứu tại trung tâm Cơ Xương Khớp – bệnh viện Bạch Mai trên 52 bệnh nhân PM/DM-ILD thì tỷ lệ triệu chứng phổi chỉ là 71,2% [9], thấp hơn có ý nghĩa so với nghiên cứu của chúng tôi ($p < 0,05$). Có thể do các bệnh nhân PM/DM-ILD khởi phát triệu chứng cơ/da trước và nổi trội thì hay tới khám và điều trị tại chuyên khoa cơ xương khớp, khi đã có chẩn đoán viêm da cơ, viêm da cơ bệnh nhân sẽ được thăm dò để chẩn đoán bệnh phổi kể nếu nghi ngờ, do đó phát hiện sớm các tổn thương phổi ngay cả khi triệu chứng hô hấp trên lâm sàng chưa rõ ràng. Còn nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại một trung tâm Hô Hấp, các bệnh nhân ILDM/PM/DM thường đến vì các triệu chứng hô hấp, do đó tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng hô hấp là gần 100%, trong khi các triệu chứng cơ/da có thể không có hoặc ít nổi trội.

Mặc dù các triệu chứng hô hấp xuất hiện ở tất cả bệnh nhân nghiên cứu, tuy nhiên đây đều là các triệu chứng không đặc hiệu, khiến người bệnh chủ quan chậm trễ đi khám và khiến bác sỹ nhầm lẫn với các bệnh lý hô hấp thông thường. Thực tế trong điều kiện của Việt Nam, hiểu biết về bệnh phổi kẽ của bệnh nhân cũng như bác sỹ còn hạn chế, trong khi chụp phim độ phân giải cao không phải cơ sở nào cũng có thể thực hiện, đã có một số không nhỏ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tiền sử đã bị chẩn

đoán nhầm thành viêm phổi cộng đồng và được điều trị với kháng sinh. Tất cả điều đó khiến việc chẩn đoán sớm bệnh lý phổi kẽ còn nhiều khó khăn. Triệu chứng phổi có thể xuất hiện trước (15%), sau (13%) hoặc đồng thời (72%) với triệu chứng cơ/da. Các tỷ lệ này tương đương với một nghiên cứu trên 107 bệnh nhân PM/DM-ILD lần lượt là 18%:65%:17% [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 20% bệnh nhân không có triệu chứng cơ/da tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ tăng CK chỉ là 40%, Jo-1 dương tính là 18,6%, tổn thương đặc hiệu trên điện cơ là 15,8% và sinh thiết cơ là 65,8%. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh bệnh phổi kẽ có thể là biểu hiện ban đầu và duy nhất của một bệnh lý mô liên kết [1]. Tuy nhiên khi so sánh với một nghiên cứu tại chuyên khoa cơ xương khớp trên 70 bệnh nhân PM/DM-ILD, tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng cơ/da là 100%, tăng CK là 78,1%, Jo-1 dương tính là 38,0%, tổn thương trên điện cơ và sinh thiết cơ lần lượt là 92,5% và 86,6% [10]. Có thể do có sự khác biệt giữa những bệnh nhân PM/DM-ILD biểu hiện ưu thế phổi với các bệnh nhân PM/DM-ILD ưu thế cơ/da tới khám và điều trị ở các chuyên khoa là khác nhau như đã nói ở trên. Với một thực tế là ngoài những bệnh nhân PM/DM-ILD có biểu hiện cơ/da rõ ràng vẫn có một lượng không nhỏ các bệnh nhân có các biểu hiện cơ/da âm tính hoặc kín đáo, với xu thế y học thế giới dần dịch chuyển về hướng chẩn đoán sớm, điều trị sớm để cải thiện tiên lượng bệnh lâu dài, chúng tôi cho rằng quan niệm truyền thống sàng lọc bệnh cơ viêm dựa trên khám lâm sàng, xét nghiệm CK, Jo-1 cũng như điện cơ ở các bệnh nhân bệnh phổi kẽ có dấu hiệu hướng tới CTDs-ILD là chưa đủ để chẩn đoán sớm căn nguyên bệnh lý phổi kẽ ở các bệnh nhân này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình thái thường gặp nhất là NSIP và OP, chúng xuất hiện với tỷ lệ khá tương đồng (35,6% và 37,8%) với đặc điểm phân bố đồng đều 2 bên, ưu thế ngoại

vi, thùy dưới của phổi. Điều này tương tự các nghiên cứu khác của chuyên ngành điện quang, NSIP và OP là 2 hình thái có tỷ lệ tương đương và thường gặp nhất [11]. Tuy nhiên, một điều thú vị là khi so sánh với một số nghiên cứu tại chuyên khoa Cơ Xương Khớp, Dự Ứng chúng tôi lại thấy sự khác biệt, đa phần cho thấy NSIP có tỷ lệ cao hơn hẳn OP. Chẳng hạn một nghiên cứu lớn trên 474 bệnh nhân viêm cơ tự miễn, trong đó 308 bệnh nhân có bệnh phổi kẽ tại một trung tâm

cơ xương khớp, dự ứng tại Trung Quốc, cho thấy tỷ lệ NSIP lên tới 67,2% trong khi OP chỉ là 26,0% [12]. Tuy nhiên khi phân tích riêng nhóm viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, nghiên cứu này cũng chỉ ra hình thái OP có tỷ lệ cao hơn (52,1%). Có thể do nhóm bệnh nhân tại chuyên khoa hô hấp có biểu hiện phổi ưu thế thì tỷ lệ OP cao trong khi nhóm bệnh nhân tại chuyên khoa Cơ Xương Khớp, Dự Ứng có biểu hiện cơ/da ưu thế thì hay gặp NSIP hơn.

Bảng 11. Hình thái tổn thương trên HRCT của bệnh phổi kẽ trong các bệnh mô liên kết [11]

	SSc	RA	SLE	PM/DM	MCTD	SS
ILD	+++	++	+	+++	++	++
NSIP	+++	++	++	+++	++	+++
UIP	+	+++	+	+	+	+
OP	+	++	+	+++	+	-
	NSIP >> UIP	UIP >NSIP=OP	NSIP>UIP=OP	NSIP=OP>UIP	NSIP>OP=UIP	NSIP>>UIP

SSc: xơ cứng bì, RA: viêm khớp dạng thấp, SLE: lupus ban đỏ hệ thống, PM/DM viêm đa/da cơ, MCTD bệnh mô liên kết hỗn hợp, SS: hội chứng Sjogren

Tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi kẽ cấp tính là 17,8%, tương đương với một nghiên cứu trên 107 bệnh nhân PM/DM-IDL có tỷ lệ viêm phổi kẽ cấp tính là 18,7% [3]. Nhóm bệnh nhân MDA5+ có tỷ lệ tiến triển cấp tính là 35,3% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm MDA5- (p= 0,831), nồng độ Ferritin máu trung bình lớn hơn và tỷ số PaO₂/FiO₂ trung bình thấp hơn có ý nghĩa so với MDA5- (p=0,044 và p=0,041). 100% bệnh nhân MDA5+ trong nghiên cứu của chúng tôi có Jo-1 âm tính, CK trung bình của các bệnh nhân thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm MDA5- (p=0,009), xu hướng có tổn thương đặc hiệu trên điện cơ và sinh thiết cơ cũng thấp hơn, dù chưa có ý nghĩa về mặt thống kê. Các nhận định này cũng đều tương đồng với các mô tả trong các nghiên cứu trên thế giới về nhóm MDA5 trên người Nhật Bản và Trung Quốc. Các bệnh nhân MDA5+ ít có biểu hiện cơ hơn, trong khi tỷ lệ tiến triển nhanh cao hơn. 13 Điều này cho thấy các đặc điểm của

nhóm bệnh nhân MDA5+ trên các nhóm người Đông Á có sự tương đồng. Mặt khác FVC% trung bình, TLC% trung bình và quãng đường đi bộ trong 6 phút % trung bình của nhóm MDA5+ lại không có sự khác biệt so với nhóm MDA5-. Có thể do chỉ những bệnh nhân không suy hô hấp mới có thể thực hiện được phép đo chức năng hô hấp, test đi bộ 6 phút, điều này vô tình đã loại bỏ những bệnh nhân diễn biến nặng trong nhóm MDA5+, trong khi xét nghiệm khí máu có thể được thực hiện trên cả những bệnh nhân suy hô hấp lẫn không suy hô hấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Ferritin có tương quan nghịch biến với tỷ số PaO₂/FiO₂ với mức độ tương quan chặt chẽ cho thấy xu hướng những bệnh nhân có Ferritin tăng cao có khả năng suy hô hấp cao hơn. Các nghiên cứu trước đây cũng đã cho thấy Ferritin tăng cao là dấu hiệu dự báo bệnh nhân diễn biến cấp tính, có nguy cơ tiến triển nhanh [13].

4. KẾT LUẬN

Bệnh gặp ở nữ giới, độ tuổi trung niên, viêm da cơ nhiều hơn viêm đa cơ. 13,3% bệnh nhân không có triệu chứng cơ, da trên lâm sàng tại thời điểm nghiên cứu, các triệu chứng phổi có thể xuất hiện trước, sau hoặc đồng thời với triệu chứng da. Chỉ 18,6% có Jo1 dương tính, 40% có CK tăng, tổn thương đặc hiệu trên điện cơ và sinh thiết cơ lần lượt là 15,8% và 65,8%. OP và NSIP là các hình thái tổn thương thường gặp ở bệnh nhân PM/DM-ILD. Bệnh nhân có MDA5 dương tính thường có Jo-1 âm tính, ít khi tăng CK, hình thái tổn thương trên HRCT chủ yếu là OP và cần được chú ý vì có tỷ lệ tiến triển nhanh cao hơn các bệnh nhân khác. Nồng độ Ferritin trong máu tăng cao có thể có liên quan tới mức độ suy hô hấp của các bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD): Background, Pathophysiology, Epidemiology. Published online June 30, 2021. Accessed September 29, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/1343513-overview>
2. Sun KY, Fan Y, Wang YX, Zhong YJ, Wang GF. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A meta-analysis from 2000 to 2020. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):175-191. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.11.009
3. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3439-3447. doi:10.1002/art.30513
4. Gil B, Merav L, Pnina L, Chagai G. Diagnosis and treatment of clinically amyopathic dermatomyositis (CADM): a case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):2125-2130. doi:10.1007/s10067-015-2928-8
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
6. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271-2282. doi:10.1002/art.40320
7. Avnon LS, Pikovsky O, Sion-Vardy N, Almog Y. Acute Interstitial Pneumonia–Hamman-Rich Syndrome: Clinical Characteristics and Diagnostic and Therapeutic Considerations. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;108(1):232. doi:10.1213/ane.0b013e318188af7a
8. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*. 2013;107(5):745-752. doi:10.1016/j.rmed.2013.01.014
9. Thủy NTP. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số thay đổi miễn dịch trong bệnh viêm đa cơ và. Accessed June 14, 2021. <https://123docz.net/document/2569887-nghien-cuu-dac-diem-lam-sang-can-lam-sang-va-mot-so-thay-doi-mien-dich-trong-benh-viem-da-co-va-viem-da-co-full-text.htm>
10. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1182-1185. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2103110

11. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases - MD Anderson Cancer Center. Accessed October 1, 2022. <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/imaging-of-pulmonary-manifestations-of-connective-tissue-diseases>
12. Li Y, Gao X, Li Y, et al. Predictors and Mortality of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy: A Series of 474 Patients. *Frontiers in Medicine*. 2020;7. Accessed October 1, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00363>
13. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis | *Rheumatology* | Oxford Academic. Accessed October 1, 2022. <https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/9/1713/1787212>

Abstract

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN POLYMYOSITIS, DERMATOMYOSYTIS CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS

Objectives: To describe clinical and subclinical characteristics of interstitial lung disease in polymyositis/dermatomyositis (PM/DM-ILD).

Methods: A cross-sectional description of 45 cases at the Respiratory Center, Bach Mai Hospital from January 2021 to August 2022.

Results: Female/male ratio: 1.8/1, mean age 55.96 ± 10.17 , rate of polymyositis (PM)/dermatomyositis (DM): 20%/80%. Acute interstitial pneumonia (AIP) accounted for 17.8%. Pulmonary symptoms may appear before (13.3%), after (11.1%), or concurrently (62.2%) with muscle/skin symptoms. 13.3% of patients had no clinical muscle/skin symptoms, 18.6% had Jo1 positive, 40% had elevated CK, and specific lesions on electromyography and muscle biopsy were 15.8%, respectively. And 65.8%. The blood ferritin concentration had a strong negative correlation with the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($r = 0.831$, $p = 0.000$). The most common pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) was NSIP (37.8%) and OP (35.6%). The MDA5+ group, compared with the MDA5- group, had a higher rate of OP lesion (52.9% vs. 19.0%), and more acute progression (35.3% vs. 4.8%), and the rate of mean $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was lower (209 vs. 336), mean serum ferritin was higher (3739 vs. 118), and there was a smaller increase in CK rate (11.8% vs. 52.4%).

Conclusions: The disease is common in women, and dermatomyositis is more common than polymyositis. NSIP and OP are the most common pattern on HRCT. The Ferritin level in the blood may be related to the degree of respiratory failure. MDA5+ is associated with acute interstitial pneumonia.

Keywords: *Interstitial pneumonia, polymyositis, dermatomyositis*

THỂ LỆ, CÁCH THỨC TRÌNH BÀY BÀI BÁO

Tạp chí Y học Lâm sàng (TCYHLS) thuộc Bệnh viện Bạch Mai xuất bản 08 số/năm; 06 số tiếng Việt và 02 số tiếng Anh (không bao gồm các số phụ trương), mỗi số có 76 trang. Tạp chí sẽ đăng các công trình nghiên cứu về y học lâm sàng, dược học, y sinh học và y xã hội học và các bài tổng quan những thông tin Y - Dược trong nước và quốc tế.

A. Các bài báo nghiên cứu khoa học

1. Hình thức của một bài báo

Các bài báo được gửi đăng trên tạp chí cần viết theo Time New Roman Microsoft® Office Word, cỡ chữ 12, khoảng cách dòng là 1,5. Mỗi bài báo không quá 4.000 từ bao gồm các bảng, biểu đồ, hình ảnh minh họa và tài liệu tham khảo. Chữ viết tắt cần được chú thích trong ngoặc đơn.

2. Cấu trúc và trình bày một bài báo

2.1. Tiêu đề: Tiêu đề bài báo cần ngắn gọn, súc tích và đầy đủ thông tin, dưới 50 từ không kèm chữ viết tắt và các từ đồng nghĩa không chuẩn mực.

2.2. Trang bìa: Trang bìa cần có đầy đủ họ tên của các tác giả và địa chỉ cơ quan công tác. Cần ghi rõ địa chỉ, email, fax và số điện thoại liên hệ của tác giả chính.

2.3. Tác giả: Những người tham gia chính trong bài báo cần được đưa vào danh sách các tác giả. Viết đầy đủ họ tên các tác giả theo cách viết tiếng Việt. Thứ tự của các tác giả cần phải được thoả thuận giữa các tác giả tùy theo sự đóng góp của họ trong bài báo.

2.4. Tóm tắt (tiếng Việt và tiếng Anh): Không quá 250 từ, bao gồm: mục tiêu, đối tượng, phương pháp, kết quả và kết luận.

Từ khoá: sử dụng từ có nội dung chính trong nghiên cứu, tối đa là 6 từ hoặc cụm từ.

2.5. Nội dung:

Đặt vấn đề: Nêu bật lý do tại sao cần nghiên cứu, nêu rõ vấn đề nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam. Viết rõ mục tiêu nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp: Cần nêu rõ đối tượng và phương pháp tiến hành nghiên cứu để đọc giả hiểu rõ quá trình nghiên cứu. Những quy trình và kỹ thuật mới lần đầu tiên được áp dụng trong nghiên cứu cần mô tả chi tiết và đầy đủ, có trích dẫn tài liệu gốc. Nêu rõ tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thiết kế, cỡ mẫu và chọn mẫu, quy trình quản lý và phân tích số liệu và vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

Kết quả: Trình bày các kết quả chính. Bảng, biểu đồ và hình ảnh cần được trình bày rõ, dễ hiểu và chú thích ngắn gọn. Nên trình bày bảng, biểu và hình ảnh đi cùng với mô tả bằng văn viết.

Bàn luận: Bàn luận cần chính xác và tập trung vào phiên giải kết quả đã thu được, so sánh với các nghiên cứu trước đó trong và ngoài nước.

Kết luận: Cần ngắn gọn, tổng hợp và không liệt kê lại kết quả nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo: Tài liệu tham khảo mới và cập nhật, liên quan chặt chẽ đến vấn đề

ngiên cứu. Tài liệu tham khảo cần được thu thập và trích dẫn theo thứ tự. Không sử dụng website như tài liệu tham khảo. Một tài liệu tham khảo được trình bày như sau: họ và tên các tác giả được viết đầy đủ (nếu tác giả là người nước ngoài thì trình bày theo thứ tự: họ viết đầy đủ, tên đệm và tên gọi viết tắt), năm xuất bản, tên bài báo, tên tạp chí (in nghiêng), tập (số), trang. Nếu bài báo có nhiều tác giả, chỉ ghi tên 03 tác giả đầu và cộng sự.

Xung đột về quyền lợi: Bài báo gửi đăng cần nêu rõ không có xung đột về quyền lợi của các tác giả. Xung đột về quyền lợi có thể bao gồm về tài chính, cơ quan, vấn đề nghiên cứu cũng như về con người.

B. Bài tổng quan:

Bài viết không quá 5 trang (kể cả bảng biểu và hình ảnh minh họa). Có tóm tắt tiếng Việt và tiếng nước ngoài (có cả tên bài bằng tiếng nước ngoài). Tài liệu tham khảo: Không quá 10 tài liệu và phải trích dẫn vào trong bài viết theo đúng qui định.

Đồng nghiệp ở tuyến cơ sở (tuyến quận, huyện, phường, xã) là bạn đọc trọng tâm của Tạp chí. Bài viết nên đi thẳng vào vấn đề mà độc giả quan tâm (bao gồm các chuyên đề thời sự, các kiến thức mới, các kỹ thuật tiên tiến, giáo dục thường xuyên, ca lâm sàng, thiết kế nghiên cứu) với phương châm tư vấn hoặc trao đổi chuyên môn. Bài viết nên có hình ảnh minh họa.

C. Bài dịch:

Tác giả dịch cần phải Việt hóa toàn bộ bài dịch theo văn phong Việt Nam, những cụm từ, danh từ về chuyên môn phải viết kèm với từ dịch. Tác giả dịch phải cung cấp nguyên bản của bài viết. Nêu rõ nguồn gốc của bài dịch (nguồn cung cấp, tác giả, ngày tháng được đăng tải). Tên của tác giả dịch

D. Thể lệ gửi đăng và qui trình bình duyệt

1. Thể lệ gửi đăng bài báo:

Gửi bài báo đến địa chỉ: Văn phòng Tạp chí Y học Lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, số 78, Đường Giải Phóng, Quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam; Điện thoại liên hệ: 04.38689654; Email: tcyhbvbm@yahoo.com.vn.

Những yêu cầu khi gửi đăng bài:

Trong 01 số thường kỳ, một tác giả đứng tên không quá 03 bài (chỉ được đứng tên chính 01 bài). Trong số chuyên đề một tác giả đứng tên không quá 5 bài (đứng tên chính tối đa 02 bài).

2. Qui trình bình duyệt: Đầu tiên, tất cả các bài báo đều được ban biên tập xem xét để đảm bảo các bài báo theo đúng quy định của Tạp chí Y học Lâm sàng và chất lượng khoa học trước khi gửi cho các nhà khoa học bình duyệt. Quá trình bình duyệt được hai nhà khoa học độc lập thực hiện. Sau khi bài báo đã đảm bảo về mặt chất lượng (khoảng 2 tháng), bài báo sẽ được sửa chữa và bản bông sẽ được gửi lại cho tác giả xem lại trước khi xuất bản.

E. Sửa chữa:

Nếu các tác giả của bài báo đã xuất bản phát hiện được các lỗi trong bài báo, cần liên hệ với Tòa soạn để sửa chữa.

Tác giả của bài báo chịu trách nhiệm trước Ban biên tập, ý kiến của độc giả và quy định của Luật báo chí về bản quyền và quyền lợi giữa các bên.

