



TẠP CHÍ

ISSN: 1859-3593

# Y HỌC LÂM SÀNG

Số 118 (11 - 2020) JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

## CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN HỘI HÔ HẤP VIỆT NAM 2020

- Chẩn đoán và điều trị xơ phổi vô căn  
(Trang 1)
- Phân tích thực trạng sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai  
(Trang 73)
- Điều trị Gefitinib kết hợp xạ trị tổn thương não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR  
(Trang 93)

# TẠP CHÍ Y HỌC LÂM SÀNG

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP THƯỜNG TRỰC

**Đỗ Doãn Lợi**

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

**Ngô Quý Châu - Phạm Minh Thông - Mai Trọng Khoa**

## BAN BIÊN TẬP

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

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

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

## BAN CỐ VẤN

Ngô Quý Châu  
Trần Thuý Hạnh  
Trần Quy  
Trần Ngọc Ân  
Nguyễn Thị Dụ  
Vũ Văn Đính

Lê Đức Hinh  
Phạm Gia Khải  
Nguyễn Nguyên Khôi  
Trần Viết Nghị  
Nguyễn Khánh Trạch  
Nguyễn Lan Việt

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

## BAN THƯ KÝ

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

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

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

Giấy phép xuất bản số: 36/GP - BTTT 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 ←←←

## → Diễn đàn y học/Review articles

1. Chẩn đoán và điều trị xơ phổi vô căn 1  
*Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*  
*Phan Thu Phương*
2. Đọc và phân tích phim cắt lớp vi tính độ phân giải cao trong chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ 7  
*Interpretation of high resolution computed tomography in diagnosis of interstitial lung disease*  
*Nguyễn Hoàng Thịnh, Vũ Thị Thu Trang*
3. Báo cáo trường hợp ca bệnh hẹp khí quản do u được nội soi can thiệp cắt u và đặt stent khí quản cấp cứu 17  
*A case report: airway management and stenting for severe airway obstruction due to tracheal neoplasm*  
*Khổng Thị Thành Tâm, Vũ Khắc Đại*
4. Báo cáo ca lâm sàng viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ 21  
*A case study: Interstitial lung disease in polymyositis*  
*Interstitial lung disease in polymyositis*  
*Vũ Thị Thu Trang, Tạ Thị Trà My, Phạm Ngọc Hà, Nguyễn Thành Thủy, Chu Thị Hạnh,*  
*Phan Thu Phương*
5. Nhận một trường hợp sarcoidosis có tổn thương cơ 28  
*A case study: Interstitial lung disease in polymyositis*  
*Nguyễn Thành Thủy, Nguyễn Đức Mạnh, Vũ Thị Thu Trang, Phan Thu Phương*
6. Nhận một ca bệnh viêm phổi tăng cảm mạn tính xơ hóa 33  
*A case study: chronic hypersensitivity pneumonitis*  
*Vũ Thị Thu Trang, Phạm Ngọc Hà, Tạ Thị Trà My, Nguyễn Thành Thủy, Chu Thị Hạnh,*  
*Phan Thu Phương, Ngô Quý Châu*

## → Nghiên cứu khoa học/Scientific articles

7. Đặc điểm X quang phổi, khí máu, điện tim của tắc động mạch phổi cấp trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 40  
*The characteristics of the chest x ray, blood gas, electrocardiography of acute pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*  
*Nguyễn Quang Dợi, Hoàng Hồng Thái, Chu Thị Hạnh*
8. Nghiên cứu nồng độ procalcitonin, CRP (C reaction protein) huyết thanh ở bệnh nhân nam đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 48  
*Study on serum procalcitonin, CRP (C reaction protein) level in the aecopd male patients*  
*Huỳnh Đình Nghĩa, Trương Dương Phi, Châu Văn Tuấn*
9. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính 56  
*The quality of life of patients after CT guided transthoracic biopsy*  
*Vũ Thị Thu Trang, Nguyễn Thị Ngọc Huyền, Nguyễn Thành Thủy, Phạm Ngọc Hà, Ngô Quý Châu*

10. Hiệu quả của phương pháp insure trong điều trị suy hô hấp ở trẻ đẻ non 55  
The effect of insure method in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants  
*Nguyễn Tiến Dũng, Hoàng Thị Nhụng, Nguyễn Thị Quỳnh Nga*
11. Phân tích thực trạng sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai 73  
Analysis of antifungal therapies in invasive pulmonary *Aspergillosis* treatment at Respiratory Deparment, Bach Mai Hospital  
*Bùi Thị Ngọc Thực, Nguyễn Thị Tuyền, Bùi Tiến Sơn, Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Thu Minh, Chu Thị Hạnh, Phan Thu Phương, Ngô Quý Châu, Nguyễn Hoàng Anh*
12. Khảo sát độ nhạy và độ đặc hiệu của các thang điểm epworth, STOP BANG Việt hoá trong việc dự đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 82  
Evalute the sensitivity and specificity of epworth sleppiness scale and vietnamese stopbang on chronic obstructive pulmonary disease patients  
*Nguyễn Hoài Nam, Vũ Văn Giáp, Lê Khắc Bảo*
13. Điều trị Gefitinib kết hợp xạ trị tổn thương não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR 91  
Gefitinib combine radiation therapy the brain lesions in non-small cell lung cancer patients metastase brain with EGFR mutation  
*Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Nguyễn Minh Hải*
14. Hiệu quả, an toàn của budesonide/formoterol (160/4,5 µg) turbuhaler khi cần trên bệnh nhân hen nhẹ ( $\geq 12$  tuổi) ở Việt Nam: kết quả từ nghiên cứu sigma 1 & 2 101  
Efficacy and safety of budesonide/formoterol (160/4.5 Mg) turbuhaler as-needed in mild asthmatics ( $\geq 12$  years old) in Vietnam: results from sigma 1&2 studies  
*Nguyễn Viết Nhụng, Nguyễn Đình Duy, Võ Đức Chiến, Lê Thị Thu Hương, Vũ Văn Thành*

# CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ XƠ PHỔI VÔ CĂN

Phan Thu Phương<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Xơ phổi vô căn (IPF), dạng phổi biến của viêm phổi kẽ vô căn và thường gặp ở người cao tuổi. Triệu chứng và dấu hiệu (ho khan, khó thở, ran nở...) không đặc hiệu và thường do các rối loạn khác, phổi biến hơn. Chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao có thể giúp chẩn đoán bằng những hình ảnh ảnh hưởng dạng lưới lan tỏa rải rác dưới màng phổi, dày vách liên tiểu thùy; xơ hóa tổ ong dưới màng phổi và giãn phế quản co kéo. Vai trò của phổi hợp đa chuyên khoa trong chẩn đoán và điều trị IPF đã được khẳng định. Điều trị hỗ trợ và nếu có, sử dụng thuốc chống xơ Pirfenidone hoặc Nintedanib. Tiên lượng bệnh rất đe dặt nếu bệnh nhân được chẩn đoán muộn.

## SUMMARY

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most common form of idiopathic interstitial pneumonia, is common in the elderly. Symptoms and signs (dry cough, dyspnea, crackles, etc.) are nonspecific and are often caused by other disorders, which are more common. High-resolution computed tomography (HRCT) can help diagnose by imaging of diffuse subpleural reticulation, interlobular septal thickening; subpleural honeycombing cysts and traction bronchiectasis. The role of the multidisciplinary combination in the diagnosis and treatment of IPF has been confirmed. Treatment is mainly supportive and, if present, antifibrotic therapy such as pirfenidone or nintedanib. The prognosis is very poor if late diagnosis.

## I. ĐẠI CƯƠNG

Xơ phổi vô căn (IPF), là bệnh lý phổi biến trong nhóm bệnh viêm phổi kẽ vô căn, gây xơ hóa phổi tiến triển. IPF gặp cả ở nam giới và nữ > 50 tuổi theo tỷ lệ 2: 1, với tần suất gia tăng rõ rệt sau mỗi 10 năm tuổi. Tiền sử đang hút thuốc lá hoặc đã từng hút thuốc lá trước đây có liên quan chặt chẽ nhất với bệnh lý này. Có một số ý kiến về tính di truyền di truyền; tính chất gia đình xảy ra trong khoảng 20% trường hợp.

Triệu chứng và dấu hiệu diễn biến trong nhiều tháng đến nhiều năm bao gồm khó thở, ho, ran nở.

Chẩn đoán IPF dựa vào bệnh sử, tiền sử, thăm khám thực thể, chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao và/hoặc sinh thiết phổi (nếu cần). Điều trị có thể bao gồm thuốc chống xơ hóa, liệu pháp oxy. Phần lớn bệnh nhân có tiên lượng xấu, trung bình sống thêm khoảng 3 năm từ khi chẩn đoán.

## II. NGUYÊN NHÂN

Sự kết hợp giữa các yếu tố về môi trường, di truyền và các yếu tố chưa biết khác có thể góp phần gây ra rối loạn chức năng tế bào biểu mô phế nang hoặc tái cấu trúc, dẫn đến sự phát triển

<sup>1</sup>Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Phan Thu Phương, Email: thuphuongdr@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/11/2020. Ngày phản biện: 16/11/2020. Ngày chấp nhận đăng: 17/11/2020

xơ hóa ở phổi. Mặc dù chưa xác định được toàn bộ nguyên nhân chính xác của bệnh, nhưng một số nghiên cứu cho thấy sự đóng góp của các yếu tố di truyền, kích thích từ môi trường, vai trò của các tế bào viêm, biểu mô phế nang, trung mô và chất nền.

### III. BỆNH HỌC

Các kết quả mô học quan trọng là xơ hóa dưới màng phổi với các ổ phát triển nguyên bào sợi (fibroblasts foci) và sẹo dày, xen kẽ với các vùng màng phổi bình thường (không đồng nhất). Viêm màng kẽ rải rác xảy ra với sự xâm nhập của lymphocyte,吞噬 bào và mô bào. Tổn thương dạng tổ ong (honeycombing) xảy ra ở tất cả các bệnh nhân và tăng lên khi bệnh tiến triển. Hình ảnh tổn thương mô học trên không thường xảy ra ở các trường hợp bệnh phổi kẽ có nguyên nhân [1].

### IV. TRIỆU CHỨNG

Vì triệu chứng trong IPF không đặc hiệu và xuất hiện từ từ nên việc khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử rất cần thiết để xác định yếu tố nguy cơ gây bệnh và phân biệt IPF với các bệnh lý khác.

Các triệu chứng và dấu hiệu thường tiến triển trong vòng 6 tháng đến vài năm. Biểu hiện đầu tiên của bệnh là khó thở khi gắng sức và ho khan.

- + Khó thở nặng dần thường là biểu hiện chính. Khó thở khi gắng sức có thể là triệu chứng được ghi nhận đầu tiên. Biểu hiện này có thể bị ngộ nhận là do “tuổi già” và bỏ qua (không đi khám) cho đến khi khó thở hơn.

- + Ho khan hoặc ho rất ít đờm.

- Ngón tay hoặc ngón chân hình dùi trống. Triệu chứng này thường được ghi nhận ở 50% trường hợp người bệnh và xuất hiện ở giai đoạn muộn.

- Toàn thân mệt mỏi, chán ăn, sút cân.

- Dễ bị nhiễm khuẩn ở phổi.

- Khám phổi: thấy ran nổ, nghe rõ ở cuối thít hít vào.

Tùy theo diễn tiến của bệnh mà các biểu hiện có thể khác nhau. Các triệu chứng có thể tăng lên nhanh chóng trong các đợt bùng phát rồi sau đó thuyên giảm trong giai đoạn ổn định [1]. Nếu bệnh trở nặng có thể dẫn đến suy tim do tăng áp động mạch phổi buộc tim phải làm việc nhiều/nặng hơn dẫn đến suy tim.

### V. CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán nghi ngờ ở những bệnh nhân bị khó thở bán cấp, ho không có đờm, và ran nổ khi khám phổi. Tuy nhiên, IPF thường bị bỏ qua ban đầu vì những điểm tương đồng về lâm sàng với các chứng bệnh thông thường khác như viêm phế quản, hen suyễn và suy tim...

- Chụp X-quang ngực thường cho thấy các đám mờ lan tỏa ở vùng thấp và ngoại vi của hai phổi. Các tổn thương dạng tổ ong (honeycombing) và hình ảnh giãn phế quản co kéo là những tổn thương có thể gặp. Tuy nhiên những hình ảnh tổn thương trên Xquang khi bệnh ở giai đoạn sớm thường rất kín đáo, thậm chí không phát hiện được.

- Chụp cắt lớp vi tính ngực lớp mỏng độ phân giải cao (HRCT) giúp hướng tới chẩn đoán và đánh giá mức độ nặng của bệnh. HRCT rất hữu ích trong chẩn đoán những bệnh nhân có X quang phổi bình thường, triệu chứng và diễn biến lâm sàng không phù hợp. HRCT có giá trị chẩn đoán sự lan rộng của tổn thương xơ phổi, xác định thể bệnh đang hoạt động. HRCT có giá trị định hướng sinh thiết phổi. Tổn thương trên HRCT thường gặp ở vùng đáy phổi ở giai đoạn sớm, khi bệnh nặng thì tổn thương lan tỏa sang các vùng khác và vào trung tâm của phổi. Các tổn thương lan tỏa dạng kính mờ, dạng lưỡi dưới màng phổi với sự dày lên không đồng nhất của vách trong tiếu

thùy; các ống kén khí nhỏ đường kính từ 2 - 20 mm xếp cạnh nhau thành nhiều lớp, đó là hình ảnh xơ hóa tổ ong dưới màng phổi và giãn phế quản co kéo [2].

- Trong 1 số trường hợp có thể nội soi phế quản để thực hiện sinh thiết xuyên vách phế quản (STXVPQ) và xét nghiệm dịch rửa phế nang (BAL).

- + Bệnh phẩm sinh thiết phổi qua STXVPQ là bệnh phẩm nhỏ, yêu cầu kỹ thuật tốt để đảm bảo chất lượng của mẫu bệnh phẩm tốt, yêu cầu lấy được 4 - 5 mẫu bệnh phẩm. Tuy nhiên mẫu bệnh phẩm nhỏ nên giá trị giúp chẩn đoán trong bệnh lý phổi kẽ thường không cao.

- + Trong dịch rửa phế nang (BAL) có đại thực bào phế nang, tế bào lymphô, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ái toàn phản ánh loại viêm phế nang, nhưng thường gặp phế nang viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính (10-20%). Đây là chỉ số dự báo bệnh tăng tế bào lymphô tương quan với viêm ở vách phế nang. BAL nên được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân được STXVPQ. Xét nghiệm BAL không có ý nghĩa giúp chẩn đoán xác định IPF, nhưng giúp loại trừ những bệnh lý khác như các bệnh lý nhiễm trùng phổi, lao phổi, một số bệnh phổi tự miễn...

- + Sinh thiết phổi mở qua nội soi trung thất và nội soi lồng ngực để lấy mảnh tổ chức phổi làm xét nghiệm giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định (định hướng bằng tổn thương trên HRCT) với các hình ảnh tổn thương mô bệnh như mô tả ở phần trên.

- + Chức năng hô hấp có biểu hiện rối loạn thông khí hạn chế (VC giảm; TLC giảm). PaO<sub>2</sub> giảm rõ rệt khi gắng sức. DLCO giảm và có hội chứng Block phế nang mao mạch.

Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào kết quả HRCT và/hoặc sinh thiết phổi. Những trường hợp

không thể sinh thiết phổi thì chẩn đoán được xác định qua hội chẩn liên chuyên khoa gồm các BS hô hấp, chẩn đoán hình ảnh và một số chuyên khoa có liên quan quyết định.

## VI. ĐIỀU TRỊ

### 1. Nguyên tắc điều trị

Cho đến nay, IPF vẫn là một bệnh lý 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. Chẩn đoán sớm đóng vai trò rất quan trọng, giúp người bệnh có thể được điều trị sớm, tiếp cận được với phương pháp ghép phổi.

Việc điều trị IPF hiện nay cần phối hợp nhiều phương pháp [3]:

- Điều trị chống xơ.
- Điều trị triệu chứng.
- Liệu pháp oxy.
- Phục hồi chức năng hô hấp.
- Tiêm phòng.
- Chăm sóc giảm nhẹ.
- Điều trị bệnh đồng mắc.
- Giáo dục sức khỏe.
- Ghép phổi.

### 2. Các thuốc chống xơ 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 [4], [5], [6].

- 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 [7], [8].

### 3. Thuốc kháng acid

90% số BN IPF có trào ngược dạ dày thực quản, đó là yếu tố nguy cơ làm nặng lên tình trạng bệnh. Khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế bom proton hoặc thuốc kháng thụ thể histamin H2 trong điều trị IPF để làm giảm nguy cơ làm nặng thêm tình trạng tổn thương phổi [9], [10], [11].

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.

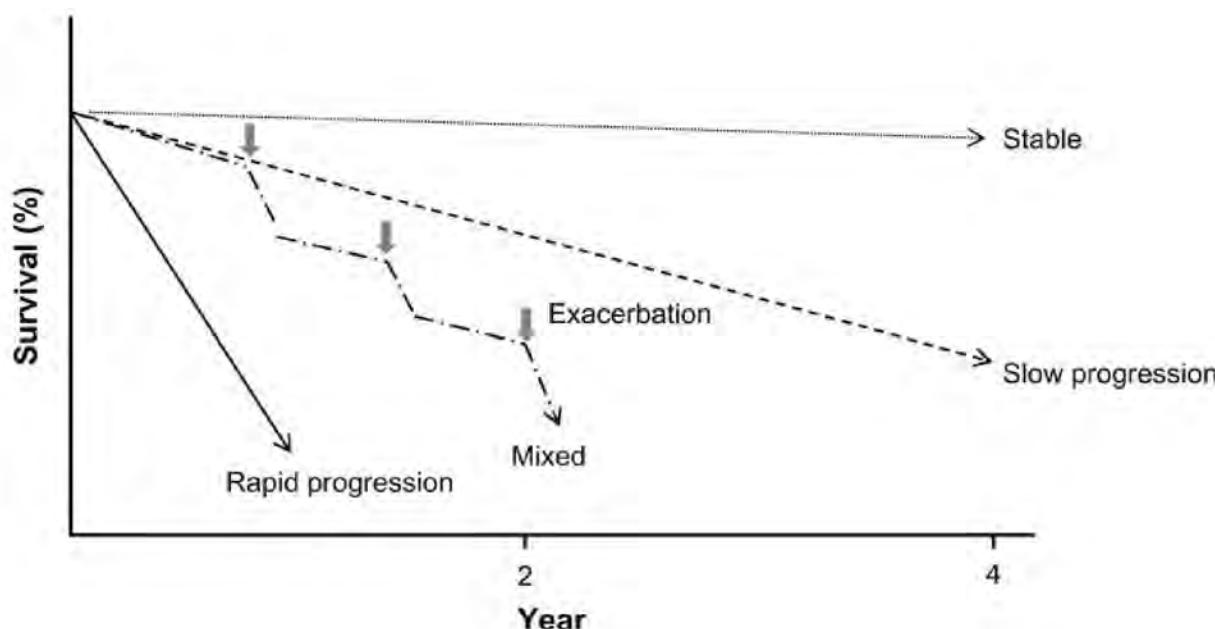
Thuốc chống đông (warfarin) KHÔNG được khuyến cáo trong điều trị IPF.

### 4. Các phương pháp điều trị IPF không dùng thuốc

Liệu pháp oxy được sử dụng tại nhà nếu triệu chứng suy hô hấp nặng dẫn đến giảm oxy máu.

Các khóa vật lý trị liệu/phục hồi chức năng hô hấp có thể giúp ích cho một số người, bao gồm

## VII. TIỀN LUỢNG



Biểu đồ 1. Biểu đồ diễn biến lâm sàng của IPF [12]

cung cấp các kiến thức cơ bản về xoang phổi vô căn và các bài tập thể lực, cũng như các hỗ trợ về tinh thần và xã hội.

Cai thuốc lá nếu người bệnh đang hút thuốc lá.

Tiêm vaccine cúm và phế cầu giảm nguy cơ các đợt nhiễm trùng đường hô hấp.

### 5. Ghép phổi

Với bệnh nhân IPF mức độ trung bình và nặng cần cân nhắc liệu pháp ghép phổi.

Chưa có đủ bằng chứng cho thấy ghép 1 phổi hay ghép 2 phổi có hiệu quả hơn. Đồng thời đây là 1 phương pháp đòi hỏi nhân lực có trình độ cao, phương tiện và kỹ thuật hiện đại, cộng với nguồn tạng ghép còn rất thiếu. Tiếp sau đó là việc điều trị chống thải ghép và theo dõi sau ghép. Vì vậy việc ghép phổi hiện nay vẫn còn rất khó khăn.

Ghép phổi đã được chứng minh là có khả năng cải thiện thời gian sống ở một số đối tượng phù hợp và đang được ứng dụng trong điều trị ngày càng nhiều hơn.

IPF có diễn biến lâm sàng rất đa dạng, cho đến nay vẫn chưa có phương pháp để tiên lượng cho từng bệnh nhân (biểu đồ 1). Một số người đáp ứng với điều trị làm chậm tiến triển bệnh. Một số khác lại có hiệu quả điều trị kém hơn. Một số người giữ được bệnh ổn định trong vài năm sau chẩn đoán nhưng một số khác lại có tiến triển xấu nhanh hơn. Việc tiên đoán diễn tiến ở từng người bệnh là rất khó. Hầu hết bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng từ trung bình đến nặng ở thời điểm chẩn đoán và sẽ tiến triển nặng mặc dù được điều trị. Tỷ lệ sống trung bình khoảng 3 năm từ thời điểm chẩn đoán.

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh bao gồm [13]:

- Mức độ khó thở, tăng lên nhanh theo thời gian.

- DLCO <40%, giảm đi ≥ 15% sau 1 năm.
- FVC giảm ≥ 10% sau 1 năm.
- SpO<sub>2</sub> ≤ 88% sau test đi bộ 6 phút
- Hình ảnh tổ ong lan tỏa trên HRCT và tăng lên theo thời gian.

Thang điểm GAP: G (Gender: giới nam; Age: tuổi; Lung Physiology: FVC và DLCO) [14] có thể được ứng dụng trong tiên lượng bệnh.

Nguyên nhân của các đợt cấp bao gồm nhiễm trùng, huyết khối, tràn khí màng phổi, và suy tim. Cũng có thể xảy ra những đợt cấp không rõ nguyên nhân. Tất cả các đợt tiến triển cấp tính đều có tỷ lệ gây tàn phế và tử vong cao và nguyên nhân tử vong thường là suy hô hấp. Do tiên lượng xấu của IPF, nên việc trao đổi sớm với bệnh nhân và gia đình về kế hoạch điều trị và chăm sóc giảm nhẹ là rất quan trọng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thillai M, Moller DR, Meyer KC et al. Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease. CRC Press 2018; p113 – 188.
2. Jawad H, Chung JH, Lynch DA, et al. Radiological Approach to Interstitial Lung Disease: A Guide for the Nonradiologist. Clin Chest Med 33 (2012); p11–26.
3. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Medicine 129 (2017); p24- 30.
4. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res. 2008;68(12):4774–82.
5. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011;365(12):1079–87.
6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071–82.
7. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083–92.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 2011;377(9779):1760–9.

9. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804–1808.
10. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, Yow E, Raghu G; IPFnet Investigators. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369–376.
11. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012;39:242–245.
12. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2016;9(Suppl 1):179-185. Published 2016 Dec 8. doi:10.4137/CCRPM.S23321
13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL. PMID: 21471066; PMCID: PMC5450933.
14. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE Jr, Collard HR. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012 May 15;156(10):684-91. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004. PMID: 22586007.

# ĐỌC VÀ PHÂN TÍCH PHIM CẮT LỚP VI TÍNH ĐỘ PHÂN GIẢI CAO TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI MÔ KẼ

Nguyễn Hoàng Thịnh<sup>1</sup>, Vũ Thị Thu Trang<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

Bệnh phổi mô kẽ là nhóm bệnh lý gây tổn thương phổi lan toả do nhiều nguyên nhân khác nhau. Chẩn đoán xác định chính xác bệnh phổi mô kẽ chỉ đạt được khi có sự phối hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, hình ảnh học, giải phẫu bệnh thông qua hội chẩn đa chuyên khoa, trong đó chụp cắt lớp vi tính phổi độ phân giải cao (HRCT) đóng vai trò trung tâm trong chẩn đoán và định hướng chẩn đoán bệnh. Mặc dù vậy tiếp cận hình ảnh HRCT bệnh phổi mô kẽ không dễ dàng, ngay cả đối với các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm do sự chồng lấp về các dấu hiệu hình ảnh giữa các bệnh lý khác nhau trong nhóm bệnh này. Do đó phân tích hình ảnh theo hệ thống là cực kỳ quan trọng để thu hẹp các chẩn đoán phân biệt, tạo tiền đề thực các thăm dò chẩn đoán khác. Trong bài này chúng tôi đề cập tới cách đọc, phân tích theo hệ thống và đặc điểm hình ảnh một số bệnh phổi mô kẽ thường gặp.

## SUMMARY

### INTERPRETATION OF HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Interstitial lung disease is a group of diseases with diffuse lung damage due to different causes. Accurate diagnosis of interstitial lung disease can be achieved with strict combination between clinical presentation, imaging studies, and pathology through a multi-disciplinary discussion. In which, high resolution lung computed tomography (HRCT) plays a central role in narrowing and guiding the diagnosis of the disease. However, interpretation of HRCT in interstitial lung disease is not easy, even for experienced radiologists due to overlap of imaging signs between different causes in this group of diseases. Systematic image analysis is therefore extremely important in order to differentiate diagnoses, and guiding other diagnostic investigations. In this article we would like to discuss the systematic analysis and imaging characteristics of some common interstitial lung diseases in HRCT.

#### 1. Vai trò của HRCT trong chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ

Bệnh phổi mô kẽ là nhóm bệnh lý gây tổn thương phổi lan toả do nhiều nguyên nhân khác nhau. Chẩn đoán xác định chính xác bệnh phổi mô kẽ

chỉ đạt được khi có sự phối hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, hình ảnh học, giải phẫu bệnh thông qua hội chẩn đa chuyên khoa. Các xét nghiệm hình ảnh đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong thăm dò và kết luận chẩn đoán những trường hợp nghi

<sup>1</sup>Bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô, <sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

Người liên hệ: Nguyễn Hoàng Thịnh, Email: nguyenhoangthinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/8/2020. Ngày phản biện: 21/10/2020. Ngày chấp nhận đăng: 23/10/2020

ngò bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt là chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT – high resolution computed tomography). Trong nhiều trường hợp, ví dụ như trong xơ phổi vô căn (IPF – idiopathic pulmonary fibrosis) chỉ cần lâm sàng điển hình phổi hợp với hình ảnh HRCT điển hình của hình thái viêm phổi kẽ thông thường (UIP – usual interstitial pneumonia) đã đủ để đưa ra chẩn đoán xác định mà không cần sinh thiết [1, 2]. Với những trường hợp hình ảnh không đủ để đưa ra chẩn đoán, HRCT có thể giúp định hướng vị trí tốt nhất để sinh thiết tổn thương. So với XQ thường quy, HRCT không chỉ giúp phát hiện tổn thương tốt hơn và chính xác hơn mà còn có thể phân tích cụ thể hơn hẳn về các biến đổi của nhu mô phổi.

Về phân loại, bệnh phổi mô kẽ có thể được phân chia thành các nhóm chính sau [1]:

- Nhóm bệnh phổi mô kẽ đã biết căn nguyên (như thứ phát sau khi điều trị bằng thuốc, hoặc trong các bệnh hệ thống)

- Nhóm bệnh phổi mô kẽ vô căn (nhóm này còn được phân loại sâu hơn thành nhiều dưới nhóm nhỏ) [2].

- Nhóm bệnh phổi mô kẽ u hạt

- Nhóm bệnh phổi mô kẽ lan toả hiếm gặp (bao gồm cả bệnh mô bào Langerhans và bệnh lymphangioleiomyomatosis).

Trong thực tế, các dấu hiệu hình ảnh gợi ý bệnh phổi mô kẽ không nhiều, chủ yếu là phổi hợp giữa các tổn thương lúói, kính mờ, tổ ong, giãn phế quản co kéo trong vùng tổn thương lúói và kính mờ, tổn thương nốt lan toả và dày các vách liên tiểu thuỷ [3].

Mặc dù vậy các tổn thương nhìn được trên HRCT phản ánh khá chính xác và tương đồng với các biến đổi quan sát được trên hình ảnh giải phẫu bệnh [4].

## 2. Tiếp cận chẩn đoán HRCT trong bệnh phổi mô kẽ

Đọc và phân tích phim HRCT bệnh phổi mô kẽ không dễ dàng, ngay cả đối với các BS đã có kinh nghiệm. Lý do là bởi các bệnh lý này có các hình thái tổn thương mô bệnh học gần tương tự nhau (như xơ hoá, đồng đặc, thâm nhiễm tế bào hay xuất huyết trong lòng phế nang) dẫn tới hình ảnh trên HRCT cũng chỉ biểu hiện dưới dạng một số dấu hiệu hình ảnh nhất định như tổn thương lúói, tổn thương kính mờ, tổn thương nốt, giãn phế quản co kéo và dày vách liên tiểu thuỷ mà ít có các dấu hiệu hình ảnh đặc hiệu. Vì vậy việc đọc và phân tích phim HRCT có hệ thống là cực kỳ quan trọng nhằm thu hẹp các chẩn đoán phân biệt, tạo tiền đề thực các thăm dò chẩn đoán khác.

Nguyên tắc tiếp cận bao gồm các bước chính sau:

- Khẳng định có hay không có tổn thương
- Xác định tổn thương nào là tổn thương ưu thế
- Đánh giá cách phân bố của tổn thương
- Tìm các tổn thương phổi hợp khác
- So sánh các tổn thương phát hiện được với các hình thái mô bệnh học có thể gặp
- Đối chiếu giả thuyết với đặc điểm lâm sàng
- Đưa ra kết luận ban đầu và đối chiếu với các đặc điểm hình ảnh điển hình của các bệnh phổi mô kẽ thường gặp
- Kết luận và đánh giá mức độ tin cậy của kết luận.

### 2.1. Khẳng định có hay không có tổn thương

Đây là bước đầu tiên trong việc tiếp cận phim HRCT bệnh phổi mô kẽ. Người đọc phim cần phải xác định xem các tổn thương quan sát thấy trên phim là tổn thương tính chất bệnh lý thực sự hay chỉ là ảnh giả (ảnh hưởng bởi các yếu tố kỹ thuật khi chụp

như hít vào không đủ, thở ra không hết sức, lựa chọn thông số chụp không phù hợp) hoặc các tổn thương không có ý nghĩa bệnh lý (phổi người già, xẹp phổi thụ động...). Mặc dù vậy việc phân biệt này đôi khi không dễ dàng khi chỉ là các tổn thương tối thiểu hoặc quá lan toả (vd tổn thương khám hay kính mờ).

### **2.2. Xác định tổn thương ưu thế**

Sau khi khẳng định có tổn thương thực sự, người đọc cần cố gắng định danh các tổn thương ưu thế sử dụng danh pháp hình ảnh học tiêu chuẩn [3].

Nên tránh sử dụng các từ ngữ mô tả không tiêu chuẩn như hình mờ, đám mờ, tổn thương nhu mô, tổn thương kẽ... do tính chất không rõ ràng và thiếu định hướng của các từ ngữ này.

Hiện nay danh pháp tổn thương phổi trên HRCT được công nhận rộng rãi và sử dụng phổ biến nhất là danh pháp của hội Fleischner năm 2008 [3].

### **2.3. Đánh giá phân bố tổn thương**

Nhiều bệnh phổi mô kẽ có đặc điểm phân bố khá đặc hiệu, do vậy phân tích đặc điểm phân bố tổn thương rất có giá trị trong chẩn đoán. Cần nhận định xem tổn thương phân bố ưu thế vùng đáy phổi hai bên hay cả vùng cao của phổi, phân bố ở mô kẽ ngoại vi dưới màng phổi hay cả ở trung tâm, lan dọc theo tổ chức kẽ trực hay theo tổ chức kẽ gian tiêu thuỷ.

Ví dụ như trong IPF, tổn thương thường phân bố ở vùng đáy phổi lan lên vùng giữa phổi, ít khi gặp ở vùng đỉnh phổi, tập trung chủ yếu ở dưới màng phổi; ngược lại sarcoid xơ hoá thường phân bố ở vùng đỉnh phổi hai bên và lan dọc theo tổ chức kẽ trực quanh phế quản mạch máu.

Trong trường hợp tổn thương dạng nốt, vi nốt thì cũng cần đánh giá sự phân bố của các nốt này là như thế nào: trung tâm tiêu thuỷ, quanh bạch mạch hay phân bố ngẫu nhiên.

### **2.4. Tổn thương phổi hợp**

Việc phát hiện tổn thương phổi hợp có thể giúp định hướng và thu hẹp các chẩn đoán. Các tổn thương phổi hợp quan trọng bao gồm:

- Tổn thương của màng phổi: dày màng phổi (dạng mảng hay lan toả có hay không kèm theo vôi hoá) có thể gợi ý các bệnh lý xo phổi liên quan tới asbestos, tràn dịch màng phổi có thể gợi ý đợt cấp tiến triển do đó tổn thương có thể lan toả hơn bình thường.

- Hạch lớn trung thất - rốn phổi, hạch trong phổi: các bệnh phổi mô kẽ có xơ hoá rất thường gặp hạch phản ứng trong phổi, tuy nhiên nếu hạch lớn đối xứng ở rốn phổi hai bên có thể gợi ý sarcoid hoặc bệnh phổi nghề nghiệp.

- Giản thực quản: giản thực quản ở BN có hình thái tổn thương viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP - non specific interstitial pneumonia) trên HRCT có thể gợi ý xơ cứng bì, viêm đa cơ hay viêm da cơ.

### **2.5. Dự đoán hình thái mô bệnh học và nguyên nhân**

Kiến thức về liên quan giữa hình thái mô bệnh học và tổn thương trên HRCT rất có ích trong phân tích phim bệnh phổi mô kẽ. Ví dụ như tổn thương đồng đặc trên HRCT tương đương với quá trình bệnh lý có tính chất xâm lấn và lấp đầy khoang khí trong nhu mô phổi, tương tự nếu là tổn thương dạng lướt đơn thuần thì quá trình bệnh lý chỉ gây ra các thương tổn ở mô kẽ. Từ mối liên hệ giữa hình ảnh HRCT với hình thái mô bệnh học có thể dự đoán và thu hẹp các chẩn đoán phân biệt của bệnh phổi mô kẽ dựa vào hiểu biết về thương tổn đặc trưng của mỗi bệnh.. Đặc điểm hình ảnh điển hình của một số bệnh phổi mô kẽ hay gặp được mô tả ở phần sau.

### **2.6. Đối chiếu với đặc điểm lâm sàng**

Việc khai thác các yếu tố lâm sàng luôn luôn phải được thực hiện nếu có thể trước khi đưa ra các

kết luận cuối cùng về nguyên nhân gây ra các tổn thương trên HRCT. Song để việc đánh giá phim được khách quan, nên thực hiện việc này sau khi đã phân tích tổn thương trên phim theo thứ tự nêu trên.

Các yếu tố lâm sàng cần lưu ý bao gồm yếu tố nhân trắc (tuổi, giới), tiền sử phơi nhiễm (hút thuốc, chăn nuôi, công nhân mỏ), quá trình tiến triển của triệu chứng (cấp tính hay mạn tính, nếu mạn tính thì thời gian bao lâu?, thành đợt hay tăng dần?...) và tiền sử bệnh (bệnh tự miễn, ung thư, thuốc...).

### **2.7. Kết luận chẩn đoán và đánh giá mức độ tin cậy của kết luận**

Bước cuối cùng là đưa ra kết luận về hình ảnh học, theo đó kết luận nên hướng đến chẩn đoán có khả năng nhất cũng như mức độ tự tin trong chẩn đoán của người đọc, tiếp đến là các chẩn đoán phân biệt khác cần nghĩ tới. Không nên đưa ra một chẩn đoán “mơ hồ” do HRCT thường là thăm dò được thực hiện đầu tiên và rất quan trọng trong định hướng để thực hiện các thăm dò tiếp theo.

### **3. Hình ảnh HRCT một số bệnh phổi mô kẽ thường gặp**

#### **3.1. Hình thái viêm phổi kẽ thông thường (UIP)/xơ phổi vô căn (IPF)**

UIP là hình thái tổn thương phổi biến nhất của bệnh phổi mô kẽ xơ hoá mạn tính. Trên hình ảnh vi thể UIP đặc trưng bởi các vùng tổn thương xơ hoá không đồng nhất xen kẽ với các vùng phổi lành, bên trong vùng xơ hoá có các hốc tạo hình tổ ong [1].

Về phân bố tổn thương UIP thường gặp nhiều nhất ở khu vực dưới màng phổi và đáy phổi hai bên. UIP là tổn thương giai đoạn cuối của tình trạng xơ hoá phổi và là tổn thương không có khả năng hồi phục. Bởi vậy hình thái UIP có thể là hậu quả của nhiều bệnh lý khác nhau có tình trạng xơ hoá phổi bao gồm các bệnh lý mô liên kết, viêm phổi tăng cảm mạn tính, bệnh bụi phổi, sarcoid

giai đoạn cuối... Tuy nhiên nguyên nhân thường gặp nhất của UIP là IPF tức là vô căn [5].

IPF là bệnh phổi mô kẽ thường gặp nhất, tiên lượng của bệnh lý này rất kém, với thời gian sống thêm trung vị từ khi chẩn đoán chỉ khoảng 2-3 năm [5]. Bởi vậy việc chẩn đoán sớm và chính xác bệnh lý này là cực kỳ quan trọng để có thể kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Để chẩn đoán hình thái UIP điển hình trên HRCT (typical UIP), cần có:

- Tổn thương lưới
- Tổn thương tổ ong có hay không kèm theo giãn phế quản co kéo
- Phân bố đáy phổi, dưới màng phổi



A



**Hình 1. IPF ở BN nam 70 tuổi, vào viện vì mệt mỏi tăng dần. (A) tại thời điểm vào viện thấy hình ảnh xơ hóa đáy phổi 2 bên, hình mờ lưới, giãn phế quản co kéo nhưng không thấy hình ảnh tổ ong điển hình (B) phim chụp kiểm tra sau 15 tháng, thấy tổn thương xơ hóa lan rộng, với các hình ảnh tổ ong dưới màng phổi chiếm ưu thế, giãn phế quản co kéo và mờ lưới.**

Ngoài ra hình ảnh HRCT còn cần thoả mãn tiêu chuẩn không có các dạng tổn thương gợi ý nguyên nhân khác [5]. Nếu như không có tổn thương tổ ong mà vẫn có các tổn thương khác thì có thể đặt chẩn đoán “khả năng UIP (probable UIP)”.

Các nghiên cứu cho thấy hình ảnh UIP trên HRCT có độ chính xác và tương đồng cao với tổn thương UIP trên vi thể [6] [44]. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của hội Fleischner, nếu BN có lâm sàng phù hợp (tuổi >60, tiền sử hút thuốc, không có nguyên nhân tiềm ẩn khác gây xo phổi) kết hợp với hình ảnh UIP điển hình hoặc khả năng UIP trên HRCT thì có thể đặt ra chẩn đoán IPF mà không cần sinh thiết [7].

### 3.2. Hình thái viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP)

NSIP là hình thái tổn thương phổi biến nhất trong các bệnh phổi mờ kẽ nói chung và có tiên lượng sống tốt hơn so với UIP [2, 8, 9].

Trên vi thể NSIP được phân chia làm ba nhóm:

- NSIP thâm nhiễm tế bào viêm (cellular NSIP)
- NSIP xơ hoá (fibrotic NSIP)
- NSIP hỗn hợp



**Hình 2. NSIP với đặc điểm tổn thương kính mờ lan tỏa vùng đáy phổi hai bên, bên trong vùng kính mờ có các dải tổn thương lưỡi và giãn một số tiểu phế quản ở ngoại vi dưới màng phổi.**

Trên hình ảnh HRCT hình ảnh điển hình của NSIP là hình kính mờ, thường đối xứng hai phổi và phân bố chủ yếu ở vùng thấp của phổi. Khoảng trên 40% số trường hợp các tổn thương này có dấu hiệu “không tổn thương dưới màng phổi (subpleural sparing)” [49]. Ở một số trường hợp, các tổn thương kính mờ có thể giảm dần theo thời gian và bị thay thế bằng tổn thương mờ lưỡi, sau đó là tổn thương UIP [49].

### 3.3. Viêm phổi tổ chức hoá

Tổ chức hoá là đáp ứng thường gặp của cơ thể để sửa chữa các tổn thương của phổi, biểu hiện trên vi thể là các nút mô nguyên bào xơ lấp đầy khoang phế nang. Trong trường hợp các nút mô này xuất hiện trong tiểu phế quản tận và tiểu phế quản hô hấp có thể gây tắc và làm đông đặc vùng nhu mô phổi phía sau. Đặc điểm này lý giải cho một danh pháp khác của tổn thương đó là “viêm phổi tổ chức hoá kết hợp viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (BOOP-bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)”, hiện nay danh pháp này không còn được sử dụng nữa và được thay thế bằng danh pháp viêm phổi tổ chức hoá (OP-organizing pneumonia) [1].



**Hình 3. Viêm phổi tổ chức hoá với đặc điểm tổn thương gồm các ổ đông đặc ở cả hai bên phổi, phía ngoại vi, có phổi hợp với tổn thương kính mờ tạo thành hình “rặng san hô”**

Hình thái viêm phổi tổ chức hoá cũng có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác nhau như các bệnh collagen mạch máu, viêm phổi tăng cảm, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, phản ứng với thuốc hay tổn thương phổi sau xạ trị. Trong trường hợp không tìm được nguyên nhân, thì tổn thương được gọi là viêm phổi tổ chức hoá vô căn (COP-cryptogenic organizing pneumonia) [1].

Trên hình ảnh HRCT, hình ảnh OP sẽ biến đổi tùy theo giai đoạn bệnh song hình ảnh điển hình là các đám đông đặc xuất hiện cả hai bên phổi, nằm ở phía ngoại vi, không lan tới màng phổi, phân bố quanh tiêu thuỷ, đôi khi có thể có hình phổi hợp giữa đông đặc và kính mờ tạo thành dấu hiệu “rặng san hô”. Ở một số trường hợp tổn thương có thể biểu hiện dưới dạng nốt hoặc khối lớn khu trú tạo hình ảnh giả u. Ở một số trường hợp khác tổn thương có thể tiến triển thành dạng NSIP xơ hoá [9].

Về điều trị, OP đáp ứng rất nhanh với liệu pháp corticoid, tổn thương có thể biến mất hoàn toàn sau điều trị song vẫn có một tỉ lệ nhỏ còn di chứng xơ phổi ngay cả khi đã được điều trị [10, 11].

#### **3.4. Tổn thương phổi liên quan tới hút thuốc**

Bốn nhóm hình thái tổn thương phổi thường gặp trên HRCT liên quan tới người hút thuốc gồm [12]:

- Viêm tiêu phế quản hô hấp (RB-respiratory bronchiolitis)
- Viêm phổi kẽ long tế bào (DIP - Desquamative interstitial pneumonia)
- Bệnh mô bào Langerhans

RB là tổn thương bệnh học gặp ở gần như tất cả những người hút thuốc, chỉ khác nhau về mức độ nặng của tổn thương. Ở phần lớn các trường hợp, tổn thương này không gây triệu chứng lâm sàng,

với những trường hợp có biểu hiện lâm sàng, tổn thương được gọi là bệnh phổi kẽ - viêm tiêu phế quản hô hấp (RB-ILD- respiratory bronchiolitis interstitial lung disease). Trên HRCT biểu hiện của RB-ILD gồm các nốt trung tâm tiêu thuỷ, hình kính mờ, dày vách liên tiểu thuỷ và các ổ giảm đậm độ nhỏ phân bố theo tiêu thuỷ phổi [13-15].

DIP đặc trưng trên mô bệnh học sự xuất hiện của các đại thực bào lấp đầy trong khoang phế nang, các nghiên cứu hiện nay thấy rằng các đại thực bào này có cùng nguồn gốc với các đại thực bào quan sát thấy ở các BN RB và RB-ILD. Phần lớn các BN DIP đều là những người nghiện thuốc lá nặng, bởi vậy đây được coi là nhóm tổn thương viêm liên quan tới hút thuốc [12, 14]. Trên HRCT biểu hiện của DIP là hình ảnh các vùng tổn thương kính mờ đồng nhất, phân bố ở vùng giữa và vùng đáy phổi [15].

Mô bào Langerhans là bệnh lý phổi kẽ hiếm gặp, chưa rõ bệnh sinh song xảy ra ở hầu hết ở những người hút thuốc. Trên vi thể, bệnh được đặc trưng bằng các tổn thương viêm hạt với thành phần gồm các tế bào Langerhans và tế bào viêm, bọc quanh phế quản. Về lâu dài, các tổn thương này sẽ thâm nhiễm gây phá huỷ thành phế quản và tạo ra các vùng giãn không đều của thành phế quản ngoại vi. Ở giai đoạn cuối, tổ chức u hạt sẽ dần được thay thế bằng tổ chức xơ và hình thành các kén khí bản chất là vùng khí thũng [16, 17]. Theo đó hình ảnh HRCT cũng phản ánh quá trình bệnh lý của tổn thương, ở giai đoạn sớm bệnh đặc trưng bởi các tổn thương dạng nốt, dài thâm nhiễm bọc quanh phế quản ngoại vi, ở giai đoạn sau bệnh có các tổn thương phổi hợp giữa các ổ khí phế thũng thành dày không đều và tổn thương nốt giống giai đoạn sớm, ở giai đoạn cuối tổn thương ưu thế sẽ là các ổ khí phế thũng to nhỏ không đều, thậm chí không lồ [18].

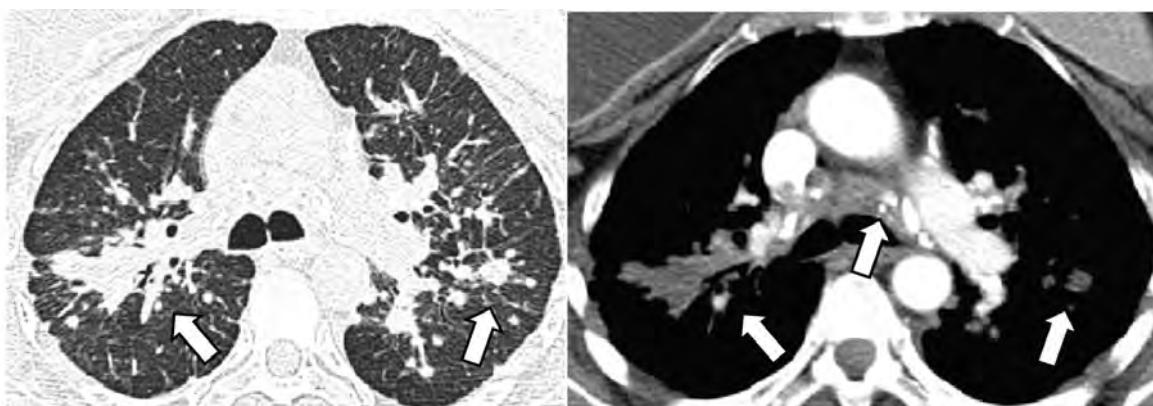


**Hình 4.** Bệnh mô bào Langerhans ở BN nam 36 tuổi, nghiện thuốc lá với hình ảnh các ổ khí khí phế thũng thành dày không đều, kích thước khác nhau và kết hợp các tổn thương dạng nốt ở thùy dưới phổi phải.

### 3.5. Sarcoidosis

Sarcoidosis đặc trưng trên hình ảnh vi thể bởi các nốt u hạt dạng biếu mô phân bố dọc theo đường đi của bạch mạch bao gồm cả bạch mạch trong tổ chức kẽ trực và tổ chức kẽ dưới màng phổi. Hình ảnh tương ứng của bệnh trên HRCT là các nốt tổn thương thâm nhiễm to nhỏ không đều, có thể hợp lưu cùng nhau thành nốt lớn với phân bố quanh phế

quan mạch máu và đôi khi cả dưới màng phổi cũng như vách liên tiểu thuỷ với phân bố ưu thế thuỷ trên [19]. Ở giai đoạn muộn, các tổn thương u hạt có thể bị thay thế bởi tổ chức xơ gây ra hình ảnh giãn phế quản co kéo, giảm thể tích và biến dạng nhu mô phổi lân cận. Do bản chất phân bố quanh phế quản nên tổn thương cũng có thể gây ra các dấu hiệu của bệnh lý đường thở nhỏ ở phía ngoại vi [20].



**Hình 5. Sarcoidosis xơ hoá với hình các nốt và đám tổn thương đặc nhu mô phát triển dọc theo trục phế quản mạch máu kèm theo hạch vôi hoá trung thất**

Hạch lớn là một trong các dấu hiệu giúp chẩn đoán sarcoidosis, hay gặp ở dưới chạc ba khí quản, cạnh phai khí quản, cửa sổ chủ phổi và rốn phổi hai bên. Ở giai đoạn tiến triển, các hạch có thể có vôi hoá hình vỏ trứng.

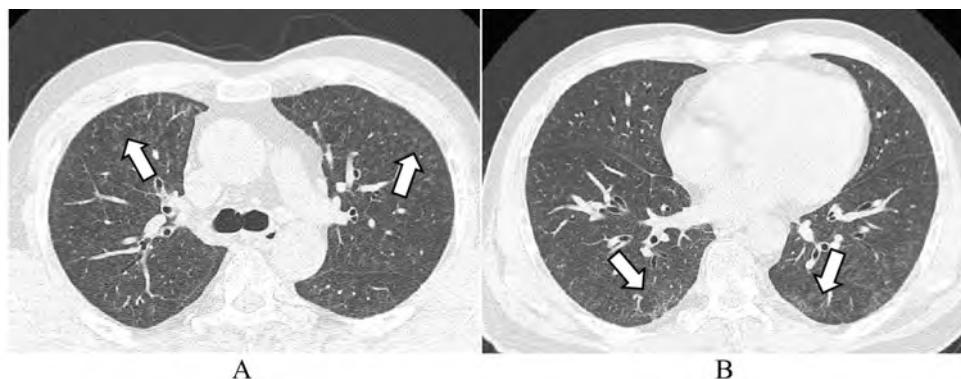
Đặc điểm hình ảnh kinh điển của sarcoidosis bao gồm [19]:

- Tổn thương đa nốt phân bố dọc theo đường đi bạch mạch
- Hạch lớn đối xứng rốn phổi hai bên và trong trung thất
- Và/hoặc xơ hoá phổi phân bố dọc phế quản – mạch máu và ưu thế thuỷ trên

### 3.6. Viêm phổi tăng cảm bán cấp/mạn tính

Phổi nhiễm với kháng nguyên sinh học có thể gây ra các đáp ứng miễn dịch làm tổn thương phổi ở một số BN. Ở giai đoạn bán cấp, về mặt vi thể sẽ xuất hiện tình trạng thâm nhiễm lympho bào và tương bào vào tổ chức kẽ tập trung nhiều quanh các tiểu phế quản. Tình trạng này được phản

ánh trên hình ảnh HRCT với các vùng tổn thương kính mờ lan toả, nốt trung tâm tiêu thuỷ ranh giới không rõ cũng như các vùng bãy khí giảm đậm độ phân bố theo tiêu thuỷ ở cuối thì thở ra [21]. Các hình ảnh này có thể bị nhầm lẫn với RB-ILD nếu như không kết hợp khai thác các yếu tố lâm sàng.



**Hình 6. BN nam 66 tuổi, viêm phổi tăng cảm bán cấp.** (A) Trên lớp cắt phần cao của phổi, thấy rất nhiều tổn thương nốt kính mờ trung tâm tiêu thuỷ, xuất hiện ở cả khu vực dưới màng phổi và quanh rốn phổi (B) Trên lớp cắt phần thấp ở phổi thấy tổn thương kính mờ dạng NSIP vùng dày phổi hai bên, có dấu hiệu “subpleural sparing”.

Viêm phổi tăng cảm mạn tính là kết cục của quá trình viêm phổi tăng cảm kéo dài, tái đi tái lại nhiều lần, biểu hiện bằng tình trạng xơ hoá trên HRCT và vi thể. Trên hình ảnh HRCT, viêm phổi tăng cảm mạn tính biểu hiện bởi các đặc điểm của tổn thương xơ kẽ như tổn thương lưới và giãn phế quản co kéo, có thể có hình ảnh tổ ong. Tuy nhiên các tổn thương này có phân bố tập trung ưu thế ở vùng trên và giữa của phổi, cũng như tập trung nhiều quanh phế quản mạch máu và không tổn thương tổ chức kẽ dưới màng phổi [22].

### 4. Kết luận

HRCT đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và thu hẹp chẩn đoán phân biệt của bệnh phổi mô kẽ. Chẩn đoán xác định cuối cùng vẫn cần phải có sự phối hợp giữa các yếu tố lâm sàng, hình ảnh, xét nghiệm miễn dịch, sinh thiết - giải phẫu bệnh thông qua hội chẩn đa chuyên khoa. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, khi hình ảnh HRCT và lâm sàng phù hợp, vẫn có thể đạt được chẩn đoán xác định mà không cần sinh thiết tổn thương.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- American Thoracic, S. and S. European Respiratory, *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): p. 277-304.

2. Travis, W.D., 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): p. 733-48.
3. Hansell, D.M., et al., *Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging.* Radiology, 2008. 246 (3): p. 697-722.
4. Sverzellati, N., et al., *American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002.* Radiographics, 2015. 35 (7): p. 1849-71.
5. Raghu, G., 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): p. 788-824.
6. Raghu, G., *Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011.* Eur Respir J, 2011. 37 (4): p. 743-6.
7. Lynch, D.A., et al., *Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper.* Lancet Respir Med, 2018. 6 (2): p. 138-153.
8. Flaherty, K.R., et al., *Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications.* Thorax, 2003. 58 (2): p. 143-8.
9. Akira, M., et al., *Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia.* Thorax, 2011. 66 (1): p. 61-5.
10. Kligerman, S.J., T.J. Franks, and J.R. Galvin, *From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia.* Radiographics, 2013. 33 (7): p. 1951-75.
11. Lee, J.W., et al., *Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients.* AJR Am J Roentgenol, 2010. 195 (4): p. 916-22.
12. Kumar, A., et al., *Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases.* Chest, 2018. 154 (2): p. 394-408.
13. Desai, S.R., S.M. Ryan, and T.V. Colby, *Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives.* Clin Radiol, 2003. 58 (4): p. 259-68.
14. Heyneman, L.E., et al., *Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process?* AJR Am J Roentgenol, 1999. 173 (6): p. 1617-22.
15. Sousa, C., et al., *Diffuse smoking-related lung diseases: insights from a radiologic-pathologic correlation.* Insights Imaging, 2019. 10 (1): p. 73.
16. Vassallo, R., et al., *Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis.* N Engl J Med, 2000. 342 (26): p. 1969-78.

17. Kambouchner, M., et al., *Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166 (11): p. 1483-90.
18. Abbott, G.F., et al., *From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Radiographics, 2004. 24 (3): p. 821-41.
19. Criado, E., et al., *Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation*. Radiographics, 2010. 30 (6): p. 1567-86.
20. Hansell, D.M., et al., *Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT*. Radiology, 1998. 209 (3): p. 697-704.
21. Hansell, D.M., et al., *Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities*. Radiology, 1996. 199 (1): p. 123-8.
22. Vasakova, M., et al., *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. 196 (6): p. 680-689.

**Giải thích từ viết tắt:** HRCT: chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao, IPF: xơ phổi vô căn, UIP: hình thái viêm phổi kẽ thông thường, NSIP: hình thái viêm phổi kẽ không đặc hiệu, OP: viêm phổi tổ chức hóa, RB-ILD: bệnh phổi kẽ - viêm tiểu phế quản hô hấp, DIP: bệnh phổi kẽ viêm long tê bào

# BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP CA BỆNH HẸP KHÍ QUẢN DO U ĐƯỢC NỘI SOI CAN THIỆP CẮT U VÀ ĐẶT STENT KHÍ QUẢN CẤP CỨU

Khổng Thị Thanh Tâm<sup>1</sup>, Vũ Khắc Đại<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp bệnh u khí quản do ung thư phổi di căn khí quản, được nội soi can thiệp ống cứng cắt u và đặt stent khí quản. Đây là trường hợp nặng, suy hô hấp, nguy cơ đe dọa tính mạng. Bệnh nhân của chúng tôi có tình trạng ho khạc đờm, khó thở, khò khè tăng dần không đáp ứng với điều trị thông thường tại y tế cơ sở. Bệnh nhân được khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực, Nội soi phế quản ống cứng sinh thiết u làm mô bệnh học có kết quả ung thư biểu mô tuyến, các xét nghiệm hóa mô miễn dịch khẳng định là di căn từ phổi. Bệnh nhân được nội soi ống cứng cắt u và đặt stent khí quản, kết hợp hóa - xạ trị. Sau 3 tháng can thiệp và điều trị, lâm sàng, bệnh nhân ổn định. Bệnh nhân không khó thở, không khò khè, chưa xuất hiện di căn ngoài phổi. Kết luận: nội soi phế quản ống cứng cắt u và đặt Sent khí quản có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định bản chất khối u, đồng thời là giải pháp tốt nhất có thể xử lý tình trạng hẹp khí quản cấp cứu của bệnh nhân.

## SUMMARY

### A CASE REPORT: AIRWAY MANAGEMENT AND STENTING FOR SEVERE AIRWAY OBSTRUCTION DUE TO TRACHEAL NEOPLASM

We reported a tracheal neoplasm by metastasis of lung cancer. This was an emergency case with high risk of respiratory failure and death. We had resected the tumor using rigid bronchoscopy and placed stent to manage the central airway. Before the procedure, the patient had symptoms of coughing, wheezing, dyspnea which could not be relief by drug therapies. Using bronchoscopy and HR-CT scan, he has been diagnosed as lung cancer adenocarcinoma and treated with combination of radiation and chemotherapy. The tracheal stenosis has been treated by rigid bronchoscopy and airway stenting. The patients now is stable after three months treatment, has no symptoms of dyspnea and wheezing. He also has no signs of other metastasis. Resection tumor by rigid bronchoscopy and airway stenting have important roles in diagnosing the cancer types, stages and also are the most useful techniques to manage the stenosis due to intratracheal tumor, which can be fatal.

<sup>1</sup> Bệnh viện Phổi Trung ương

Người liên hệ: Khổng Thị Thanh Tâm, Email: thanhtamcopd@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 4/10/2020. Ngày chấp nhận đăng: 30/10/2020

## I. ĐẶT VÂN ĐỀ

Ung thư khí quản xảy ra không thường xuyên, ước tính ít hơn 1% trong tất cả các khối u ác tính [1]. Ngoài các khối u nguyên phát của khí quản, các khối u khí quản thứ phát từ các mô xung quanh như tuyến giáp, thực quản, thanh quản và phổi. Trong tất cả các khối u nguyên phát của khí quản, 80% là ác tính, ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) chiếm chủ yếu, tiếp theo là ung thư biểu mô tuyến nang.

Các khối u khí quản có thể điều trị đáp ứng tốt khi được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, những trường hợp này thường diễn biến âm thầm dẫn đến chẩn đoán chậm trễ, làm cho những tổn thương có khả năng điều trị này trở nên khó kiểm soát và thường gây tử vong do suy hô hấp cấp. Vì vậy, chẩn đoán sớm là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến sự sống còn.

Trong những trường hợp này, nội soi phế quản can thiệp thường được sử dụng để loại bỏ

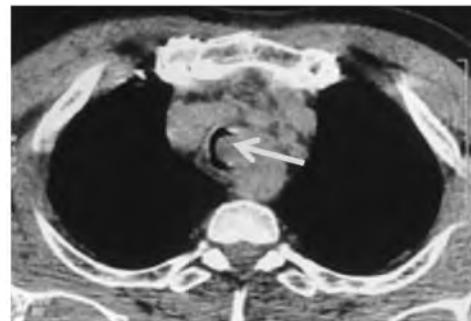
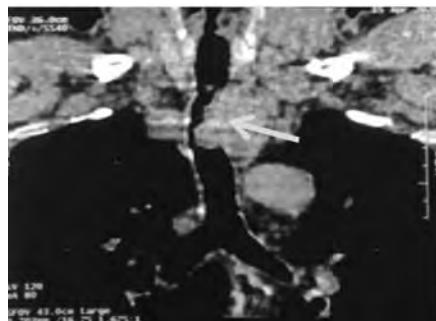
khối u làm thông thoáng đường thở và lấy bệnh phẩm để chẩn đoán mô bệnh học. Nội soi phế quản can thiệp cắt u khí quản và kết hợp đặt stent khí quản giúp loại bỏ nhanh chóng tắc nghẽn đường thở, cải thiện các triệu chứng hô hấp [2]. Chúng tôi báo cáo trường hợp có khối u sùi khí quản do ung thư phổi di căn được điều trị thành công bằng nội soi ống cứng cắt u kết hợp đặt stent khí quản.

## II. TRƯỜNG HỢP CA BỆNH

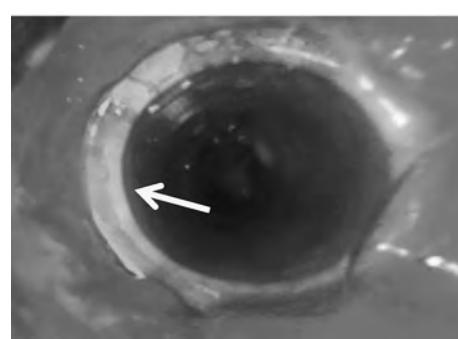
Bệnh nhân nam, 66 tuổi, vào viện vì: khó thở, ho ra máu.

Tiền sử: COPD được chẩn đoán và điều trị tại y tế cơ sở 1 năm, hút thuốc láo nhiều năm.

Khám lúc vào viện: bệnh nhân tỉnh, không sốt. ho khạc đờm lẫn máu rải rác trong ngày, thở khò khè. khó thở thường xuyên. Khám phổi: ran ngay lan tỏa phần cao 2 bên, tiếng rít ở nền cổ. Tim nhịp đều. Hạch nhỏ thượng đòn phải, mật độ chắc, ít di động.



**Hình 1. CLVT ngực: thành trái khí quản có khối 3,3 cm xâm lấn gây hẹp khía khí quản trên một đoạn dài 33 mm**



**Hình 2. Chèn ép + u sùi khí quản**

**Đầu trên Stent khí quản**

Bệnh nhân được nội soi phế quản ống mềm có hình ảnh: liệt dây thanh trái, chèn ép + tổ chức u sùi gây hẹp gần hoàn toàn khâu kính đoạn 1/3 trên khí quản. Đo chức năng hô hấp: Rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ rất nặng, test hồi phục phế quản: âm tính (FEV1: 24%; FEV1/FVC: 0,18), hình đồ thị không điển hình của tắc nghẽn cơ học đường thở.

Nhằm đảm bảo an toàn cho bệnh nhân khi can thiệp thủ thuật, bệnh nhân được Nội soi phế quản ống cứng cắt toàn bộ khối u trong lòng khí quản làm xét nghiệm mô bệnh, đặt stent khí quản Dumon 13 dài 6cm vào khí quản ngay phía dưới hạ thanh môn cho đến 1/3 giữa.

Kết quả xét nghiệm mô bệnh học khối u: ung thư biểu mô tuyến nhú; Đột biến gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor): âm tính; Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD): phù hợp với di căn ung thư biểu mô tuyến của phổi. Bệnh nhân được hội chẩn chuyên điều trị hô hấp kết hợp tiếp theo tại khoa Ung bướu bệnh viện Phổi trung ương. Hiện tại sau 3 tháng điều trị lâm sàng bệnh nhân ổn định, bệnh nhân không khó thở, không có cơn thở rít.

### III. BÀN LUẬN

Biểu hiện lâm sàng của u khí quản phụ thuộc vào kích thước, vị trí của khối u và loại mô học của khối u. Các khối u khí quản đủ lớn để gây ra các triệu chứng thường làm tắc nghẽn một nửa đường thở. Tắc nghẽn gây ra hẹp đường kính khí quản <8mm có thể dẫn đến khó thở khi gắng sức, trong khi đó hẹp đường kính khí quản <5mm thường dẫn đến khó thở khi nghỉ ngơi [3]. Bệnh nhân có khối u khí quản thường hay chẩn đoán nhầm với các bệnh lý hen phế quản, COPD. Ngoài triệu chứng khó thở ra, các bệnh nhân u khí quản có thể xuất hiện các triệu chứng khác như: ho, ho ra máu, nói khàn, nuốt khó...

Bệnh nhân u khí quản thường dễ bị chẩn đoán nhầm hen phế quản, COPD hoặc được chẩn đoán muộn do hầu hết các trường hợp thường có phim X-quang phổi bình thường. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) đa dãy dựng hình giúp chẩn đoán chính xác các khối u khí quản hoặc các khối u bên ngoài chèn ép xâm lấn vào khí quản.

Nội soi phế quản sinh thiết giúp chẩn đoán xác định type mô bệnh học của khối u. Tuy nhiên với những khối u lớn gây hẹp khâu kính khí quản nhiều thì tốt nhất thực hiện nội soi trong phòng mổ với gây mê toàn thân, bệnh nhân sẽ được nội soi ống cứng để kiểm soát hô hấp tốt hơn, sau đó sẽ sinh thiết tổn thương chẩn đoán mô bệnh học và thực hiện các biện pháp cắt u bằng điện đông cao tần, laser...kết hợp đặt stent khí quản để phòng tái hẹp lại [3].

Trường hợp nghiên cứu của chúng tôi báo cáo cũng được chẩn đoán COPD 1 năm, đợt này vào viện vì khó thở nhiều, ho đờm lẫn máu, khó thở không cải thiện với phác đồ thông thường, khám có ran ngáy lan tỏa phần cao và tiếng rít ở vùng cổ. Bệnh nhân được chụp CLVT ngực cho thấy có khối 3,3cm ở thành bên trái khí quản, xâm lấn gây hẹp khí quản, độ dài đoạn hẹp 3,3cm. Bệnh nhân được nội soi phế quản ống mềm phát hiện khối u sùi khí quản đoạn 1/3 trên, đường kính đoạn hẹp <5mm. Do tình trạng suy hô hấp nặng, bệnh nhân được hội chẩn nội soi can thiệp ống cứng cấp cứu cắt khối u khí quản, làm mô bệnh học chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến di căn, do khối u chèn ép nhiều, bệnh nhân được đặt stent Dumon 1,3x6cm vào khí quản ngay phía dưới hạ thanh môn cho đến 1/3 giữa để phòng tái hẹp. Sau can thiệp bệnh nhân hết khó thở. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị hóa trị và xạ trị. Hiện tại sau 3 tháng điều trị lâm sàng bệnh nhân ổn định, bệnh nhân không khó thở, nội soi phế quản kiểm tra cho thấy stent khí quản không di lệch, lồng thông thoáng.

Nội soi phế quản can thiệp là phương pháp hiệu quả và an toàn trong điều trị các trường hợp u khí quản có suy hô hấp. Tùy theo từng trường hợp cụ thể, áp dụng nội soi ống cứng cắt u khí quản bằng cơ học, điện đông cao tần, laser...Đối với các trường hợp u khí quản chèn ép nhiều, nguy cơ tái hẹp sau cắt u thì cần đặt stent khí quản. Shin B và cộng sự (2018) áp dụng nội soi can thiệp trong điều trị cho 98 trường hợp tắc nghẽn đường thở do các khối u ác tính ngoài phổi (ung thư thực quản: 37,9%, ung thư tuyến giáp: 16,3%, ung thư đầu mặt cổ: 10,2%...), nội soi can thiệp được thực hiện bằng cách sử dụng kết hợp các phương thức điều trị: cắt cơ học 84,7%, laser 37,8%, đặt stent 70,4%; tỷ lệ thành công của kỹ thuật đạt được 89,9%, các biến

chứng cấp tính và tử vong liên quan đến thủ thuật là 20,4% và 3,1% tương ứng [4],[5].

#### IV. KẾT LUẬN

U khí quản (nguyên phát hoặc thứ phát) đều có thể dẫn đến xuất hiện những triệu chứng lâm sàng giống hen phế quản hoặc COPD, nếu không can thiệp kịp thời bệnh nhân sẽ suy hô hấp tử vong rất nhanh. Chụp CLVT rất có giá trị trong việc khẳng định có u khí quản hay không, bên cạnh đó nó còn giúp ta đánh giá vị trí, kích thước khối u. Nội soi phế quản ống cứng có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định bản chất khối u, đồng thời là giải pháp tốt nhất có thể xử lý tình trạng hẹp khí quản cấp cứu của bệnh nhân.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gaisert HA, Mark EJ. Tracheobronchial gland tumors. *Cancer Control*. 2006 Oct. 13 (4):286-94.
2. Vishwanath G, Madan K, Bal A, Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R, et al. Rigid bronchoscopy and mechanical debulking in the management of central airway tumors: An Indian experience. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20:127–33.
3. Sherani K, Vakil A, Dodhia C, et al. Malignant tracheal tumors: a review of current diagnostic and management strategies. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:322-6
4. Shin, B., Chang, B., Kim, H. et al. Interventional bronchoscopy in malignant central airway obstruction by extra-pulmonary malignancy. *BMC Pulm Med* 18, 46 (2018).
5. Colt HG, Harrell JH. Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction. *Chest* 1997;112:202-206.

## BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VIÊM PHỔI KẼ TRONG VIÊM ĐA CƠ

Vũ Thị Thu Trang<sup>1,2</sup>, Tạ Thị Trà My<sup>1</sup>, Phạm Ngọc Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thủy<sup>1,2</sup>, Chu Thị Hạnh<sup>2</sup>, Phan Thu Phương<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

Viêm đa cơ là một bệnh viêm cơ tự miễn đặc trưng bởi yếu cơ gốc chi đồi xứng, nồng độ enzym cơ vân tăng cao, điện cơ và sinh thiết cơ đặc trưng. Tỷ lệ mắc bệnh phổi kẽ thay đổi trong khoảng (20 -80%) bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, trong đó đa số (50%) bệnh nhân viêm cơ và bệnh phổi kẽ khởi phát đồng thời, một tỷ lệ không nhỏ (37,5%) bệnh nhân có bệnh phổi kẽ khởi phát trước viêm cơ, điều này có thể khiến một số trường hợp chẩn đoán viêm đa cơ gặp khó khăn. Chúng tôi xin trình bày dưới đây một trường hợp ca lâm sàng viêm đa cơ có tổn thương phổi kẽ nhưng quá trình bệnh diễn biến với nhiều điểm đặc biệt gây khó khăn cho việc chẩn đoán và dẫn tới điều trị chưa hiệu quả.

**Từ khóa:** viêm phổi kẽ, viêm đa cơ

### SUMMARY

#### A CASE STUDY: INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN POLYMYOSITIS

Polymyositis is an idiopathic inflammatory myopathy characterized by symmetrical proximal muscle weakness, elevated skeletal muscle enzyme levels and characteristic electromyography and muscle biopsy findings. The prevalence of interstitial lung disease varies widely (20 -80%) in patients with polymyositis and dermatomyositis, in which, the majority (50%) of patients had myositis and interstitial lung disease simultaneously shown, over one third of patients had interstitial lung disease preceding myositis that make it difficult to diagnosis in some certain cases. We would like to present a case of interstitial lung disease in polymyositis.

**Keyword:** *interstitial lung disease, polymyositis*

### I. ĐẶT VÂN ĐÈ

Viêm đa cơ là một bệnh viêm cơ tự miễn đặc trưng bởi yếu cơ gốc chi đồi xứng, nồng độ enzym cơ vân tăng cao, điện cơ và sinh thiết

cơ có các tổn thương đặc trưng. Tỷ lệ mắc bệnh phổi kẽ thay đổi trong khoảng (20 - 80%) ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ [1], [2]. Mô bệnh học của bệnh phổi kẽ liên quan với viêm da cơ và

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội. <sup>2</sup>Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Vũ Thị Thu Trang, Email: trangvu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 4/10/2020. Ngày chấp nhận đăng: 16/10/2020

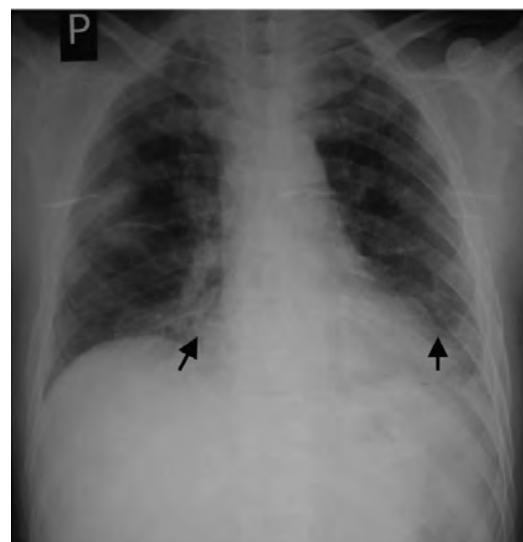
viêm đa cơ gồm các hình ảnh viêm phổi kẽ không đặc hiệu (Non specific Interstitial Pneumonia - NSIP), viêm phổi kẽ thông thường (Usual Interstitial Pneumonia - UIP), viêm phổi tổ chức hóa (Organizing Pneumonia - OP) và viêm phổi kẽ cấp tính (Acute Interstitial Pneumonia - AIP) [3]. Sự có mặt kháng thể Jo-1 liên quan với khả năng cao bệnh kèm theo tổn thương phổi mô kẽ [4]. Chẩn đoán bệnh phổi kẽ trên bệnh nhân viêm da cơ và viêm đa cơ chủ yếu dựa trên lâm sàng, hình ảnh tổn thương phổi trên phim chụp cắt lớp vi tính ngực lớp mỏng độ phân giải cao (HRCT) và đánh giá chức năng hô hấp, sinh thiết phổi thường không cần thiết.



A (21/8/2019)

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 52 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá 5 bao-năm, đã bỏ 10 năm nay. Tháng 7 năm 2019 bệnh nhân có chẩn đoán rối loạn lipid máu và điều trị bằng simvastatin. Sau điều trị statin 2 tuần, xuất hiện sốt  $38,50^{\circ}\text{C}$ , cảm giác đau mỏi cơ, kèm khó thở, vào viện xét nghiệm thấy: CK tăng cao (11392 U/L), X quang ngực: hình ảnh mờ rải rác 2 đáy phổi (hình 1A), nội soi phế quản: lòng phế quản 2 bên thông thoáng, PCR-MTB trong dịch phế quản âm tính. Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi/ tăng men cơ nghi do statin, được điều trị bằng methyprednisolone, kháng sinh (amoxicillin + levofloxacin), bệnh nhân hết sốt, đỡ khó thở, đỡ đau cơ, được ra viện.



B (10/10/2019)

**Hình 1. Hình ảnh tổn thương mờ rải rác tập trung đáy phổi hai bên**

Tháng 10/ 2019, bệnh nhân bắt đầu sốt cao  $39,50^{\circ}\text{C}$ , khó thở, không ho, nhưng không đau mỏi cơ. Vào cấp cứu tại bệnh viện trong tình trạng suy hô hấp, xét nghiệm CK 200 U/L, bạch cầu 9,9 G/L(BCTT: 69,4%), Pro-calcitonin 0,08 ng/dl, X quang ngực có đám mờ rải rác 2 phổi (hình 1B), cắt lớp vi tính ngực hình ảnh tổn thương kính mờ, đồng đặc, tổn thương dạng lưới 2 bên, giãn

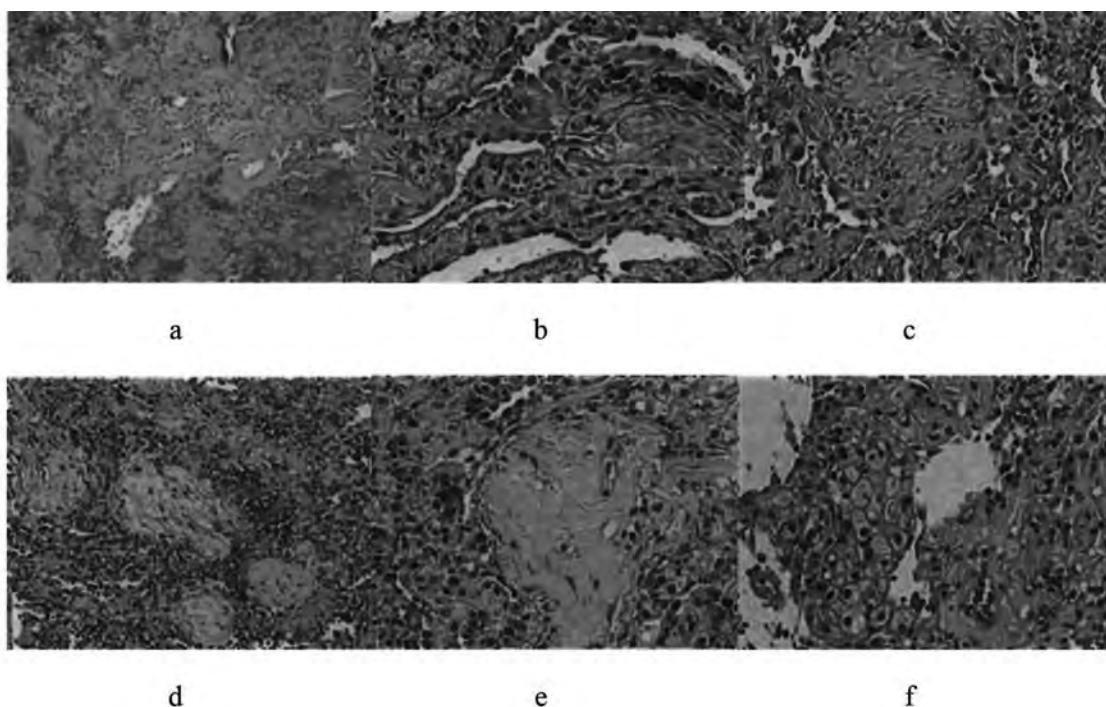
thực quản (hình 2); chẩn đoán Viêm phổi kẽ và được điều trị Methylprednisolone 80mg/ngày, sau đó tình trạng không đỡ, bolus liều 500mg x 3 ngày phối hợp IVIG 2g/kg. Ngoài ra bệnh nhân có điều trị kháng sinh Imipenem + Cilastatin, Levofloxacin, Linezolid, Sulfamethoxazole + Trimethoprim. Sau điều trị 2 tuần, bệnh nhân hết sốt, còn khó thở.



**Hình 2. Hình ảnh kính mờ, đậm đặc, tổn thương dạng lướt hai bên, giãn phế quản co kéo, giãn thực quản**

Sau đó, bệnh nhân đi khám tại bệnh viện nước ngoài, xét nghiệm CK, C3, C4 bình thường; anti SS-A dương tính yếu, anti Ro-52 dương tính; các kháng thể anti nRNP/Sm, anti Sm, anti SS-B, anti Scl70, anti Jo-1, anti CENP B, anti dsDNA, anti Nucleosomes, anti Histones, anti Ribosomal P-Protein, pANCA, cANCA đều âm tính. Sinh thiết phổi mở cho kết quả giải phẫu bệnh là viêm phổi tổ chức hóa (OP): mô phổi từ tất cả các vị trí chỉ ra tổn thương bệnh học giống nhau (hình

3a) bao gồm mô phế nang với sự dày mô kẽ bởi sự thâm nhiễm tế bào viêm mono, chất đệm xơ, không tăng chất đệm xơ collagen và tăng sinh phế bào II (hình 3b); rải rác các tổ chức xơ nội phế nang với các giai đoạn từ tổ chức fibrin (hình 3c) đến tế bào xơ (hình 3d) và nút mô nội phế nang xơ hóa (hình 3e); tổ chức tích tụ đại thực bào bợt trong phế nang có thể thấy (hình 3f); không có sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính, vi sinh vật, u hạt hoặc virus.



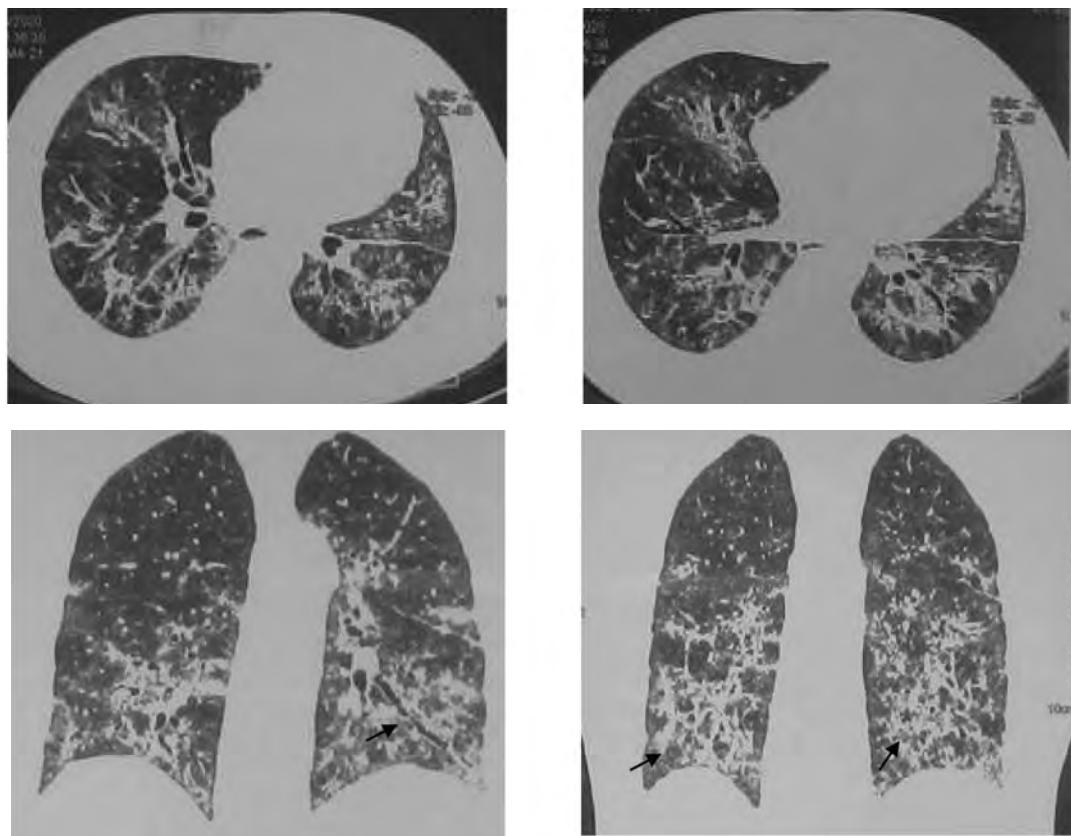
**Hình 3. Hình ảnh giải phẫu bệnh sinh thiết phổi mở: Viêm phổi tổ chức hóa**

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP), điều trị Prednisolon 60mg/ngày và giảm liều dần trong 6 tháng. Tình trạng khó thở của bệnh nhân cải thiện dần. Đến tháng 5 năm 2020, khi giảm liều Prednisolon còn 10

mg/ngày, bệnh nhân bắt đầu đau mỏi các khớp, khó thở khi gắng sức. Tháng 6 năm 2020, bệnh nhân nhập viện trong tình trạng khó thở SpO<sub>2</sub> 89% (FiO<sub>2</sub> 21%), thở oxy kính 3 l/p đạt SpO<sub>2</sub> 97%, nghe phổi rale nổ 2 bên, yếu cơ gốc chi.

Xét nghiệm:

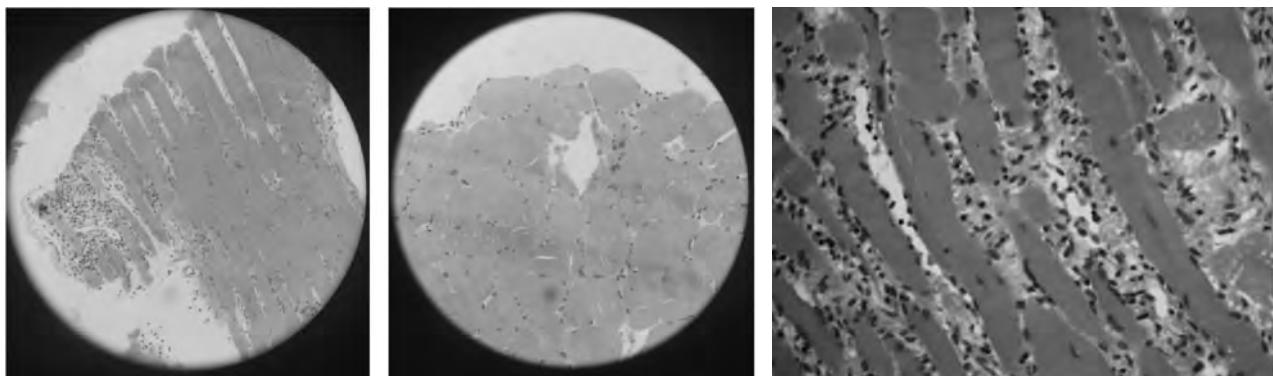
- KMĐM (FiO<sub>2</sub> 30%): pH 7,43. PaCO<sub>2</sub> 39 mmHg. PO<sub>2</sub> 89 mmHg. HCO<sub>3</sub> 25,9 SaO<sub>2</sub> 97%
- Bạch cầu máu 12,3 G/L (BC đa nhân trung tính 83,5%), CRP 2,6 mg/dl
- AST/ALT 118/54 U/L, CK 3697 U/L. anti Jo – 1 dương tính >100 AU/mL.
- ANA miễn dịch huỳnh quang dương tính (1/100: Cytoplasmic 2+)
- Điện cơ có hình ảnh tổn thương hướng đến nguồn gốc cơ



**Hình 4. HRCT ngực 6/2020: Hình ảnh tổn thương phổi kẽ, xơ hóa hai bên**

Giải phẫu bệnh học từ mảnh sinh thiết mô cơ vân (hình 5): kích thước sợi cơ không đồng đều, rải rác sợi cơ teo nhỏ hoặc thoái hóa phân bố lan tỏa xen lẫn sợi cơ bình thường ít sợi cơ tái tạo, mô

đệm quanh sợi và quanh bó tăng sinh xơ nhẹ, xâm nhập rải rác tế bào viêm một nhân quanh sợi cơ; không thấy tổn thương đặc hiệu khác; Kết luận mô bệnh học phù hợp với viêm đa cơ.



**Hình 5. Hình ảnh giải phẫu bệnh học sinh thiết cơ: phù hợp với viêm đa cơ**

Với các triệu chứng lâm sàng và kết quả cận lâm sàng như trên, bệnh nhân được chẩn đoán xác định Viêm đa cơ có tổn thương phổi kẽ xơ hóa biến chứng suy hô hấp.

Bệnh nhân được dùng lại liều tấn công methylprednisolon 80mg/ngày, lâm sàng có cải thiện, bệnh nhân hết sốt, vài ngày sau tình trạng suy hô hấp nặng lên, xuất hiện shock nghi do nhiễm khuẩn bệnh viện phổi hợp thêm. Bệnh nhân đã được chuyển tới khoa hồi sức tích cực, lọc máu, thở máy, tối ưu hoá điều trị kháng sinh, tuy nhiên tình trạng không cải thiện bệnh nhân tử vong sau 1 tuần điều trị tại ICU.

### III. BÀN LUẬN

Trong bệnh viêm da cơ, viêm đa cơ, có những trường hợp viêm cơ khởi phát trước bệnh phổi kẽ, nhưng cũng có nhiều trường hợp bệnh phổi kẽ khởi phát trước viêm cơ hoặc viêm cơ và bệnh phổi kẽ khởi phát đồng thời [5]. Ở bệnh nhân của chúng tôi, tại thời điểm khởi phát các triệu chứng đầu tiên như sốt, khó thở, miosis, tăng men cơ và có tổn thương phổi trên phim Xquang ngực. Tuy nhiên triệu chứng viêm cơ trùng hợp với thời điểm dùng statin nên chẩn đoán viêm cơ chưa được đặt ra vì statin cũng có tác dụng phụ gây tổn thương cơ, tăng men cơ.

Đến 1 tháng sau thời điểm đầu khởi phát triệu chứng, bệnh nhân lại xuất hiện các biểu hiện sốt,

khó thở nhưng với mức độ nặng hơn và tổn thương phổi nhiều trên X quang, tổn thương phổi kẽ bắt đầu có xơ hóa trên phim HRCT (hình 2) nhưng không có biểu hiện về đau mỏi cơ, xét nghiệm men cơ CK cũng không tăng nhiều như lần đầu. Vì vậy bệnh nhân được chẩn đoán Viêm phổi kẽ nhưng chưa rõ loại gì. Theo một nghiên cứu tổn thương trên hình ảnh cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm đa cơ, viêm da cơ có dạng tổn thương viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), viêm phổi tổ chức hóa (OP) là rất thường gặp [6]. Với ca lâm sàng này, tổn thương chủ yếu trên phim cắt lớp vi tính của bệnh nhân cũng là dạng NSIP có xơ hóa phù hợp với nghiên cứu trên.

Thêm vào đó, bệnh nhân thậm chí được sinh thiết phổi mở kết quả mô bệnh học là viêm phổi tổ chức hóa (OP) là một dạng tổn thương mô bệnh học có thể gặp trong viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ. Một nghiên cứu năm 2001, gồm 70 bệnh nhân viêm đa cơ hoặc viêm da cơ có bệnh phổi mô kẽ trong đó 22 bệnh nhân được sinh thiết phổi kẽ kết quả mô bệnh học 18/22 (82%) là viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP), 2/22 (9%) tổn thương phế nang lan tỏa (DAD), 1/22 (4,5%) viêm phổi tổ chức hóa (OP), 1/22 (4,5%) viêm phổi kẽ thông thường (UIP) [3]. Ngoài ra, bệnh nhân còn được xét nghiệm các marker bệnh lý tự miễn, trong đó có anti Ro-52 dương tính, anti SS-A dương tính yếu. Sự hiện diện của kháng thể kháng Ro-52 đã

được báo cáo trong rất nhiều bệnh tự miễn, đặc biệt là viêm cơ, xơ cứng bì và bệnh gan tự miễn, kháng thể này dương tính trong 19% bệnh lý về cơ [7], còn anti SS-A hay anti Ro dương tính 54,2% trong bệnh lý viêm đa cơ [8]. Nhưng ở bệnh nhân này anti Jo-1 (kháng thể kháng antihistidyl-tRNA synthetase), một tự kháng thể đặc hiệu thường gặp nhất ở những bệnh nhân bị viêm cơ vô căn (IIM), đóng vai trò trong tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm đa cơ theo tiêu chuẩn Tanimoto [9], lại âm tính và xét nghiệm CK không tăng (33 U/l). Có thể chính điều này đã khiến cho các bác sĩ chẩn đoán ngay bệnh nhân là Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP) sau khi có kết quả mô bệnh học sinh thiết phổi mà bỏ qua bệnh lý tự miễn.

Thực tế sau đó đến tận tháng 6/2020 bệnh nhân mới được chẩn đoán chính xác là viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ với anti Jo – 1 dương tính và ANA miễn dịch huỳnh quang dương tính. Có một mối liên quan giữa nồng độ tự kháng thể kháng Jo-1 với nồng độ CK huyết thanh [10] giải thích cho trường hợp bệnh nhân này thời điểm năm 2019 kháng thể kháng Jo-1 âm tính đồng thời với CK không tăng (33 U/L) so với thời điểm chẩn đoán kháng thể kháng Jo-1 dương tính (100 AU/ml) và CK tăng cao (3697 U/L). Theo Richard năm 2009, trên đối tượng có anti Jo-1 dương tính tỷ lệ có bệnh phổi kẽ có thể lên tới 90% [4]. Điều này phù hợp với ca lâm sàng khi có cả anti Jo-1 dương tính và bệnh phổi kẽ. Các kết quả xét nghiệm của bệnh nhân này đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm đa cơ của Tanimoto 1995 [9]. Như vậy mặc dù triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân khá rõ ràng, diễn ra nhiều đợt và bệnh nhân đã đi khám qua nhiều bệnh viện trong và ngoài nước, nhưng phải sau khởi phát 1 năm bệnh nhân mới được chẩn đoán xác định căn nguyên bệnh, và rất tiếc là lúc đó tổn thương phổi đã có dấu hiệu xơ hóa, và bệnh nhân đã có biến chứng suy hô hấp mạn tính.

Corticosteroid là một liệu pháp điều trị viêm phổi kẽ trong bệnh cơ do viêm vô căn (IIM – ILD) và được sử dụng như chiến lược điều trị đầu tay khởi đầu ở liều Prednisolon 0.5 – 1.0 mg/kg/ngày trong 4-8 tuần, sau đó giảm dần liều trong các tháng tiếp theo nhưng ở các dạng IIM – ILD tiến triển nhanh, các dữ liệu về hiệu quả đơn trị liệu corticosteroids còn ít và cho tỷ lệ hiệu quả chỉ khoảng 50%, vì vậy có thể khởi đầu phối hợp thuốc úc chế miễn dịch và corticosteroids để điều trị IIM – ILD tiến triển nhanh. Điều này có thể giải thích cho diễn biến quá trình điều trị của bệnh nhân, khi được điều trị corticosteroid đơn trị là Prednisolon 60 mg/ ngày bệnh nhân có đáp ứng với liều cao, nhưng khi giảm liều các triệu chứng tăng nặng trở lại. Trong trường hợp bệnh nhân này, do bệnh nhân không được chẩn đoán xác định viêm đa cơ sớm nên không được điều trị phối hợp với thuốc úc chế miễn dịch khác sớm hơn. Mặc dù viêm phổi tổ chức hóa vô căn và viêm phổi kẽ viêm đa cơ đều có chỉ định điều trị corticosteroid nhưng viêm đa cơ có tổn thương phổi kẽ có chỉ định phối hợp thuốc úc chế miễn dịch sớm hơn và tích cực hơn, ví dụ phối hợp cyclophosphamide, mycophenolate mofetil hay azathioprine. Có thể vì lý do này mà bệnh không được kiểm soát và diễn biến nhanh, nặng, dẫn đến tử vong Chẩn đoán sớm và chính xác sẽ giúp điều trị sớm, cải thiện triệu chứng, cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

#### IV. TÓM LẠI

Viêm phổi kẽ là một tổn thương thường gặp trong bệnh viêm cơ tự miễn như viêm da cơ, viêm đa cơ, có thể xuất hiện trước, đồng thời hoặc sau khi có tổn thương cơ. Tỷ lệ bệnh phổi kẽ trên các đối tượng có anti Jo-1 dương tính là rất cao có thể lên tới 90% và có một mối liên quan giữa sự xuất hiện tự kháng thể kháng Jo-1 và nồng độ CK huyết thanh. Viêm phổi tổ chức hóa (OP) là một dạng tổn thương phổi trên mô bệnh học có thể gặp trong

nhiều bệnh trong đó có viêm phổi kẽ viêm đa cơ. Việc chẩn đoán bệnh cần kết hợp khám lâm sàng tỉ mỉ phổi hợp với nhiều phương pháp cận lâm sàng khác nhau như HRCT, các xét nghiệm CK, các tự kháng thể. Sinh thiết phổi cũng là một phương pháp chẩn đoán đưa lại nhiều thông tin nhưng không có tổn thương nào là đặc hiệu, các dạng tổn thương

mô bệnh học có thể gặp trong nhiều bệnh phổi kẽ khác nhau. Vì vậy, chẩn đoán xác định sớm cần hết sức cẩn trọng và cân nhắc kỹ dựa trên từng bệnh cảnh lâm sàng cụ thể, tránh bỏ sót chẩn đoán, sẽ giúp bệnh nhân được điều trị đúng đắn và kịp thời, cải thiện triệu chứng, cải thiện tiên lượng và thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al (2011). Long-term survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 38 (8):1636–43.
- Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, et al (2008). Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum.* 59 (5), 677-685.
- Yumiko Sugiyama, Ryusuke Yoshimi, Maasa Tamura, et al (2018). The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis – associated interstitial lung disease. *Arthritis Research & Therapy.* 20, 7.
- Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al (2009). Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 60 (7), 2183-2192.
- Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al (2010). Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med.* 49 (5), 361-369.
- Gutsche M, Rosen GD and Swigris JJ (2012). Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*, 1, 224-232.
- Alonso-Larruga A, Bustabad S, Navarro-González JA, et al (2017). Isolated Ro52 Antibodies as Immunological Marker of a Mild Phenotype of Undifferentiated Connective Tissue Diseases. *Int J Rheumatol.* 3076017.
- Temmoku J, Sato S and Fujita Y, et al (2019). Clinical significance of myositis-specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*, 98 (20), 15578.
- Ingrid E. Lundberg, Anna Tjarnlund, Matteo Bottai, et al (2017). European League Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis & Rheumatology*, 69 (12), 2271-2282.
- Rohit Aggarwal, Chester V. Oddis, Danielle Goudeau, et al (2016). Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology*, 55 (6), 991-999.

## NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP SARCOIDOSIS CÓ TỔN THƯƠNG CƠ

Nguyễn Thanh Thủy<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đức Mạnh<sup>1</sup>, Vũ Thị Thu Trang<sup>1,2</sup>, Phan Thu Phương<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Sarcoidosis là một bệnh viêm hạt mạn tính, thường tổn thương ở da, phổi, hạch bạch huyết. Sarcoidosis có tổn thương cơ hay đôi khi gọi là sarcoidosis cơ là bệnh rất hiếm gặp. **Báo cáo ca bệnh:** Bệnh nhân nữ, 57 tuổi, vào viện vì đau tức cơ cẳng chân 2 bên. Tiền sử điều trị sarcoidosis trước đó với dexamethason 3mg/ngày. Thăm khám phát hiện các tổn thương dạng cục trong cơ bụng chân 2 bên. Chụp MRI phát hiện các tổn thương dạng viêm ngầm thuốc trong cơ. Sinh thiết cơ cẳng chân, kết quả là sarcoidosis cơ. Bệnh nhân được điều trị tại viện bằng methylprednisolon liều 1mg/kg/ngày, đáp ứng tốt với thuốc. Hiện tại đang tiếp tục theo dõi và xét chỉnh liều methylprednisolon dựa trên đáp ứng lâm sàng. **Bàn luận:** Sarcoidosis cơ có triệu chứng lâm sàng rất hiếm gặp trong số các ca sarcoidosis. Có thể được chia thành nhiều thể bệnh khác nhau. Chẩn đoán thường cần phối hợp nhiều phương pháp. Nói chung bệnh thường đáp ứng tốt với corticoid, có thể dùng thêm các thuốc ức chế miễn dịch khác nếu dùng corticoid không cải thiện. Một số thuốc mới được thử nghiệm có thể là giải pháp cho các ca bệnh khó và không cải thiện với các thuốc ức chế miễn dịch thường được sử dụng trước đây.

**Từ khóa:** *sarcoidosis, sarcoidosis cơ*

### SUMMARY

#### A CASE STUDY: INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN POLYMYOSITIS

**Background:** Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease with common lesion of skin, lung and lymphnode. Muscular sarcoidosis is a rare form of sarcoidosis. **Case study:** A 57 year-old woman, admitted to our hospital with pain in her legs. She was diagnosed with lymphnode sarcoidosis previously and was treated with dexamethasone 3mg per day. Clinical examination revealed palpable nodule lesion in gastrocnemius muscle bilaterally. The muscle biopsy showed it was muscular sarcoidosis. Then, she was treated with methylprednisolon with the dose of 1mg/kg/day. She had good response to the therapy and was being followed up regularly. **Discussion:** Symptomatic muscular sarcoidosis is a very rare form of sarcoidosis. It can be classified into several forms. Combination of various techniques is needed to make diagnosis of muscular sarcoidosis. In general, patients respond well with corticosteroid therapy. In cases corticosteroid does not work, adding immunosuppressive agents can be a choice. In addition, some new agents are being studied to apply to difficult cases that do not respond to usual therapy.

**Keywords:** *sarcoidosis, muscular sarcoidosis*

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội, <sup>2</sup>Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Vũ Thị Thu Trang, Email: trangvu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 19/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 21/9/2020

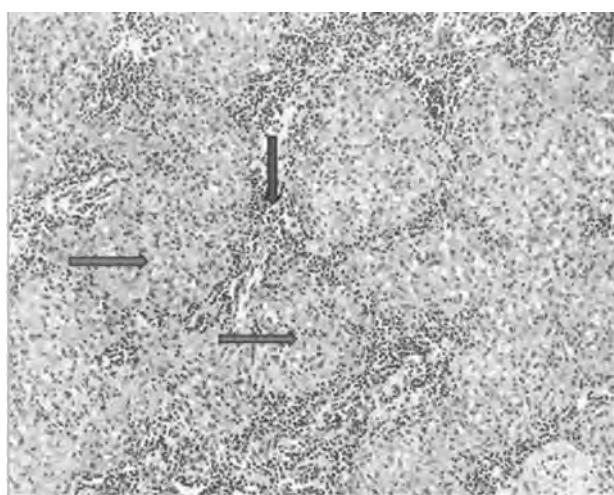
## I. ĐẶT VÂN ĐỀ

Sarcoidosis là một bệnh đặc trưng bởi tình trạng viêm hạt mạn tính nguyên nhân chưa được biết rõ. Bệnh có tổn thương tại nhiều cơ quan thường gặp ở da, phổi và hạch bạch huyết. Triệu chứng lâm sàng không điển hình. Do vậy việc chẩn đoán thường khó. Sarcoidosis có tổn thương tại các cơ quan khác thường hiếm gặp và ít có các nghiên cứu được công bố. Trong đó sarcoidosis có tổn thương cơ được báo cáo đầu tiên vào năm 1908 bởi Licharew và vẫn là những trường hợp rất hiếm gặp.

Chúng tôi báo cáo một ca bệnh sarcoidosis có tổn thương cơ sau đây

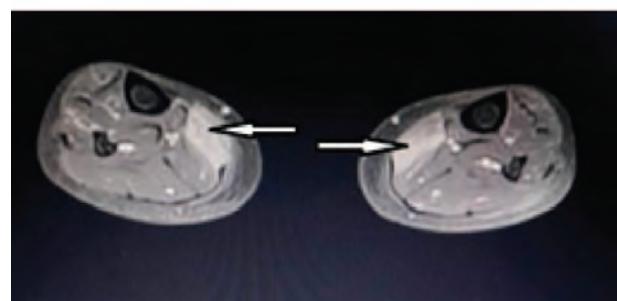
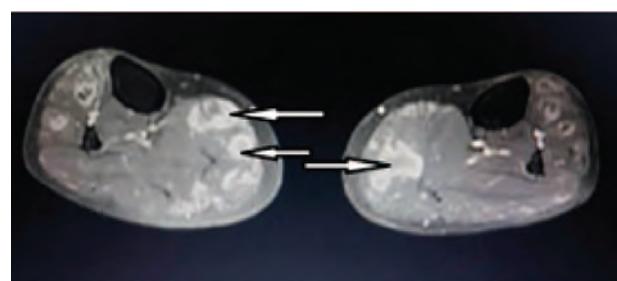
## II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 57 tuổi, có biểu hiện gầy sút cân trong 4 tháng, ngoài ra không rõ các triệu chứng khác. Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính ngực phát hiện tổn thương nhiều hạch trung thất. Bệnh nhân được nội soi trung thất lấy hạch làm giải phẫu bệnh có chẩn đoán sarcoidosis.



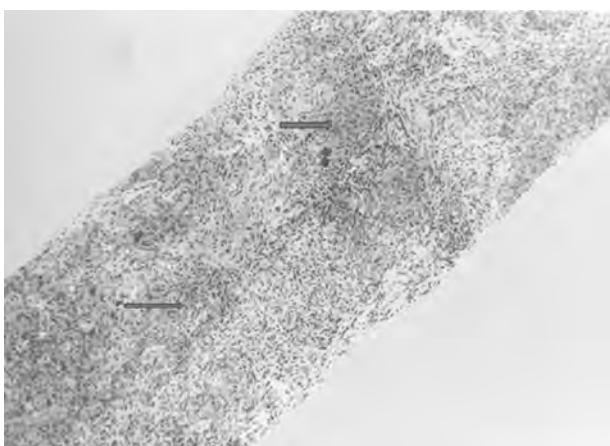
**Hình 1. Cấu trúc hạch bị xóa hoà toàn thay vào đó là các ổ viêm hạt (mũi tên xanh) với kích thước khá đều nhau, gồm chủ yếu là tế bào bán liên, xen giữa là mô lympho bào nhỏ (Mũi tên đỏ)**

Xét nghiệm bilan lao âm tính. Bệnh nhân được điều trị duy trì Dexamethason 3mg/ngày. Tuy nhiên sau 3 tháng bệnh nhân có đau tức cơ vùng cẳng chân 2 bên, không hạn chế vận động, không sốt, không nóng đỏ. Khám vùng cơ cẳng chân 2 bên thấy có các tổn thương chắc, dạng cục trong cơ, kích thước khoảng 1 cm, không đau, không ảnh hưởng đến vận động, các khớp và hệ thống mạch chi dưới không phát hiện bất thường. Xét nghiệm CK trong máu không tăng. Kết quả chụp MRI cẳng chân 2 bên phát hiện các vùng tổn thương dạng viêm ngầm thuốc trong các cơ vùng cẳng chân 2 bên, thâm nhiễm tổ chức mỡ dưới da lan tỏa cẳng chân 2 bên.

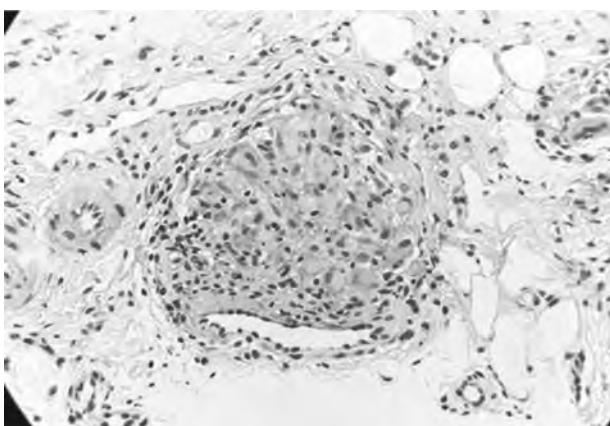


**Hình 2. Vùng tổn thương ngầm thuốc hai bên cẳng chân bệnh nhân trên MRI**

Sinh thiết cơ phát hiện các mảnh sinh thiết lấy vào mô liên kết xơ, thấy các ổ viêm hạt kích thước tương đối đều nhau, bao gồm chủ yếu là tế bào bán liên, ít tế bào khổng lồ, không thấy hoại tử. Mô đệm xung quanh tăng sinh xơ, xâm nhập các tế bào viêm mạn tính. Không thấy tế bào ác tính. Kết luận của sinh thiết cơ là tổn thương cơ hướng đến do sarcoidosis.



**Hình 3. Mảnh sinh thiết cơ thấy các ổ viêm hạt (mũi tên xanh) với kích thước khá đều nhau, gồm chủ yếu là tế bào bán liên, rải rác tế bào khổng lồ, không có hoại tử bã đậu.**



**Ảnh 4. Ổ viêm hạt điển hình gồm chủ yếu là tế bào bán liên**

Như vậy bệnh nhân được chẩn đoán xác định sarcoidosis có tổn thương hạch trung thất và tổn thương cơ. Bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolone 1mg/kg/ngày, đáp ứng rất tốt với thuốc. Sau 1 tuần thăm khám lại, không còn phát hiện được các tổn thương cục cứng trong cơ.

### III. BÀN LUẬN

Bệnh sarcoidosis cơ là một thể bệnh rất hiếm gặp và thường không có triệu chứng. Các ca bệnh sarcoidosis cơ có triệu chứng chiếm tỷ lệ rất nhỏ chỉ từ 0,5 đến 2,3% [2], [3]. Với các ca bệnh có

triệu chứng lâm sàng: thường các triệu chứng lại không đặc hiệu và dễ dàng bị nhầm lẫn với bệnh viêm cơ nhiễm khuẩn hoặc viêm đa cơ.

Biểu hiện lâm sàng của sarcoidosis cơ thay đổi rất đa dạng. Ngày nay bệnh được phân loại làm 2 nhóm là có và không có triệu chứng. Nhóm có triệu chứng được chia thành 3 thể chính đó là thể bệnh lý cơ mạn tính (thể này là thể chủ yếu trong các ca bệnh sarcoidosis cơ có triệu chứng), ít gặp hơn là thể viêm cơ cấp tính và bệnh cơ dạng cục (hiếm gặp nhất) [17], [18].

- Thể bệnh cơ mạn tính thường gặp ở nữ độ tuổi từ 50 -60 tuổi, diễn biến chậm yếu: và teo cơ gốc chi, đôi xứng hai bên, đặc biệt là chi dưới [5], [6]. Đôi khi còn có thể có yếu các cơ ngọn chi thứ phát sau các tổn thương thần kinh ngoại vi đã được báo cáo trên bệnh sarcoidosis [7]. Xét nghiệm men cơ, chụp cộng hưởng từ và cắt lớp vi tính thường bình thường. Có thể thấy các tổn thương trên điện cơ. Triệu chứng lâm sàng dễ nhầm lẫn với các bệnh lý cơ khác do vậy chẩn đoán khó khăn. Sinh thiết cơ thấy các tổn thương u hạt xen lẫn giữa các sợi cơ và dải xơ [8].

- Thể viêm cơ cấp tính thường gặp ở nữ dưới 40 tuổi, được đặc trưng bởi sự sung nề và đau các cơ dẫn đến co cứng cơ, đôi khi có phì đại các cơ [9],[8]. Một số bệnh nhân có triệu chứng giống viêm tĩnh mạch cấp, kèm theo sưng và đau bắp chân và đùi. Ngoài ra có thể thấy triệu chứng mệt mỏi, sốt, đau khớp và đỏ da toàn thân. Tương tự như thể bệnh lý cơ mạn tính, thể này cũng thường tổn thương đối xứng hai bên và ở các nhóm cơ gốc chi tuy nhiên thường không có biểu hiện yếu cơ [10]. Men cơ của bệnh nhân ở dạng tổn thương này thường tăng và trên điện cơ có các tổn thương tương tự như trong viêm đa cơ. Chụp cộng hưởng từ có thể không có bất thường do các tổn thương nhỏ, khó phân biệt. Sinh thiết cơ cho phép chẩn đoán phân biệt với viêm đa cơ [11]. Tuy nhiên

cũng có một số trường hợp đồng mắc cả hai bệnh được báo cáo [12].

- Thể bệnh cơ dạng cục là thể hiếm gặp nhất trong các thể tổn thương cơ có triệu chứng của sarcoidosis. Nó có thể xảy ra ở bất kỳ cơ vân nào nhưng thường gặp nhất là cơ chi dưới [11]. Các nốt tổn thương thường có kích thước khác nhau, sờ thấy rõ, không đau và không làm hạn chế vận động của cơ. Thể tổn thương này men cơ và điện cơ thường không có gì bất thường. Chụp cộng hưởng từ có thể cho thấy các nốt nhỏ có độ tương phản cao [13]. Sinh thiết cơ cho thấy nhiều u hạt với tế bào lympho CD4 ở trung tâm và tế bào lympho CD8 ở ngoại vi [14].

Trong tất cả các trường hợp có tổn thương cơ, cần sinh thiết cơ để chẩn đoán xác định, phân biệt với các bệnh cơ khác. Ngoài ra việc chẩn đoán phân biệt sarcoidosis và lao còn nhiều khó khăn, nhất là ở các nước có tỷ lệ mắc lao còn cao như ở Việt Nam. Trong thực hành lâm sàng, việc sàng lọc và loại trừ lao cần được thực hiện một cách chặt chẽ do hai bệnh lý trên có rất nhiều điểm tương đồng về lâm sàng, mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh. Ở bệnh nhân này của chúng tôi, các xét nghiệm thăm dò chẩn đoán lao như AFB đờm, quantiferon và nhuộm Ziehl Neelsen đều âm tính. Do vậy chẩn đoán sarcoidosis được khẳng định.

Corticoid được coi là lựa chọn đầu tay cho điều trị sarcoidosis cơ, đặc biệt hiệu quả đối với các bệnh nhân thuộc thể bệnh cơ dạng cục hoặc viêm cơ cấp tính với liều methyl prednisolone từ 0,5 đến 1mg/kg/ngày. Điều trị càng sớm thì càng có hiệu quả. Bệnh thường có nguy cơ bị tái phát trở lại sau khi giảm liều corticoid. Với thể bệnh cơ mạn tính, đáp ứng với corticoid khác nhau giữa các bệnh nhân. Ở các bệnh nhân phụ

thuộc corticoid hoặc thắt bởi với điều trị bằng corticoid, các thuốc chloroquine, azathioprine, và methotrexate có thể được dùng thử, tuy nhiên tác dụng của các thuốc này mới chỉ được báo cáo với số lượng nhỏ các ca [15]. Phương pháp sử dụng thuốc sinh học với các chất ức chế yếu tố hoại tử u (Infliximab và adalimumab) được sử dụng trong một số ca không đáp ứng với các thuốc kể trên đã cho thấy có hiệu quả [16]. Đối với bệnh nhân Sarcoidosis cơ đã báo cáo ở trên, chúng tôi sử dụng methyl prednisolon với liều 1mg/kg/ngày cho thấy có đáp ứng tốt với thuốc, các tổn thương giảm thấy được trên lâm sàng một cách nhanh chóng. Sau đó bệnh nhân được điều trị theo dõi ngoại trú với liều methylprednisolon 1mg/kg/ngày trong 1 tháng và có kế hoạch giảm liều dần. Tuy nhiên theo các y văn mặc dù bệnh cơ này đáp ứng nhanh với thuốc nhưng có nguy cơ tái phát trở lại khi giảm liều. Vì vậy bệnh nhân của chúng tôi sẽ được hẹn khám theo dõi định kỳ chặt chẽ để có kế hoạch điều chỉnh liều thuốc hoặc xem xét phối hợp các thuốc điều trị ức chế miễn dịch khác tùy theo đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân

Tóm lại bệnh cảnh của sarcoidosis rất phức tạp với các biểu hiện đa dạng, có thể tổn thương rất nhiều cơ quan trong cơ thể và triệu chứng không đặc hiệu. Các bác sĩ lâm sàng cần lưu ý đến chẩn đoán này trên bệnh nhân để tránh bỏ sót giúp điều trị sớm. Điều trị càng sớm càng có cơ hội đưa bệnh nhân trở lại trạng thái bình thường do bệnh đáp ứng rất tốt với corticoid và việc trì hoãn trong chẩn đoán và điều trị có thể dẫn tới teo cơ không hồi phục và yếu cơ vĩnh viễn cho bệnh nhân, ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Silverstein A, Siltzbach LE. Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. Arch Neurol 1969;21:235-41.

2. Fayad F, Liote F, Berenbaum F, Orcel P, Bardin T. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol* 2006;33:98-103.
3. Pringle CE, Dewar CL. Respiratory muscle involvement in severe sarcoid myositis. *Muscle Nerve* 1997;20:379- 81.
4. Wolfe SM, Pinals RS, Aelion JA, Goodman RE. Myopathy in sarcoidosis: Clinical and pathologic study of four cases and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1987.
5. Scola RH, Werneck LC, Prevedello DMS, Greboge P, Iwamoto FM. Symptomatic muscle involvement in neurosarcoidosis: a clinicopathological study of 5 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:347-52.
6. Kidd D, Beynon HL. The neurological complications of systemic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:85-94.
7. Wolf SM, Pinals RS, Aelion JA, Goodman RE. Myopathy in sarcoidosis: clinical and pathological study of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:300-6.
8. Seve P, Zenone T, Durieu I, Pillon D, Durand DV. Muscular sarcoidosis: apropos of a case. *Rev Med Interne* 1997;18:984-8.
9. Cerf-Payrastre I, Lioté F. Manifestations ostéo-articulaires et musculaires de la sarcoïdose. *Sem Hop Paris* 1997;73:945-52.
10. Doutrelot-Philippon C, Muller C, Doutrelot PL, et al. Muscular involvement revealing sarcoidosis. *Ann Med Interne* 1991;142:389-91.
11. Shaharir SS, Jamil A, Kosasih S, Fin LS, Sridharan R, Pauzi SHM. Sarcoid myopathy mimicking polymyositis: A case report and pool analysis of the literature reviews. *Acta Med Iran*. 2017.
12. Zur frage des Boeckschen lupoids. *Arch Derm Syph* 1914;119:133-5.
13. Otake S, Ishigaki T. Muscular sarcoidosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5:167-70.
14. Abril A, Cohen MD. Rheumatological manifestations of sarcoidosis. *Bull Rheum Dis* 2000;49:1-3.
15. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
16. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100:2053-9.
17. Tohme-Noun C, Le Breton C, Sobotka A, et al. Imaging findings in three cases of the nodular type of muscular sarcoidosis. *Am J Roentgenol*. Published online 2004. doi:10.2214/ajr.183.4.1830995.
18. Nessrine A, Latifa T, Abdelkarim D, Mouhcine B, Taoufik H. Frohse's arcade syndrome revealing sarcoidotic myopathy. *Jt Bone Spine*. Published online 2011. doi:10.1016/j.jbspin.2011.03.007.

## NHÂN MỘT CA BỆNH VIÊM PHỔI TĂNG CẨM MẠN TÍNH XƠ HÓA

Vũ Thị Thu Trang<sup>1,2</sup>, Phạm Ngọc Hà<sup>1</sup>, Tạ Thị Trà My<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thủy<sup>1,2</sup>, Chu Thị Hạnh<sup>2</sup>,  
Phan Thu Phương<sup>1,2</sup>, Ngô Quý Châu<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

Viêm phổi tăng cảm (Hypersensitivity Pneumonitis - HP) là một bệnh lý phổi kẽ xảy ra chủ yếu do hít phải chất gây dị ứng - dị nguyên như lông chim hoặc phân chim, nấm mốc, vẩy da động vật và một số loại bụi vô cơ khác, liên quan đến yếu tố nghề nghiệp và môi trường. Tỉ lệ mắc bệnh thay đổi từ 1,3% đến 12%, tùy theo địa dư, thói quen sinh hoạt hay môi trường lao động. Bệnh có thể cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính, thể cấp tính chiếm đa số và chỉ khoảng 5% thể cấp tính tiến triển thành mạn tính. Chẩn đoán HP có thể đặt ra nếu bệnh nhân có các yếu tố tiếp xúc dị nguyên và hình ảnh điển hình trên phim chụp cắt lớp vi tính lớp mỏng độ phân giải cao (HRCT). Bệnh nếu được chẩn đoán từ giai đoạn sớm có thể được điều trị thuận lợi hoàn toàn hoặc một phần, cũng như giảm tỉ lệ tử vong; nhưng việc chẩn đoán trở nên khó khăn cũng như điều trị đáp ứng kém khi tồn thương phổi mạn tính/xơ hóa. Chúng tôi xin báo cáo một ca lâm sàng HP được chẩn đoán khi đã sang giai đoạn mạn tính/xơ hóa, dẫn tới việc điều trị có nhiều hạn chế.

**Từ khóa:** viêm phổi tăng cảm, viêm phổi tăng cảm mạn tính/xơ hóa, cắt lớp vi tính độ phân giải cao

### SUMMARY

#### A CASE STUDY: CHRONIC HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS

Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease characterized by a complex immunological reaction of the lungs to repetitive inhalation of a sensitized allergen, usually related to occupational or environmental factors. The incidence of HP varies largely from 1.3% to 12%, depending on the geography, habits and working environment. HP includes acute/ subacute or chronic disease, approximately 5% of acute HP can progress to chronic HP. Diagnosis of HP may be made if the patient exposes to allergens and has typical findings on high resolution CT scan. The disease, if diagnosed at an early stage, can be treated in complete or partial remission to reduce mortality; but the diagnosis is difficult as well as the treatment responds poorly when the patient has chronic/fibrotic lung damage. We would like to report an HP case diagnosed in the course of the chronic/fibrotic disease, leading to limited treatment response.

**Keywords:** hypersensitivity pneumonitis, chronic/fibrotic HP, HRCT

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Vũ Thị Thu Trang, Email: trangvu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 10/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 21/9/2020

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi tăng cảm (Hypersensitivity Pneumonitis - HP) là một dạng tổn thương phổi kẽ chủ yếu do hít phải bụi hữu cơ gây ra, thường liên quan đến yếu tố nghề nghiệp hoặc môi trường: nông dân, người chăn nuôi chim và người xử lý gia cầm, công nhân thú y và người xử lý động vật, nhà chế biến ngũ cốc và bột mì, thợ mộc và công nhân trong một số ngành công nghiệp hóa chất và điện tử. Tuy nhiên, hầu hết những người làm việc trong các ngành nghề này, khoảng 85-95%, sẽ không bao giờ bị viêm phổi quá mẫn.

Tuỳ thuộc vào việc tiếp xúc với dị nguyên viêm phổi tăng cảm có thể là: Phổi của nông dân (thầy ở nông dân và công nhân gia súc, tình trạng này là do hít phải nấm mốc mọc trên cỏ khô, rơm và ngũ cốc); phổi của người nuôi chim: (còn gọi là bệnh của chim bồ câu) do hít phải các hạt từ lông hoặc phân của nhiều loài chim, phổi do thiết bị tạo độ ẩm (có thể phát triển bằng cách hít phải nấm phát triển trong máy tạo độ ẩm, điều hòa không khí và hệ thống sưởi ấm, đặc biệt nếu chúng không được bảo trì tốt); phổi tiếp xúc với bồn nước nóng (có thể phát triển bằng cách hít phải vi khuẩn có thể tìm thấy trong hơi nước đến từ bồn nước nóng trong nhà).

Di truyền có thể là một yếu tố, tuy nhiên tại thời điểm này, không có nhiều thông tin về các gen có thể khiến một người có nguy cơ mắc bệnh viêm phổi quá mẫn. Nhiều bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh này ở độ tuổi từ 50 đến 55, nhưng bệnh cũng được biết đến là ảnh hưởng đến mọi giới ở mọi lứa tuổi [1].

Tỉ lệ mắc bệnh thay đổi tùy theo địa dư, thói quen sinh hoạt hay môi trường lao động, từ 1,3% đến 12%, trong đó phổ biến hơn ở các nước có

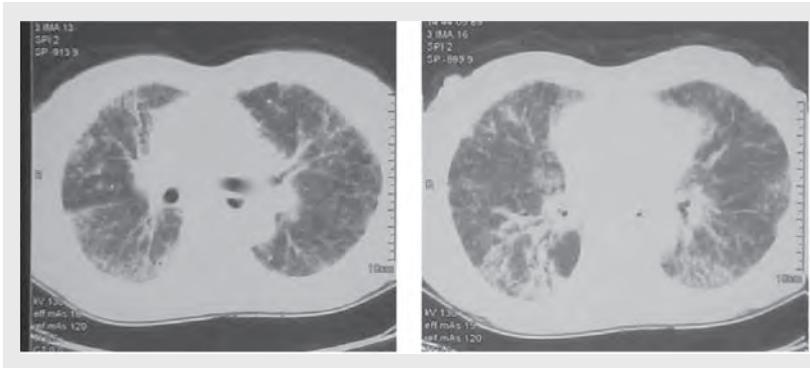
mạnh về nông nghiệp [2], bao gồm Việt Nam. Tuy nhiên, thực tế ở nước ta hiện nay, việc chẩn đoán bệnh từ giai đoạn sớm vẫn chưa được chú trọng, bởi thiếu sót trong thăm khám lâm sàng cũng như thiếu tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất khiến việc điều trị trở nên hạn chế, khi mà phần lớn bệnh nhân đến khám với giai đoạn viêm phổi tăng cảm mạn tính/xơ hóa (chronic/fibrotic HP - CHP). Chúng tôi xin báo cáo một ca lâm sàng CHP đã được chẩn đoán, điều trị và theo dõi.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 73 tuổi, vào viện vì khó thở khi gắng sức. Bệnh nhân có tiền sử viêm đa xoang, viêm mũi dị ứng nhiều năm; 20 năm nay đôi diện nhà bệnh nhân có quán chim trời, mỗi lần đi làm về nhà và sáng sớm bệnh nhân thường xuất hiện hắt hơi, chảy nước mũi, kèm theo ho khan từng đợt.

Trong 2 năm gần đây, bệnh nhân thường đi khám vì những đợt viêm mũi, viêm xoang, ho. Bệnh nhân từng được chụp phim Xquang ngực và cắt lớp vi tính (CLVT) ngực và được chẩn đoán tổn thương phổi kẽ tại bệnh viện tỉnh, được điều trị budesonid/formoterol hàng ngày, fenoterol/ ipratropium xịt khi khó thở. Bệnh nhân đã đi khám chuyên khoa hô hấp một vài lần, được nội soi phế quản không thấy tổn thương trong lòng phế quản, sinh thiết xuyên vách phế quản 2 lần cho kết quả giải phẫu bệnh không có tổn thương đặc hiệu, xét nghiệm PCR-MTB, nuôi cấy lao trên môi trường lỏng (MGIT bactec) dịch phế quản âm tính, bệnh nhân được chẩn đoán: Bệnh phổi kẽ, tuy nhiên chưa rõ loại gì và có điều trị đặc hiệu.

Một năm nay, bệnh nhân bắt đầu khó thở khi gắng sức, nghỉ ngơi có đỡ, gầy sút 10 kg/2 năm. Tình trạng khó thở ngày càng nhiều hơn, đặc biệt khi gắng sức, ho ít đờm trắng trong.



**Hình 1. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực (20/2/2020)**

(các đám tổn thương đồng đặc kèm kính mờ, giãn phế quản hình trụ vùng đỉnh phổi phải, dày tổ chức kẽ dạng nốt dưới màng phổi và vách liên tiểu thuỷ rải rác nhu mô phổi)



**Hình 2. X quang ngực (24.2.2020)**  
(các nốt mờ kẽ, lan toả nhu mô phổi)

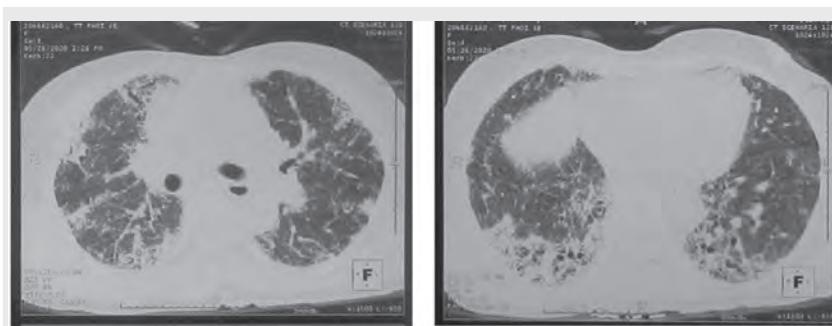
Khi tiếp nhận bệnh nhân, chúng tôi khám lâm sàng thấy bệnh nhân có thể trạng gầy, niêm mạc nhợt nhẹ, có dấu hiệu suy hô hấp mạn tính, nghe phổi có tiếng ran nổ rải rác. Bệnh nhân được làm các xét nghiệm thăm dò cho kết quả: bạch cầu 9,6 G/L (BCĐNTT 60,4%, BC lympho 25,2%,

BC ái toan 5,1%); máu lắng 1h/2h 30/58 mm; khí máu động mạch (KMĐM) với  $\text{FiO}_2$  21%:  $\text{SpO}_2$  93%,  $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2$  48/59 mmHg; đo chức năng hô hấp có rối loạn thông khí hạn chế mức độ nặng (FEV1/FVC: 0,85, FEV1: 48%, FVC: 42%, TLC giảm); bilan bệnh tự miễn âm tính.

Test đi bộ 6 phút:

	Mạch	Huyết áp	Nhịp thở	$\text{SpO}_2$	Quãng đường đi được
Trước test	106	125/80	32	94%	
Sau 6 phút	144	140/80	40	84%	336 m

CLVT ngực có hình ảnh các đám tổn thương đồng đặc kèm kính mờ dạng hình chêm thuỷ dưới hai phổi, không có khối khu trú, trong có hình phế quản chứa khí, giãn phế quản hình trụ vùng đỉnh phổi phải, dày tổ chức kẽ dạng nốt dưới màng phổi và vách liên tiểu thuỷ rải rác nhu mô phổi (hình 1).



**Hình 3. Hình ảnh CLVT (26.5.2020)**

(tổn thương mô tả tương tự như phim chụp ngày 20.02.2020, tuy nhiên tổn thương dạng giãn phế quản co kéo xuất hiện nhiều hơn)

Tại thời điểm này, khi bệnh nhân đã có suy hô hấp mạn, chúng tôi không thể tiến hành các thăm dò xâm lấn vì không đảm bảo an toàn, thậm chí cho thê gây đợt suy hô hấp cấp nguy hiểm. Vì vậy dựa vào yếu tố nguy cơ, lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng hiện có lúc đó, bệnh nhân được chẩn đoán Suy hô hấp mạn – Theo dõi viêm phổi tăng cảm mạn tính xơ hóa. Bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolon 16mg/ngày trong vòng 2 tuần.

Tại thời điểm tái khám sau 2 tuần, bệnh nhân đỡ khó thở hơn, không ho, toàn trạng ổn định và tiếp tục được tái khám định kỳ để theo dõi và điều chỉnh liều thuốc.

### III. BÀN LUẬN

Viêm phổi tăng cảm (HP) được phân loại là một bệnh lý phổi kẽ được đặc trưng bởi phản ứng miễn dịch phức tạp của phổi với việc hít phải các chất gây dị ứng lặp đi lặp lại [1], [3]. Có thể phân loại HP thành 2 loại, bao gồm HP cấp tính/viêm cấp (triệu chứng kéo dài dưới 6 tháng) và HP mạn tính/xơ hóa (CHP) (triệu chứng kéo dài trên 6 tháng) dựa trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và đặc điểm mô bệnh học [4]. Hơn 300 tác nhân đã được chứng minh đóng vai trò kháng nguyên gây ra HP như vi khuẩn, nấm, protein động vật, protein thực vật, hóa chất trọng lượng phân tử thấp và kim loại. Sự tiếp xúc với kháng nguyên thường xảy ra ở môi trường làm việc hoặc sinh hoạt đặc trưng, trong đó các đối tượng thường gặp nhất là nông dân (chăn nuôi gia súc gia cầm), người nuôi chim hoặc bồ câu (tiếp xúc với chất bài tiết của chúng), nhân viên ở các phòng dịch vụ tắm nước nóng (hot tub), người trồng nấm, người làm phô mai, mạch nha... Tuy nhiên, các nguyên cứu cho thấy, có đến 60% các trường hợp không tìm thấy căn nguyên rõ ràng [1]. Tỉ lệ mắc bệnh biến đổi do thiếu tiêu chuẩn chẩn đoán đồng thuận chung cũng như bị ảnh hưởng bởi mùa trong năm, địa dư

hay yếu tố vật chủ, tuy nhiên theo các nghiên cứu tỉ lệ này dao động từ 1,3% đến 12% và tăng hơn ở các nước nông nghiệp, cụ thể là ở các quần thể có yếu tố nguy cơ tiếp xúc nghề nghiệp cao [1], [2].

Trong ca lâm sàng của chúng tôi, địa điểm nhà ở của bệnh nhân đối diện với quán chim trại, đây là yếu tố nguy cơ tiếp xúc đặc hiệu của bệnh nhân, biểu hiện bởi những lần bệnh nhân đi làm về hoặc sáng sớm ra khỏi nhà đều xuất hiện triệu chứng hắt hơi, chảy nước mũi. Trong giai đoạn cấp của HP, triệu chứng lâm sàng điển hình là sốt, mệt mỏi, ho, khó thở cơn ngắn sau khi tiếp xúc kháng nguyên, các triệu chứng có thể thuyên giảm nhanh trong 1-2 ngày khi ngừng tiếp xúc, mặt khác khi khám thực thể thường chỉ thấy nhịp thở tăng, nghe phổi ran nổ lan tỏa hai bên, trên Xquang ngực thường không thấy bất thường [3]. Như vậy, triệu chứng lâm sàng của HP trong giai đoạn cấp không đặc hiệu, có thể nhầm lẫn với nhiều bệnh lý đường hô hấp, bệnh nhân này lại có cơ địa dị ứng, điều này giải thích tại sao trong nhiều năm bệnh nhân được chẩn đoán thành viêm đa xoang và viêm mũi dị ứng tại nhiều cơ sở y tế, dẫn đến điều trị không phù hợp và triệu chứng tái lại nhiều lần. Do đó, khai thác tiền sử, tìm hiểu yếu tố nguy cơ liên quan đến các dị nguyên là điều vô cùng cần thiết để hướng đến chẩn đoán HP. Hiện trên thế giới đã có nhiều bộ câu hỏi dành cho bệnh nhân nghi ngờ bệnh lý phổi kẽ, khai thác rất kỹ yếu tố tiếp xúc, giúp không bỏ sót khi khai thác tiền sử, bệnh sử của bệnh nhân. Chẩn đoán HP kịp thời có ý nghĩa rất quan trọng, giúp điều trị lui bệnh hoàn toàn hoặc một phần và đạt sự ổn định của bệnh ở giai đoạn sau. Hai nguyên tắc chính điều trị ở giai đoạn này là dừng tiếp xúc với các dị nguyên và sử dụng corticosteroid đường uống (khuyến cáo prednisone 0,5 mg/kg/ngày (đến 30mg/ngày) trong 1-2 tuần sau đó giảm liều dần trong 2-4 tuần tiếp theo) [4], [5]. Vì vậy ở giai đoạn sớm của bệnh, việc khai thác kỹ bệnh sử, tiền sử và yếu tố nguy cơ tiếp xúc, hoàn cảnh khởi phát triệu

chứng đóng vai trò then chốt trong định hướng chẩn đoán, từ đó chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết (IgG đặc hiệu, test dị nguyên môi trường, chức năng hô hấp (CNHH), chụp HRCT...), để chẩn đoán xác định.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hay công cụ nào chẩn đoán tối ưu vẫn đang là câu hỏi được thảo luận, dù vậy khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đặc trưng kể trên và/hoặc có IgG huyết thanh đặc hiệu dương tính, thì chẩn đoán xác định có thể đặt ra nếu tổn thương trên HRCT là điển hình (nốt nhỏ trung tâm thùy, tổn thương dạng kính mờ hoặc giảm tưới máu thùy phổi, ưu thế thùy trên và thùy giữa, độ chính xác trong chẩn đoán của HRCT cao tới 92%) [1], [6]. Nếu lâm sàng và HRCT đều không điển hình, thì xét nghiệm tế bào học dịch rửa phế quản và sinh thiết phổi có thể hỗ trợ chẩn đoán.

Việc tái tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu nhiều lần, trên bệnh nhân này được cho là sản phẩm bài tiết của chim, dẫn đến HP dần chuyển từ giai đoạn cấp sang giai đoạn mạn tính/xơ hóa, thông qua một giai đoạn bán cấp thường được mô tả trong các phân loại trước đây, biểu hiện triệu chứng ho đờm tăng dần, khó thở, mệt mỏi, chán ăn và sút cân [3]. Trong 2 năm gần đây, bệnh nhân đi khám nhiều lần, được phát hiện tổn thương phổi kẽ trên phim chụp cắt lớp vi tính, tuy nhiên có thể việc khai thác tiền sử chưa kỹ càng hoặc chưa có định hướng tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh hay phân tích hình ảnh tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh chưa cụ thể, dẫn đến bệnh nhân chưa được thành lập chẩn đoán xác định cũng như điều trị phù hợp (ở đây bệnh nhân được điều trị bằng budesonide/formoterol và fenoterol/ipratropium). Kể cả khi được nội soi phế quản, xét nghiệm dịch rửa phế quản và sinh thiết xuyên vách cũng chưa hướng đến một chẩn đoán xác định, mà chỉ dừng lại ở chẩn đoán bệnh lý phổi kẽ (ILD) dựa trên hình ảnh CLVT. Các nghiên cứu [7], [8] cũng cho thấy,

nội soi phế quản ống mềm lấy dịch phế quản xét nghiệm không phải là công cụ chẩn đoán HP mà chỉ là bằng chứng hỗ trợ và giúp chẩn đoán phân biệt (như với lao, sarcoidosis...); sinh thiết phổi xuyên vách cũng có giá trị hạn chế trong chẩn đoán HP vì phương pháp này không thu thập đủ mô phổi để có kết quả giải phẫu bệnh chính xác [7], đặc biệt khi tổn thương phổi không lan tỏa, điều này có thể khắc phục bằng phương pháp sinh thiết phổi mở (sinh thiết phổi qua phẫu thuật), tuy nhiên đây là một phương pháp xâm lấn nhiều nguy cơ tai biến cao, thường là lựa chọn cuối cùng khi chưa có chẩn đoán với các phương pháp khác.

Trong trường hợp bệnh nhân vẫn tiếp tục tiếp xúc kháng nguyên, tình trạng viêm lặp lại nhiều lần, HP trở thành mạn tính và xơ hóa (Chronic Hypersensitivity Pneumonitis - CHP). Trong giai đoạn mạn tính, bệnh nhân HP có triệu chứng ho, khó thở tăng dần, mệt mỏi, gầy sút cân, có thể không có các đợt cấp. Khám lâm sàng có thể thấy ran nổ lan tỏa nổi bật và biểu hiện suy hô hấp mạn tính, như hình ảnh ngón tay dùi trống [1], [5]. Với trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân thường xuyên thấy khó thở, đặc biệt khi gắng sức, nhịp thở tăng (38 l/p), mạch nhanh (106 l/p), SpO<sub>2</sub> 94% (thở khí phòng), các biểu hiện cho thấy bệnh nhân trong tình trạng suy hô hấp mạn tính, khi phổi không thể đảm bảo chức năng đầy đủ do hiện tượng viêm mạn tính/xơ hóa. Tương ứng với lâm sàng, qua các thăm dò cận lâm sàng cũng cho thấy tình trạng suy giảm chức năng phổi của CHP, cụ thể trên KMĐM PaO<sub>2</sub> chỉ đạt 59mmHg, CNHH có rối loạn thông khí hạn chế mức độ nặng, khả năng hoạt động gắng sức suy giảm (biểu hiện qua kết quả test đi bộ 6 phút). Xquang phổi có các nốt mờ kẽ, lan tỏa nhu mô phổi (Hình 2); HRCT có các đám tổn thương đồng đặc kèm kính mờ dạng hình chêm thùy dưới hai phổi, trong có hình phế quản chứa khí, giãn phế quản hình trụ vùng đỉnh phổi phải, dày tổ chức kẽ dạng nốt dưới màng

phổi và vách gian tiêu thuỷ rải rác nhu mô phổi (Hình 3). Các đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân này phù hợp với đặc điểm của CHP.

Ở giai đoạn mạn tính/xơ hóa, các thăm dò cận lâm sàng có 2 vai trò chính: chẩn đoán bệnh và chẩn đoán biến chứng (suy hô hấp mạn tính). Một điều cần nhấn mạnh ở đây, dù ở giai đoạn nào của bệnh, việc phát hiện ra kháng nguyên là việc rất quan trọng vì ngoài vai trò chẩn đoán còn có giá trị trong điều trị, giúp giảm tiến triển của bệnh cũng như làm giảm tỉ lệ tử vong [9], do đó các thăm dò tìm kháng nguyên được đề cập sử dụng trong giai đoạn cấp vẫn cần thiết phải tiến hành khi lâm sàng nghi ngờ, kể cả đã ở giai đoạn mạn tính/xơ hóa. Chẩn đoán xác định bệnh ở giai đoạn này thường gặp nhiều khó khăn hơn giai đoạn đầu, vì bản chất bệnh học của tổn thương là viêm mạn tính và xơ hóa [1], [5]. Trên HRCT, CHP xu hướng biểu hiện tổn thương dạng kính mờ, nốt trung tâm và hình ảnh khăm (bẫy khí) thường ưu thế vùng phổi trên; còn HP khi xơ hóa thì có hình ảnh dày vách, giãn phế quản co kéo và hình ảnh tổ ong (honeycombing). Hình ảnh tổ ong xuất hiện ở 16-69% trường hợp CHP, ít phổ biến hơn so với hình ảnh viêm phổi kẽ thông thường (UIP) trong xơ phổi vô căn (IPF) [1], [6]. Các đặc điểm của HRCT ủng hộ HP hơn IPF hoặc viêm phổi kẽ không đặc hiệu (NSIP) là giảm tỉ trọng và giảm tưới máu khu vực thùy, nốt trung tâm và không có tổn thương ưu thế ở vùng dưới; tuy nhiên, theo Silva nghiên cứu trên 66 bệnh nhân được chẩn đoán xác định CHP, IPF và NSIP, giá trị phân biệt chỉ khoảng 50% [6]. Chẩn đoán suy hô hấp mạn tính có thể dựa vào các xét nghiệm thường được tiến hành thường quy ở các cơ sở chuyên khoa hô hấp như khí máu động mạch (giảm oxy máu), hô hấp ký (rối loạn thông khí hạn chế hoặc hỗn hợp)... Vì vậy, trong giai đoạn mạn tính/xơ hóa, lâm sàng và hình ảnh HRCT vẫn đóng vai trò chìa khóa trong chẩn đoán, tuy nhiên thường khó chẩn đoán xác định khi các đặc điểm không điển

hình; khác với trong giai đoạn sớm, trong giai đoạn này các bác sĩ không thể sử dụng các thăm dò hỗ trợ như nội soi phế quản ống mềm, sinh thiết xuyên vách hay sinh thiết phổi mở (để có bằng chứng giải phẫu bệnh học), bởi lẽ CNHH của bệnh nhân bị suy giảm nghiêm trọng, là một trong các chống chỉ định tương đối/tuyệt đối của các thăm dò này [7].

Trong ca lâm sàng của chúng tôi, đáng tiếc bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, khi đã có biểu hiện suy hô hấp mạn tính, nhu mô phổi trên chẩn đoán hình ảnh xơ hóa nhiều 2 bên. Mặc dù vậy, các bằng chứng đều ủng hộ chẩn đoán CHP, bệnh nhân được điều trị methyprednisolone liều 0,5mg/kg/ngày, dùng tiếp xúc dị nguyên, sau khi dùng thuốc 2 tuần, bệnh nhân có đáp ứng về lâm sàng: khó thở thuyên giảm, đỡ mệt mỏi hơn. Việc sử dụng corticoid trong giai đoạn mạn tính/xơ hóa thường dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của các chuyên gia, hơn là các dữ liệu thử nghiệm nghiên cứu, thường các khuyến cáo đưa ra cân nhắc sử dụng corticoid khi bệnh nhân có các đặc điểm viêm, như là tổn thương dạng kính mờ trên HRCT, tăng lympho bào trong dịch rửa phế quản và/hoặc mô bệnh học viêm phổi kẽ tế bào hoặc u hạt; thời gian dùng thường là 4-8 tuần; nếu bệnh nhân đáp ứng, cải thiện hơn, có thể duy trì tới 3 tháng sau đó giảm liều dần xuống 15mg/ngày, nếu không đáp ứng, có thể phối hợp thêm các thuốc ức chế miễn dịch (như azathioprine và mycophenolate), tuy nhiên chưa có bằng chứng hiệu quả trên thử nghiệm lâm sàng [4], [3], [10]. Ngoài việc tránh tiếp xúc kháng nguyên và sử dụng corticoid toàn thân, thì chăm sóc hỗ trợ đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn này, bao gồm: dừng hút thuốc (nếu đang hút), tiêm phòng vắc-xin cúm mùa và vắc-xin phòng phế cầu, phục hồi chức năng hô hấp và liệu pháp oxy khi cần. Khi tất cả các phương pháp trên không giúp bệnh nhân cải thiện triệu chứng, ghép phổi là phương pháp điều trị có thể cân nhắc [4], [10].

#### IV. KẾT LUẬN

HP là một bệnh lý không phải hiếm gặp, đặc biệt là ở vùng nông nghiệp hoặc trong các quần thể lao động đặc thù, nhất là ở môi trường nóng ẩm, nông nghiệp như nước ta. Bệnh có thể được điều trị chuyên giảm hoàn toàn hoặc một phần, cũng như giảm tỉ lệ tử vong nếu được chẩn đoán

từ giai đoạn sớm (cấp) nhờ lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh; việc chẩn đoán trở nên khó khăn cũng như điều trị đáp ứng ít khi tổn thương phổi đã tiến triển mạn tính/xo hóa. Vì vậy, cần khai thác yếu tố nguy cơ, tìm ra tác nhân đặc hiệu và đánh giá tổn thương chính xác trên HRCT, để chẩn đoán và điều trị sớm giúp làm giảm tỉ lệ tử vong.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chandra D and Cherian SV (2020). Hypersensitivity Pneumonitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
2. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, et al (2018). Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 15 (4), 460-469.
3. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis (2011). In: *Interstitial Lung Disease*, 5th ed, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), *People's Medical Publishing House - USA*, Shelton, CT, 597.
4. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al (2017). Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*, 196 (6):680-689.
5. Selman M, Pardo A and King TE Jr (2012). Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology, 186 (4), 314-324.
6. Silva CI, Churg A and Müller NL (2007). Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 188, 334.
7. Adams TN, Newton CA, Batra K, et al (2018). Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung*, 196 (5), 617-622.
8. Morell F, Roger A, Reyes L, et al (2008). Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*, 87 (2), 110-130.
9. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al (2013). Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 144 (5), 1644-1651.
10. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al (2017). Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*, 196 (6), 690-699.

# ĐẶC ĐIỂM X QUANG PHỔI, KHÍ MÁU, ĐIỆN TIM CỦA TẮC ĐỘNG MẠCH PHỔI CẤP TRONG ĐỘT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Nguyễn Quang Đợi<sup>1</sup>, Hoàng Hồng Thái<sup>2</sup>, Chu Thị Hạnh<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả sự khác biệt một số đặc điểm X quang phổi, khí máu, điện tim của TĐMP ở bệnh nhân đột cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). **Phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang 210 bệnh nhân đột cấp COPD tại Trung tâm Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018. Tất cả bệnh nhân được chụp Xquang phổi, xét nghiệm khí máu, điện tim. Xác định tắc động mạch phổi dựa trên chụp CLVT 128 lát có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch. **Kết quả:** (1) *X quang phổi:* vòm hoành cao một bên (OR: 6,5; 95% CI: 4,7-9,1); tim hình giọt nước (OR: 2,1; 95% CI: 1-4,5); viêm phổi (OR: 3,2; 95% CI: 1,4-7,1); giãn phế nang (OR: 6,7; 95% CI: 2,3-19,9); giãn động mạch phổi trung tâm (OR: 6,9; 95% CI: 4,9-9,7). (2) *Khí máu:* pH > 7,45 (OR: 2,16; 95% CI: 1-4,4). PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg (OR: 3,9; 95% CI: 1,7-8,8). PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (OR: 1,4; 95% CI: 0,6-1,3). (3) *Điện tim:* sóng p phế (OR: 3,1; 95% CI: 1,5-6,5), block nhánh phải (OR: 3,9; 95% CI: 1,6-9,2), hình ảnh S1Q3T3 (OR: 6; 95% CI: 4,4-8,3). **Kết luận:** Có một số sự khác biệt về đặc điểm x quang phổi, khí máu, điện tim ở nhóm đột cấp COPD có TĐMP so với nhóm không TĐMP. Các đặc điểm này giúp tăng nghi ngờ TĐMP từ đó giúp định hướng các thăm dò chẩn đoán tiếp theo

**Từ khóa:** *TĐMP, đột cấp COPD, x quang, khí máu, điện tim.*

## SUMMARY

### THE CHARACTERISTICS OF THE CHEST X RAY, BLOOD GAS, ELECTROCARDIOGRAPHY OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS

**Objective:** To describe different in pulmonary x-ray, blood gases, electrocardiography (ECG) characteristics of acute pulmonary embolism (PE) in patients with COPD exacerbations. **Methods:** Prospective, Cross-sectional descriptive study of 210 patients with COPD exacerbation at the Respiratory Center of Bach Mai Hospital, from May 2015 to September 2018. All patients underwent chest X-ray, blood gas tests, electrocardiography. Determination of acute pulmonary embolism based on 128-slice CT-PA scan

<sup>1</sup> Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương

<sup>2</sup> Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup> Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Nguyễn Quang Đợi, Email: nguyenquangdoi2012@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 04/10/2020. Ngày chấp nhận đăng: 30/10/2020

with intravenous contrast injection. **Results:** (1) *Chest x-ray*: unilateral high diaphragm (OR: 6.5; 95% CI: 4.7-9.1); teardrop-shaped heart (OR: 2.1; 95% CI: 1-4.5); pneumonia lesions (OR: 3.2; 95% CI: 1.4-7.1); emphysema (OR: 6.7; 95% CI: 2.3-19.9); central pulmonary artery dilatation (OR: 6.9; 95% CI: 4.9-9.7). (2) *Blood gases*: pH > 7.45 (OR: 2.16; 95% CI: 1-4.4). PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg (OR: 3.9; 95% CI: 1.7-8.8). PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (OR: 1.4; 95% CI: 0.6-1.3). (3) *ECG*: Pulmonary P waves (OR: 3.1; 95% CI: 1.5-6.5), right bundle block images (OR: 3.9; 95% CI: 1.6-9.2), S1Q3T3 patterns (OR: 6; 95% CI: 4.4-8.3). **Conclusions:** There are some differences in the characteristics of chest x-ray, blood gases, electrocardiography in COPD exacerbation group with PE compared with the non-PE group. These characteristics help to increase the suspicion of PE, thereby helping to guide subsequent diagnostic investigations.

**Keywords:** *Pulmonary embolism, COPD exacerbations, chest x ray, blood gas, electrocardiography.*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tắc động mạch phổi (TĐMP) là một bệnh lý tim mạch cấp tính, tương đối phổ biến, tỷ lệ tử vong cao, việc chẩn đoán sớm đóng vai trò rất quan trọng, điều trị khẩn cấp sẽ có hiệu quả cao và giúp hồi phục chức năng thất phải. Khoảng 10% TĐMP cấp gây tử vong đột ngột, hơn 60% tử vong trong 2 giờ đầu [1]. Hiện nay, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư, dự báo đến năm 2030 là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba chỉ sau bệnh tim thiếu máu cục bộ và đột quy. Hầu hết các trường hợp tử vong do COPD đều xảy ra trong của đợt cấp. Đợt cấp COPD tăng nguy cơ xuất hiện TĐMP bởi nhiều nguyên nhân như tăng đáp ứng viêm đường thở và toàn thân, giảm vận động, hút thuốc lá, đa hồng cầu hoặc tổn thương nội mạc động mạch phổi. Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD dao động từ 3,3 đến 29%. Một số nghiên cứu trên mô tử ở bệnh nhân đợt cấp COPD tử vong cũng cho thấy tỷ lệ TĐMP từ 28 – 51% [2]. TĐMP trong đợt cấp COPD có ảnh hưởng quan trọng đến kết quả điều trị, tiên lượng và tử vong ở bệnh nhân COPD nhưng việc chẩn đoán gặp nhiều rủi ro khăn do sự chồng lấp các triệu chứng giữa TĐMP và đợt cấp COPD [3]. Triệu chứng lâm sàng của TĐMP không đặc hiệu, chẩn đoán TĐMP rất khó khăn, không nghĩ đến

TĐMP thì không chẩn đoán được, chụp CT-PA là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán hay loại trừ TĐMP, tuy nhiên không phải cơ sở y tế nào cũng sẵn có phương tiện này. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mô tả một số sự khác biệt về đặc điểm X quang phổi, khí máu động mạch, điện tim giữa 2 nhóm đợt cấp COPD có và không có TĐMP để định hướng chẩn đoán TĐMP.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

210 bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp COPD, điều trị nội trú tại Trung tâm Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, tiến cứu.

**Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp COPD theo hướng dẫn của GOLD 2015; có kết quả xét nghiệm D-dimer ≥ 1mg/l FEU; được chụp CLVT động mạch phổi (CT-PA) trên máy 128 dãy tại khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Bạch Mai để khẳng định hoặc loại trừ TĐMP [4].

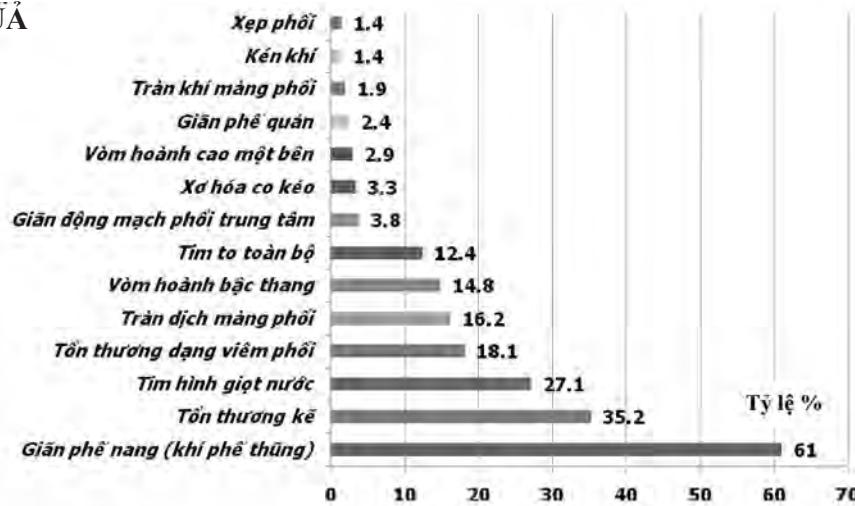
**Tiêu chuẩn chẩn đoán TĐMP:** kết quả chụp CT-PA có TĐMP, dựa vào các đặc điểm sau:

(1) Tắc hoàn toàn: không thấy hình ảnh thuốc cản quang trong lòng mạch sau vị trí tắc nghẽn (thiếu hụt lấp đầy hoàn toàn), đường kính động mạch phổi lớn hơn so với các mạch máu liền kề. (2) Tắc một phần: hình ảnh khuyết thuốc một phần, thấy hình ảnh thuốc cản quang bao xung quanh vị trí huyết khối tạo thành hình ảnh “polo mint” trên mặt cắt ngang và hình ảnh đường ray (railway track) trên mặt cắt theo trục dọc mạch máu. (3) Tạo một góc nhọn giữa vị trí huyết khối và thành mạch máu [5].

**Tiêu chuẩn loại trừ:** chống chỉ định với kỹ thuật chụp CT-PA: có thai, suy thận (mức lọc cầu thận  $< 60\text{ml/phút}$  hoặc Creatinin máu  $> 115\mu\text{mol/lít}$ ), dị ứng với thuốc cản quang, đang dùng các loại thuốc chống đông, đang có phin lọc tĩnh mạch chủ dưới, những bệnh nhân có chấn thương mới hoặc các can thiệp phẫu thuật vùng chậu, khớp háng, khớp gối, các trường hợp có bệnh lý ác tính.

**Chụp X quang phổi:** (1) Thời điểm thực hiện: khi bệnh nhân nhập viện; (2) Địa điểm thực hiện: Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Bạch Mai; (3) Ghi nhận kết quả: kết quả được đọc độc lập bởi 02 bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, khi có sự khác nhau về kết luận, 02 bác sĩ này sẽ tiến hành hội chẩn để đưa ra kết luận đồng thuận. Sử dụng thuật ngữ và nhận định hình ảnh tồn

### III. KẾT QUẢ



Biểu đồ 1. Đặc điểm tổn thương X quang phổi trong nhóm nghiên cứu ( $n = 210$ )

thương theo hướng dẫn của hiệp hội Fleischner. Thu thập số liệu: các tổn thương nhu mô phổi, màng phổi, tim và trung thất, động mạch phổi, vòm hoành... theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

**Xét nghiệm khí máu động mạch:** (1) Thời điểm thực hiện: ngay khi bệnh nhân nhập viện; (2) Quy trình xét nghiệm và đánh giá kết quả: theo quy trình của Bệnh viện Bạch Mai, đã được Bộ Y tế phê duyệt.

**Kết quả điện tim:** (1) Thời điểm thực hiện: ngay khi bệnh nhân nhập viện; (2) Phân tích kết quả: heo hướng dẫn đọc điện tim của Trần Đỗ Trinh – Trần Văn Đồng, Nhà xuất bản y học 2011.

**Xử lý số liệu:** bằng phần mềm SPSS 16.0 và các thuật toán thống kê y học, sử dụng t-test để kiểm tra sự khác nhau giữa hai giá trị trung bình của hai biến độc lập, sử dụng kiểm định  $\chi^2$  để kiểm tra sự khác nhau giữa các tỷ lệ. Sử dụng phân tích hồi quy logistic để khảo sát các yếu tố nguy cơ TĐMP. Sự khác nhau có ý nghĩa khi  $p \leq 0,05$ .

**Đạo đức nghiên cứu:** tất cả bệnh nhân đều ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu, số liệu nghiên cứu được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và điều trị.

**Nhận xét:** các tồn thương gặp phổ biến: giãn phế nang (61%), tồn thương kẽ (35,2%), tim hình giọt nước (27,1%), viêm phổi (18,1%), tràn dịch màng phổi (16,2%), tim to toàn bộ (12,4%). Các tồn thương khác gặp với tỷ lệ thấp hơn.

**Bảng 1. Liên quan giữa tồn thương X quang phổi với TĐMP (n = 210)**

Đặc điểm X quang phổi	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Vòm hoành bậc thang	4 (10,8)	27 (15,6)	0,65	0,2-2	0,61
Vòm hoành cao một bên	6 (16,2)	0	6,5	4,7-9,1	< 0,001
Tim hình giọt nước	15 (40,5)	42 (24,3)	2,1	1-4,5	0,04
Tồn thương dạng viêm phổi	13 (35,1)	25 (14,5)	3,2	1,4-7,1	0,003
Giãn phế quản	1 (2,7)	4 (2,3)	1,2	0,1-10,8	0,88
Giãn phế nang	33 (89,2)	95 (54,9)	6,7	2,3-19,9	< 0,001
Xơ hóa, co kéo	3 (8,1)	4 (2,3)	3,2	0,8-14,4	0,1
Tràn khí màng phổi	1 (2,7)	3 (1,7)	1,5	0,1-15,5	0,7
Tràn dịch màng phổi	6 (16,2)	28 (16,2)	1	0,3-2,6	0,9
Tim to toàn bộ	7 (18,9)	19 (11)	1,9	0,7-4,9	0,18
Giãn động mạch phổi trung tâm	8 (21,6)	0	6,9	4,9-9,7	< 0,001

**Nhận xét:** trong nhóm TĐMP (+), các tồn thương: vòm hoành cao một bên (OR: 6,5; 95% CI: 4,7-9,1); tim hình giọt nước (OR: 2,1; 95% CI: 1-4,5); viêm phổi (OR: 3,2; 95% CI: 1,4-7,1); giãn phế nang (OR: 6,7; 95% CI: 2,3-19,9); giãn động mạch phổi trung tâm (OR: 6,9; 95% CI: 4,9-9,7) có tỷ lệ gấp cao hơn nhóm TĐMP (-), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,05. Các tồn thương khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

**Bảng 2. Kết quả xét nghiệm khí máu (n = 210)**

Khí máu	TĐMP (+) n = 37 (X±SD)	TĐMP (-) n = 173 (X±SD)	p
pH	7,43±0,1	7,41±0,08	0,5
PCO <sub>2</sub>	49±22	50±13	0,6
PaO <sub>2</sub>	69,7±19,6	74±19	0,2
HCO <sub>3-</sub>	30±8,7	29±6,7	0,7
SaO <sub>2</sub>	92±5,8	93±6,5	0,6

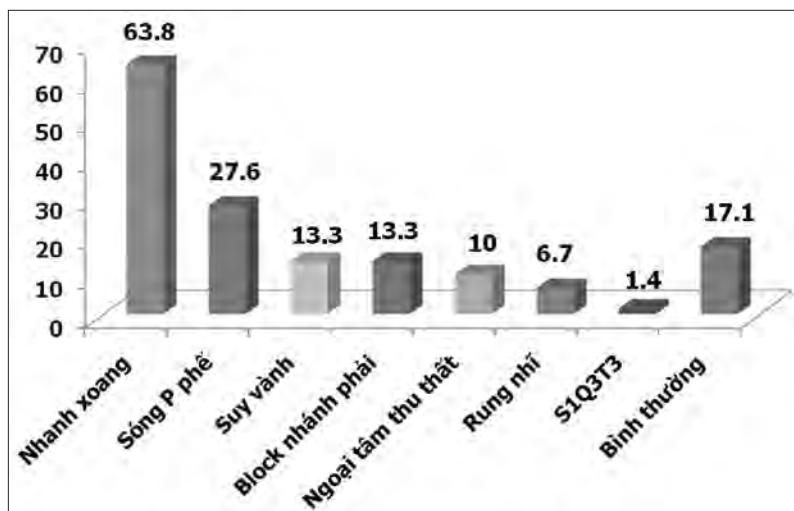
**Nhận xét:** không có sự khác biệt về giá trị trung bình các chỉ số khí máu giữa hai nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-).

Bảng 3. Phân loại kết quả khí máu liên quan với TĐMP (n = 210)

Khí máu		TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
pH	≤ 7,45	17 (45,9)	112 (64,7)	2,16	1-4,4	0,03
	> 7,45	20 (54,1)	61 (35,3)			
PCO <sub>2</sub> mmHg	< 35	13 (35,1)	21 (12,1)	3,9	1,7-8,8	0,001
	≥ 35	24 (64,9)	152 (87,9)			
PaO <sub>2</sub> mmHg	< 60	12 (32,4)	43 (24,9)	1,4	0,6-3,1	0,3
	≥ 60	25 (67,6)	130 (75,1)			

**Nhận xét:** trong nhóm TĐMP (+), tỷ lệ có pH > 7,45 (54,1%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (35,3%), OR: 2,16 (95% CI: 1-4,4), p = 0,03 và tỷ lệ có PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg (35,1%) cao hơn nhóm

TĐMP (-) (12,1%), OR: 3,9 (95% CI: 1,7-8,8), p = 0,001. Tỷ lệ PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (32,4%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (24,9%), OR: 1,4; 95% CI: 0,6-1,3 (p = 0,3).



Biểu đồ 2. Các bất thường trên điện tim trong nhóm nghiên cứu (n = 210)

**Nhận xét:** các bất thường điện tim gặp phổ biến: nhanh xoang (63,8%), sóng P phế (27,6%), suy vành (13,3%), block nhánh phải (13,3%), dấu hiệu S1Q3T3 chỉ có 1,4%. Có 17,1% điện tim hoàn toàn bình thường.

Bảng 4. Liên quan giữa các biến đổi điện tim với TĐMP (n = 210)

Điện tim	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
ST chênh xuống, sóng T (-)	5 (13,5)	23 (13,3)	1	0,3-2,8	0,9
Rung nhĩ	3 (8,1)	11 (6,4)	1,3	0,3-4,9	0,7
Outer heart contraction	1 (2,7)	20 (11,6)	0,2	0,03-1,6	0,1
Sóng P phế	18 (48,6)	40 (23,1)	3,1	1,5-6,5	0,002

Block nhánh phải	11 (29,7)	17 (9,8)	3,9	1,6-9,2	0,001
Nhanh xoang	25 (67,6)	109 (63,8)	1,2	0,5-2,6	0,6
S1Q3T3	3 (8,1)	0	6	4,4-8,3	< 0,001
Bình thường	3 (8,1)	33 (19,1)	0,37	0,1-1,3	0,15

**Nhận xét:** trong nhóm TĐMP (+), các dấu hiệu điện tim bất thường như sóng p phế (OR: 3,1; 95% CI: 1,5-6,5), block nhánh phải (OR: 3,9; 95% CI: 1,6-9,2), S1Q3T3 (OR: 6; 95% CI: 4,4-8,3) gấp nhiều hơn nhóm TĐMP (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các bất thường khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

## IV. BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm X quang phổi

Các bất thường trên phim X quang ngực thẳng ở bệnh nhân TĐMP đã được mô tả lần đầu tiên vào cuối những năm 1930 và đầu những năm 1940. Các dấu hiệu X quang của TĐMP cấp bao gồm giảm tưới máu (oligemia) khu trú, sung huyết bên phổi bị tổn thương, giãn các động mạch rốn phổi, vòm hoành cao một bên, giãn thân động mạch phổi, tràn dịch màng phổi, xẹp phổi, và thâm nhiễm phổi, đôi khi gặp các tổn thương dạng hang. Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 1 cho thấy: giãn phế nang (61%), tổn thương kẽ (35,2%), tim hình giọt nước (27,1%), viêm phổi (18,1%), tràn dịch màng phổi (16,2%), giãn động mạch phổi trung tâm (3,8%), vòm hoành cao một bên (2,9%). Tuy nhiên những tổn thương này không đặc hiệu, theo Lesser BA và CS, nghiên cứu 108 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: xẹp phổi (41%), tràn dịch màng phổi (34%), giảm thể tích phổi (34%), thâm nhiễm (33%), cao vòm hoành một bên (20%), vùng phổi giảm tưới máu (18%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.1 cho thấy: trong nhóm TĐMP (+), vòm hoành cao một bên (OR: 6,5; 95% CI: 4,7-9,1), tim hình giọt nước (OR: 2,1; 95% CI: 1-4,5), viêm phổi (OR: 3,2; 95% CI: 1,4-7,1), giãn phế nang (OR: 6,7; 95% CI: 2,3-19,9), giãn động mạch phổi trung tâm (OR: 6,9; 95% CI: 4,9-9,7) cao hơn nhóm TĐMP (-), sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ . Theo Stein PD và CS (1991), giá trị của các dấu hiệu X quang phổi có độ nhạy cao nhưng tỷ lệ dương tính giả rất cao [6]. Nghiên cứu của Hoàng Bùi Hải, Nguyễn Đạt Anh (2015) ghi nhận tổn thương X quang phổi của bệnh nhân TĐMP: hình ảnh bình thường (29,8%); tràn dịch màng phổi (24,6%), xẹp phổi (17,5%), vòm hoành nâng cao (7%), giãn cung động mạch phổi (10,5%), thâm nhiễm nhu mô phổi (10,5%), dấu hiệu Westermark (3,5%), dấu hiệu Hampton's hump (3,5%). Độ nhạy: 70,2%; độ đặc hiệu: 32,1%; giá trị chẩn đoán dương tính: 41,2%; giá trị chẩn đoán âm tính: 61,4% [7]. Tuy nhiên các nghiên cứu trên đều đánh giá các bất thường X quang trên quần thể nghiên cứu không phải đợt cấp COPD. Ở bệnh nhân COPD, chúng tôi nhận thấy vùng giảm tưới máu có thể do giãn phế nang hoặc kén khí, các bất thường khác như giãn thất phai, giãn động mạch phổi trung tâm, tràn dịch màng phổi có thể là các biểu hiện của tâm phế mạn (suy tim phai). Do vậy, việc dựa vào các bất thường trên X quang để định hướng chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD trở nên khó khăn hơn rất nhiều.

### 2. Đặc điểm khí máu

Bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện thường trong tình trạng suy hô hấp và có các biểu hiện rối loạn thang bằng acid – base. Phân tích khí máu động mạch đóng vai trò quan trọng trong phát

hiện các rối loạn này, định hướng điều trị và đánh giá tiên lượng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2 cho thấy không có sự khác biệt về giá trị trung bình các thành phần khí máu giữa 2 nhóm có và không TĐMP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Gunen H và CS (2010), Bahloul M và CS (2014), Poulet C và CS (2015) và Akgun M và CS (2006) [3], [8]. Theo Akgun M và CS, các thông số khí máu ở nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-) theo thứ tự như sau: pH  $7,36 \pm 0,09$  và  $7,35 \pm 0,8$ , p = 0,57; PaO<sub>2</sub>  $45,2 \pm 13,9$  và  $50,9 \pm 12,7$ , p = 0,1; PCO<sub>2</sub>  $49,6 \pm 10,6$  và  $45,8 \pm 0,22$ , p = 0,22. Mặc dù các giá trị trung bình không có sự khác biệt nhưng khi chúng tôi phân loại pH theo ngưỡng 7,45 và PCO<sub>2</sub> theo ngưỡng 35mmHg, PaO<sub>2</sub> theo ngưỡng 60 mmHg (bảng 3.3), chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có pH > 7,45 và PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg cao hơn ở nhóm TĐMP (+). Như vậy, mặc dù đa số bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện đều có tình trạng toan hô hấp, nhưng nghiên cứu này cho thấy một số trường hợp lại có biểu hiện shunt khí máu (pH  $\geq 7,45$ , PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$ mmHg, PCO<sub>2</sub> < 35mmHg). Chính vì vậy, chúng tôi cho rằng mặc dù biểu hiện shunt khí máu có thể là hậu quả của một số bệnh đồng mắc, nhưng ở bệnh nhân đợt cấp COPD, nếu có tình trạng shunt khí máu, nên nghĩ đến nguyên nhân do TĐMP. Theo Tillie-Leblond I và CS (2006), ở nhóm TĐMP (+), giảm PCO<sub>2</sub> > 5mmHg là yếu tố nguy cơ độc lập của TĐMP với OR 2,1 (95% CI: 1,23–3,58), p = 0,034. Nhưng một kết quả khí máu bình thường không loại trừ được TĐMP. Theo Stein PD và CS tổng hợp kết quả từ nghiên cứu PIOPED cho thấy, phối hợp PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg; PCO<sub>2</sub> > 35 mmHg); P(A-a)O<sub>2</sub> < 20 mmHg không loại trừ được TĐMP [9].

### 3. Đặc điểm điện tim

Ý nghĩa của các bất thường trên điện tim ở bệnh nhân COPD đã được nhận ra từ rất sớm, năm 1975, Kok-Jensen báo cáo các bất thường điện tim

với trực QRS +90 đến +180° và sóng p cao trên 2 mm ở các bệnh nhân tắc nghẽn phế quản mạn tính nặng. Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 2 cho thấy: nhanh xoang (63,8%), sóng P phế (27,6%), suy vành (13,3%), block nhánh phải (13,3%), nhưng 17,1% điện tim hoàn toàn bình thường. Theo Warnier MJ và CS nghiên cứu 243 bệnh nhân COPD ghi nhận: rung nhĩ (7%), block nhánh phải (11%), ST chênh xuồng (10%), bất thường tái cực (13%), khoảng QT kéo dài (9%). Jatav VS nghiên cứu 100 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: p phế (45%), block nhánh phải (15%), trực phải (69%), phì đại thất phải (53%). Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4 cho thấy trong nhóm TĐMP (+), các dấu hiệu điện tim bất thường như sóng p phế, block nhánh phải, S1Q3T3 gấp nhiều hơn nhóm TĐMP (-); p < 0,05. Một số nghiên cứu ghi nhận có sự thay đổi rộng tỷ lệ các bất thường trên điện tim ở bệnh nhân TĐMP, tuy nhiên khoảng 10–25% bệnh nhân TĐMP có điện tim hoàn toàn bình thường. Nghiên cứu của Bahloul M và CS (2014) trên 120 bệnh nhân đợt cấp COPD (23 bệnh nhân có TĐMP) cho thấy các rối loạn thường gặp trên điện tim là S1Q3, nhịp nhanh xoang, sóng P phế, sóng T (-), block nhánh phải, thay đổi đoạn ST, tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không TĐMP không có ý nghĩa thống kê [10]. Biểu hiện kinh điển của TĐMP cấp là hình ảnh tâm phế cấp trên điện tim, tuy nhiên đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân COPD nhiều năm nên đã có biến chứng tâm phế mạn, chính vì vậy các đặc điểm điện tim của TĐMP sẽ không điển hình như y văn đã mô tả, về cơ bản dấu hiệu nhịp nhanh xoang gấp phổi biến hon.

### V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này chỉ ra một số khác biệt có ý nghĩa ở nhóm đợt cấp COPD có TĐMP so với nhóm không có TĐMP: (1) *X quang phổi*: vòm hoành cao một bên (OR: 6,5; 95% CI: 4,7-9,1); tim hình giọt nước (OR: 2,1; 95% CI: 1-4,5); viêm

phổi (OR: 3,2; 95% CI: 1,4-7,1); giãn phế nang (OR: 6,7; 95% CI: 2,3-19,9); giãn động mạch phổi trung tâm (OR: 6,9; 95% CI: 4,9-9,7). (2) Khi máu: pH > 7,45 (OR: 2,16; 95% CI: 1-4,4), PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg (OR: 3,9; 95% CI: 1,7-8,8); PaO<sub>2</sub> <

60 mmHg (OR: 1,4; 95% CI: 0,6-1,3). (3) *Điện tim:* sóng p phế (OR: 3,1; 95% CI: 1,5-6,5), block nhánh phải (OR: 3,9; 95% CI: 1,6-9,2), S1Q3T3 (OR: 6; 95% CI: 4,4-8,3). Nên nghĩ đến TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD khi có các đặc điểm trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. (2014). “2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism”. *Eur Heart J*; 35 (43): 3033-3069, 3069a-3069k.
2. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. (2017). “Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis.”. *Chest*; 151 (3): 544-554.
3. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. (2010). “Venous thromboemboli and exacerbations of COPD”. *Eur Respir J*; 35 (6): 1243-1248.
4. Decramer M, Agusti A, Bourbeau J, et al. (Update 2015). “Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease”. *GOLD*; www.goldcopd.org.
5. Wittram C, Maher M, Yoo A, et al. (2004). “CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis”. *RadioGraphics*; 24 (5): 1219-1238.
6. Stein P, Terrin M, Hales C, et al. (1991). “Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease”. *Chest*; 100 (3): 598-603.
7. Hoàng Bùi Hải, Nguyễn Đạt Anh. (2015). “X quang phổi thường quy trong chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp”. *TCNCYH*; 98 (6): 1-8.
8. Poulet C, Woimant M, Hoguet E, et al. (2015). “Pulmonary Embolism in Patients Hospitalized for Exacerbated COPD and Wheezing”. *J Pulm Respir Med*; 5(3): 1-5.
9. Tillie-Leblond I, Marquette C, Perez T, et al. (2006). “Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors”. *Ann Intern Med*; 144 (6): 390-396.
10. Bahloul M, Chaari A, Tounsi A, et al. (2015). “Incidence and impact outcome of pulmonary embolism in critically ill patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases”. *Clin Respir J*; 9 (3): 270-277.

## NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PROCALCITONIN, CRP (C REACTION PROTEIN) HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NAM ĐỘT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Huỳnh Đình Nghĩa<sup>1</sup>, Trương Dương Phi<sup>1</sup>, Châu Văn Tuấn<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Đột cấp BPTNMT là tình trạng thay đổi cấp tính các biểu hiện lâm sàng (khó thở tăng, ho tăng, khạc đờm tăng và hoặc thay đổi màu sắc của đờm). Những biến đổi này đòi hỏi phải có thay đổi trong điều trị. **Mục tiêu của đề tài:** 1. Xác định nồng độ PCT, CRP huyết thanh ở bệnh nhân nam đột cấp BPTNMT và các yếu tố liên quan, 2. Giá trị dự báo nhiễm khuẩn và tiên lượng của PCT và CRP. **Phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi chọn 67 bệnh nhân đột cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Tiêu chuẩn chẩn đoán đột cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo GOLD, theo Anthonisen 1987. Phương pháp nghiên cứu: tiền cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tuổi trung bình  $68,85 \pm 9,85$  tuổi, nồng độ PCT trung bình:  $1,21 \pm 0,86$  ng/ml, nồng độ CRP trung bình:  $46,8 \pm 36,69$  mg/L; giai đoạn III: 55,2%, giai đoạn II: 26,9%, giai đoạn IV: 17,9%; BMI:  $21,1 \pm 1,2$ . Nồng độ PCT, CRP có liên quan mức độ đột cấp nặng BPTNMT, số lượng bạch cầu, kết quả cấy đàm, tiền sử hút thuốc lá, các giai đoạn BPTNMT. Điểm cắt PCT trong dự báo nhiễm khuẩn đột cấp BPTNMT là: 0,197 ng/ml; Se 78,1%; Sp 80%; AUC là 0,755. Điểm cắt CRP trong dự báo nhiễm khuẩn đột cấp BPTNMT là: 40,5 mg/L với Se 71,9%, Sp 94,3% và AUC là 0,818. Điểm cắt PCT trong tiên lượng đột cấp BPTNMT 0,142 ng/ml; Se 65,7%; Sp 96,8%, AUC 0,778. Điểm cắt CRP trong tiên lượng đột cấp BPTNMT 43,5 mg/L Se 54,3% Sp 89,7%, AUC 0,689. **Kết luận:** Nồng độ PCT, CRP có vai trò dự báo nhiễm khuẩn và tiên lượng mức độ nặng đột cấp BPTNMT.

**Từ khóa:** BPTNMT

### SUMMARY

#### STUDY ON SERUM PROCALCITONIN, CRP (C REACTION PROTEIN) LEVEL IN THE AECOPD MALE PATIENTS

**Background:** An exacerbation of COPD is defined as an acute event characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication. **Objective:** 1. Determining PCT, CRP level in acute exacerbation of COPD male patients; 2. PCT, CRP value in predicting bacterial infection and prognosis in AECOPD. **Methods:** We selected 67 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic criteria for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: according to the GOLD, (Anthonisen in 1987).

<sup>1</sup>Bệnh viện Lao, Bệnh viện Phổi tỉnh Bình Định

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

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 22/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 22/10/2020

Methods: prospective study. **Results:** The average age  $68,85 \pm 9,85$ ; PCT mean value  $1,21 \pm 0,86$  ng/ml; CRP mean value  $46,8 \pm 36,69$  mg/L; Stage II of COPD - 26,9%; Stage III of COPD - 55,2%, Stage IV of COPD - 17,9%; BMI  $-21,1 \pm 1,2$ . **PCT, CRP related factors:** PCT, CRP was related to Stage of COPD, severe AECOPD, white blood cell count sputum culture. PCT cut-off point in predicting bacterial infection in AECOPD - 0,197 ng / ml which had 78,1% sensitivity and 80% specificity. The area under ROC Curve - 0,755. CRP in diagnosis of the bacterial infection in AECOPD at cut-off of CRP level - 40,5mg, which had 71,9% sensitivity and 94,3% specificity. The area under ROC Curve - 0,818. PCT in prognosis of AECOPD at cut-off of PCT level - 0,142 ng/ml Se 65,7% and Sp 96,8% AUC 0,778. CRP in prognosis of AECOPD at cut-off of CRP level - 43,5 mg/L Se 54,3% and Sp 89,7% AUC 0,778. **Conclusions:** CRP, PCT can predict bacterial infection and have prognostic role in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

**Keywords:** COPD

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh có thể phòng và chữa được, đặc trưng bởi sự tắc nghẽn lưu lượng khí thở ra có tính dai dẳng, tiến triển liên quan đến quá trình viêm mạn tính của phổi dưới tác động của ô nhiễm khói bụi. BPTNMT đang là gánh nặng bệnh tật toàn cầu bởi tỉ lệ mắc cũng như tỉ lệ tử vong ngày càng gia tăng, chi phí điều trị cao và hậu quả gây tàn phế của bệnh. Tỉ lệ mắc BPTNMT toàn cầu là 6%, thay đổi trong khoảng 3-11%, khác nhau tùy theo mỗi nước. Ở Việt Nam (2010), tỉ lệ BPTNMT ở lứa tuổi trên 40 là 4,2% và tỉ lệ mắc bệnh chung cho các lứa tuổi trên 15 là 2,2%, trong đó nam 7,1% cao hơn nữ 1,9%, do tiếp xúc trực tiếp yếu tố nguy cơ thuốc lá và thuốc lá. Đợt cấp BPTNMT là hiện tượng xảy ra cấp tính, biểu hiện bằng triệu chứng hô hấp xấu đi so với tình trạng thường ngày khiến người bệnh cần thay đổi cách sử dụng thuốc. Ước tính khoảng trên 50% đợt cấp do nhiễm khuẩn, tuy nhiên, vẫn có đến 30% trường hợp rất khó chẩn đoán xác định nguyên nhân đợt cấp. Bên cạnh đó, chẩn đoán đợt cấp chủ yếu vẫn dựa vào sự thay đổi của các triệu chứng lâm sàng. Do đó, một xu hướng đang được quan tâm nhằm tìm ra các dấu ấn sinh học Procalcitonin, CRP là chỉ điểm đáng tin cậy cho bệnh lý nhiễm trùng

như một công cụ hỗ trợ chẩn đoán đợt cấp. Mục tiêu của đề tài: 1. Xác định nồng độ PCT, CRP huyết thanh ở bệnh nhân nam đợt cấp BPTNMT và các yếu tố liên quan. 2. Giá trị dự báo nhiễm khuẩn và tiên lượng của PCT, CRP.

## I. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi chọn 67 bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong thời gian từ tháng 04/2017 đến tháng 04/2018 nhập viện tại khoa Cấp cứu và khoa Bệnh phổi - Bệnh viện Lao và Bệnh phổi tỉnh Bình Định.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Chọn mẫu thuận tiện 67 bệnh nhân nam có hút thuốc lá có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong vòng 24 giờ nhập viện, có tiền sử chẩn đoán BPTNMT đã xác định bằng hô hấp ký FEV1/FVC < 0,7 trong vòng 6 tháng trước lúc nhập viện. Chẩn đoán BPTNMT theo GOLD 2018: nCó tiền sử tiếp xúc với yếu tố nguy cơ (hút thuốc, tiếp xúc với khói bụi); Có tiền sử ho, khạc đờm mãn tính 3 tháng trong một năm và trong 2 năm liên tiếp hoặc hơn; Khó thở với đặc điểm dai dẳng, tiến triển liên tục, nặng dần và tăng lên khi tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ, khi hoạt động hoặc có nhiễm trùng hô hấp.

**Phân loại mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí theo GOLD 2018:**

Giai đoạn GOLD	Giá trị FEV1 sau test hồi phục phế quản
Giai đoạn 1	FEV1 $\geq 80\%$ trị số lý thuyết
Giai đoạn 2	50% $\leq$ FEV1 $< 80\%$ trị số lý thuyết
Giai đoạn 3	30% $\leq$ FEV1 $< 50\%$ trị số lý thuyết
Giai đoạn 4	FEV1 $< 30\%$ trị số lý thuyết

Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Theo GOLD, tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen 1987.

Một đợt cấp BPTNMT cần phải có một trong ba biểu hiện sau đây: gia tăng mủ trong đờm, gia tăng thể tích đàm, khó thở xấu hơn.

- + Týp I (nặng): có tất cả ba triệu chứng.
- + Týp II (trung bình): có hai triệu chứng.
- + Týp III (nhẹ): có một triệu chứng cộng thêm ít nhất một trong những triệu chứng sau đây: nhiễm trùng đường hô hấp trên trong năm ngày qua, sốt không rõ nguyên nhân, gia tăng ran rít, gia tăng ho, hay gia tăng tần số hô hấp, hay tần số

## 2. Các yếu tố liên quan

**Bảng 1. Liên quan giữa nồng độ PCT,CRP huyết thanh với mức độ nặng đợt cấp Anthonisen**

Thông số	Týp I (nặng) (n= 35)	Týp II (trung bình) (n=32)	p
PCT (ng/ml)	1,84 $\pm$ 0,69	0,49 $\pm$ 0,25	p < 0,05
CRP(mg/L)	55,49 $\pm$ 43,70	37,29 $\pm$ 24,33	p < 0,05

**Nhận xét:** nồng độ PCT ở týp I:1,84 $\pm$ 0,69 ng/ml cao hơn týp II:0,49 $\pm$ 0,25 ng/ml, nồng độ

tim trên 20% bình thường.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu nghiên cứu: chọn 67 bệnh nhân, lấy mẫu thuận tiện.

Phương pháp xử lý số liệu: số liệu thu nhập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.

## III. KẾT QUẢ

**1. Đặc điểm chung:** Tuổi trung bình 68,85  $\pm$  9,85; FEV1 trung bình 57,52  $\pm$  13,45; PCT trung bình 1,21 $\pm$ 0,86 ng/ml; nồng độ CRP trung bình 46,8 $\pm$ 36,69 mg/L; giai đoạn III 55,2%, giai đoạn IV 17,9%, giai đoạn II 26,9%; BMI trung bình 21,1 $\pm$  1,2.

**Bảng 2. Liên quan giữa nồng độ PCT, CRP với tiền sử hút thuốc**

Hút thuốc	$\geq 20$ gói - năm (n= 48) (X $\pm$ SD)	<20 gói - năm (n= 19) (X $\pm$ SD)	p
PCT (ng/ml)	1,24 $\pm$ 0,99	1,09 $\pm$ 0,48	p > 0,05
CRP (mg/L)	52,97 $\pm$ 41,71	31,21 $\pm$ 5,83	p < 0,01

**Nhận xét:** PCT trung bình ở nhóm hút  $\geq$ 20 gói-năm là 1,24  $\pm$  0,99 ng/ml không khác biệt nhóm hút

<20 gói-năm là  $1,09 \pm 0,48$  ng/ml. CRP ở nhóm ≥20 gói-năm  $52,97 \pm 41,71$  mg/L cũng cao hơn nhóm <20 gói-năm  $31,21 \pm 5,83$  mg/L.

**Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ PCT, CRP với các giai đoạn của BPTNMT**

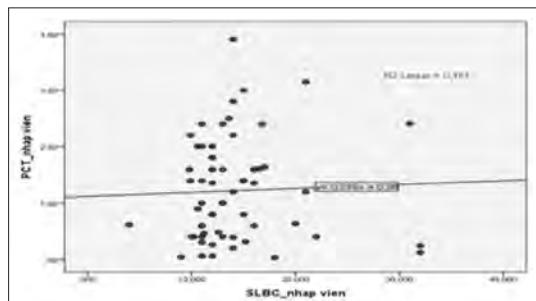
Giai đoạn	II (n=18) ( $X \pm SD$ )	III (n=37) ( $X \pm SD$ )	IV (n= 12) ( $X \pm SD$ )	p
PCT (ng/ml)	$0,61 \pm 0,41$	$1,30 \pm 0,93$	$1,87 \pm 0,55$	$p > 0,05$
CRP(mg/L)	$39,61 \pm 24,21$	$48,94 \pm 37,63$	$50,98 \pm 49,16$	$p > 0,05$

**Nhận xét:** PCT trung bình ở nhóm GD IV là  $1,87 \pm 0,55$  ng/ml nhóm GD III là  $1,30 \pm 0,93$  ng/ml và nhóm GD II chỉ  $0,61 \pm 0,41$  ng/ml. CRP ở GD IV là  $50,98 \pm 49,16$  GD III:  $48,94 \pm 37,63$  mg/L GD II:  $39,61 \pm 24,21$ mg/L.

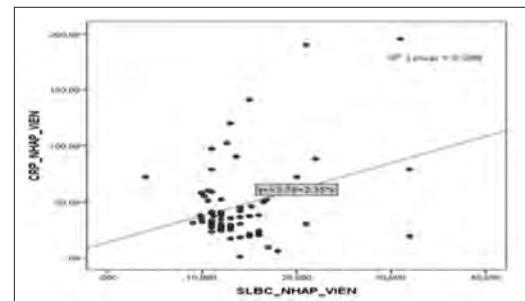
**Bảng 4. Liên quan nồng độ PCT, CRP nhập viện với kết quả cấy đàm**

Cấy đàm	Âm tính ( $X \pm SD$ )	Dương tính ( $X \pm SD$ )	p
PCT (ng/ml)	$0,192 \pm 0,13$	$2,31 \pm 1,28$	$p < 0,05$
CRP(mg/L)	$28,94 \pm 11,18$	$66,33 \pm 7,85$	$p < 0,05$

**Nhận xét:** PCT trung bình ở nhóm cấy đàm dương tính là  $2,31 \pm 1,28$  ng/ml cao hơn nhóm cấy đàm âm tính  $0,192 \pm 0,13$  ng/ml. CRP ở nhóm cấy đàm dương tính  $66,33 \pm 7,85$ mg/L cũng cao hơn nhóm cấy đàm âm tính  $28,94 \pm 11,18$ mg/L.



**Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ PCT với Số lượng bạch cầu**



**Biểu đồ 2. Tương quan giữa CRP với số lượng bạch cầu**

**Nhận xét:** PCT và số lượng bạch cầu có mối tương quan thuận hàm số tương quan:

$$y = 0,016 + 0,96*x.$$

**Nhận xét:** nồng độ CRP tương quan thuận với SLBC máu ngoại vi hàm số tương quan:

$$y = 13,78 + 2,35*x.$$

**Bảng 5. Điểm cắt nồng độ PCT, CRP và số lượng bạch cầu trong dự báo nhiễm khuẩn**

Chỉ số	AUC	p	95% CI	Điểm cắt	Se %	Sp %
CRP (mg/L)	0,818	$p < 0,05$	0,71-0,92	40,5	71,90	94,29
PCT (ng/ml)	0,755	$p < 0,05$	0,64-0,87	0,197	78,1	80,0
Bạch cầu (G/L)	0,640	$p < 0,05$	0,51-0,77	12,3	65,60	57,14

**Nhận xét:** điểm cắt của PCT trong dự báo nhiễm khuẩn là 0,197 độ nhạy 78,1%, độ đặc hiệu là 80% AUC là 0,755. Điểm cắt CRP trong dự báo nhiễm khuẩn là: 40,5 mg/L với Se: 71,9%, Sp: 94,3% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,818.

**Bảng 6. Điểm cắt nồng độ PCT, CRP và số lượng bạch cầu trong tiên lượng mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen**

Chỉ số	AUC	p	95% CI	Điểm cắt	Se %	Sp %
PCT (ng/ml)	0,778	<0,05	0,66 - 0,89	0,142	65,7	96,8
CRP (mg/L)	0,689	<0,05	0,56 - 0,82	43,5	54,3	89,7
Bạch cầu (G/L)	0,534	>0,05	0,40 - 0,67	15,1	34,2	89,7

**Nhận xét:** điểm cắt PCT trong tiên lượng mức độ nặng của đợt cấp là 0,142 Se 65,7% Sp 96,8% AUC 0,778. Điểm cắt CRP trong tiên lượng mức độ nặng đợt cấp BPTNMT là: 43,5 mg/L với Se: 54,3%, Sp: 89,7% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,689.

#### IV. BÀN LUẬN

**1. Đặc điểm chung:** Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $68,85 \pm 9,85$  so với nghiên cứu của Falsey:  $68,8 \pm 14$  [3], nghiên cứu của Daubin:  $65 \pm 15$  [5], nghiên cứu của Wang:  $73,4 \pm 10,1$  [8], nghiên cứu Zhu  $68,3 \pm 45,1$  [10]. FEV1 trung bình trong nghiên cứu này là  $57,52 \pm 13,45\%$ , so với nghiên cứu Wang FEV1 là  $44,9 \pm 20,8\%$  và  $36,7 \pm 15,8\%$  [8] so với nghiên cứu Tasci FEV1 trung bình  $52,0 \pm 10,4\%$  [9]. Tỷ lệ Giai đoạn II trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,9%, giai đoạn III: 55,2%, giai đoạn IV: 17,9% so với nghiên cứu của Daubin C có tỷ lệ giai đoạn I là 18%, giai đoạn II: 8%, giai đoạn III: 8%, giai đoạn IV: 67% [5]. Nghiên cứu pazarli có tỷ lệ giai đoạn I là: 12%, giai đoạn II: 34%, giai đoạn III: 42%, giai đoạn IV: 12% [1]. BMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi  $21,1 \pm 1,2$  so với nghiên cứu của Zhu có BMI trung bình là  $22,2 \pm 10,5$  và  $22,9 \pm 1,6$  [10]. Nồng độ PCT trung bình trong đợt cấp của nghiên cứu chúng tôi là  $1,21 \pm 0,86$  ng/ml, CRP trung bình  $46,8 \pm 36,69$  mg/L. Nghiên cứu của Falsey có PCT trung bình trong đợt cấp là  $0,39 \pm 2,22$  ng/ml [3], nghiên cứu Pandey  $1,31 \pm 0,79$  [4], nghiên cứu Zhu có PCT trung bình

$1,34 \pm 0,7$  [10]. Nghiên cứu của Gallego (2016) có trung vị nồng độ CRP: 67,4 (27-189), nghiên cứu của Brican (2008) cho kết quả trung bình nồng độ CRP thấp hơn nghiên cứu chúng tôi:  $36,8 \pm 43,9$  mg/L.

**2. Các yếu tố liên quan:** bảng 1. Cho thấy nồng độ PCT trung bình ở тип I là  $1,84 \pm 0,69$  ng/ml cao hơn тип II  $0,49 \pm 0,25$  ng/ml, CRP ở тип I  $55,49 \pm 43,70$  mg/L cũng cao hơn тип II  $37,29 \pm 24,33$ . Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Nghiên cứu của Zhu có PCT trung bình trong đợt cấp nặng  $1,34 \pm 0,70$  ng/ml, đợt cấp nhẹ:  $0,95 \pm 0,54$  ng/ml [10], nghiên cứu của Pazarli тип I là  $0,33$  ng/ml, тип II là  $0,08$  ng/ml, тип III là  $0,05$  ng/ml, đợt cấp nhẹ là  $0,06$  ng/ml, đợt cấp trung bình/nặng là  $0,26$  ng/ml [1]. Nghiên cứu của Brican (2008) có nồng độ CRP ở nhóm đờm mũi là  $38,7 \pm 35,1$  mg/L, ở nhóm đờm nhày là  $10,6 \pm 11,7$  mg/L [12]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Nồng độ CRP ở nhóm có thang điểm khó thở mMRC nặng là  $30,87 \pm 31,55$  mg/L cao hơn nhóm có thang điểm khó thở mMRC nhẹ là  $6,10 \pm 8,05$  mg/L. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$  [13]. Bảng 2. Nồng độ PCT ở nhóm hút thuốc lá  $\geq 20$  gói/năm là  $1,24 \pm 0,99$  ng/ml cao hơn nhóm  $< 20$  gói-

năm là  $1,09 \pm 0,48$  ng/ml. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . CRP ở nhóm ≥ 20 gói-năm là  $52,97 \pm 41,71$  cao hơn nhóm <20 gói-năm là  $31,21 \pm 5,83$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,01$ . Cơ chế gây hại của thuốc lá: Khói thuốc lá chứa khoảng 1.017 phân tử oxy hóa. Các phân tử oxy hóa trong khói thuốc lá gây tổn thương phổi do một số cơ chế bao gồm việc làm suy giảm glutathione (chất chống oxy hóa nội sinh) và các chất chống oxy hóa khác. Tác động kích thích của khói thuốc lá thu hút các tế bào đến phổi làm tăng phản ứng viêm. Hút thuốc lá cũng kích thích các tế bào viêm giải phóng elastase - một enzyme phá vỡ các sợi chun trong mô phổi. Chức năng phổi được duy trì ở tình trạng bình thường nhờ các sợi chun bao quanh đường thở và thành phế nang. Sợi chun gồm một protein có tên là elastin. Enzyme elastase hiện diện ở phổi bình thường (và tăng lên ở những người hút thuốc) có thể phá vỡ elastin và phá hủy đường dẫn khí cùng phế nang. Hút thuốc là yếu tố thúc đẩy sự phá hủy này và kết quả là làm khởi phát BPTNMT sớm hơn. Những người hút thuốc thường tiết nhiều đờm hơn những người không hút thuốc mà khả năng đưa đờm ra khỏi đường hô hấp lại kém hơn. Điều này là do hệ thống lông chuyển ở người hút thuốc bị liệt thậm chí bị phá huỷ. Khói thuốc cũng làm thay đổi cấu trúc các tuyến tiết nhầy và do vậy thành phần của chất nhầy cũng bị thay đổi. Hậu quả cuối cùng là chất nhầy ở những người hút thuốc bị nhiễm nhiều các chất độc hại và bị giữ lại nhiều trong tổ chức phổi cản trở sự lưu thông trao đổi khí. Bảng 3 cho thấy: PCT trung bình ở giai đoạn IV là  $1,87 \pm 0,55$  ng/ml cao hơn giai đoạn III là  $1,30 \pm 0,93$  ng/ml và cao hơn giai đoạn II là  $0,61 \pm 0,41$  ng/ml. CRP ở GD IV  $50,98 \pm 49,16$  cũng cao hơn GD III  $48,94 \pm 37,63$  cao hơn GD II  $39,61 \pm 24,21$  mg/L. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của Falsey nồng độ PCT ở nhóm A có nhiễm khuẩn là  $0,32 \pm 0,57$  ng/ml, không nhiễm khuẩn

là  $0,20 \pm 0,66$  ng/ml, ở nhóm B nhiễm khuẩn đơn thuần là  $0,17 \pm 0,21$  ng/ml, nhiễm khuẩn và virus là  $0,46 \pm 0,36$  ng/ml, ở nhóm C nhiễm khuẩn và virus là  $0,46 \pm 0,76$  ng/ml, nhiễm virus đơn thuần là  $0,11 \pm 0,07$  ng/ml [3]. Nghiên cứu của Halim có nồng độ PCT ở bệnh nhân thở máy là  $2,024 \pm 0,564$  ng/ml, ở bệnh nhân không thở máy là  $1,262 \pm 0,399$  ng/ml [6]. Nghiên cứu của Milacic (2016) có nồng độ CRP ở nhóm GOLD2 là  $9,34 \pm 14,14$  mg/L, nhóm GOLD3 là  $26,74 \pm 32,66$  mg/L và nhóm GOLD4 là  $38,79 \pm 27,78$  mg/l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$  [13]. Bảng 4 cho thấy: nồng độ PCT ở nhóm cây đàm dương tính trong nghiên cứu này là  $2,31 \pm 1,28$  ng/ml cao hơn nhóm cây đàm âm tính:  $0,192 \pm 0,13$  ng/ml. CRP ở nhóm cây đàm dương tính  $66,33 \pm 7,85$  mg/L cũng cao hơn nhóm cây đàm âm tính  $28,94 \pm 11,18$  mg/L. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Nghiên cứu của Zou có nồng độ PCT ở nhóm cây đàm dương:  $0,45 \pm 0,39$  ng/ml cũng cao hơn nhóm cây đàm âm tính:  $0,27 \pm 0,26$  ng/ml. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê [7]. Theo Gallego (2016), nồng độ CRP ở nhóm cây đàm dương tính là  $58,3$  mg/L cao hơn nhóm cây đàm âm tính  $36,4$  mg/L [11]. Biểu đồ 1 và 2 cho thấy nồng độ PCT và CRP có tương quan thuận với số lượng bạch cầu. Nghiên cứu Daubin và Tasici cũng cho rằng PCT và số lượng bạch cầu có tương quan thuận [5], [9]. Nghiên cứu của MiLiacic (2016) cũng cho thấy nồng độ CRP tương quan thuận với số lượng bạch cầu [13]. Nghiên cứu của tác giả Brican (2008) cho thấy nồng độ CRP có mối tương quan thuận với số lượng bạch cầu [12]. Nghiên cứu của Gallego (2016) cũng cho thấy CRP tương quan thuận với số lượng bạch cầu [11]. Bảng 5 cho thấy: Điểm cắt PCT trong dự báo nhiễm khuẩn là  $0,197$  ng/ml Se 78,1%, Sp 80%, AUC 0,755. Điểm cắt CRP trong dự báo nhiễm khuẩn là:  $40,5$  mg/L với Se: 71,9%, Sp: 94,3% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,818. Có vài nghiên cứu trên thế

giới cho rằng PCT có thể sử dụng để phân biệt đợt cấp BPTNMT có nguồn gốc từ vi khuẩn với nguyên nhân khác. Sự khác biệt này sẽ chứng minh rất hữu ích trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Một phân tích tổng quan của Pantzaris cho thấy điểm cắt PCT trong nhiễm khuẩn là 0,155 µg/L Se 93,3% Sp 60%. Ở bệnh nhân nằm hồi sức tích cực điểm cắt PCT dự báo nhiễm khuẩn là 0,5µg/L. Tác giả Ergan tìm ra điểm cắt PCT là 0,25µg/L để xác định đợt cấp có nhiễm khuẩn, Daubin xác định điểm cắt PCT là 0,1µg/L cấy vi khuẩn dương tính, giá trị $>0,1$  và  $<0,25\mu\text{g}/\text{L}$  cấy có vi khuẩn đáng kể. Một số nghiên cứu khác lại cho rằng PCT không phân biệt đáng kể giữa nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn [2]. Vấn đề này cần phải nghiên cứu tiếp để cung cấp thêm bằng chứng. Nghiên cứu của Falsey phân biệt nhiễm virus và nhiễm khuẩn bằng cách sử dụng ngưỡng PCT 0,25ng/ml đối với nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là rất kém [3]. Nghiên cứu Peng (2013) cho thấy điểm cắt CRP trong dự báo nhiễm khuẩn là 19,65 mg/L với Se 78,18%, Sp 84,61%; AUC 0,832 [14]. Bảng 6 cho thấy: điểm cắt PCT trong tiên lượng đợt cấp nặng theo Anthonisen

là 0,142 ng/ml; Se 65,7%; Sp 96,8% với AUC là 0,778; điểm cắt của CRP là 43,5 mg/L với Se 54,3%, Sp 89,7% và AUC là 0,689. Nghiên cứu Daubin có nồng độ PCT  $>0,25\mu\text{g}/\text{L}$  liên quan với tỷ lệ tử vong (4/10 so với 0/25 trường hợp tử vong ở những người có PCT  $<0,25\mu\text{g}/\text{L}$  ( $p < 0,05$ ) [5]. Halim chọn điểm cắt PCT trong tiên lượng bệnh nhân BPTNMT cần thở máy là 1,495ng/ml; Se 85,7%; Sp 78,3%; AUC 0,891[6]. Nghiên cứu Gallego (2016) kết luận điểm cắt nồng độ CRP  $> 100 \text{ mg/L}$  thì phải nhập hồi sức tích cực [11].

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 67 bệnh nhân nam đợt cấp BPTNMT chúng tôi rút ra kết luận nồng độ PCT trung bình  $1,21 \pm 0,86 \text{ ng/ml}$ , nồng độ CRP trung bình  $46,8 \pm 36,69 \text{ mg/L}$ . Điểm cắt CRP trong dự báo nhiễm khuẩn là 40,5 mg/L với độ nhạy 71,9%, độ đặc hiệu 94,3%, AUC là 0,818. Điểm cắt của PCT trong dự báo nhiễm khuẩn là 0,197 với độ nhạy 78,1%, độ đặc hiệu là 80% AUC là 0,755. Điểm cắt PCT trong tiên lượng đợt cấp BPTNMT là 0,142 ng/ml với độ nhạy 65,7% độ đặc hiệu 96,8% AUC 0,778

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pazarli AC et al (2012), Procalcitonin is it a predictor or noninvasive positive pressure ventilation necessity in aecopd, *J Res Med Nov*: 17 (II): 1047-1051.
2. Pantzaris ND, Spiliot DX, Psaromyalou A et al (2018), The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update, *J Clin Med Res* 10 (7):545-551.
3. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ et al (2012), Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note, *International Journal of COPD* 7, 127-135.
4. Pandey S. et al (2019), Serum procalcitonin levels in chronic obstructive pulmonary disease patients in North Indian Population, *Ann Afr Med Apr-Jun*; 18 (2):103-107.
5. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A et al (2008), Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study, *BMC Infectious Diseases* 8:145.

6. Halim A.A. EL,Sayed M (2015),The value of serum procalcitonin among exacerbated COPD patients, *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*.
7. Ying Zou et al (2018), Significance of serum procalcitonin combined with C-reactive protein in diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and guidance of antibiotics therapy, *Int J Clin Exp Med;11 (10):11070-11078*.
8. Wang J.X, Zhang SM (2016),Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial, *Int J of Infectious Diseases: 48,40-45*.
9. Tasci C et al (2008), The Importance of Serum Procalcitonin Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations, *Turk J Med Sci; 38 (2): 139-144*.
10. Zhu J.J, Liu L.J (2016), Analysis of factors influenced by the effectiveness of non-invasive ventilation in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with different severities,*European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 20: 4775-4781*.
11. Gallego et al (2016), “C-reactive protein in outpatients with acute exacerbation of COPD: its relationship with microbial etiology and severity”, *International J of COPD: 11*.
12. Brican A et al (2008), “C-Reactive Protein Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Infection”, *Med Princ Pract 2008; 17:202–208*.
13. MiLacic N et al (2016), “Correlation of c-reactive protein and copd severity”, *Acta Clin Croat, Vol. 55, No.1.*
14. Peng C et al (2013), “C- reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease”, *Am J Med Sci, 345 (3),190-4*.

# CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN SAU SINH THIẾT XUYÊN THÀNH NGỰC DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA CẮT LỚP VI TÍNH

Vũ Thị Thu Trang<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Huyền<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thủy<sup>1,2</sup>, Phạm Ngọc Hà<sup>1</sup>, Ngô Quý Châu<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhân sau sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN) dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai năm 2019. **Đối tượng:** 80 bệnh nhân nội trú tại Trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai từ 10/07/2019 đến 05/10/2019. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, lấy mẫu thuận tiện. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1 và tuổi trung bình là  $54,7 \pm 14,2$ . Sau 3 giờ sinh thiết, bệnh nhân đau ngực tăng lên 82,5%, giảm xuống 63,75% sau sinh thiết 1 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. CLCS sau sinh thiết tự đánh giá bởi bệnh nhân (EQ-VAS) giảm hơn so với trước khi sinh thiết ( $p < 0,05$ ). Các khía cạnh của CLCS qua EQ-5D-5L cũng có xu hướng giảm đi so với trước sinh thiết. CLCS bị ảnh hưởng bởi STXTN trong một thời gian ngắn (3 giờ) và trở lại bình thường sau 1 ngày, thông qua bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết. Kích thước, độ sâu của tổn thương phổi và các biến chứng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với CLCS của bệnh nhân. **Kết luận:** CLCS của bệnh nhân sau STXTN dưới hướng dẫn của CLVT thay đổi so với trước sinh thiết, biểu hiện qua các thang điểm EQ-5D-5L, EQ-VAS hay bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết, tuy nhiên trở lại mức cũ sau 1 ngày. Việc theo dõi sát bệnh nhân sau sinh thiết nhằm phát hiện các biến chứng cũng như cải thiện CLCS của bệnh nhân là vấn đề cần thiết trong chẩn đoán và điều trị.

**Từ khóa:** *chất lượng cuộc sống, EQ-5D-5L, sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính.*

## SUMMARY

### THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER CT GUIDED TRANSTHORACIC BIOPSY

**Objectives:** To describe the quality of life (QoL) of patients after CT guided transthoracic biopsy (TTB) at Respiratory Center of Bach Mai Hospital in 2019. **Subjects:** 80 inpatients at Respiratory Center of Bach Mai Hospital from July 10, 2019 to October 5, 2019. **Methods:** Cross-sectional description, convenient sampling. **Results:** The male/female ratio was 2.6 and average age was  $54.7 \pm 14.2$  years old. After 3 hours biopsy, patients with chest pain increased to 82.5%, decreased to 63.75% 1 day after

<sup>1</sup> Trường Đại học Y Hà Nội, <sup>2</sup>Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Vũ Thị Thu Trang, Email: trangvu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/8/2020 Ngày phản biện: 30/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 21/9/2020

biopsy. The difference was statically significant as p-value <0.01. QoL of patients by EQ-VAS 1 day after TTB had the worse QoL score than those before biopsy. This difference was statically with p value < 0.05. Aspects of QoL through EQ-5D-5L also tended to decrease compared to before biopsy. QoL of patients was affected by TTB for a short time (3 hours) and returned to the previous level after 1 day. Size, depth of lung lesion and complications did not affect to QoL of patients statistically. **Conclusions:** QoL of patients after CT-guided TTB changes compared to before biopsy, expressed by the EQ-5D-5L, EQ-VAS scale or questionnaire related to biopsy. Monitoring patients closely after the biopsy to detect complications as well as improve QoL of patients is necessary.

**Keywords:** *quality of life, EQ-5D-5L, CT-guided transthoracic biopsy.*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN) là một kỹ thuật chẩn đoán trong chuyên ngành hô hấp, giúp thu thập mẫu bệnh phẩm từ tổn thương dạng u, nốt và khối trong phổi và trung thất, đây là một phương thức thăm dò quan trọng thay thế cho các phẫu thuật xâm lấn. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) là phương tiện chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến nhất để hướng dẫn cho STXTN [1]. Tại Việt Nam, kỹ thuật chọc hút sinh thiết bằng kim nhỏ đã được thực hiện vào đầu năm 1980. Năm 1995, Đồng Khắc Hưng tiến hành STXTN dưới hướng dẫn của CLVT bằng kim Trucut, báo cáo tỷ lệ chính xác là 61,1% [2]. Tuy nhiên, STXTN có thể gây ra một số biến chứng bởi đây là kỹ thuật thăm dò xâm lấn, như tràn khí màng phổi, đau ngực, khó thở, ho máu và chảy máu phế nang [3]. Các vấn đề về chất lượng cuộc sống (CLCS) ngày càng trở nên quan trọng hơn trong những năm qua và được coi là một trong những tiêu chí để đánh giá hiệu quả điều trị và cũng là một phần của kế hoạch điều trị [4]. Đánh giá CLCS của bệnh nhân sau STXTN là cần thiết vì STXTN là một kỹ thuật can thiệp trực tiếp vào nhu mô phổi của bệnh nhân, ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất, cảm xúc và tinh thần. Thông tin về CLCS sau khi sinh thiết rất quan trọng bởi ngoài vai trò là một trong những tiêu chí để đánh giá điều trị, nó cũng giúp các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có biện pháp chăm sóc, tư vấn tâm lý và phục hồi chức năng phù hợp cho bệnh nhân [5]. Do

đó, CLCS là một chỉ số tốt phản ánh đầy đủ tác động của sinh thiết đến cuộc sống của bệnh nhân. Ở Việt Nam, đã có những nghiên cứu về CLCS của bệnh nhân sau khi can thiệp vào hệ hô hấp, nhưng chưa có nghiên cứu nào áp dụng bộ công cụ EQ-5D-5L. Vì lý do này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CLVT tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai năm 2019.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nội trú tại Trung tâm hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai từ 10/07/2019 đến 05/10/2019.

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân*

- Được STXTN hướng dẫn CLVT.
- Nội trú tại Trung tâm Hô hấp sau khi sinh thiết ít nhất một ngày.

#### *Có khả năng trả lời phỏng vấn.*

- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu và tiếp tục nghiên cứu.
- Bệnh nhân không đủ dữ liệu nghiên cứu.
- Có nhiều bệnh nặng kèm theo.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang

- **Cỡ mẫu:** lấy mẫu thuận tiện

- **Thu thập thông tin nghiên cứu:** theo mẫu bệnh án nghiên cứu

- **Công cụ nghiên cứu:** bảng câu hỏi được xây dựng để đánh giá CLCS của bệnh nhân sau STXTN dưới hướng dẫn của CLVT.

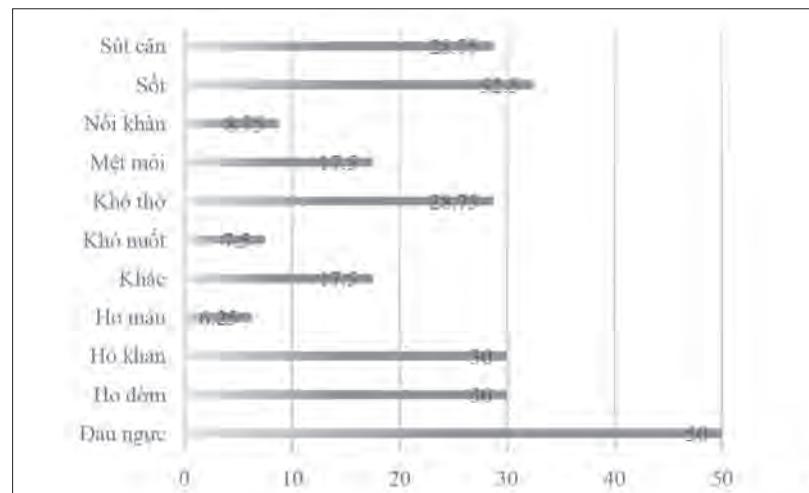
- **Cách thức thực hiện:**

+ Phòng vấn trực tiếp bệnh nhân: thông tin chung sẽ được thu thập tại thời điểm trước khi sinh thiết, các dấu hiệu và triệu chứng trước khi nhập viện. Các triệu chứng và CLCS được hỏi và đánh giá tại thời điểm: trước sinh thiết và 3 giờ, 1 ngày sau sinh thiết.

+ Thu thập từ hồ sơ bệnh án: biến chứng sau sinh thiết.

▪ Bảng câu hỏi EQ-5D-5L của Hiệp hội khoa học Châu Âu bao gồm 5 yếu tố là khả năng vận động, tự chăm sóc, hoạt động thông thường, đau/khó chịu và lo lắng/trầm cảm. Thang điểm EQ-VAS ghi nhận sức khỏe hiện tại tự đánh giá của người trả lời từ 0 (sức khỏe kém nhất) đến 100

### 1.2. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện



Biểu đồ 1. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện (n = 80)

(sức khỏe tốt nhất) [4], [5].

▪ Bảng câu hỏi các vấn đề liên quan đến sinh thiết bao gồm 20 câu hỏi, trong đó có 5 câu hỏi chỉ được hỏi sau khi bệnh nhân được làm STXTN và hỏi tại 3 thời điểm: trước khi sinh thiết và sau khi sinh thiết 3 giờ, 1 ngày; mỗi câu hỏi được chia làm 5 mức độ từ 0 (không có) đến 4 (rất nhiều).

## 3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập vào phần mềm Epidata 3.1, sau đó được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu trên 80 bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai từ 10/07/2019 đến 05/10/2019, chúng tôi thu được kết quả như sau:

### 1. Đặc điểm lâm sàng

#### 1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới (72,5%), cao hơn 2,6 lần nữ. Tuổi trung bình của những người tham gia nghiên cứu là  $54,7 \pm 14,2$  tuổi, dao động từ 18 đến 82 tuổi, tỷ lệ cao nhất của nhóm tuổi là 45-65 tuổi (48,75%).

Triệu chứng phổ biến nhất tại thời điểm nhập viện là đau ngực, chiếm một nửa số người tham gia nghiên cứu. Chỉ 6,25% bệnh nhân bị ho ra máu và có triệu chứng khác (mất ngủ, nhức đầu, đau bụng).

## 2. STXTN dưới hướng dẫn của CLVT

### 2.1. Triệu chứng trước và sau sinh thiết

**Bảng 1. Triệu chứng trước và sau sinh thiết (n = 80)**

Triệu chứng	Trước sinh thiết		3h sau sinh thiết			1 ngày sau sinh thiết		
	n	%	n	%	p	n	%	p
Ho khan	19	23,75	26	32,50	0,06	21	26,25	0,81
Ho máu	5	6,25	10	12,50	0,32	5	6,25	1,00
Ho đờm	23	28,75	25	31,25	0,68	24	30,00	1,00
Đau ngực	32	40,00	66	82,50	0,00*	51	63,75	0,00**
Khó thở	23	28,75	28	35,00	0,38	24	30,00	1,00
Sốt	9	11,25	17	21,25	0,008*	6	7,50	0,54
Mệt mỏi	35	43,75	47	58,75	0,06	42	52,50	0,31

**Ghi chú** (\*) : So sánh CLCS trước và sau sinh thiết 3 giờ

(\*\*) : So sánh CLCS trước và sau sinh thiết 1 ngày

Đau ngực và sốt tăng đáng kể 3h sau sinh thiết so với trước khi sinh thiết ( $p < 0,05$ ). Sau 1 ngày, đau ngực giảm nhưng vẫn cao hơn so với trước khi sinh thiết ( $p < 0,05$ ).

### 2.2. Biến chứng sau sinh thiết

**Bảng 2. Biến chứng sau sinh thiết (n = 80)**

Biến chứng	n	%
Tràn khí màng phổi	21	26,25
Tràn máu màng phổi	0	0
Xuất huyết nhu mô	10	12,50
Ho máu	5	6,25
Thuyên tắc khí	0	0
Tử vong	0	0

Sau can thiệp, biến chứng thường gặp nhất là tràn khí màng phổi (26,25%). 57,5% bệnh nhân không có bất kỳ biến chứng nào và không có trường hợp tử vong.

### 3. CLCS của bệnh nhân sau STXTN dưới hướng dẫn của CLVT

#### 3.1. CLCS đánh giá bằng EQ-5D-5L

Bảng 3. CLCS đánh giá bằng EQ-5D-5L (n = 80)

EQ-5D-5L n		Trước sinh thiết		Sau sinh thiết 1 ngày		p
		%	n	%		
Vận động	Có vấn đề	65	81,25	62	77,5	0,64
	Không có vấn đề	15	18,75	18	22,5	
Tự chăm sóc	Có vấn đề	9	11,25	17	21,25	0,03
	Không có vấn đề	71	88,75	63	78,75	
Hoạt động thông thường	Có vấn đề	17	21,25	19	23,75	0,83
	Không có vấn đề	63	78,75	61	76,25	
Đau/Khó chịu	Có vấn đề	48	60,00	60	75,00	0,01
	Không có vấn đề	32	40,00	20	25,00	
Lo lắng/Trầm cảm	Có vấn đề	33	41,25	39	48,75	0,36
	Không có vấn đề	47	58,75	41	51,25	
EQ-VAS (Trung bình ± SD)		80,25 ± 11,25		71,76 ± 13,86		<0,01

CLCS qua yếu tố tự chăm sóc và đau/khó chịu có sự khác biệt trước và sau sinh thiết ( $p < 0,05$ ). CLCS qua EQ-VAS giảm sau sinh thiết một cách có ý nghĩa thống kê.

#### 3.2. CLCS đánh giá bằng bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết

Bảng 4. Phân loại CLCS bằng bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết (n = 80)

	Trước sinh thiết		3h sau sinh thiết		1 ngày sau sinh thiết			
	n	%	n	%	p	n	%	p
Ảnh hưởng đến CLCS (0 điểm)	70	87,5	78	97,5	0.02*	71	88,75	1.0**
Không ảnh hưởng đến CLCS (>0 điểm)	10	12,5	2	2,5		9	11,25	

Ghi chú (\*) : So sánh CLCS trước và sau sinh thiết 3 giờ

(\*\*) : So sánh CLCS trước và sau sinh thiết 1 ngày

Thông qua bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết, CLCS bị ảnh hưởng đáng kể vào thời điểm 3h sau sinh thiết ( $p < 0,05$ ) và quay trở về mức ban đầu sau 1 ngày.

### 3.3. Mối liên quan giữa CLCS trước STXTN và kích thước tổn thương, độ sâu tổn thương và biến chứng

**Bảng 5. Mối liên quan giữa CLCS trước STXTN và kích thước tổn thương, độ sâu tổn thương và biến chứng**

	Kích thước tổn thương		Độ sâu tổn thương		Biến chứng	
	$\leq 3$ cm	$> 3$ cm	$\leq 5$ cm	$> 5$ cm	Không	Có
CLCS bằng EQ-5D-5L sau sinh thiết 1 ngày	$2,57 \pm 2,99$	$2,77 \pm 3,21$	$2,45 \pm 3,04$	$3,02 \pm 3,24$	$2,48 \pm 2,91$	$3,06 \pm 3,46$
CLCS sau sinh thiết 3h*	$7,07 \pm 5,39$	$6,92 \pm 5,42$	$6,86 \pm 5,72$	$7,11 \pm 5,67$	$6,90 \pm 5,33$	$7,02 \pm 5,46$
CLCS sau sinh thiết 1 ngày*	$6,29 \pm 6,45$	$5,33 \pm 4,48$	$5,29 \pm 4,78$	$6,05 \pm 5,67$	$5,51 \pm 6,16$	$5,71 \pm 4,52$
p	$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$	

**Ghi chú:** (\*) bằng bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết

Không có sự khác biệt về CLCS có ý nghĩa thống kê khi xét trên kích thước tổn thương, độ sâu tổn thương và biến chứng ( $p > 0,05$ )

## IV. BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng

#### 1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 72,5%, cao hơn bệnh nhân nữ, có thể do nam giới hút thuốc nhiều hơn nữ giới. Tuổi trung bình là  $54,7 \pm 14,2$  và độ tuổi mắc bệnh cao nhất là 45-64, kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu gần đây [6], [7]. Có thể thấy rằng đây là độ tuổi bắt đầu xuất hiện nhiều vấn đề sức khỏe và cần phải kiểm tra sức khỏe định kỳ hoặc sàng lọc để phát hiện sớm các tổn thương phổi.

#### 1.2. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện

Các triệu chứng phổ biến nhất khi nhập viện bao gồm đau ngực (50%), sốt (32,5%), ho khan (30%) và ho đờm (30%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu

của Đoàn Thị Phương Lan (2015) trên 104 bệnh nhân, với đau ngực (47,1%) và ho (39,4%) [6].

### 2. STXTN dưới hướng dẫn của CLVT

#### 2.1. Triệu chứng trước và sau sinh thiết

**Đau ngực:** là triệu chứng có tỷ lệ cao nhất (50%). Tỷ lệ bệnh nhân bị đau ngực sau 3 giờ sinh thiết tăng lên 66% và giảm sau 1 ngày nhưng vẫn cao hơn trước khi sinh thiết có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Trong nghiên cứu của Winn, 40% bệnh nhân đau ngực sau STXTN, phần lớn là mức độ nhẹ [8]. Do đó, đau ngực nên được theo dõi thường xuyên sau khi kết thúc can thiệp.

**Sốt:** tỷ lệ sốt tăng sau sinh thiết (21,3%), trong khi đó trước khi sinh thiết là 11,2%. Tỷ lệ sốt 3 giờ sau khi sinh thiết cao hơn trước khi sinh thiết có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Mệt mỏi:** là triệu chứng phổ biến thứ hai, chiếm 43,75% trước khi sinh thiết và sau sinh thiết 3 giờ, 1 ngày lần lượt là 58,75% và 52,5%. Điều này có thể là do các hoạt động tĩnh tại và thời

gian nằm viện kéo dài.

Mặc dù các triệu chứng trên không nguy hiểm nhưng thường gây khó chịu cho người bệnh, là nguyên nhân làm giảm CLCS một cách đáng kể. Việc điều trị tốt các triệu chứng giúp người bệnh dễ chịu hơn về mặt thể chất và thoái mái hơn về tinh thần, cải thiện CLCS.

## 2.2. Biến chứng sau sinh thiết

*Tràn khí màng phổi* (TKMP) là một biến chứng phổ biến sau STXTN với tỷ lệ khác nhau trong nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, TKMP xảy ra ở 26,3% bệnh nhân. Theo nghiên cứu của Wiener RS (2011), tỷ lệ TKMP là 15,0% và 6,6% cần phải mở màng phổi dẫn lưu khí [9]. Nếu bệnh nhân bị TKMP trong và sau STXTN, cần phải dừng sinh thiết ngay lập tức, thở oxy với lưu lượng 2-4 L/phút.

*Xuất huyết nhu mô phổi* chiếm 12,5%, tất cả các trường hợp đều nhẹ và chỉ quan sát được trên CLVT. Theo nghiên cứu của E. Lopez Hänninen (2009), xuất huyết cục bộ thấy ở 29% bệnh nhân [10]. Theo Kee-Min Yeow và cộng sự (2004) nghiên cứu trên 660 ca STXTN dưới hướng dẫn của CLVT, tỷ lệ chảy máu nhẹ là 30% [11]. Mặc dù đây là một biến chứng có khả năng đe dọa đến tính mạng, phần lớn chảy máu xảy ra trên đường đi của kim, chủ yếu không có triệu chứng và có thể được phát hiện trên CLVT sau khi rút kim.

*Tràn máu màng phổi và thuyên tắc khí* là biến chứng cực kỳ hiếm gặp sau sinh thiết phổi. Tomiyama và cộng sự đã phát hiện ra rằng 0,092% ca STXTN có tràn máu màng phổi, 0,061% ca bị thuyên tắc khí và 0,07% tử vong [12]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào được ghi nhận có các biến chứng này. Kết quả này có thể được giải thích vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ được thực hiện với thời gian ngắn và số lượng người tham gia hạn chế.

## 3. CLCS của bệnh nhân sau STXTN dưới hướng dẫn của CLVT

### 3.1. CLCS đánh giá bằng EQ-5D-5L

*Vận động:* hầu hết các bệnh nhân trước sinh thiết hầu như không gặp khó khăn khi đi lại (81,25%). Sau sinh thiết 1 ngày, tỷ lệ bệnh nhân không gặp khó khăn khi di chuyển giảm xuống còn 76,25% nhưng không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân sau sinh thiết đau khi hoạt động.

*Tự chăm sóc:* bệnh nhân có khả năng tự chăm sóc chiếm tỷ lệ cao cả trước và sau sinh thiết lần lượt là 88,75% và 78,75%, tuy nhiên tỷ lệ này giảm sau sinh thiết có ý nghĩa thống kê, có thể liên quan đến đau tăng lên hoặc cảm giác đau khi bệnh nhân cử động tay.

*Hoạt động thông thường:* không có nhiều ảnh hưởng của sinh thiết đến các hoạt động hàng ngày. Do bệnh nhân phải nhập viện, các hoạt động thông thường chỉ là đọc sách, ăn uống, giải trí, nên sau khi sinh thiết, tỷ lệ bệnh nhân gặp khó khăn trong sinh hoạt bình thường không giảm đáng kể so với trước khi sinh thiết.

*Đau/Khó chịu:* 75% bệnh nhân trong nghiên cứu sau sinh thiết bị đau/khó chịu so với trước khi sinh thiết. Sau sinh thiết 1 ngày, bệnh nhân có xu hướng đau nhiều hơn trước khi sinh thiết với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có bệnh nhân bị đau/khó chịu mức độ nặng. Đau/khó chịu là cảm giác chủ quan của một người, vì vậy mức độ đau/khó chịu khác nhau giữa các bệnh nhân và thực sự ảnh hưởng đến CLCS của bệnh nhân.

*Lo lắng/Trầm cảm:* 48,75% bệnh nhân có lo lắng/trầm cảm sau khi sinh thiết. Điều này có thể được giải thích bởi có nhiều bệnh nhân lo lắng về tiên lượng bệnh và về các biến chứng sau khi sinh thiết.

*EQ-VAS*: trung bình chung của bệnh nhân tự đánh giá giảm so với trước khi sinh thiết, từ  $80,25 \pm 11,25$  giảm xuống  $71,76 \pm 13,86$  có ý nghĩa thống kê. *EQ-VAS* là một thang đánh giá sức khỏe tổng thể bởi chính bệnh nhân, vì vậy mang tính chủ quan cao.

*CLCS qua EQ-5D-5L*: CLCS là một khái niệm chủ quan theo từng cá nhân và môi trường sống. Vì vậy, mỗi người có một CLCS khác nhau, tùy theo cảm nhận của mỗi cá nhân. Sau 1 ngày sinh thiết, các khía cạnh của CLCS đều có xu hướng giảm so với trước khi sinh thiết.

### **3.2. CLCS đánh giá bằng bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết**

Có sự thay đổi về ảnh hưởng tới CLCS trước và 3 giờ sau sinh thiết, có thể bởi một số triệu chứng như đau ngực, ho, khó thở tăng lên và có thể xuất hiện các biến chứng như tràn khí màng phổi hay tràn máu màng phổi. Tuy nhiên, CLCS của bệnh nhân sau sinh thiết 1 ngày đã trở lại như mức ban đầu, một số triệu chứng như đau ngực và ho ra máu đã giảm nhiều sau 1 ngày.

### **3.3. Mối liên quan giữa CLCS trước STXTN và kích thước tổn thương, độ sâu tổn thương và biến chứng**

CLCS của bệnh nhân sau STXTN của nhóm có kích thước tổn thương  $> 3$  cm cao hơn so với những tổn thương  $\leq 3$  cm. Kết quả cho thấy không có mối liên quan đáng kể giữa CLCS của bệnh

nhân với kích thước tổn thương.

Không có mối liên quan đáng kể giữa CLCS của bệnh nhân với độ sâu tổn thương. Mặc dù, CLCS của bệnh nhân của các nhóm có độ sâu tổn thương  $\leq 5$  cm cao hơn.

CLCS của bệnh nhân sau STXTN của nhóm bị biến chứng thấp hơn so với những người không có biến chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào bị biến chứng nặng sau thủ thuật, do đó có thể không ảnh hưởng nhiều đến CLCS.

## **V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu 80 bệnh nhân STXTN chúng tôi xin kết luận: tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1 và tuổi trung bình là  $54,7 \pm 14,2$ . Sau 3 giờ sinh thiết, bệnh nhân đau ngực tăng lên 82,5%, giảm xuống 63,75% sau sinh thiết 1 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. CLCS sau sinh thiết tự đánh giá bởi bệnh nhân (*EQ-VAS*) giảm hơn so với trước khi sinh thiết ( $p < 0,05$ ). Các khía cạnh của CLCS qua *EQ-5D-5L* cũng có xu hướng giảm đi so với trước sinh thiết. CLCS bị ảnh hưởng bởi STXTN trong một thời gian ngắn (3 giờ) và trở lại bình thường sau 1 ngày, thông qua bảng câu hỏi vấn đề liên quan đến sinh thiết. Kích thước, độ sâu của tổn thương phổi và các biến chứng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với CLCS của bệnh nhân.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Birchard K.R. (2011). Transthoracic Needle Biopsy. *Semin Intervent Radiol*, 28 (1), 87–97.
2. Đồng Khắc Hưng (1995). Nghiên cứu về lâm sàng, X quang phổi chuẩn và một số kỹ thuật xâm nhập để chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát. *Luận án phó Tiến sĩ khoa học Y dược*, Đại học Y Hà Nội.
3. Hiraki T., Mimura H. and Gobara H., et al. (2010). Incidence of and risk factors for pneumothorax and chest tube placement after CT fluoroscopy-guided percutaneous lung biopsy: retrospective analysis of the procedures conducted over a 9-year period. *AJR Am J Roentgenol*, 194 (3), 809–814.

4. Hobbins A, Barry L and Kelleher D, et al. Utility values for health states in Ireland: A value set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* 2018, 36, 1345–1353.
5. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, present and future. *Appl Health Econ Health Policy* 2017, 15, 127–137.
6. Đoàn Thị Phương Lan (2015). Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị của sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi. Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Đồng Đức Hưng (2015). Nghiên cứu phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực trong chẩn đoán tổn thương phổi.
8. Winn N., Spratt J. and Wright E., et al. (2014). Patient reported experiences of CT guided lung biopsy: a prospective cohort study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 9 (1), 53.
9. Wiener R.S., Schwartz L.M. and Woloshin S., et al. (2011). Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*, 155 (3), 137–144.
10. Lopez Hänninen E., Vogl T.J. and Ricke J., et al. (2001). CT-guided percutaneous core biopsies of pulmonary lesions. Diagnostic accuracy, complications and therapeutic impact. *Acta Radiol*, 42 (2), 151–155.
11. Yeow K.-M., Su I.-H. and Pan K.-T., et al. (2004). Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest*, 126 (3), 748–754.
12. Tomiyama N., Yasuhara Y. and Nakajima Y., et al. (2006). CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol*, 59 (1), 60–64.

## HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP INSURE TRONG ĐIỀU TRỊ SUY HÔ HẤP Ở TRẺ ĐÈ NON

Nguyễn Tiến Dũng<sup>1</sup>, Hoàng Thị Nhụng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Quỳnh Nga<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Phương pháp INSURE hiện đang là phương pháp được sử dụng nhiều trong điều trị suy hô hấp ở trẻ đẻ non. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị suy hô hấp ở trẻ đẻ non bằng phương pháp INSURE. **Phương pháp:** INSURE được chỉ định cho các trẻ có tuổi thai từ 28-36 tuần bị suy hô hấp cấp với các biểu hiện trên lâm sàng, X quang phổi và cần thở nCPAP với FiO<sub>2</sub> ≥ 30% để duy trì SpO<sub>2</sub> từ 88-90%. **Kết quả:** Trong thời gian từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 10 năm 2016, chúng tôi nghiên cứu trên 30 trẻ đẻ non suy hô hấp cấp được điều trị bằng phương pháp INSURE tại khoa nhi Bệnh viện Bạch Mai. Trong đó 7/30 (23,3%) trẻ có tuổi thai từ 28 - < 30 tuần và 16/30(53,6%) trẻ có tuổi thai từ 30-32 tuần. Cân nặng trung bình lúc đẻ là 1103,3 ± 196 g (900g -1700g). Có 23,3% bà mẹ bị đái tháo đường và 46,6% bà mẹ được tiêm corticoide dự phòng trước sinh. Hình ảnh Xquang ngực cho thấy có 46,7% là bệnh màng trong độ II, 33,3% độ III, 20% độ IV. Có 100% trẻ sơ sinh được bơm surfactant lần 1 với liều 100mg/kg/lần và không có trẻ nào phải bơm lần 2. Có 46,7% trẻ được bơm surfactant trong vòng 6h đầu và chỉ có 10,3% trẻ bơm surfactant 12h sau đẻ. Tỷ lệ thành công của phương pháp INSURE là 56,7%. Các dấu hiệu lâm sàng, X quang ngực và khí máu được cải thiện rõ rệt sau phương pháp INSURE 6 giờ và đặc biệt là 48 giờ. Có 3 (10%) trẻ sơ sinh biến chứng xuất huyết phổi, 1(3,3%) trẻ tràn khí màng phổi và không có trẻ nào biến chứng loạn sản phổi. Những yếu tố tiên lượng thất bại của INSURE là cân nặng thấp và tuổi thai thấp, suy hô hấp nặng và bệnh màng trong nặng độ III và IV trên phim Xquang. **Kết luận:** Phương pháp INSURE áp dụng tốt cho trẻ sơ sinh đẻ non với tỷ lệ thành công đặc biệt cao ở nhóm trẻ có tuổi thai 30 tuần, cân nặng 1000g trở lên, điểm silverman dưới 5 điểm và bệnh màng trong giai đoạn II

**Từ khóa:**

### SUMMARY

#### THE EFFECT OF INSURE METHOD IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PRETERM INFANTS

**Background:** The INTubation-SURfactant-Extubation (INSURE) is a method that is often used to treat the respiratory distress syndrome in preterm infants. **Objectives:** To evaluate the effect of INSURE method in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. **Patients and Methods:** The

<sup>1</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Nguyễn Tiến Dũng, Email: dung7155@yahoo.com

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 18/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 26/10/2020

INSURE method is indicated for newborns with gestational age of 28-36 weeks with respiratory distress syndrome immediately or a few hours after birth on clinical manifestations, X ray, and need nCPAP with FiO<sub>2</sub> ≥ 30% to maintain SpO<sub>2</sub> from 88-90%. **Results:** During the period from Jan 2014 to October 2016, we studied 30 preterm infants with respiratory distress syndrome that received INSURE method in Pediatric Department of Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam. Of those, there were 7/30 (23.3%) newborns with gestational age of 28-30 weeks and 16/30 (53.6%) newborns with gestational age of 30-32 weeks. The average birth weight is: 1103.3 ± 196 g (900g-1700g). There were 23.3% pregnancies with diabetes mellitus and there were 46.6% pregnancies injected with antenatal corticosteroids. Chest X ray imaging showed that there were 46.7% hyaline membrane disease of stage II, 33.3% of stage III, and 20% of stage IV. Thirty (100%) preterm infants were used surfactant with dose of 100mg/kg in the first time and no one were used surfactant the second time or more. There were 46.7% preterm infants using INSURE method within the first 6 hours of age and there were only 10.3% preterm infants using this method after 12 hours of age. Seventeen (56.7%) infants were successfully treated with the INSURE method. Clinical signs, chest X ray and blood gas analysis were markedly improved after 6 to 48 hours of using INSURE method. There were 3 (10%) infants with hemorrhagic pulmonary complications, 1 (3.3%) with pneumothorax and no one with bronchopulmonary dysplasia. Predicting factors of INSURE failure is very low birth weight and gestation, severe respiratory distress and hyaline membrane disease of stage II, IV. **Conclusions:** The INSURE method is effective for the preterm infants with a particularly high percentage of success in the group of infants aged 30 weeks, weighing 1000g or more, the Silverman score below 5 points and hyaline membrane disease of stage II.

**Keywords:**

## I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Hội chứng suy hô hấp (Respiratory distress syndrome –RDS) hay còn gọi là bệnh màng trong (Hyaline membrane disease –HMD) là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất ở trẻ đẻ non do thiếu surfactant, chất có vai trò làm giảm sức căng bì mặt phế nang để ngăn ngừa xẹp phổi [3].

Điều trị bằng surfactant sau đó cho thở máy xâm nhập đã đem lại nhiều kết quả khả quan, tuy nhiên cũng có nhiều biến chứng gây tổn thương phổi liên quan đến thở máy và làm tăng tỷ lệ loạn sản phế quản phổi [3].

Các nghiên cứu gần đây trên thế giới sử dụng phương pháp INSURE (INTubation-SURfactant-Extubation: Đặt nội khí quản - bơm surfactant - rút nội khí quản) có hoặc không kết hợp với nCPAP

(nasal Continuous Positive Airway Pressure) đã làm giảm đáng kể tỷ lệ trẻ phải thở máy xâm nhập, giảm nguy cơ tổn thương phổi và bệnh loạn sản phế quản phổi [3;10]. Tuy vậy ở Việt nam còn rất ít nghiên cứu về phương pháp này, đặc biệt là tìm ra những yếu tố nguy cơ nào làm cho phương pháp này không thành công[1;2]. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị và nguy cơ thất bại của phương pháp INSURE trong điều trị suy hô hấp ở trẻ đẻ non.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1-2014 đến tháng 10-2016 tại Khoa nhi Bệnh viện Bạch Mai

### Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Gồm các trẻ sinh ra có tuổi thai từ 28 - 36 tuần tính theo kỳ kinh cuối cùng hoặc bảng đánh

giá tuổi thai theo New Ballard. Chẩn đoán xác định bệnh màng trong theo tiêu chuẩn sau:

+ Suy hô hấp cấp xuất hiện ngay hoặc vài giờ sau đẻ có chỉ số Sivermam  $\geq 3$  điểm và cần thở oxygen với nồng độ FiO<sub>2</sub>  $\geq 30\%$  để duy trì SpO<sub>2</sub>  $> 89\%$

+ X quang phổi: bệnh màng trong từ độ II trở lên

### **Tiêu chuẩn loại trừ**

\* Trẻ phải thở máy hoặc bơp bóng từ lúc mới bắt đầu nhập viện.

\* Trẻ có dị tật bẩm sinh nặng

### **Phương pháp INSURE**

- Đặt nội khí quản (NKQ) và bơm surfactant qua ống NKQ

- Rút NKQ khi tình trạng bệnh nhân ổn định, SpO<sub>2</sub> > 90%.

- Theo dõi bệnh nhân về lâm sàng, cận lâm sàng sau 6h, 24h, 48h

- Tiêu chuẩn thành công: Trẻ duy trì được thở CPAP với FiO<sub>2</sub> < 60%, PEEP  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O và SpO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$  sau khi bơm surfactant cho đến khi cai CPAP, không phải chuyển sang thở máy trong vòng 48 giờ sau bơm

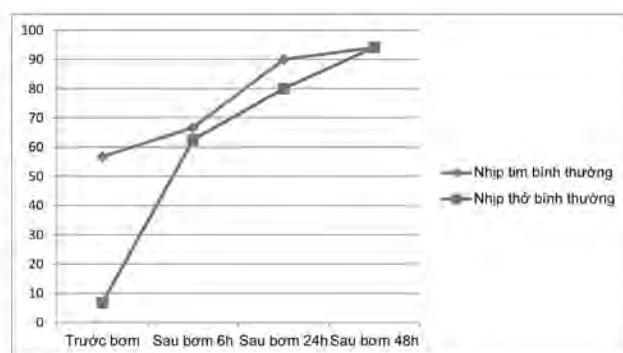
### **III. KẾT QUẢ**

Từ tháng 1-2014 đến tháng 10-2016, chúng tôi có 30 trẻ đẻ non suy hô hấp cấp điều trị bằng phương pháp INSURE, trong đó có 15 trẻ nam. Có 7(23,3%) trẻ có tuổi thai 28 - 30 tuần, 16(53,6%) trẻ có tuổi thai từ 30-32 tuần. Cân nặng lúc sinh trung bình của trẻ là  $1103,3 \pm 196$  g (900g - 1700g). Hầu hết 28 trẻ có apgar phút thứ nhất dưới 6 điểm, trong đó 33,3% trẻ chỉ từ 0-3 điểm và 80% trẻ có điểm apgar là 4-6 ở phút thứ 5. Có 13(43,3%) trẻ sinh mổ.

Hầu hết 25(83,3%) bà mẹ có bệnh, trong đó 11 mẹ bị tiền sản giật, 7 mẹ bị đái tháo đường, 3 mẹ suy thận, 2 mẹ lupus, 1 mẹ bệnh tim và 1 mẹ nhiễm khuẩn huyết. Có 14 (46,7%) mẹ được điều trị dự phòng corticoid trước sinh, tiêm mũi cuối cùng trước đẻ  $\geq 24$  giờ. Có 14/30 (46,7%) trẻ được bơm surfactant trước 6 giờ sau đẻ, 12 (40%) trẻ được bơm từ 6-12h và 4/30(13,3%) bơm sau 12 giờ

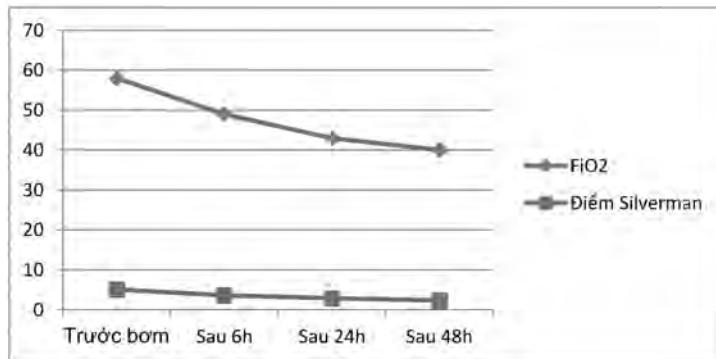
Sau khi đặt ống NKQ và bơm surfactant 24/30(80%) trẻ rút được NKQ và thở nCPAP. Có 6/30(20%) trẻ không rút được NKQ, số trẻ này tiếp tục được thở máy. Trong số 24 trẻ rút NKQ và tiếp tục theo dõi sau 24 giờ có 4 trẻ phải đặt lại NKQ để thở máy và sau 48 giờ có thêm 3 trẻ nữa, tổng cộng 7/24 ca phải đặt lại NKQ thở máy. Như vậy tỷ lệ thành công của phương pháp INSURE là 17/30 (56,7%)

### **Diễn biến bệnh nhi trong quá trình thực hiện INSURE**



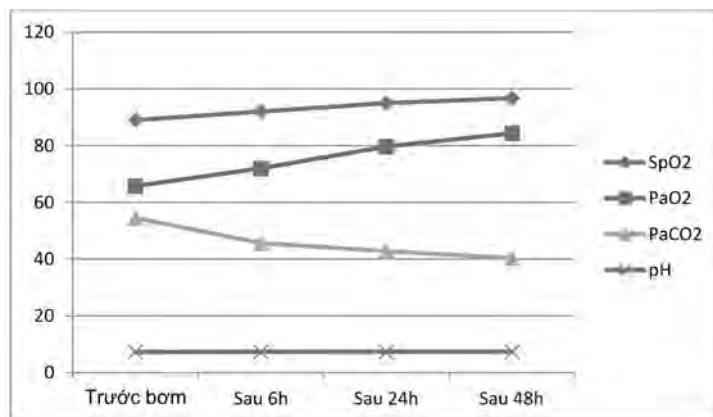
**Biểu đồ 1. Thay đổi nhịp tim và nhịp thở trẻ em trước và sau bơm surfactant**

Đường biểu diễn ở hình 1 cho thấy trước khi bơm surfactant chỉ có 2/30(6,7%) trẻ có nhịp thở bình thường. Tỷ lệ này tăng lên 62,5% ở giờ thứ 6, 80% ở giờ 24 và 94,1% sau 48h bơm surfactant. Tương tự như vậy, các tỷ lệ này lần lượt theo thời gian đẻ nhịp tim trở về bình thường là 56,7%; 66,7%; 90% và 94,1% (biểu đồ 1).



**Biểu đồ 2. Thay đổi FiO<sub>2</sub> và điểm Silverman trước bơm và sau bơm surfactant**

Nhu cầu oxygen thở vào giảm dần theo thời gian, trước bơm surfactant trẻ cần thở với FiO<sub>2</sub> trung bình là 58% sau đó giảm dần xuống 49% sau 6h, 43% sau 24h và sau 48h các trẻ chỉ cần thở với FiO<sub>2</sub> trung bình là 40%. Chỉ số Silverman giảm sau bơm 6 giờ, và sau 48 giờ giảm xuống trung bình là 2,37 điểm (biểu đồ 2).



**Biểu đồ 3. Thay đổi SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> và pH trước và sau bơm surfactant**

Chỉ số SpO<sub>2</sub> và PaO<sub>2</sub> tăng lên rõ rệt sau 24 giờ điều trị. đặc biệt sau 48 giờ. pH trung bình trước INSURE là  $7,29 \pm 0,07$ , sau 6 giờ bơm surfactant, pH đã cải thiện rất nhanh lên  $7,36 \pm 0,05$  còn PaCO<sub>2</sub> giảm dần sau khi bơm thuốc (biểu đồ 3).

**Bảng 1. Thay đổi phân佈 Xquang phổi trước và sau điều trị INSURE**

X quang phổi	Trước điều trị	Sau 6h	Sau 24h (1)	Sau 48h (2)
Bình thường	0	0	7(35)	15(88,2)
Độ 1	0	10 (41,7)	10(50)	2 (11,8)
Độ II	14 (46,7)	12 (50)	3 (15)	0
Độ III	10 (33,3)	2 (8,3)	0	0
Độ IV	6 (20)	0	0	0
p		<0,01*	<0,01*	<0,01*

(1)Sau 24h có 2 BN vào máy, (2) sau 48h có thêm 3 BN vào máy

Theo bảng 1, trước điều trị trên Xquang phổi thẳng, toàn bộ 30 (100%) có RSD từ độ II trở lên, trong đó 6/30(20%) phim tồn thương ở độ 4. Sau 6 giờ điều trị không còn bệnh nhân nào có phim phổi

ở độ 4 và 10 bệnh nhân trở về độ 1. Sau 24 giờ điều trị không còn bệnh nhân nào ở độ 3 và 7 bệnh nhân phim phổi trở về bình thường. Sau 48 giờ điều trị đã có 15 bệnh nhân phim phổi trở về bình thường

**Bảng 2. Yếu tố nguy cơ thất bại của phương pháp INSURE**

Yếu tố nguy cơ		Nhóm thành công n=17	Nhóm thất bại n=13	OR (95%CI) P
Mẹ ĐTD	Không	14	9	2,07 (0,37-11,5) P=0,407
	Có	3	4	
Mẹ dự phòng corticoid	Có	14	5	5,6 (1,15 – 27,07) P=0,029
	Không	4	8	
Cách đẻ	Mô đẻ	8	5	1,42 (0,32 – 6,17) P=0,643
	Đẻ đường âm đạo	9	8	
Tuổi thai	≥ 30 tuần	16	5	22,4 (1,86-107,06) P=0,002
	<30 tuần	1	7	
Apgar phút đầu	7-10 đ	2	0	- P=0,208
	0-6 đ	15	13	
Apgar phút thứ 5	7-10	10	0	- P=0,000
	0-6	7	13	
Cân nặng lúc sinh	≥1000g	16	4	36 (3,47 – 373,1) P=0,000
	<1000g	1	9	
Điểm silverman	3-5 điểm	8	1	10,6 (1,12-101,3) P=0,021
	>5điểm	9	12	
Nhịp tim (lần/phút)	100-160	16	1	192 (10,87-3390,1) P=0,000
	<100 hoặc >160	1	12	
	≥ 90%	17	4	
< 90%	1	9	38,25 (3,70-395,3) P=0,000	
Phân độ BMT trên xquang	Độ I-II	13	1	39 (3,80-399,8) P=0,000
	Độ III-IV	4	12	
Thời gian bơm surfactant (giờ)	< 6h	2	1	1,6 (0,129-19,83) P=0,717
	≥ 6h	15	12	

Kết quả ở bảng 2 cho thấy các yếu tố nguy cơ dẫn đến thất bại của phương pháp INSURE là: mẹ không được dự phòng corticoide trước sinh (OR=5,6 (1,15 – 27,07); P=0,029); tuổi thai dưới 30 tuần (OR=22,4 (1,86-107,06); P=0,002);

apgar phút thứ 5 dưới 7 (P=0,000); cân nặng lúc sinh dưới 1000g (OR=36 (3,47 – 373,1); P=0,000); điểm silverman >5(OR=10,6 (1,12-101,3); P=0,021); nhịp tim <100 hoặc >160 lần/phút (OR=10,6 (1,12-101,3); P=0,021); SpO<sub>2</sub>

<90% (OR=38,25 (3,70-395,3); P=0,000); Xquang có độ màng trong III-IV (OR=39(3,80-399,8); P=0,000).

Bà trẻ có biến chứng, trong đó 2/30(6,7%) trẻ xuất huyết phổi và 1/30(3,3%) tràn khí màng phổi

#### IV. BÀN LUẬN

##### Về tuổi thai và cân nặng lúc sinh

Tuổi thai trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là  $30,9 \pm 1,83$  (28-35) tuần, tương đương như các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Phạm Nguyễn Tố Như và cs [2] cho thấy tuổi thai trung bình là  $30,6 \pm 2,6$  tuần. Theo các nghiên cứu khác trên thế giới cũng sử dụng phương pháp INSURE thì chủ yếu là trẻ có tuổi thai 30-32 tuần. Kết quả nghiên cứu của Dani C cs cho thấy trẻ có tuổi thai 30-32 tuần chiếm 34% [6].

Cân nặng lúc sinh trung bình của các trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi là  $1103 \pm 196,1$  (900-1700)g. Nghiên cứu của Cherif A và cs cho thấy hơn một nửa số bệnh nhi có cân nặng từ 1000-1500g (57,1%) [5] tương tự như nghiên cứu của Ngô Xuân Minh, cân nặng từ 1000-1500g chiếm tỷ lệ cao nhất 56,6% [1].

##### Tình trạng bệnh lý của mẹ trong quá trình mang thai.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11/30 (36,7%) trẻ có mẹ bị tiền sản giật, 7/30 (23,3%) mẹ bị tiểu đường, 2/30 (6,7%) trẻ có mẹ bị suy thận, 2/30 (6,7%) trẻ có mẹ bị Lupus, 1/30 (3,3%) trẻ có mẹ bị bệnh tim, có 1/30 (3,3%) trẻ có mẹ bị nhiễm khuẩn huyết. Tỷ lệ mẹ có bệnh rất cao so với các nghiên cứu khác và đây cũng là điểm đặc thù của khoa sản bệnh viện Bạch Mai, nơi nhận nhiều ca sản bệnh. Trong khi đó theo Phạm Nguyễn Tố Như trong 30 trẻ nghiên cứu không có trẻ nào mẹ bị đái tháo đường[2] còn theo Cherif A

và cs chỉ có từ 3,8-4,5% mẹ bị tiểu đường. [5]. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

##### Mẹ điều trị dự phòng RDS bằng betamethason trước sinh

Có nhiều chứng bằng chứng cho thấy tiêm bắp 2 liều betamethasone 12mg cách nhau 12 giờ cho mẹ làm giảm mức độ nặng của suy hô hấp, giảm biến chứng xuất huyết não, cơn ống động mạch, tràn khí màng phổi và viêm ruột hoại tử ở trẻ đẻ non. Nghiên cứu của chúng tôi có 14/30 (46,7%) mẹ được điều trị dự phòng corticoid trước sinh. Tỷ lệ này thấp hơn so với các nghiên cứu khác như của Phạm Nguyễn Tố Như là 70% và của Cherif A và cs là từ 50%-53,8% [2;5]

##### Kết quả điều trị và các yếu tố nguy cơ thất bại của kỹ thuật INSURE

Các nghiên cứu đều cho thấy phương pháp INSURE có nhiều ưu điểm là giảm nhu cầu và thời gian cần thở máy, giảm thời gian cần liệu pháp oxygen và tỷ lệ bệnh phổi mạn tính, giảm các biến chứng như tràn khí và xuất huyết não và tử vong [7;8;9;12]. Tỷ lệ điều trị thành công của chúng tôi là 56,7% thấp hơn so với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Naseh A và cs [11] có tỷ lệ thành công là 74% và của Jun Miyahara và cs[10] có tỷ lệ thất bại là 2/15(13,3%) và của Cherif A và cs [5] thất bại là 32,1%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố liên quan đến INSURE thất bại là mẹ không được dự phòng corticoide trước sinh, appgar phút thứ 5 <7 điểm, cân nặng lúc sinh < 1000g, điểm silverman >5 điểm, nhịp tim <100 hoặc >160 lần/phút, SpO2 <90% và Xquang phổi có hình ảnh bệnh mảng trong từ độ 3 trở lên. Cherif A và cs nghiên cứu trên 109 trẻ cho thấy các yếu tố nguy cơ liên quan đến thất bại của INSURE là PaCO2, a/APO2 và độ nặng của bệnh trên phim Xquang [5]. Brix N và cs nghiên cứu trên 322 trẻ

cho thấy các yếu tố nguy cơ làm INSURE thất bại là tuổi thai thấp, điểm apgar ở phút thứ 5 <7 điểm, Hb<8,5mmol/L, nhu cầu oxygen >50%, pCO<sub>2</sub>>53mmHg, pH<7,3 và lactate >2,5mmol/L [4]. Nghiên cứu của Koh JW và cs trên 84 trẻ lại chỉ thấy tỷ số a/APO2 ở nhóm thất bại là nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thành công, tỷ số đó là  $0,45 \pm 0,19$  so với  $0,28 \pm 0,13$  ( $p=0,001$ ) [8]. Theo Dani C (2012) những yếu tố tiên lượng thất bại của INSURE là cân nặng <750g, tuổi thai <30 tuần và các chỉ số khí máu lần đầu là pO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> <218 và a/APO2 <0,44 [6]

Nghiên cứu gần đây của Awaysheh F và cs [3] trên 63 trẻ cho thấy các nguy cơ thất bại của INSURE là tuổi thai <28 tuần, cân nặng <1000g, mẹ không được dùng steroid trước sinh, Hb<14mg/dl, apgar phút thứ 5 <7 điểm và pH máu dây rốn <7,2. Mặc dù mỗi nghiên cứu có một số nguy cơ thất bại riêng nhưng nhìn chung đều tương tự như nghiên cứu của chúng tôi

#### **Biến chứng của phương pháp INSURE**

Nghiên cứu của chúng tôi có 1 (3,3%) bệnh nhân

biến chứng tràn khí màng phổi, 2 (6,7%) bệnh nhân biến chứng xuất huyết phổi. Tỷ lệ các biến chứng này cũng tương tự như các nghiên cứu khác. Nguyễn Phạm Tố Như gấp 3,3% có biến chứng xuất huyết phổi và tràn khí màng phổi [2]. A Cherif A và cs có 5,7% xuất huyết phổi, 1,4% tràn khí màng phổi [11a]. Dani C nhận xét rằng nhóm điều trị INSURE có tỷ lệ biến chứng thấp hơn nhóm điều trị bằng thở máy [6]

#### **V. KẾT LUẬN**

1. INSURE là phương pháp điều trị tốt cho trẻ đẻ non với tỷ lệ thành công 56,7%, và tỷ lệ biến chứng thấp trong đó tràn khí màng phổi là 3,3% và xuất huyết phổi là 6,7 % và không có trường hợp nào biến chứng bệnh phổi mạn tính

2. Các yếu tố nguy cơ làm phương pháp INSURE thất bại là mẹ không được dự phòng corticoide trước sinh, apgar phút thứ 5 dưới 7 điểm, cân nặng lúc sinh dưới 1000g, điểm silverman trên 5 điểm, nhịp tim dưới 100 hoặc trên 160 lần/phút, SpO<sub>2</sub> < 90% và Xquang phổi có hình ảnh bệnh màng trong từ độ 3 trở lên

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Ngô Xuân Minh. Hiệu quả của kỹ thuật INSURE trong điều trị suy hô hấp ở trẻ đẻ non. Y học thành phố Hồ Chí Minh, Tập 8, 2007; Tr 151-161
2. Phạm Nguyễn Tố Như. Mô tả kết quả điều trị bệnh màng trong ở trẻ sinh non bằng surfactant qua kỹ thuật INSURE. Y học thành phố Hồ Chí Minh, Tập 14, 2010, Tr 155-161
3. Awaysheh F, Alhmaiedeen N, Al-Ghananim R, Bsharat A, Al-Hasan M. Criteria for Using INSURE in Management of Premature Babies With Respiratory Distress Syndrome. Med Arch, 73 (4), 240-243 Aug 2019
4. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. BMC Pediatr. 2014 Jun 19;14:155
5. Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk Factors of the Failure of Surfactant Treatment by Transient Intubation During Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants. Am J Perinatol, 25 (10), Nov 2008: 647-52

6. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. Early Hum Dev. 2012 Mar; 88 Suppl 1:S3-4.
7. Kirsten GF, Kirsten CL, Henning PA, Smith J, Holgate SL, Bekker A, Kali GT, Harvey J. The outcome of ELBW infants treated with NCPAP and InSurE in a resource-limited institution. Pediatrics. 2012 Apr; 129 (4): e952-9
8. Koh JW, Kim JW, Chang YP. Transient intubation for surfactant administration in the treatment of respiratory distress syndrome in extremely premature infants. Korean J Pediatr. 2018 Oct; 61 (10):315-321
9. 6.a Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, Parotto M, Zanardo V. Efficacy of INSURE During Nasal CPAP in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome. Minerva Pediatr, 65 (2), Apr 2013: 187-92
10. Miyahara J, Sugiura H, Ohki S. The evaluation of the efficacy and safety of non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in combination with INTubation-SURfactant-Extubation technique for infants at 28 to 33 weeks of gestation with respiratory distress syndrome. SAGE Open Med. 2019 Mar 15;7:2050312119838417.
11. Naseh A, Yekta BG. INSURE method (INTubation-SURfactant-Extubation) in early and late premature neonates with respiratory distress: factors affecting the outcome and survival rate. Turk J Pediatr. 2014 May-Jun;56 (3):232-7.
12. Nayeri FS, Shirvani TS, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Bijani FM. Comparison of INSURE Method With Conventional Mechanical Ventilation After Surfactant Administration in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: Therapeutic Challenge. Acta Med Iran; 52 (8), 596-600; 2014

# PHÂN TÍCH THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG NẤM TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM ASPERGILLUS PHỔI XÂM LÃN TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Bùi Thị Ngọc Thực<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Tuyến<sup>1</sup>, Bùi Tiến Sơn<sup>1</sup>, Nguyễn Mai Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Thu Minh<sup>2</sup>,  
Chu Thị Hạnh<sup>2</sup>, Phan Thu Phương<sup>2</sup>, Ngô Quý Châu<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích việc chỉ định, lựa chọn, liều dùng, đường dùng và giám sát biến cố bất lợi thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn thông qua bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc. **Đối tượng:** Tất cả các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc kháng nấm toàn thân tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2019 đến tháng 3/2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu quan sát, theo dõi tiến trình điều trị bệnh nhân trong quá trình điều trị. **Kết quả:** Có 40 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, chủ yếu được điều trị đích (72,5%). Tuy nhiên, mức độ đề kháng của *Aspergillus* với các thuốc kháng nấm chưa được xác định. Lựa chọn thuốc và liều dùng, đường dùng có tỷ lệ phù hợp tương đối cao, lần lượt là 87,0% và 95,0%. Tỷ lệ về chỉ định thuốc kháng nấm phù hợp thấp hơn ở mức 57,5%, phần lớn thuộc nhóm điều trị kinh nghiệm (9,1%). Thời gian sử dụng thuốc tương đối ngắn, trung vị 9,5 ngày. **Kết luận:** Xác định đối tượng bệnh nhân phù hợp, lựa chọn thuốc dựa trên độ nhạy cảm của vi nấm và đảm bảo thời gian điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là các thách thức lớn trong thực hành lâm sàng. Kết quả này cho thấy cần xây dựng và triển khai hướng dẫn điều trị phù hợp với đặc điểm bệnh nhân, tăng cường xét nghiệm vi sinh, (kháng nấm đồ) trong chương trình quản lý thuốc kháng nấm tại bệnh viện.

**Từ khóa:** *nhiễm nấm phổi xâm lấn, Aspergillus, kháng nấm*

## SUMMARY

### ANALYSIS OF ANTIFUNGAL THERAPIES IN INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS TREATMENT AT RESPIRATORY DEPARTMENT, BACH MAI HOSPITAL

**Objectives:** To analyze indications, selection of antifungal agents, dosages, and monitoring adverse drug events in invasive pulmonary *Aspergillus* treatment based on criteria for drug use evaluation. **Study subjects:** Patients at Respiratory Department, Bach Mai Hospital from September 2019 to March 2020. **Method:** A prospective study design was used. **Results:** Among forty patients, 29 (72.5%) patients received definitive therapies. However, the susceptibility of *Aspergillus* to antifungals wasn't determined. The majority (87.0% and 95.0%) of antifungals selection and dosage was adequate. Indications had

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Nguyễn Hoàng Anh, Email: anh90tkvn@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/9/2020. Ngày phản biện: 22/10/2020. Ngày chấp nhận đăng: 23/10/2020

a lower appropriate percentage (57.5%), mostly the empirical treatment group (9.1%). The duration of antifungal treatment was relatively short, median of 9.5 days. **Conclusion:** Identifying a suitable patient population, selecting antifungal agents based on the susceptibility of the fungal, and ensuring the duration of treatment remained major challenges for invasive pulmonary *Aspergillus* infection in clinical practice. Our results suggest developing an appropriate guideline for characteristics of patients and epidemiology of fungal infections and enhancing mycology tests.

**Key words:** *invasive pulmonary aspergillosis, Aspergillus, antifungal*

## I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là bệnh lý nhiễm trùng nghiêm trọng đang có xu hướng gia tăng do tình trạng sử dụng rộng rãi các liệu pháp ức chế miễn dịch và hóa trị liệu trong điều trị ung thư [8]. Tại Trung tâm Hô hấp (TT. Hô hấp), Bệnh viện Bạch Mai, *Aspergillus spp.* cũng là căn nguyên gây thường gặp nhất trong nhiễm nấm xâm lấn (72%) [3].

Lựa chọn thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi đóng vai trò quan trọng trong quyết định tiên lượng của bệnh nhân. Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng của bệnh khá đa dạng, không đặc hiệu, đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân không mắc kèm giảm bạch cầu trung tính, dẫn đến khó khăn trong chẩn đoán, tỷ lệ tử vong vẫn ở mức cao kể cả khi bệnh nhân được điều trị đầy đủ bằng thuốc kháng nấm [8]. Hơn nữa, số lượng các thuốc kháng nấm khá hạn chế và không sẵn có cũng là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Để hỗ trợ cho thực hành, Hiệp hội bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Disease Society of American – IDSA) đã đưa ra Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* năm 2016, sau đó, Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn của Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam cũng được công bố năm 2017. Với mong muốn tìm hiểu việc áp dụng thực tế các Hướng dẫn điều trị trong thực hành lâm sàng, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích chỉ định, lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng và

giám sát biến có bất lợi thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn thông qua bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc, hy vọng đề xuất các biện pháp góp phần nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị bệnh lý này tại TT. Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai cũng như các đơn vị chuyên khoa Hô hấp khác.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc kháng nấm toàn thân tại TT. Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2019 đến tháng 3/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân dưới 18 tuổi; sử dụng thuốc kháng nấm từ trước và tiếp tục dùng sau khi vào TT. Hô hấp; sử dụng thuốc kháng nấm với chỉ định dự phòng; nhiễm nấm tại chỗ hoặc vị trí ngoài phổi.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát tiền cứu, phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ lâm sàng theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị từ ngày đầu tiên dùng thuốc cho đến khi bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc kháng nấm, tử vong hoặc bệnh nhân được xuất viện, chuyển khoa, chuyển tuyến khỏi TT. Hô hấp. Quần thể nghiên cứu được chia làm 2 nhóm gồm có nhóm điều trị kinh nghiệm và nhóm điều trị đích nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Phác đồ thuốc kháng nấm được phân tích tại thời điểm

khởi đầu điều trị dựa trên bộ tiêu chí được xây dựng trước đó.

Các chỉ tiêu nghiên cứu gồm có (1) đặc điểm bệnh nhân như tuổi, giới tính, bệnh lý nền, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, mức lọc cầu thận, thời gian sử dụng thuốc, kết quả điều trị khi rời TT. Hô hấp; (2) đặc điểm xét nghiệm vi nấm; (3) đặc điểm các thuốc sử dụng trong quá trình điều trị; (4) mức độ phù hợp về chỉ định, lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng của phác đồ so với bộ tiêu chí; (5) các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc kháng nấm ghi nhận trong mẫu nghiên cứu.

*Tiêu chí về chỉ định điều trị kinh nghiệm* được xây dựng dựa trên Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA năm 2016 [9]. *Tiêu chí về chỉ định điều trị đích* được áp dụng theo 3 bộ tiêu chuẩn thường được sử dụng bao gồm (1) Bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, với mức độ “chắc chắn” (proven) và “nhiều khả năng” (probable) được xây dựng bởi Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các bệnh ứng và nhiễm trùng Quốc gia -Hoa Kỳ (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group/ the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group - EORTC/MSG) năm 2008 [6]; (2) Bộ tiêu chuẩn AspICU sử dụng trong chẩn đoán *Aspergillus* phổi xâm lấn mức độ “chắc chắn” (proven) và “nhiều khả năng” (putative), theo nghiên cứu của Vandewoude và cộng sự năm 2006 [10]; (3) Bộ tiêu chuẩn Bulpa sửa đổi về chẩn đoán

nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn trên bệnh nhân viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease - COPD), mức độ “chắc chắn” (proven) và “nhiều khả năng” (probable), theo nghiên cứu của Linna Huang và cộng sự năm 2017 được xây dựng trên cơ sở tiêu chuẩn Bulpa năm 2007 [5], [7]. Chỉ định dùng thuốc được coi là phù hợp khi bệnh nhân thỏa mãn một trong 3 bộ tiêu chuẩn trên. Các tiêu chí về lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng được xây dựng dựa trên Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA năm 2016 và Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn của Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam năm 2017 [2], [9]. Riêng các tiêu chí về lựa chọn amphotericin B được tham khảo theo Tờ thông tin sản phẩm của biệt dược Fungizone 50 mg dạng bột đông khô, biệt dược Abelcet Lipid Complex 5 mg/ mL dạng phức hợp lipid truyền tĩnh mạch được phê duyệt tại Anh và Thông tư 01/2020/TT-BYT hợp nhất về điều kiện thanh toán các thuốc hóa dược, sinh phẩm cho người tham gia bảo hiểm y tế [1], [12], [13]. Nghiên cứu quy ước chỉ định điều trị kinh nghiệm là chỉ định khi chưa có bằng chứng dương tính với nấm, có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ nhiễm nấm; chỉ định điều trị đích là chỉ định sau khi có kết quả dương tính với nấm.

### III. KẾT QUẢ

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng của 40 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Tuổi (năm)	54,7 ± 20,5	67 (55 - 71)	66 (50 - 71)
Giới tính (nam, %)	11 (100%)	20 (69,0%)	31 (77,5%)

**Bệnh lý nền (%)**

COPD	3 (27,3%)	10 (34,5%)	13 (32,5%)
Tăng huyết áp	1 (9,1%)	11 (37,9%)	12 (30,0%)
Đái tháo đường	4 (36,4%)	8 (27,6%)	12 (30,0%)
Phẫu thuật cắt thùy phổi	1 (9,1%)	3 (10,3%)	4 (10,0%)
Khác	2 (18,2%)	7 (24,1%)	9 (22,5%)

**Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (%)**

Sốt	9 (81,8%)	11 (37,9%)	20 (50,0%)
Đau ngực	4 (36,4%)	12 (41,4%)	16 (40,0%)
Khó thở	8 (72,7%)	23 (79,3%)	31 (77,5%)
Ho đờm	5 (45,5%)	22 (75,9%)	27 (67,5%)
Ho máu	0 (0%)	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Suy hô hấp	5 (45,5%)	12 (41,4%)	17 (42,5%)
Tổn thương phổi trên X-quang	7 (63,6%)	19 (65,5%)	26 (65,0%)
Tổn thương phổi trên chụp cắt lớp vi tính (CT)	6 (54,5%)	20 (69,0%)	26 (65,0%)
ClCr < 50 mL/phút (%)	2 (18,2%)	5/29 (17,2%)	7 (17,5%)
Thời gian dùng thuốc (ngày)	8 (7 - 16)	10 (7 - 22)	9,5 (7 - 19,25)

**Kết quả điều trị khi rời Trung tâm (%)**

Đỗ	7 (63,6%)	22 (75,9%)	29 (72,5%)
----	-----------	------------	------------

Số lượng bệnh nhân điều trị đích chiếm đa số với 72,5%, tỷ lệ bệnh nhân điều trị kinh nghiệm chỉ ở mức 27,5%. Bệnh nhân có độ tuổi tương đối cao (trung vị 66 tuổi), nam chiếm đa số (77,5%). Các bệnh lý nền thường gặp bao gồm COPD (32,5%), tăng huyết áp (30,0%), đái tháo đường (30,0%), có suy thận (17,5%), có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân phẫu thuật cắt thùy phổi (10,0%). Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân tương đối đa dạng, thường gặp là khó thở (77,5%), ho đờm (67,5%), sốt (50,0%), đau ngực (40,0%), suy hô hấp (42,5%). Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương phổi trên phim X-quang và cắt

lớp vi tính trước khi sử dụng thuốc kháng nấm đều tương đối cao (65,0%). Thời gian dùng thuốc của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu dao động khá lớn, khoảng từ phân vị là 7 đến 19,25 ngày, trung vị là 9,5 ngày. Tình trạng bệnh nhân khi rời Trung tâm có kết quả “đỗ” chiếm tỷ lệ cao (72,5%), không có bệnh nhân tử vong.

**Đặc điểm vi nấm trong mẫu nghiên cứu**

Các bệnh nhân được xét nghiệm vi nấm thông qua xét nghiệm mô bệnh học, tế bào học, nhuộm soi trực tiếp hoặc nuôi cấy vi nấm (bảng 2).

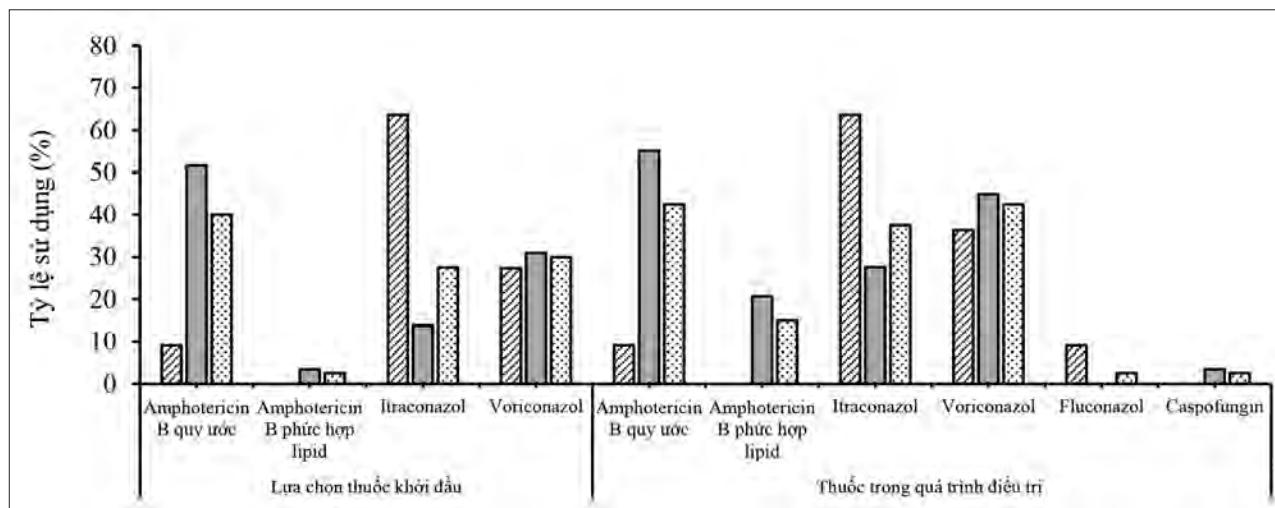
**Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm vi nấm**

Loại xét nghiệm	Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ % (n=40)
Xét nghiệm mô bệnh học	Nấm sợi	5	12,5
Nhuộm soi trực tiếp	Nấm sợi	11	27,5
	Giả nấm sợi	1	2,5
Nuôi cấy vi nấm	<i>Aspergillus fumigatus</i>	27	67,5
	<i>Aspergillus flavus</i>	1	2,5

Chỉ có 5 bệnh nhân có xét nghiệm mô bệnh học dương tính, chiếm 12,5%. Số lượng mẫu dương tính khi nhuộm soi trực tiếp và nuôi cấy cao hơn, tương ứng với 12 và 28 mẫu, chủ yếu là nấm sợi thuộc chi *Aspergillus*.

Tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều dùng phác đồ kháng nấm đơn độc trong thời điểm

bắt đầu sử dụng thuốc. Nhóm điều trị kinh nghiệm thường được khởi đầu bằng itraconazol (63,3%) trong khi amphotericin B thường được lựa chọn trong điều trị đích (51,7%). Tỷ lệ khởi đầu bằng voriconazol ở hai nhóm tương đương (30%). *Đặc điểm về thuốc kháng nấm trong mẫu nghiên cứu* được biểu diễn trong biểu đồ 1.



**Biểu đồ 1. Các thuốc kháng nấm được sử dụng trong quá trình điều trị**

Mức độ phù hợp về tiêu chí chỉ định, lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng được trình bày ở Bảng 3.

Tỷ lệ phù hợp về chỉ định ở mức trung bình (57,5%), trong khi, tiêu chí về lựa chọn thuốc và liều dùng, đường dùng có tỷ lệ phù hợp cao, lần lượt là 87,0% và 95,0%. Tiêu chí về chỉ định dùng

thuốc ở nhóm điều trị đích có tỷ lệ phù hợp (75,9%) cao hơn rõ rệt so với nhóm điều trị kinh nghiệm (9,1%). Tiêu chí về lựa chọn thuốc ở nhóm điều trị đích cũng có tỷ lệ phù hợp cao (chiếm 90,9%), tuy nhiên ở nhóm điều trị kinh nghiệm không có bệnh nhân nào phù hợp. Tỷ lệ phù hợp về toàn bộ tiêu chí ở nhóm điều trị đích tương đối cao (65,5%).

**Bảng 3. Mức độ phù hợp của phác đồ so với bộ tiêu chí**

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Chỉ định thuốc kháng nấm phù hợp	1/11 (9,1%)	22/29 (75,9%)	23/40 (57,5%)
Lựa chọn thuốc phù hợp	0/1	20/22 (90,9%)	20/23 (87,0%)
Liều dùng và đường dùng phù hợp	Không đánh giá	19/20 (95,0%)	19/20 (95,0%)
Phù hợp về toàn bộ tiêu chí	Không đánh giá	19/29 (65,5%)	19/40 (47,5%)

Các biến cố bất lợi ghi nhận trong thời gian sử dụng thuốc kháng nấm được trình bày trong Bảng 4. Amphotericin B deoxycholat chiếm đa số (63,3%), trong đó chủ yếu là độc tính thận và hạ kali máu. Có 7 biến cố bất lợi ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng voriconazol, bao gồm hạ kali máu (6 biến cố, chiếm 85,7%) và dị ứng trên da (1 biến cố, chiếm 14,3%). Chỉ có 3 biến cố ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng amphotericin B phức hợp lipid và 1 biến cố ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng itraconazol.

**Bảng 4. Biến cố bất lợi liên quan đến thuốc kháng nấm ghi nhận trong mẫu nghiên cứu**

STT	Thuốc	Loại biến cố	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Amphotericin B deoxycholat (n=19)	Độc tính thận	8	42,1
		Phản ứng tại vị trí truyền thuốc	3	15,7
		Phản ứng dị ứng liên quan đến truyền thuốc	2	10,5
		Hạ kali máu	6	31,6
2	Amphotericin phức hợp lipid (n=3)	Phản ứng dị ứng liên quan đến truyền thuốc	1	33,3
		Hạ kali máu	2	66,7
3	Voriconazol (n=7)	Hạ kali máu	6	85,7
		Phát ban trên da	1	14,3
4	Itraconazol (n=1)	Hạ kali máu	1	100

#### IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn chủ yếu thuộc nhóm điều trị đích. Tỷ lệ phù hợp tất cả các tiêu chí ở mức trung bình (47,5%), trong đó, phù hợp về chỉ định thuốc kháng nấm là 57,5%. Một số nghiên cứu khác tại Tây Ban Nha và Brazil ghi nhận tỷ lệ phù hợp về chỉ định khá cao với trên 80% [11], [14]. Trong các nghiên cứu này, bệnh nhân được thực hiện khá đầy đủ xét nghiệm vi sinh trong đó có các xét nghiệm chỉ dấu sinh học như phát hiện kháng nguyên galactomannan. Đồng thời, nghiên cứu lựa chọn toàn bộ bệnh nhân

sử dụng thuốc kháng nấm toàn thân trong bệnh viện bao gồm chuyên khoa hô hấp và các chuyên khoa khác. Do đó, tỷ lệ phù hợp về chỉ định của các nghiên cứu trên cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Ngược lại, tiêu chí lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối cao lần lượt là 87,0% và 95,0%. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nghiên cứu của Valerio M. và cộng sự (2014) chỉ ở mức là 31% và 16%.

Tỷ lệ chỉ định phù hợp của nhóm điều trị đích (75,8%) cao hơn nhiều so với nhóm điều trị kinh nghiệm (9,1%). Ở nhóm điều trị kinh nghiệm, các bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính

kéo dài đều được đánh giá chỉ định không phù hợp. Hướng dẫn điều trị của IDSA (2016) đưa ra tiêu chí khởi đầu điều trị kinh nghiệm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn tương đối chặt chẽ, chỉ được sử dụng khi giám bạch cầu trung tính kéo dài ít nhất 10 ngày [9]. Đây là đặc điểm không phổ biến trên bệnh nhân điều trị tại TT. Hô Hấp. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng như sốt, khó thở, tổn thương trên X-quang hoặc CT. Tiêu chuẩn EORTC/MSG sửa đổi năm 2008 và tiêu chuẩn của Bulpa và cộng sự năm 2007 xếp loại mức độ chẩn đoán “có thể” khi bệnh nhân không đáp ứng tiêu chuẩn vi sinh nhưng có đáp ứng tiêu chí về vật chủ, biểu hiện lâm sàng, có hình ảnh tổn thương phổi trên X-quang hoặc chụp cắt lớp vi tính [5], [6]. Hai bộ tiêu chuẩn này đều khuyến cáo tiếp tục theo dõi bệnh nhân và cố gắng thực hiện thêm các xét nghiệm vi sinh để nâng chẩn đoán lên mức “có khả năng” hoặc “chắc chắn”. Việc bắt đầu điều trị định hướng trên bệnh nhân được chẩn đoán nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn mức “có thể” còn nhiều ý kiến khác biệt, đặc biệt trong điều kiện không sẵn có các xét nghiệm chỉ dấu sinh học như phát hiện kháng nguyên galactomannan tại các bệnh viện ở Việt Nam. Một số nghiên cứu trên thế giới đã đề cập tới việc cần chỉ định thuốc kháng nấm sớm khi nghi ngờ có nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn trên các bệnh nhân không có giảm bạch cầu trung tính kéo dài nhưng có yếu tố nguy cơ cao khác như COPD, sử dụng corticosteroid hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch kéo dài, suy gan hoặc các tình trạng suy giảm miễn dịch khác [4]. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi bệnh lý nền phổ biến nhất là COPD (32,5%). Vì vậy, việc xác định các đối tượng phù hợp để chỉ định điều trị kinh nghiệm kháng nấm tại Trung tâm là vấn đề đáng lưu ý.

*Ở nhóm điều trị đích, chỉ định thuốc kháng nấm được đánh giá thông qua 3 bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn [6], [7], [10]. Mỗi bộ tiêu chuẩn được xây dựng hướng đến một nhóm đối tượng bệnh nhân nhất định. Chúng*

tôi xây dựng bộ tiêu chí đánh giá dựa trên 3 bộ tiêu chuẩn nhằm bao phủ được tối đa các đối tượng nhiễm nấm phổi *Aspergillus* tại TT. Hô hấp. Tỷ lệ phù hợp ở bệnh nhân điều trị đích tương đối cao, chiếm 75,8%. Trong đó, 5 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm mô bệnh học dương tính với nấm, được chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn mức độ “chắc chắn” (proven). Các bệnh nhân còn lại có kết quả soi tươi hoặc nuôi cấy, định danh dương tính với nấm, và có yếu tố thuộc về vật chủ và triệu chứng lâm sàng phù hợp được chẩn đoán theo mức độ “nhiều khả năng” (probable hoặc putative). Ngoài ra, nghiên cứu ghi nhận 7 bệnh nhân có kết quả vi sinh dương tính với nấm sợi hoặc *Aspergillus spp.* nhưng không đạt tiêu chuẩn về yếu tố vật chủ hoặc đặc điểm lâm sàng nên được đánh giá chỉ định không phù hợp. Một số biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu thường gặp bao gồm sốt, ho đờm, khó thở. Các bệnh nhân không đủ yếu tố vật chủ như giảm bạch cầu trung tính, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài, dị ghép tế bào gốc, suy giảm miễn dịch, bệnh máu ác tính. Ngoài ra, hình ảnh X-quang, chụp CT của một số bệnh nhân cũng không ghi nhận tổn thương phổi. Do đó, không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Ba bộ tiêu chuẩn chẩn đoán hướng đến các đối tượng bệnh nhân khác nhau, tuy nhiên có thể chưa bao phủ được hết các bệnh nhân có khả năng nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn tại TT. hô hấp.

Bộ tiêu chí đánh giá lựa chọn thuốc kháng nấm được xây dựng dựa trên Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA năm 2016 và điều kiện thực tế về lưu hành và quy định thanh toán thuốc hóa được cho người tham gia bảo hiểm y tế tại Việt Nam [1], [9]. Các thuốc được khuyến cáo lựa chọn trong điều trị kinh nghiệm bao gồm amphotericin B, caspofungin, micafungin, voriconazol. Ngoài các thuốc này, có thể lựa chọn isavuconazol, posaconazol, itraconazol trong điều trị đích. Trong trường hợp chỉ định amphotericin B, dạng quy ước được ưu tiên lựa chọn, dạng phức hợp

lipid chỉ được sử dụng trên các bệnh nhân không đáp ứng, chống chỉ định với amphotericin B quy ước hoặc các thuốc chống nấm toàn thân khác, bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B deoxycholat hoặc bệnh nhân có suy giảm chức năng thận ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/phút}$ ).

Tất cả các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều được sử dụng phác đồ kháng nấm đơn độc tại thời điểm khởi đầu điều trị. Kết quả này phù hợp với khuyến cáo, theo đó việc phối hợp thuốc kháng nấm chỉ được cân nhắc khi bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đơn độc trước đó [2], [9]. Các thuốc kháng nấm được sử dụng bao gồm amphotericin B deoxycholat, amphotericin B phức hợp lipid, itraconazol, voriconazol, fluconazol và caspofungin, với tỷ lệ sử dụng voriconazol khá cao (30%) sau khi được đưa vào thanh toán bảo hiểm y tế từ năm 2019. Kết quả này cho thấy việc sử dụng voriconazol tại TT. Hô hấp đã được cập nhật theo hướng dẫn điều trị của IDSA [9]. Nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ sử dụng itraconazol tương đối cao (27,5%), đặc biệt ở nhóm điều trị kinh nghiệm (63,6%). Thuốc kháng nấm này chỉ được khuyến cáo dự trữ ở trong điều trị kinh nghiệm khi không có lựa chọn khác như voriconazol, caspofungin và amphotericin B. Tuy nhiên, trong bối cảnh chưa có dữ liệu về độ nhạy cảm của *Aspergillus* với thuốc này, đồng thời chi phí điều trị của thuốc thấp hơn nhiều so với các thuốc kháng nấm khác nên itraconazol vẫn được sử dụng khá phổ biến. Ngoài xét nghiệm nuôi cấy, định danh vi nấm, kết quả kháng nấm đồ là thông tin đặc biệt quan trọng giúp bác sĩ điều trị lựa chọn thuốc hợp lý, tăng hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ đề kháng với thuốc kháng nấm tại các đơn vị chuyên khoa Hô hấp.

Hầu hết các bệnh nhân trong nhóm điều trị đích đều sử dụng các thuốc được khuyến cáo trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, do đó, tỷ lệ lựa chọn thuốc phù hợp tương đối cao (90,9%). Hai trường hợp sử dụng amphotericin B deoxycholat ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận

có thể chuyển đổi phù hợp sang amphotericin B phức hợp lipid hoặc các thuốc triazol. Hầu hết các bệnh nhân được lựa chọn thuốc phù hợp đều được sử dụng liều dùng và cách dùng theo bộ tiêu chí, với tỷ lệ đạt tới 95,0 %. Thời gian dùng thuốc của bệnh nhân tại TT. Hô hấp tương đối ngắn, trung vị là 9,5 ngày. Bệnh nhân thường được cho xuất viện hoặc chuyển xuống tuyến dưới khi tình trạng lâm sàng ổn định. Theo hướng dẫn của IDSA năm 2016, điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn cần kéo dài từ 6-12 tuần [9]. Việc đảm bảo thời gian điều trị khi tiếp nối điều trị ở tuyến dưới là yếu tố quan trọng giúp giảm nguy cơ tái phát hoặc gia tăng tỷ lệ đề kháng, cần lưu ý khi triển khai các hướng dẫn thực hành tại Việt Nam.

Các biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm đều được theo dõi, xử trí và ghi nhận. Biến cố phổ biến nhất là hạ kali máu và độc tính thận. Đây là các biến cố thường gặp với amphotericin B và voriconazol, 2 thuốc được sử dụng nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu. Phản ứng tại vị trí truyền thuốc và phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng chiếm tỷ lệ nhỏ. Trong thời gian gần đây, hướng dẫn sử dụng amphotericin B truyền tĩnh mạch tại Bệnh viện kèm theo các biện pháp dự phòng phản ứng bất lợi đã được xây dựng và áp dụng thông qua hoạt động Dược lâm sàng đã giúp giảm đáng kể nguy cơ gặp các biến cố liên quan đến truyền thuốc.

## V. KẾT LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên (theo hiểu biết của chúng tôi) có sự phối hợp của bác sĩ và dược sĩ lâm sàng theo dõi tiến trình điều trị bệnh nhân trong quá trình điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Nghiên cứu ghi nhận lựa chọn thuốc và liều dùng, đường dùng có tỷ lệ phù hợp tương đối cao, lần lượt là 87,0% và 95,0%. Tỷ lệ về chỉ định thuốc kháng nấm phù hợp thấp hơn ở mức 57,5%, phần lớn thuộc nhóm điều trị kinh nghiệm (9,1%). Thời gian sử dụng thuốc tương đối ngắn, trung vị 9,5 ngày. Xác định đối tượng bệnh

nhân phù hợp, lựa chọn thuốc dựa trên độ nhạy cảm của vi nấm và đảm bảo thời gian điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là các thách thức lớn trong thực hành lâm sàng. Kết quả này cho thấy cần xây

dụng và triển khai hướng dẫn điều trị phù hợp với đặc điểm bệnh nhân, tăng cường các xét nghiệm vi sinh, đặc biệt là kháng nấm đồ trong chương trình quản lý kháng nấm tại bệnh viện.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Thông tư 01/2020/TT-BYT ngày 16/1/2020 sửa đổi Thông tư 30/2018/TT-BYT về Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phòng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế.
2. Hội Hô hấp Việt Nam, Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam (2017), *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn*, NXB Y học Hà Nội, pp. 1-83.
3. Nguyễn Thị Như Quỳnh (2018 ), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
4. Bassetti Matteo, Peghin Maddalena, et al. (2018), “Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: a review”, *Infectious Diseases and Therapy*, 7 (1), pp. 17-27.
5. Bulpa Pierre, Dive A, et al. (2007), “Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease”, *European Respiratory Journal*, 30 (4), pp. 782-800.
6. De Pauw Ben, Walsh Thomas J, et al. (2008), “Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group”, *Clinical Infectious Diseases*, 46 (12), pp. 1813-1821.
7. Huang Linna, He Hangyong, et al. (2017), “Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria”, *BMC infectious diseases*, 17 (1), pp. 209.
8. Jenks J. D., Hoenigl M. (2018), “Treatment of Aspergillosis”, *Journal of Fungi (Basel)*, 4(3), pp. 98.
9. Patterson Thomas F, Thompson III George R, et al. (2016), “Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America”, *Clinical infectious diseases*, 63 (4), pp. e1-e60.
10. Vandewoude Koenraad H, Blot Stijn I, et al. (2006), “Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients”, *Crit Care*, 10 (1), pp. R31.
11. de Souza M. C., Dos Santos A. G., et al. (2016), “Drug utilization study of systemic antifungal agents in a Brazilian tertiary care hospital”, *Int J Clin Pharm*, 38 (6), pp. 1398-1406.
12. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2020), “Summary of Product Characteristics: Abelcet Lipid Complex 5 mg/mL Concentrate for dispersion for infusion”.
13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2019), “Summary of Product Characteristics: Fungizone 50mg Powder for Sterile Concentrate”.
14. Valerio M., Rodriguez-Gonzalez C. G., et al. (2014), “Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed”, *J Antimicrob Chemother*, 69 (7), pp. 1993-9.

# KHẢO SÁT ĐỘ NHẠY VÀ ĐỘ ĐẶC HIỆU CỦA CÁC THANG ĐIỂM EPWORTH, STOP BANG VIỆT HOÁ TRONG VIỆC DỰ ĐOÁN HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ TẮC NGHẼN KHI NGỦ TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Nguyễn Hoài Nam<sup>1</sup>, Vũ Văn Giáp<sup>1,2</sup>, Lê Khắc Bảo<sup>3,4</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát độ nhạy và độ đặc hiệu của các thang điểm EPWORTH và STOP BANG Việt hoá trên bệnh nhân COPD (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính). **Đối tượng:** Bệnh nhân COPD giai đoạn ổn định tại bệnh viện Bạch Mai đồng ý tham gia nghiên cứu. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả. Chúng tôi thu thập các biến số độc lập gồm đặc điểm bệnh nền COPD, thang điểm STOP BANG Việt hoá, thang điểm EPWORTH, và biến số kết cục OSA (hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ). OSA được xác định bằng đa ký hô hấp với chỉ số AHI  $\geq 15$  lần/giờ. Sau đó sử dụng phân tích hồi qui logistic đa biến, vẽ đường cong ROC để đánh giá giá trị thang điểm STOP BANG Việt hoá, EPWORTH và tìm ra điểm cắt tối ưu cho các thang điểm này, xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của các thang điểm này tại điểm cắt tối ưu đó ở bệnh nhân COPD. **Kết quả:** 46 bệnh nhân COPD, 41(89,1%) nam, tuổi  $66,65 \pm 9,19$ ; điểm mMRC  $2,11 \pm 1,402$  và điểm CAT  $16,37 \pm 6,319$ ; có  $1,76 \pm 1,369$  đợt cấp nhập viện trong năm qua, 41,3% là COPD nhóm B, 39,1% COPD nhóm D. Thang điểm STOP BANG Việt hoá có giá trị tốt trong tiên đoán OSA trên COPD với AUC đường cong ROC 1,82, OR = 2,81 [1,435 - 5,521]. Thang điểm Epworth có giá trị rất cao trong tiên đoán OSA trên COPD với AUC đường cong ROC là 0,911, OR = 1,728 [1,24 - 2,407]. Tại điểm cắt tối ưu của mình là 6 điểm, thang điểm STOP BANG Việt hoá có độ nhạy 82,4% và độ đặc hiệu 79,3%. Đối với thang điểm Epworth, tại điểm cắt tối ưu là 10 điểm nó có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 75,9%. **Kết luận:** Thang điểm STOP BANG Việt hoá với điểm cắt bằng 6 và Epworth với điểm cắt bằng 10 có giá trị, ứng dụng và khả thi cao trong tầm soát OSA trên COPD. Tại điểm cắt tối ưu, thang điểm STOP BANG Việt hoá có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 82,4% và 79,3%, còn đối với thang điểm Epworth độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 75,9%.

**Từ khóa:** *ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, thang điểm STOP BANG Việt hoá, thang điểm Epworth*

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội.

<sup>2</sup>Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>4</sup>Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Người liên hệ: Nguyễn Hoài Nam, Email: [nguyenhoainam36hmu@gmail.com](mailto:nguyenhoainam36hmu@gmail.com).

Ngày nhận bài: 12/10/2020. Ngày phản biện: 22/10/2020. Ngày chấp nhận đăng: 24/10/2020

## SUMMARY

### EVALUATE THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF EPWORTH SLEPPINESS SCALE AND VIETNAMESE STOPBANG ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

**Objective:** to determine sensitivity, specificity of the STOP BANG Vietnamese and Epworth sleepiness scale to predict OSA in patients with COPD. **Subjects:** patients with stable COPD at the Bach Mai hospital who agreed to participate in the study. **Method:** cross-sectional study. We collected independent variables including COPD baseline characteristics, VietNam STOP BANG questionnaire, Epworth sleepiness scale and outcome variable OSA. OSA was defined by AHI  $\geq 15/\text{hour}$  in ventilatory polygraphy. We used multiple logistic regression, graphed ROC to evaluate the validity of Vietnamese STOP BANG questionnaire and Epworth sleepiness scale, to suggest Vietnamese STOP BANG questionnaire, Epworth sleepiness scale with its optimal cut-off point in predicting OSA in patients with COPD. **Results:** 46 patients with COPD, 89.1% male, age  $66.65 \pm 9.19$ ; with mMRC scores of  $2.11 \pm 1.402$  and CAT scores of  $16.37 \pm 6.319$ ; who had  $1.76 \pm 1.369$  acute exacerbations in last year, 41.3% had group B COPD, and 31.9% group D COPD. Vietnamese STOP BANG questionnaire has high validity in predicting OSA in patients with COPD. Its ROCAUC is 0.82 with an OR of 2.81 [1.435 – 5.521]. Epworth sleepiness scale (ESS) has very high validity in predicting OSA in patients with COPD. Its ROCAUC is 0.911 with an OR of 1.728 [1.24 - 2.407]. At the optimal cut-off point of 10, ESS presents a 100% sensitivity and 75.9% specificity, sensitivity and specificity of Vietnamese STOP BANG questionnaire at the optimal cut-off point of 6 is 82.4% and 79.3%. **Conclusion:** Vietnamese STOP BANG questionnaire and Epworth sleepiness scale at their optimal cut-off point have high value, applicability and feasibility in screening OSA in Vietnamese patients with COPD.

**Keywords:** *obstructive sleep apnea (OSA), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Vietnamese STOP-BANG questionnaire, Epworth sleepiness scale*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA: Obstructive Sleep Apnea) là một trong các bệnh đồng mắc quan trọng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Bệnh nhân COPD đồng mắc OSA có tỷ lệ vào đợt cấp, tỷ lệ nhập viện và tử vong ở cao hơn bệnh nhân COPD đơn thuần [1] polysomnographic findings and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea (OSA [2]. Tầm soát OSA trên bệnh nhân COPD để can thiệp kịp thời là có ý nghĩa trên thực hành lâm sàng. Thang điểm STOP BANG quốc tế được ra đời năm 2008 [3] là công

cụ thường được sử dụng để tầm soát OSA trên dân số chung với nguy cơ mắc OSA tăng cao khi điểm STOP BANG  $\geq 3$  [4]. Việc sử dụng thang điểm STOP BANG tiên đoán OSA trên dân số người Việt Nam nói chung và dân số người Việt Nam mắc COPD nói riêng là một vấn đề cần được kiểm chứng do đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân COPD người Việt Nam có khác biệt so với dân số chung phương Tây, nơi thang điểm STOP BANG được nghiên cứu. Thang điểm STOP BANG Việt hóa được tác giả Dương Duy Khoa và cộng sự đưa ra tháng 11 năm 2019 đã có nhiều sự thay đổi để phù hợp với chỉ số nhân trắc học người Việt Nam [5].

Thang điểm Epworth (Epworth sleepiness scale) được tiến sĩ Murray John đưa ra vào năm 1990 và chỉnh sửa năm 1997 [6]. Thang điểm này được sử dụng như một trong những công cụ để sàng lọc OSA trên lâm sàng. Có nhiều quan điểm khác nhau về việc sử dụng thang điểm Epworth, thậm chí có những nghiên cứu đánh giá thấp giá trị của thang điểm này vì nó mang tính chủ quan nhiều [7] hay có nghiên cứu chỉ ra rằng ESS có thể phát hiện ra OSA mức độ nặng nhưng không thể phát hiện ra OSA mức độ nhẹ và trung bình [8]. Trên thực tế lâm sàng nhiều bệnh nhân COPD cũng có những triệu chứng mệt mỏi, buồn ngủ ban ngày do nồng độ CO<sub>2</sub> trong máu tăng cao, do đó chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này để góp phần trả lời câu hỏi “ liệu rằng thang điểm STOP BANG Việt hoá và thang điểm Epworth có phù hợp để tầm soát nguy cơ OSA trên bệnh nhân COPD ở Việt Nam ?”

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Đối tượng nghiên cứu

46 bệnh nhân COPD ngoài đợt cấp tại bệnh viện Bạch Mai đồng ý tham gia nghiên cứu.

### Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang có phân tích từ 12/2019 đến 09/2020.

### Phương pháp lấy mẫu thuận tiện

### Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu

- Bệnh nhân có chẩn đoán COPD theo tiêu chuẩn GOLD 2019.

- Bệnh nhân đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại ra khỏi nghiên cứu:

- Bệnh nhân không giao tiếp được do lý do sức khỏe (lú lẫn, không nói được), hoặc không hiểu tiếng Việt để trả lời câu hỏi nghiên cứu.

- Bệnh nhân có chẩn đoán hay không hợp tác đo đa ký hô hấp.

Phương pháp thu thập thông tin:

Chúng tôi dùng bảng câu hỏi nghiên cứu xây dựng sẵn thu thập các biến số sau:

### Thông tin cơ bản về bệnh nền COPD

Mức độ nặng triệu chứng COPD bằng thang điểm mMRC và CAT

- Tuổi và giới
- Số đợt cấp trong 12 tháng qua
- Phân nhóm A, B, C, D của bệnh nền COPD
- Phân loại mức độ nặng tắc nghẽn luồng khí dựa trên FEV1 sau test giãn phế quản

### Thang điểm STOP BANG Việt hoá [5]

Dánh giá nguy cơ mắc OSA dựa theo 8 câu hỏi có/không, mỗi câu trả lời có sẽ được tính 1 điểm.

### Xác định chẩn đoán OSA

- Bệnh nhân được chẩn đoán đo đa ký hô hấp tại phòng thí nghiệm giấc ngủ, đa ký hô hấp có năm kênh theo dõi: lưu lượng khí qua mũi, độ bão hòa oxy theo nhịp mạch, cử động ngực gắng sức, ngáy, và tư thế cơ thể.

- Chẩn đoán OSA được thành lập khi chỉ số ngưng giật thở (AHI: Apnea Hypopnea Index) ≥ 15 lần/giờ.

### Xử lý số liệu

Chúng tôi nhập liệu và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Chúng tôi trình bày biến số định tính dưới dạng n, (%), biến số định lượng dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn.

Bước tiếp theo là dùng phương pháp phân tích hồi qui đa biến để đánh giá tương quan đa biến giữa các biến tiên đoán trong thang điểm STOP BANG Việt hoá, thang điểm STOP BANG chung và thang

điểm Epworth với biên kết cục OSA. Từ đó, xác định từng dấu hiệu lâm sàng tương ứng và các thang điểm STOPBANG Việt hoá, Epworth liệu có ý nghĩa trong việc tiên đoán OSA ở bệnh nhân COPD. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi đồng thời thoả mãn 2 điều kiện  $p < 0,05$  và KTC 95% không chứa giá trị 1.

Vẽ đường cong ROC tiên đoán OSA trên dân số COPD lần lượt cho thang điểm STOPBANG Việt hoá và thang điểm Epworth, sau đó so sánh diện tích dưới đường cong AUC để quyết định thang điểm nào tiên đoán OSA trên COPD tốt hơn. Sau đó là xác định chỉ số Youden tại từng điểm cắt trên đường cong ROC để đề xuất điểm cắt tối ưu cho các thang điểm STOPBANG Việt hoá, Epworth, từ đó cung cấp các

giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ số khả dĩ tiên đoán dương và âm cho thang điểm này. Khác biệt được coi là có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

### **Đạo đức nghiên cứu**

Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giải thích cụ thể về mục đích nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Mọi thông tin về đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Tôn trọng, thông cảm và chia sẻ với đối tượng nghiên cứu.

### **III. KẾT QUẢ**

#### **Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu**

**Bảng 1. Đặc điểm dân số COPD (n=46)**

Đặc điểm	Trung bình ± độ lệch chuẩn
Tuổi (năm)	66,65 ± 9,19
Nam giới (N %)	41 ( 89,1%)
mMRC	2,11 ± 1,402
CAT	16,37 ± 6,319
Số đợt cấp nhập viện trong 12 tháng qua	1,76 ± 1,369
FEV <sub>1</sub> sau dẫn phế quản (% dự đoán)	1,06 ± 0,323
Phân loại mức độ nặng tắc nghẽn luồng khí	n (%)
➤ GOLD 1	0 (0%)
➤ GOLD 2	11 (23,9%)
➤ GOLD 3	25 (54,3%)
➤ GOLD 4	10 (21,7%)
Phân nhóm COPD	n (%)
➤ A	5 (10,9%)
➤ B	19 (41,3%)
➤ C	4(8,7%)
➤ D	18(39,1%)

BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23,42 \pm 3,87$
Vòng cõi (cm)	$40,04 \pm 3,047$
Thang điểm Epworth	$10,48 \pm 4,802$
STOP BANG	$5,09 \pm 1,71$
Chẩn đoán OSA	n (%)
➤ Có	17 (37%)
➤ Không	29 (63 %)
➤ Mức độ nặng (AHI $\geq 30$ )	7 (15,2%)

**Nhận xét:** Quần thể nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là nam (89,1%), tuổi cao (49 - 90), phần lớn đều lớn hơn 50 tuổi. 80,4% bệnh nhân có nhiều triệu chứng và xếp vào nhóm B và D.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) dao động nhiều từ 13.28 đến 35.56  $\text{kg}/\text{m}^2$ , có 17 người với BMI  $\geq 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  chiếm tỉ lệ 37% và chỉ có duy nhất 1 người có BMI  $> 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Có 60,9% (28/46) bệnh nhân có chu vi vòng cõi  $\geq 40$  cm. Khá nhiều bệnh nhân có triệu chứng buồn ngủ ban ngày được đánh giá

qua thang điểm Epworth, có 50% (23/46) bệnh nhân có điểm Epworth  $\geq 10$ .

Hầu như tất cả bệnh nhân đều có điểm STOP BANG Việt hoá  $\geq 2$  vì hai tiêu chí tuổi  $> 50$  và giới nam hiện diện trên hầu hết bệnh nhân. Ngược lại, tiêu chí người nhà quan sát thấy bệnh nhân ngưng thở hầu như không được ghi nhận.

Có đến 86.95% (40/46) bệnh nhân có tổng điểm STOP BANG  $\geq 3$  song chỉ có 37% (17/47) bệnh nhân có OSA.

#### Tương quan giữa từng biến số của thang điểm STOP BANG Việt hoá tiên đoán với OSA trên COPD

**Bảng 2. Mối tương quan đa biến giữa mỗi biến số tiên đoán và OSA (n=46)**

Biến tiên đoán	OR	Giá trị p	KTC 95%
Ngày	11,294	0,016	1,314 - 97,074
Mệt mỏi	12,273	0,002	2,345 - 64,233
Quan sát	5,4	0,011	1,393 - 20,929
Tăng huyết áp	3,033	0,125	0,797 - 11,544
BMI	4,49	0,019	1,24 - 16,261
Tuổi	1,607	1,00	1,28 - 2,018
Vòng cõi	5,0	0,03	1,18 - 21,19
Giới	0,391	0,637	0,04 - 3,817

#### Nhận xét:

- Các biến số tăng huyết áp, tuổi và giới đều không tương quan có ý nghĩa thống kê với biến số kết cục OSA.

- Các biến số ngáy, mệt mỏi, quan sát, vòng cổ, BMI đều có hệ số tương quan OR lớn, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đồng thời khoảng tin cậy 95% lại rất rộng và lệch về trị số cao, điều này cho biết các biến số này có ý nghĩa lâm sàng tiên đoán OSA trên dân số COPD.

#### Tương quan giữa biến số tổng hợp STOP BANG Việt hoá, Epworth với OSA trên COPD

**Bảng 3. Mối tương quan đa biến giữa biến số tổng hợp STOP BANG Việt hoá, Epworth và OSA (n=46)**

Bảng điểm	OR	Giá trị p	KTC 95%
STOP BANG Việt hoá	2,814	0,002	1,435 - 5.521
Epworth	1,728	0,001	1,24 - 2,047

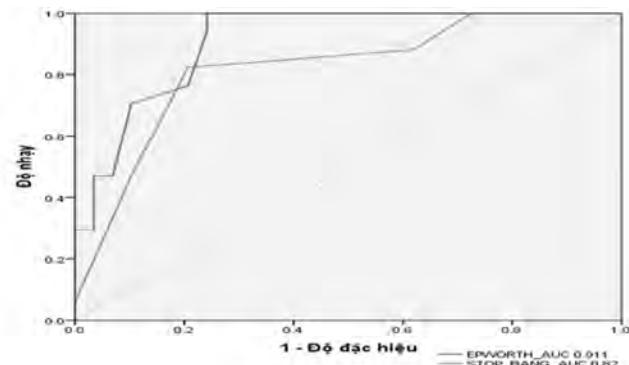
Mô hình hồi quy logistics với biến độc lập là điểm STOP BANG Việt hoá tổng cộng, biến phụ thuộc là kết cục OSA, cho thấy điểm số STOP BANG Việt hoá tương quan với OSA trên dân số COPD có ý nghĩa thống kê.

Mô hình hồi quy logistics với biến độc lập là điểm Epworth tổng cộng, biến phụ thuộc là kết cục OSA, cho thấy điểm số Epworth tương quan với OSA trên dân số COPD có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 4. Giá trị tiên đoán OSA trên dân số COPD của thang điểm STOP BANG Việt hoá (n=46)**

Điểm STOP BANG Việt hoá	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số Youden	LR +	LR -
$\geq 0$	100%	0%	0	1,00	
$\geq 1,5$	100%	3,4%	0,034	1,035	0
$\geq 2,5$	100%	20,7%	0,207	1,261	0
$\geq 3,5$	100%	27,6%	0,276	1,381	0
$\geq 4,5$	88,2%	37,9%	0,261	1,42	0,311
$\geq 5,5$	82,4%	79,3%	0,617	3,98	0,221

#### Giá trị tiên đoán OSA trên COPD của thang STOP BANG Việt hoá và Epworth



**Đồ thị 1. Đường cong ROC của thang điểm STOP BANG Việt hoá và Epworth trong việc tiên đoán OSA (n=46)**

#### Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong của thang STOP BANG Việt hoá trong tiên đoán OSA trên COPD đạt mức AUC = 0,82 (0,8 - 0,9), cho thấy thang STOP BANG Việt hoá tiên đoán OSA trên COPD là tốt.
- Diện tích dưới đường cong của thang Epworth trong tiên đoán OSA trên COPD đạt cao hơn so với STOP BANG (AUC = 0,911) thậm chí > 0,9, cho thấy thang Epworth tiên đoán COPD ở mức rất tốt

#### Điểm cắt tối ưu của thang STOP BANG Việt hoá và Epworth trong tiên đoán OSA trên COPD

$\geq 6,5$	47,1%	89,7%	0,368	4,57	0,589
$\geq 7,5$	5,9 %	100%	0,059		0,941
$\geq 9$	0%	100%	0		0

Bảng 5. Giá trị tiên đoán OSA trên dân số COPD của thang điểm Epworth (n=46)

Điểm Epworth	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số Youden	LR +	LR -
$\geq 0$	100%	3,4%	0	1	
$\geq 2$	100%	13,8%	0,034	1,035	0
$\geq 3,5$	100%	20,7%	0,138	1,16	0
$\geq 4,5$	100%	31%	0,207	1,261	0
$\geq 6$	100%	37,9%	0,31	1,449	0
$\geq 7,5$	100%	48,3%	0,379	1,610	0
$\geq 8,5$	100%	75,9%	0,483	1,934	0
$\geq 9,5$	100%	75,9%	0,759	4,149	0
$\geq 10,5$	94,1%	79,3%	0,7	3,904	0,077
$\geq 11,5$	76,5%	89,75%	0,558	3,695	0,296
$\geq 12,5$	70,6%	93,1%	0,603	6,854	0,327
$\geq 13,5$	47,1%	96,6%	0,402	6,826	0,568
$\geq 14,5$	47,1%	96,65%	0,437	13,852	0,547
$\geq 16$	29,45%	100%	0,26	8,647	0,730
$\geq 17,5$	29,4%	100%	0,294		0,706
$\geq 18,5$	17,6%	100%	0,176		0,824
$\geq 19,5$	11,8%	100%	0,118		0,882
$\geq 20,5$	5,9%	100%	0,059		0,941
$\geq 22$	0%	3,4%	0		1

#### Nhận xét:

- Chỉ số Youden đạt mức cao nhất tại điểm cắt STOP BANG Việt hoá = 5,5, gợi ý điểm cắt tối ưu của thang STOP BANG Việt hoá nên bằng 6 điểm.
- Chỉ số Youden đạt mức cao nhất tại điểm cắt Epworth = 9,5, gợi ý điểm cắt tối ưu của thang Epworth nên bằng 10 điểm.

#### IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, việc chẩn đoán và điều trị OSA ở thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng đang ngày càng được quan tâm [9] 000 people in Việt Nam suffer from obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Có nhiều thang điểm, công cụ đã và đang được sử dụng trong việc tầm soát hội chứng ngừng thở khi ngủ, nhưng độ chính xác của các công cụ này, đặc biệt là trên dân số COPD,

vẫn còn là điều bàn cãi [10]. Đặc biệt chưa có nhiều nghiên cứu ở Việt Nam về vấn đề này. Thang điểm STOP BANG Việt hoá được ra đời đã có nhiều sự thay đổi so với bản gốc để phù hợp với nhân trắc học người Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi góp phần trả lời câu hỏi thang điểm STOP BANG Việt hoá có giá trị như thế nào trong tầm soát OSA trên COPD ở Việt Nam, đồng thời thang điểm Epworth liệu có thực sự phù hợp để đánh giá sàng lọc OSA trên bệnh nhân COPD, những người thường kèm theo rối loạn về giấc ngủ [11].

Nghiên cứu chúng tôi chỉ ra rằng thang điểm STOP BANG Việt hoá có giá trị cao trong việc sàng lọc OSA trên bệnh nhân COPD với AUC của đường cong ROC đạt mức 0,82. Với điểm cắt  $\geq 3$ , độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu rất thấp (20,7%) tức là tỉ lệ chẩn đoán sai khá cao nếu chỉ lấy mốc  $\geq 3$  điểm như trước đây. Nhưng với điểm cắt STOP BANG  $\geq 5,5$  (lấy giá trị là 6) độ nhạy là 82,4% và độ đặc hiệu là 79,3%, chúng ta có thể sử dụng thang điểm STOP BANG Việt hoá với điểm cắt là 6 như một công cụ hữu hiệu trong việc sàng lọc OSA trên bệnh nhân COPD ở Việt Nam. Theo kết quả nghiên cứu của Soler và cs năm, các yếu tố như BMI, tuổi, giới, vòng cổ không giúp ích tiên đoán OSA [12] ở thang điểm STOP BANG Việt hoá các yếu tố như BMI đã giảm xuống chỉ còn  $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ , vòng cổ chỉ còn  $\geq 40\text{cm}$ . Và qua

nghiên cứu đã chứng minh sự thay đổi này khiến các yếu tố BMI, vòng cổ giúp ích rất nhiều trong việc chẩn đoán COPD, góp phần nâng cao giá trị chẩn đoán của thang điểm STOP BANG Việt hoá ở bệnh nhân COPD.

Còn đối với thang điểm Epworth, qua nghiên cứu của chúng tôi nó vẫn đóng vai trò giúp ích hữu hiệu trong việc tầm soát OSA trên bệnh nhân COPD, AUC của đường cong ROC đạt 0,91 mức gần như tuyệt đối. Với điểm cắt  $\geq 10$ , độ nhạy và độ đặc hiệu của thang điểm này lần lượt là 100% và 75,9%. Độ nhạy đạt 100%, có thể hiểu rằng khi bệnh nhân có OSA thì gần như chắc chắn có triệu chứng buồn ngủ nhiều vào ban ngày, tuy nhiên độ đặc hiệu chưa cao chứng tỏ rằng tỉ lệ bệnh nhân COPD có triệu chứng buồn ngủ nhiều vào ban ngày nhưng không có OSA là khá cao, phù hợp với những hiểu biết của chúng ta về vấn đề rối loạn giấc ngủ trên bệnh nhân COPD [13].

## V. KẾT LUẬN

Thang điểm STOP BANG Việt hoá và Epworth có giá trị cao trong tầm soát OSA trên COPD. Thang điểm STOP BANG Việt hoá với điểm cắt bằng 6 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 8,4% và 79,3% đồng thời thang điểm Epworth với điểm cắt bằng 10 có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 75,9%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Shawon M.S.R., Perret J.L., Senaratna C.V., et al. (2017). Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 32, 58–68.
- Sun W.-L., Wang J.-L., Jia G.-H., et al. (2019). Impact of obstructive sleep apnea on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*, 132 (11), 1272–1282.
- Chung F., Yegneswaran B., Liao P., et al. (2008). STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 108 (5), 812–821.

4. Chung F., Abdullah H.R., and Liao P. (2016). STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 149 (3), 631–638.
5. (2019). Multi-Center Study to Adapt Stop-Bang Questionnaire to Vietnamese Population. *Respirology*, 24 (S2), 64–65.
6. About the ESS – Epworth Sleepiness Scale. <<https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>>, accessed: 06/19/2019.
7. Guimarães C., Martins M.V., Vaz Rodrigues L., et al. (2012). Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome – An underestimated subjective scale. *Pulmonology*, 18 (6), 267–271.
8. Bansal A., Patial K., and Vijayan V. (2007). Evaluation of epworth sleepiness scale in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest j*, 132.
9. 800,000 Vietnamese suffer from obstructive sleep apnea syndrome. vietnamnews.vn, <<http://vietnamnews.vn/society/482151/800000-vietnamese-suffer-from-obstructive-sleep-apnea-syndrome.html>>, accessed: 10/09/2020.
10. Xiong M., Hu W., Dong M., et al. (2019). The Screening Value Of ESS, SACS, BQ, And SBQ On Obstructive Sleep Apnea In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 14, 2497–2505.
11. McNicholas W.T., Verbraecken J., and Marin J.M. (2013). Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev*, 22 (129), 365–375.
12. Soler X., Liao S.-Y., Marin J.M., et al. (2017). Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLOS ONE*, 12 (5), e0177289.
13. (2009). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep - Sleep Disorders. Sleep Foundation, <<https://www.sleepfoundation.org/copd-and-difficulty-breathing>>, accessed: 10/09/2020.

# ĐIỀU TRỊ GEFITINIB KẾT HỢP XẠ TRỊ TỔN THƯƠNG NÃO Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR

Phạm Văn Luận<sup>1</sup>, Nguyễn Đình Tiến<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Hải<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR dương tính bằng Gefitinib kết hợp với xạ trị tổn thương não. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu tiền cứu, theo dõi 144 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não được xét nghiệm đột biến gen EGFR, 33 bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính được điều trị Gefitinib kết hợp với xạ phẫu u não hoặc xạ toàn não. Đánh giá sau mỗi 3 tháng hoặc sớm hơn khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển(PFS), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tại não (ORR). Tiêu chuẩn phụ là tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR), thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng không mong muốn của Gefitinib. **Kết quả:** 21/33 bệnh nhân được điều trị xạ phẫu và 12/33 điều trị xạ toàn não. Thời gian theo dõi trung bình là 15,48 tháng, ORR tại não là 63,6% (9,1% đáp ứng hoàn toàn), DCR là 93,9%, trung vị PFS là 13 tháng, trung vị OS là 31 tháng. Bệnh nhân điều trị đích kết hợp xạ phẫu, trung vị PFS là 14 tháng, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân kết hợp xạ toàn não 10 tháng ( $p=0,037$ ). Tác dụng không mong muốn gặp ở 63,6% bệnh nhân, đa số là ban da với 51,5% tất cả đều là độ 1 và 2. **Kết luận:** điều trị đích bằng Gefitinib là lựa chọn có hiệu quả cao và an toàn ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não khi kết hợp điều trị đích và xạ trị u não. Đặc biệt có lợi ích về PFS khi kết hợp điều trị Gefitinib và xạ phẫu tổn thương di căn não.

**Từ khóa:** ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não, Gefitinib, xạ trị di căn não

## SUMMARY

### GEFITINIB COMBINE RADIATION THERAPY THE BRAIN LESIONS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS METASTASE BRAIN WITH EGFR MUTATION

**Objective:** The purpose to evaluate the result of treatment in non-small cell lung cancer patients metastase brain who have EGFR mutations positive by Gefitinib combine radiation therapy the brain

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Người liên hệ: Phạm Văn Luận, Email: drluan108@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2020. Ngày phản biện: 21/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 30/10/2020

lesions. **Methods:** prospective study and follow up 144 non-small cell lung cancer patients with brain metastasis who were tested EGFR mutations and 33 patients EGFR mutation positive were treated by Gefitinib combine surgery radiotherapy (SRT) or whole brain radiotherapy (WBRT). They were followed and evaluated every 3 months or when they have symptoms of progressive disease. The main criteria response were progressive free disease and the overall response rate on brain. The second criteria response were overall survival, disease control rate and the toxicity. **Results:** 21/33 patients were treated by SRT and 12/33 patients were treated by WBRT. The mean of tracking time was 15.48 months and at 3 months after treatment, the ORR on the brain was 63.6% (complete response 9.1%), the DCR was 93.9%. The median PFS was 13 months and the median OS was 31 months. In patients who were treated by Gefitinib combine SRT, the median PFS at 14 months that was longer than Gefitinib combine WBRT at 10 months, the difference was statistically significant with  $p=0.037$ . The adverse events met in 63.6% of patients, in which, 51.5% patients were rash and acne, but most of all were level 1 and 2. **Conclusion:** Gefitinib is an effective and safe option in non-small cell lung cancer patients with brain metastasis when combine targeted therapy and radiation therapy brain lesions. Especially, it has benefit about PFS in patients were treated by Gefitinib and SRT.

**Key word:** *non-small cell lung cancer metastase brain, Gefitinib, radiation therapy brain*

## I. ĐẶT VÂN ĐÈ

Khoảng 30 – 40% bệnh nhân UTPKTBN nhập viện khi đã ở giai đoạn di căn xa của bệnh, có tiên lượng rất xấu, thời gian sống thêm thường ngắn, thể trạng yếu do triệu chứng tại cơ quan hô hấp hoặc các cơ quan có ung thư di căn gây nên [1]. UTPKTBN có thể di căn tới bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, tuy nhiên có một số vị trí thường gặp nhất, đó là não, xương, gan, tuyến thượng thận 2 bên, phổi và màng phổi, trong đó, tỉ lệ di căn não khoảng 30 – 50% các trường hợp [2]. Ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não, nếu không được điều trị, thời gian sống thêm chỉ khoảng 1 – 2 tháng, nếu chỉ điều trị triệu chứng bằng cách sử dụng corticoid toàn thân kết hợp với xạ trị toàn não, thời gian kéo dài thêm được 3 – 6 tháng [3]. Điều trị hóa chất đối với bệnh nhân có di căn não bị hạn chế rất lớn bởi hóa chất không ngấm qua được

hàng rào máu não để phát huy tác dụng, ở trường hợp này, thời gian sống thêm của bệnh nhân cũng chỉ 4 – 12,6 tháng [3]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy có mối liên quan giữa tỉ lệ di căn não và sự xuất hiện đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN, nguy cơ di căn não tăng lên khi có đột biến gen này [4],[5]. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKI) bao gồm cả thế hệ 1, 2 và 3 có hiệu quả tốt ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR dương tính khi dùng đơn trị hoặc kết hợp với xạ trị ở di căn não [6-12]. Khi kết hợp với trị xạ, ảnh hưởng của tia xạ, nhất là với liều  $> 10\text{Gy}$  làm thay đổi cấu trúc tế bào ở hệ thống hàng rào máu não, do đó các loại thuốc có phân tử nhỏ hoặc có khả năng hòa tan trong nước có thể đi qua được dễ dàng hơn[ 7]. Ở Việt Nam, hiện nay chưa có báo cáo nào về kết quả điều trị TKIs ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não. **Mục tiêu** của nghiên

cứu này là đánh giá hiệu quả điều trị UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR dương tính bằng Gefitinib kết hợp xạ trị tổn thương di căn não.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

144 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não được xét nghiệm đột biến gen EGFR, 33 bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính được điều trị đích bước 1 bằng thuốc Gefitinib kết hợp với xạ phẫu hoặc xạ trị toàn não tại Khoa Nội Hô hấp – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1 năm 2015 đến hết tháng 1 năm 2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não tại thời điểm chẩn đoán hoặc tiến triển di căn não sau điều trị hóa chất.

- + Bệnh nhân trên 18 tuổi.

- + Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu.

- + Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Ung thư phổi không tế bào nhỏ không có di căn não

- + Bệnh nhân có di căn não nhưng không được xạ trị tổn thương não.

- + Bệnh nhân có bất cứ bằng chứng nào về dị ứng nặng với thuốc Gefitinib.

- + Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc, mẫu thuận tiện.

### 2.2. Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị:

- Thuốc điều trị: IRESSA 250mg của Aztra Zeneca, mỗi ngày uống 1 viên, uống nguyên viên hoặc đẻ viên thuốc tự tan trong cốc nước rồi uống hoặc bơm qua Sond dạ dày.

- Xạ phẫu u não với bệnh nhân có từ 1-3 tổn thương di căn, kích thước ổ di căn không quá 5cm, xạ trị toàn não với bệnh nhân di căn não trên 3 ổ hoặc ổ di căn kích thước > 5cm.

- Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực – bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

- Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

- Đánh giá về tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) phiên bản 4.03 – 2010.

- Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị.

- Thời gian phân tích kết quả: tháng 05 năm 2020.

### 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

- Tiêu chuẩn chính: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progressive Free Survival – PFS), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tại não (Overall Response Rate – ORR).

- Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỉ lệ kiểm soát bệnh toàn thân (Control Disease Rate) và tác dụng không mong muốn.

3. Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm SPSS  
22.0. Thời gian sống thêm tính toán dựa vào

phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm	Bệnh nhân di căn não		Bệnh nhân điều trị đích	
	Số lượng (n=144)	Tỉ lệ (%)	Số lượng (n=33)	Tỉ lệ (%)
<b>Tuổi trung bình</b>	$62,3 \pm 9,3$ (32 - 86)		$60,6 \pm 12,5$ (32 - 86)	
$\geq 60$	100	69,4	20	60,6
<60	44	30,6	13	39,4
<b>Giới</b>				
Nam	114	79,2	21	63,6
Nữ	30	20,8	12	36,4
<b>Hút thuốc</b>				
Có	93	64,6	21	63,6
Không	51	35,4	12	36,4

Tuổi trung bình của bệnh nhân có di căn não là 62,3 tuổi, của nhóm điều trị là 60,6 tuổi, cao nhất 86 tuổi, thấp nhất 32 tuổi. Đa số bệnh nhân ở độ tuổi từ 60 trở lên với tỉ lệ lần lượt là 69,4% và 60,6% ở nhóm di căn và nhóm được điều trị. Bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với tỉ lệ là 79,2% và 63,6% theo thứ tự 2 nhóm trên, tương ứng với tỉ lệ hút thuốc chiếm đa số.

Bảng 2. Tỉ lệ đột biến gen EGFR và vị trí đột biến gen EGFR trong nhóm điều trị

Các đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>Tỉ lệ đột biến gen</b>		
Có đột biến	59	41
Không đột biến	85	59
Tổng	144	100
<b>Vị trí đột biến gen trong nhóm điều trị</b>		
Exon 19	25	75,8
Exon 21(L858R)	8	24,2

Tỉ lệ có đột biến gen EGFR trong nhóm bệnh nhân UTPKTBN di căn não là 41%. Có 25 bệnh nhân trong nhóm điều trị có đột biến gen EGFR ở vị trí exon 19 chiếm 75,8%, đột biến điểm L858R ở exon 21 có 8 trường hợp chiếm 24,2%.

**Bảng 3. Đặc điểm tổn thương di căn não và biện pháp xạ trị**

<b>Đặc điểm</b>		<b>Số lượng (n=33)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Số lượng ổ di căn	1	14	42,4
	2 - 3	7	21,2
	Trên 3	12	36,4
Biện pháp xạ trị	Xạ phẫu	21	63,6
	Xạ toàn não	12	36,4

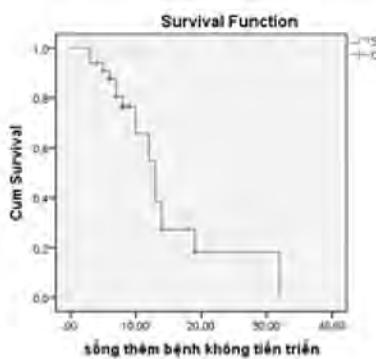
Có 14 bệnh nhân di căn não 1 ổ chiếm tỉ lệ 42,4%, tiếp theo là 36,4% bệnh nhân có trên 3 ổ di căn não, số còn lại là các bệnh nhân di căn não 2 - 3 ổ với 21,2%. Các bệnh nhân được xạ phẫu tổn thương di căn não chiếm đa số với 63,6%, số còn lại là bệnh nhân được xạ toàn não.

## 2. Kết quả điều trị đích bằng thuốc Gefitinib

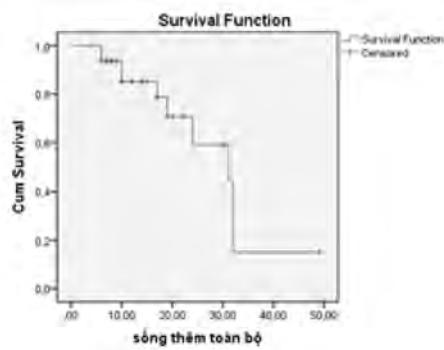
**Bảng 4. Thời gian theo dõi và tỉ lệ đáp ứng sau 3 tháng**

Thời gian theo dõi trung bình	<b><math>15,48 \pm 10,12</math> (4 - 49 tháng)</b>			
Mức độ đáp ứng	<b>Tại não</b>		<b>Toàn thân</b>	
	<b>Số lượng (n=33)</b>	<b>Tỉ lệ %</b>	<b>Số lượng (n=33)</b>	<b>Tỉ lệ %</b>
Đáp ứng hoàn toàn	3	9,1	2	6,1
Đáp ứng một phần	18	54,5	21	63,6
Bệnh ổn định	10	30,3	8	24,2
Bệnh tiến triển	2	6,1	2	6,1
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ		63,6		69,7
Tỉ lệ kiểm soát bệnh		93,9		93,9

Thời gian theo dõi trung bình là 15,48 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất 49 tháng. Tại thời điểm 3 tháng, với tổn thương não tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 9,1%, đáp ứng 1 phần 54,5%, bệnh ổn định 30,3%, bệnh tiến triển 6,1%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 63,6%. Với toàn thân các tỉ lệ này lần lượt là 6,1%, 63,6%, 24,2%, 6,1%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 69,7%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 93,9%.



**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**  
Trung vị PFS là  $13 \pm 1,2$  tháng (CI 95%: 10,6 – 15,3)

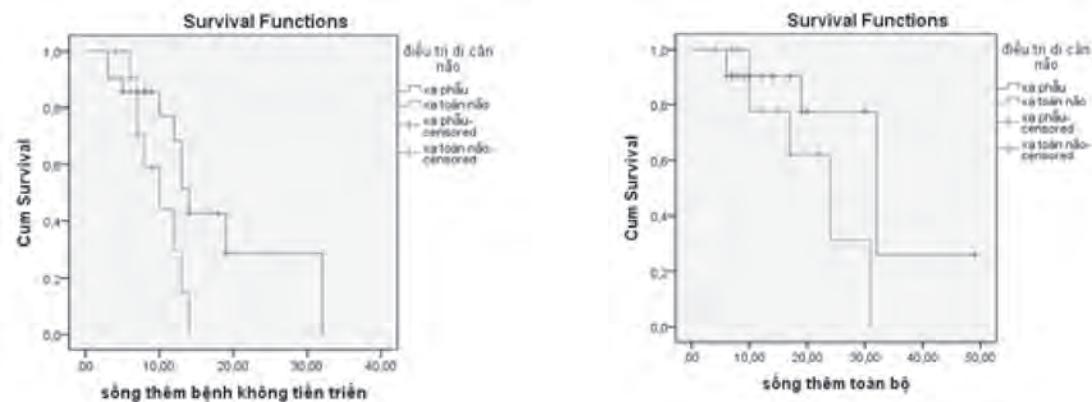


**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**  
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ:  $31 \pm 7,8$  tháng (CI 95%: 15,5 – 46,4)

Bảng 5. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm khác nhau

Thời gian		12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	60 tháng
Tỉ lệ sống thêm	Số lượng	19	8	1	1	0
	Tỉ lệ%	57,6	24,2	3	3	0

Tỉ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 12 tháng là 57,6%, thời điểm 24 tháng 24,2%, thời điểm 36 và 48 tháng có 1 bệnh nhân chiếm 3%.

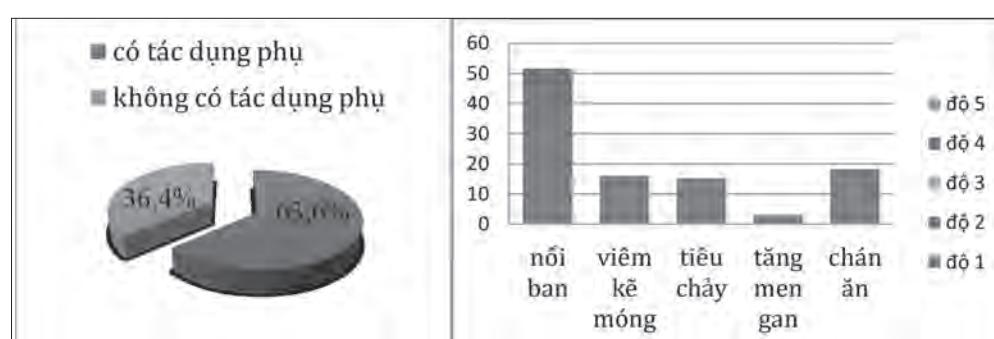


Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm và phương pháp xạ trị di căn não

Trung vị PFS ở nhóm xạ phẫu là  $14 \pm 1,09$  tháng (CI 95%: 11,8 – 16,1). Trung vị PFS ở nhóm xạ toàn não là  $10 \pm 2,3$  tháng (CI 95%: 5,3 – 14,6).  $p = 0,037$

Trung vị PFS ở nhóm xạ phẫu là 14 tháng, trung vị PFS ở nhóm xạ toàn não là 10 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,037$ ). Trung vị OS ở nhóm xạ phẫu là 32 tháng, trung vị OS ở nhóm xạ toàn não là 24 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,093$ ).

Trung vị OS ở nhóm xạ phẫu là  $32 \pm 5,4$  tháng (CI 95%: 21,3 – 42,6). Trung vị OS ở nhóm xạ toàn não là  $24 \pm 5,3$  tháng (CI 95%: 13,5 – 34,4).  $p = 0,093$



Biểu đồ 7, 8. Tác dụng không mong muốn

Tỉ lệ tác dụng không mong muốn gấp ở 63,6% số bệnh nhân, trong đó nhiều nhất là nỗi ban chiếm 51,5%, tất cả đều là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là chán ăn, viêm kẽ móng, tiêu chảy, tăng men gan. Các tác dụng không mong muốn này đều tự hết hoặc sau khi được điều trị nội khoa. Không trường hợp nào phải dùng thuốc điều trị đích vì tác dụng không mong muốn. Không gặp trường hợp nào ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

#### IV. BÀN LUẬN

Não là một trong các vị trí di căn thường gặp ở bệnh nhân UTPKTBN, tiên lượng kém, điều trị gấp khó khăn bệnh nhân thường có toàn trạng kém do triệu chứng nặng nề, khả năng ngầm của các thuốc qua hàng rào máu não kém [2]. Trong nghiên cứu này chúng tôi phân tích 144 bệnh nhân UTPKTBN có di căn não với độ tuổi trung bình là 62,3 tuổi, của nhóm điều trị tuổi trung bình là 60,6 tuổi, cao nhất 86 tuổi, thấp nhất 32 tuổi. Đa số bệnh nhân ở độ tuổi từ 60 trở lên với tỉ lệ lần lượt là 69,4% và 60,6% ở nhóm di căn và nhóm được điều trị. Bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với tỉ lệ là 79,2% và 63,6% theo thứ tự 2 nhóm trên, tương ứng với tỉ lệ hút thuốc chiếm đa số trên 60%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nam đều cao hơn nữ ở cả nhóm bệnh nhân UTPKTBN có di căn não và nhóm bệnh nhân được điều trị đích với tỉ lệ lần lượt là 79,2 và 63,6%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu hiện nay khi chỉ ra rằng tuổi cao, nam giới và người có tiền sử hút thuốc làm tăng nguy cơ ung thư phổi [12],[13].

Về tỉ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN có di căn não cũng như mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với tình trạng di căn não đã có nhiều nghiên cứu đề cập đến và cho kết quả khác nhau. Trong nghiên cứu của mình, Tamura và cs không thấy có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với khả năng di căn não ở bệnh nhân UTPKTBN [1]. Ngược lại, Mitra và cs báo cáo rằng đột biến gen EGFR làm tăng nguy cơ di căn não ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN của tác giả [4]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính của chúng tôi là 41%. Trong số 33 bệnh nhân có đột biến gen EGFR được điều trị TKI kết hợp với xạ trị tổn thương di căn não, 25 bệnh nhân có đột biến gen EGFR xóa đoạn ở exon 19 chiếm 75,8% và 8 bệnh nhân còn lại có đột biến điểm L858R ở exon 21. Kết quả

này phù hợp với các nghiên cứu khác khi đều thấy rằng, tỉ lệ đột biến xóa đoạn ở exon 19 cao hơn đột biến điểm L858R ở exon 21 [5],[12]. Về tổn thương di căn não, trong nghiên cứu này chúng tôi có 14 bệnh nhân di căn não 1 ổ chiếm tỉ lệ 42,4%, tiếp theo là 36,4% bệnh nhân có trên 3 ổ di căn não, số còn lại là di căn não 2-3 ổ với 21,2%. Các bệnh nhân được xạ phẫu tổn thương di căn não chiếm đa số với 63,6%, bệnh nhân được xạ toàn não là 36,4%.

Vấn đề điều trị đích bằng các thuốc TKIs ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR dương tính đã được đề cập đến ở nhiều nghiên cứu. Kết quả cho thấy, các TKIs đều có hiệu quả trên đối tượng bệnh nhân này, trong đó TKI thế hệ 3 Osimertinib là thuốc có hiệu quả tốt nhất [6],[10],[11],[14]. Với điều kiện của Việt Nam hiện nay, trong khi đa số các bệnh nhân ung thư phổi chưa thể chi trả để điều trị Osimertinib thì các TKIs thế hệ 1, 2 vẫn là các thuốc được ưu tiên sử dụng cho nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính nói chung và bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính di căn não nói riêng. Với trung vị thời gian theo dõi là 15,48 tháng, tại thời điểm 3 tháng, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 3 trường hợp đáp ứng hoàn toàn tại não chiếm 9,1%, tỉ lệ đáp ứng 1 phần và bệnh ổn định tại não lần lượt là 54,5% và 30,3%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tại não là 63,6%. Trong khi đó, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của toàn thân là 69,7% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 93,9%. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu hồi cứu của Zhang và cộng sự ở 43 bệnh nhân UTPKTBN của Trung Quốc di căn não có đột biến gen EGFR dương tính, điều trị bằng Gefitinib hoặc Erlotinib, kết quả tỉ lệ đáp ứng toàn bộ nội sọ là 57%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 91%[15]. Nghiên cứu của Ceresoli năm 2004 báo cáo 41 bệnh nhân UTPKTBN di căn não được điều trị bằng Gefitinib trong đó có 18 bệnh nhân được xạ toàn não trước đó cho tỉ lệ đáp ứng 1 phần

chỉ 10% [8]. Một nghiên cứu pha II của Iuchi năm 2013 ở 41 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của Nhật Bản có di căn não với 20 bệnh nhân được xạ phẫu hoặc xạ toàn não cho thấy, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tại não lên tới 87% với 13% đáp ứng hoàn toàn [8]. Về thời gian sống thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị PFS đạt được là 13 tháng, trung vị OS là 31 tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 12 tháng là 57,6%, 24 tháng 24,2%, 36 và 48 tháng có 1 bệnh nhân chiếm 3%. Kết quả về trung vị PFS của chúng tôi tương tự kết quả phân tích trên nhóm bệnh nhân châu Á trong nghiên cứu FLAURA. Trong nghiên cứu này, ở nhóm bệnh nhân di căn não được điều trị bằng Erlotinib hoặc Gefitinib, trung vị PFS là 13,8 tháng[16]. Tuy nhiên kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của Iuchi và cộng sự với trung vị PFS là 14,5 tháng [8]. Một số nghiên cứu khác cho kết quả trung vị PFS ngắn hơn, thường là dưới 10 tháng [9], [14]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng việc kết hợp xạ trị tổn thương não với điều trị Gefitinib làm tăng tỉ lệ đáp ứng tại não, thời gian tiến triển nội sọ cũng như trung vị OS so với điều trị bằng Gefitinib đơn thuần [7]. Cơ sở khoa học của việc kết hợp liệu pháp điều trị đích và xạ trị đối với tổn thương di căn ở não đó là: thứ nhất việc kích hoạt bởi tia xạ đối với con đường EGFR không có phôi tử dẫn đến tăng tốc sự tái sinh thông qua con đường RAS/MAP kinase. Thứ 2 là tăng khả năng sống sót của tế bào thông qua con đường PI3K/AKT cũng như việc tổng hợp phôi tử EGFR, từ đó kích hoạt con đường PI3K/AKT trong một vòng lặp lại tự động. Ngoài ra còn liên quan đến tác dụng của tia xạ đối với việc chỉnh sửa lại DNA đứt gãy làm tăng cường hoạt động chống ung thư, cũng như tia xạ làm viêm và tăng sinh vi môi trường mạch máu tại khối u giúp thuốc đến tốt hơn [7]. Trong nghiên cứu này chúng tôi so sánh hiệu quả về thời gian sống thêm giữa nhóm Gefitinib kết hợp với xạ phẫu và Gefitinib kết hợp với xạ toàn

não thì thấy, trung vị PFS của nhóm kết hợp với xạ phẫu là 14 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm kết hợp xạ toàn não (10 tháng) với  $p= 0,037$ . Trung vị OS ở nhóm kết hợp xạ phẫu cũng cao hơn so với nhóm kết hợp xạ toàn não là 32 tháng so với 24 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,093$ . Kết quả này có thể được giải thích do với số lượng ô di căn ít, xạ phẫu có hiệu quả tốt trong giải quyết triệt để tổn thương này, từ đó giảm triệu chứng, kết hợp với hiệu quả của Gefitinib tại não và toàn thân mang lại hiệu quả chung tốt hơn so với xạ toàn não. Do đó, nếu bệnh nhân có số lượng ô di căn não ít, kích thước ô di căn không quá lớn, xạ phẫu là một lựa chọn có hiệu quả tốt hơn so với xạ toàn não. Chúng tôi chưa thấy kết quả so sánh tương tự được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây.

Một vấn đề đáng quan tâm khác khi kết hợp điều trị đích và xạ trị tổn thương di căn não đó là liệu việc kết hợp này có làm tăng tỉ lệ các tác dụng không mong muốn hay không. Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng, dù kết hợp thêm xạ trị cũng không làm tăng tỉ lệ các tác dụng không mong muốn đặc biệt là nôn hay chán ăn. Các tác dụng phụ này có thể xuất hiện do phù nề tăng lên trong quá trình xạ trị. Tỉ lệ tác dụng không mong muốn chúng tôi gặp ở 63,6% số bệnh nhân, trong đó nhiều nhất là nỗi ban chiếm 51,5%, tất cả đều là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là chán ăn, viêm kẽ móng, tiêu chảy, tăng men gan. Các tác dụng không mong muốn này đều tự hết hoặc sau khi được điều trị nội khoa, vấn đề chóng phù não đã được kiểm soát tốt trong quá trình điều trị. Chúng tôi không có trường hợp nào phải dừng thuốc điều trị đích vì tác dụng không mong muốn và cũng không gặp trường hợp nào có ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Kết quả này tương tự tỉ lệ các tác dụng không mong muốn thường gặp khi dùng Gefitinib đơn trị [17], [18].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 144 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não và 33 bệnh nhân di căn não có đột biến gen EGFR dương tính được điều trị Gefitinib kết hợp với xạ trị tủy thương di căn não, chúng tôi thấy:

- Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tại não là 63,6%, tỉ lệ kiểm soát bệnh toàn thân là 93,9%.
- Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 13 tháng, trong đó, ở nhóm điều trị

Gefitinib kết hợp với xạ phẫu trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 14 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Gefitinib kết hợp xạ toàn não là 10 tháng.

- Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 31 tháng.

- Điều trị Gefitinib kết hợp với xạ trị tủy thương di căn não không làm tăng tỉ lệ các tác dụng không mong muốn so với điều trị Gefitinib đơn trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tomohiro Tamura, Koichi Kurishima, Kensuke Nakazawa et al (2015), Specific organ metastasis and survival in metastatic non-small cell lung cancer, Molecular and clinical oncology, volume 3, pp217 – 221.
2. Wenting Ni, Wenxing Chen, Yin Lu (2018), Emerging finding into molecular mechanism of brain metastasis, Cancer Medicine, volume 7, pp 3820 – 3833.
3. Mao-hua Zheng, Hong-tao Sun, Ji-guang Xu et al (2016), Combining Whole-Brain Radiotherapy with Gefitinib/Erlotinib for Brain metastasis from non-small cell lung cancer: A meta-analysis, BioMed Research International Volume 2016, Article ID 5807346.
4. Devarati Mitra, Yu-Hui Chen, Richard Li et al (2019), EGFR mutant locally advanced non-small cell lung cancer is at increased risk of brain metastasis, Clinical and Translational Radiation Oncology, volume 18, pp 32 – 38.
5. Dong-Yeop Shin, Im Il Na, Cheol Hyeon Kim et al (2014), EGFR mutation and brain metastasis in Pulmonary Adenocarcinomas, J Thorac Oncol. 9: 195 – 199.
6. L.Paz-Ares, E.-H.Tan, K.O'Byrne et al (2017), Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-LUNG 7 trial, Annals of Oncology 28: 270-277.
7. Jonathan Khalifa, Arya Amini, Sanjay Popat et al (2016), Brain metastasis from NSCLC: Radiation therapy in the Era of Targeted therapy, Journal of Thoracic Oncology Vol.11 No.10: 1627 – 1643.
8. William J.Kelly, Neil J.Shah and Deepa S.Subramaniam (2018), Management of Brain Metastasis in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant non-small cell lung cancer, Frontiers in oncology, Volume 8, Article 208.
9. Melin J.Khandekar, Zofia Piotrowska, Henning Willers et al (2018), Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor and Radiation in the management of Brain metastasis from EGFR mutant Lung cancers, the Oncologist, 23:1054 – 1062.

10. J.C.Soria, Y.Ohe, T. Reungwetwattana et al (2018), Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced non-small cell lung cancer, *The New England Journal of Medicine*, Volume 378, No.2:113 - 125.
11. Sally C M Lau, Ullas Batra, Tony S k Mok et al (2019), Dacomitinib in the management of advanced non-small cell lung cancer, *Drugs*, 79 (8): 823-831.
12. Yue-Lun Zhang, Jin-Qiu Yuan, Kai-Fen Wang et al (2016), The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarrrget*, volume 7, No.48:78985 – 78993.
13. NCCN Guideline Insights, Non - Small Cell Lung Cancer, version 3.2020, feature updates to the NCCN Guidelines.
14. Naoto Aiko, Tsuneo Shimakawa, Kazuhito Miyazaki et al (2018), Comparison of the efficacies of the first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations, *BMC cancer* 18:1012.
15. Zhang Q, Zhang X, Yan H et al (2016), Effects of Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors alone on EGFR-mutant non-small cell lung cancer with brain metastasis, *Thorac Cancer*, 7(6): 648-654.
16. Byoung Chul Cho, Busayamas Chewaskulyong, Ki Hyeong Lee et al (2018), Osimertinib versus Standard of care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset, *Journal of Thoracic Oncology*, Vol.14 No.1: 99 - 106.
17. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al (2009), Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma, *N Eng J Med.*, 361(10): 947-958.
18. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al (2010), Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR, *N Engl J Med*;362:2380 - 2388.

# HIỆU QUẢ, AN TOÀN CỦA BUDESONIDE/FORMOTEROL (160/4,5 µg) TURBUHALER KHI CẦN TRÊN BỆNH NHÂN HEN NHẸ ( $\geq 12$ TUỔI) Ở VIỆT NAM: KẾT QUẢ TỪ NGHIÊN CỨU SYGMA 1 & 2

Nguyễn Viết Nhung<sup>1</sup>, Nguyễn Đình Duy<sup>2</sup>, Võ Đức Chiến<sup>3</sup>, Lê Thị Thu Hương<sup>4</sup>, Vũ Văn Thành<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu SYGMA 1 và 2 là nghiên cứu pha 3 mù đồi, ngẫu nhiên, nhóm song song, đa quốc gia trong 52 tuần (NCT02149199; NCT02224157) nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của Budesonide/formoterol (160/4,5 µg) Turbuhaler khi cần trên các bệnh nhân hen nhẹ ( $\geq 12$  tuổi). **Đối tượng nghiên cứu:** bao gồm bệnh nhân hen không kiểm soát với SABA hoặc được kiểm soát với điều trị hen bậc 2 (liều thấp ICS hoặc LTRA). **Kết quả:** tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu SYGMA 1 và 2 lần lượt là 216 và 288 với độ tuổi trung bình là 39,3 và 38,2 (năm). Dữ liệu ban đầu trên dân số Việt Nam cho thấy tỉ lệ bệnh nhân đã từng hoặc đang hút thuốc trong SYGMA 1 là 12,5% và SYGMA 2 là 17%. Tỉ lệ bệnh nhân không kiểm soát với SABA ở nghiên cứu SYGMA 1 là 16,7% và SYGMA 2 là 30,3%. Tỉ lệ cơn kịch phát nặng trong năm vừa qua là 5,1% và 20,8% ở nghiên cứu SYGMA 1 và 2. Kết quả trên bệnh nhân Việt Nam sau 52 tuần điều trị cho thấy tỉ lệ đợt kịch phát nặng/bệnh nhân/năm ở nghiên cứu SYGMA 1 đối với nhóm budesonide/formoterol khi cần, nhóm liều thấp budesonide duy trì + terbutaline khi cần và nhóm terbutaline khi cần lần lượt là 0,00; 0,03 và 0,02. Trong nghiên cứu SYGMA 2, tỉ lệ cơn kịch phát nặng ở cả nhóm budesonide/formoterol khi cần và nhóm liều thấp budesonide duy trì + terbutaline khi cần đều là 0,04 đợt kịch phát/bệnh nhân/năm. **Kết luận:** nhìn chung, tính hiệu quả và dữ liệu an toàn của budesonide/formoterol khi cần trên bệnh nhân hen nhẹ Việt Nam khá tương đồng với dân số toàn cầu trong nghiên cứu SYGMA 1&2.

## SUMMARY

### EFFICACY AND SAFETY OF BUDESONIDE/FORMOTEROL (160/4.5 µg) TURBUHALER AS-NEEDED IN MILD ASTHMATICS ( $\geq 12$ YEARS OLD) IN VIETNAM: RESULTS FROM SYGMA 1&2 STUDIES

**Objective:** SYGMA 1&2 are 52-week, double-blind, randomized, parallel-group, multi-national, phase 3 trials (NCT02149199; NCT02224157) to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (160/4,5 mcg) Turbuhaler as-needed in mild asthmatics ( $\geq 12$  years-old). **Subjects:** including uncontrolled

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung Ương, <sup>2</sup>Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, TP. Hồ Chí Minh, <sup>4</sup>Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, TP. Hồ Chí Minh

Người liên hệ: Vũ Văn Thành, Email: vuvanthanh73@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/8/2020. Ngày phản biện: 25/9/2020. Ngày chấp nhận đăng: 30/10/2020

with SABA patients and controlled with ICS or LTRA patients. **Results:** In Viet Nam, 216 patients were recruited in SYGMA 1 and 288 patients in SYGMA 2 with average age of 39,3 (years) and of 38,2 (years) respectively. Demographic baseline of Vietnamese patients showed 12,5% of patients were ex-smokers or current smokers in SYGMA 1 and 17% in SYGMA 2. There were 16,7% of patients uncontrolled with SABA in SYGMA 1 and 30,3% in SYGMA 2. Analysis on Vietnam sub-group resulted that the annual rate of severe exacerbations was 0,00 with budesonide-formoterol, 0,03 with budesonide maintenance therapy, and 0,02 with terbutaline in SYGMA 1. In SYGMA 2, the annualized rate of severe exacerbations was 0,04 (per patient-year) for both budesonide-formoterol as needed group and budesonide maintenance group. **Conclusion:** efficacy and safety of budesonide/formoterol as needed in Vietnamese subgroup were similar with total population of mild asthmatic patients in both SYGMA 1 & 2 studies.

## I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Ở nhiều bệnh nhân hen nhẹ, mặc dù triệu chứng ít nhưng vẫn xảy ra cơn kịch phát. Sử dụng thuốc duy trì hàng ngày làm cho việc tuân thủ điều trị duy trì trở nên khó khăn. Thói quen và sự ưa thích chỉ dùng thuốc khi có triệu chứng dẫn đến sử dụng quá mức thuốc cắt cơn  $\beta_2$ -agonist (SABA) tác dụng ngắn và không kiểm soát được nền viêm cơ bản, làm tăng nguy cơ cơn kịch phát hen. Tiếp cận điều trị sử dụng budesonide/formoterol “khi cần” khi có triệu chứng trên bệnh nhân hen nhẹ vừa giảm triệu chứng, vừa kiểm soát được nền viêm, đã được kết luận an toàn, hiệu quả về mức độ kiểm soát hen, tỷ lệ cơn kịch phát so với sử dụng terbutaline khi cần hoặc budesonide duy trì trên bệnh nhân hen mức độ nhẹ trong nghiên cứu SIGMA 1&2. Từ dữ liệu hai nghiên cứu trên chúng tôi phân tích về hiệu quả, an toàn trên dân số Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Budesonide/Formoterol Turbuhaler được dùng khi cần trong chương trình nghiên cứu hen nhẹ (SYGMA) bao gồm hai thử nghiệm 52 tuần, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhóm song song, pha 3 của bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên với chẩn đoán lâm sàng hen trong ít nhất 6 tháng (theo tiêu chuẩn GINA 2012), những bệnh nhân này đều

điều kiện điều trị bằng corticosteroids hít thường xuyên (ICS). Đối tượng bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu SYGMA 1,2 là những bệnh nhân hen không kiểm soát không kiểm soát với SABA khi cần hoặc được kiểm soát với điều trị liều thấp ICS hoặc LTRA (điều trị bước 2 theo GINA).

SYGMA 1 tuyển 3750 bệnh nhân sẽ được phân ngẫu nhiên vào 3 nhóm điều trị: dùng giả dược hai lần mỗi ngày (bid) cộng với budesonide/formoterol 160/4,5  $\mu$ g khi cần; giả dược bid cộng với terbutaline 0,4 mg khi cần; và budesonide 200  $\mu$ g bid cộng với terbutaline 0,4 mg khi cần. Mục tiêu chính là chứng minh tính ưu việt của budesonide/formoterol dùng khi cần so với terbutaline dùng khi cần để kiểm soát hen, được đo bằng số tuần kiểm soát hen tốt. Theo đó, số tuần kiểm soát hen được đánh giá dựa trên điểm triệu chứng, số lần thức giấc ban đêm, số lần sử dụng thuốc cắt cơn, chỉ số lưu lượng đỉnh thở ra buổi sáng và số đợt cần phải dùng thêm glucocorticoid đường toàn thân hoặc đường hít. Mục tiêu phụ của nghiên cứu SYGMA 1 là thiết lập tính không thua kém của budesonide/formoterol dùng khi cần so với việc dùng budesonide duy trì cộng với terbutaline dùng khi cần trên một số kết cục liên quan đến cơn kịch phát, triệu chứng và chức năng hô hấp.

SYGMA 2 tuyển 4114 bệnh nhân sẽ được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị: dùng giả

dược bid cộng với budesonide/formoterol 160/4,5 µg dùng khi cần; hoặc budesonide 200 µg bid cộng với terbutaline 0,4 mg dùng khi cần. Mục tiêu chính là chứng minh tính không thua kém của budesonide/formoterol dùng khi cần so với budesonide bid cộng với terbutaline dùng khi cần, được đo bằng tỷ lệ con kịch phát nặng hàng năm. Theo đó, con kịch phát nặng được định nghĩa là tình trạng hen trở nên xấu hơn và cần các biện pháp can thiệp như, glucocorticoids toàn thân ≥3 ngày (hoặc glucocorticoid tiêm tĩnh mạch), hoặc phải nhập viện hoặc đến phòng cấp cứu (hoặc những lần thăm khám không hẹn trước) do tình trạng hen cần kiểm soát bởi glucocorticoids toàn thân. Mục tiêu phụ của nghiên cứu SYGMA 2 là đánh giá hiệu quả của budesonide/formoterol khi cần so với budesonide bid cộng với terbutaline khi cần trên các biến số như thời gian đến con kịch phát nặng đầu tiên, chức năng hô hấp, triệu chứng và chất lượng cuộc sống).

Trong cả hai nghiên cứu, việc sử dụng tất cả các ống hít nghiên cứu đã được làm mù sõi được ghi lại bằng điện tử sử dụng thiết bị theo dõi Turbuhaler.

Tại Việt Nam, nghiên cứu này được thực hiện tại các trung tâm nghiên cứu:

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu SYGMA 1**

SYGMA 1	BUD/FOR khi cần		BUD b.i.d.		SABA (Terbutaline 0,4 mg) khi cần		Tổng cộng dân số nghiên cứu	
	Toàn bộ (N=1279)	Phân nhóm Việt Nam (N=73)	Toàn bộ (N=1290)	Phân nhóm Việt Nam (N=72)	Toàn bộ (N=1280)	Phân nhóm Việt Nam (N=71)	Toàn bộ (N=3489)	Phân nhóm Việt Nam (N=216)
Tuổi (Trung bình, Độ lệch chuẩn)	39,8 (16,9)	41,5 (14,9)	39 (16,7)	35 (14,2)	40 (16)	41,3 (15,1)	39,6 (16,6)	39,3 (15)

*SYGMA 1:* Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai, Đại học Y Hà Nội, Nhân dân Gia Định, Nhi Đồng 1, Nguyễn Tri Phương, Phạm Ngọc Thạch, Phổi Đồng Nai

*SYGMA 2:* Bệnh viện Bạch Mai, Chợ Rẫy, Đa khoa Trung ương Huế, Đa khoa Trung ương Cần Thơ, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, Phạm Ngọc Thạch, Phổi Trung ương, Trung tâm điều trị bệnh hô hấp Phổi Việt.

### III. KẾT QUẢ

Tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu SYGMA 1 và 2 lần lượt là 216 và 288 với độ tuổi trung bình là 39,3 và 38,2 (năm). Dữ liệu ban đầu trên dân số Việt Nam cho thấy tỉ lệ bệnh nhân đã từng hoặc đang hút thuốc trong SYGMA 1 là 12,5% (trung bình 3,7 gói thuốc-năm) và SYGMA 2 là 17% (trung bình 3,5 gói thuốc-năm). Tỉ lệ bệnh nhân không kiểm soát với SABA ở nghiên cứu SYGMA 1 là 16,7% và SYGMA 2 là 30,3%. Tỉ lệ con kịch phát nặng trong năm vừa qua là 5,1% và 20,8% ở nghiên cứu SYGMA 1 và 2. Về thuốc điều trị, trong SYGMA 1 và 2, tỉ lệ bệnh nhân dùng ICS lần lượt là 39,8% và 49,3% còn đối với LTRA thì là 44,4% và 20,8% (xem bảng 1 và bảng 2).

Nữ (n, %)	777 (60,8)	41 (56,2)	797 (62,2)	46 (63,9)	771 (60,4)	41 (57,7)	2,345 (61,1)	128 (59,3)
<b>Tình trạng hút thuốc</b>								
Không hút thuốc (n,%)	1104 (86,5)	61 (83,6)	1132 (88,3)	67 (93,1)	1101 (86,2)	61 (85,9)	3337 (87,0)	189 (87,5)
Đang hút thuốc (n,%)	34 (2,7)	1 (1,4)	30 (2,3)	1 (1,4)	40 (3,1)	1 (1,4)	104 (2,7)	3 (1,4)
Đã từng hút thuốc (n,%)	139 (10,9)	11 (15,1)	120 (9,4)	4 (5,6)	136 (10,6)	9 (12,7)	395 (10,3)	24 (11,1)
<b>Thuốc điều trị</b>								
ICS (n,%)	611 (47,8)	36 (49,3)	589 (45,9)	23 (31,9)	619 (48,5)	27 (38)	1,819 (47,4)	86 (39,8)
LTRA (n,%)	104 (8,1)	24 (32,9)	117 (9,1)	36 (50)	95 (7,4)	35 (49,3)	316 (8,2)	95 (44,4)
Nhóm dùng giãn phế quản không kiểm soát hen (n,%)	565 (44,2)	13 (17,8)	576 (44,9)	13 (18,1)	565 (44,2)	10 (14,1)	1,706 (44,5)	36 (16,7)
Nhóm dùng ICS hoặc LTRA kiểm soát hen (n,%)	712 (55,8)	60 (82,2)	706 (55,1)	59 (81,9)	712 (55,8)	61 (85,9)	2,130 (55,5)	180 (83,3)
<b>FEV1 trước giãn phế quản (% dự đoán)</b>								
Trung bình	85,93	90,21	85,64	91,38	86,22	90,52	85,93	90,7
Độ lệch chuẩn	12,23	11,02	12,01	10,21	12,53	12,27	12,26	11,15
<b>FEV1 sau giãn phế quản (% dự đoán)</b>								
Trung bình	98,63	96,33	98,02	96,61	98,47	94,98	98,37	95,98
Độ lệch chuẩn	12,15	11,04	11,91	10,18	12,27	12,48	12,11	11,24

Test giãn phế quản (%)								
Trung bình	15,69	7,17	15,34	6,19	15,17	5,7	15,4	6,36
Độ lệch chuẩn	12,03	8,01	11,69	7,86	12,24	12,41	11,99	9,6
Tỉ lệ bệnh nhân vào đợt kịch phát nặng trong 12 tháng vừa qua, n ([%])								
	257 (20,1)	4 (5,5)	241 (18,8)	1 (1,4)	256 (20,0)	6 (8,5)	754 (19,7)	11 (5,1)

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu SYGMA 2

SYGMA 2	BUD/FOR khi cần		BUD b.i.d.		Tổng cộng dân số nghiên cứu	
	Toàn bộ (N=2095)	Phân nhóm Việt Nam (N=144)	Toàn bộ (N=2094)	Phân nhóm Việt Nam (N=144)	Toàn bộ (N=4189)	Phân nhóm Việt Nam (N=288)
Tuổi (Trung bình, Độ lệch chuẩn)	41,3 (16,8)	38,1 (14,6)	40,7 (17,1)	38,3 (14,9)	41 (17)	38,2 (14,7)
Nữ, n (%)	1308 (62,6)	84 (58,3)	1289 (61,8)	77 (53,5)	2597 (62,2)	161 (55,9)
Tình trạng hút thuốc						
Không hút thuốc (n,%)	1170 (84,7)	122 (84,7)	1750 (83,9)	117 (81,3)	3520 (84,3)	239 (83,0)
Đang hút thuốc (n,%)	53 (2,5)	0	54 (2,6)	1 (0,7)	107 (2,6)	1 (0,3)
Đã từng hút thuốc (n,%)	266 (12,7)	22 (15,3)	283 (13,6)	26 (18,1)	549 (13,1)	48 (16,7)
Thuốc điều trị						
ICS (n,%)	1015 (48,6)	80 (55,6)	995 (47,7)	62 (43,1)	2010 (48,1)	142 (49,3)
LTRA (n,%)	116 (5,6)	27 (18,8)	117 (5,6)	33 (22,9)	233 (5,6)	60 (20,8)
Nhóm dùng giãn phế quản không kiểm soát hen (n,%)	959 (45,9)	38 (26,4)	975 (46,7)	49 (34,0)	1934 (46,3)	87 (30,2)
Nhóm dùng ICS hoặc LTRA kiểm soát hen (n,%)	1130 (54,1)	106 (73,6)	1112 (53,3)	95 (66)	2242 (53,7)	201 (69,8)

**FEV1 trước giãn phế quản (% dự đoán)**

Trung bình	85,98	88,49	85,92	85,29	85,75	86,89
Độ lệch chuẩn	12,58	13,44	12,41	11,26	12,49	12,48

**FEV1 sau giãn phế quản (% dự đoán)**

Trung bình	98,04	99,45	98,05	96,33	98,04	97,89
Độ lệch chuẩn	11,79	12,55	11,91	11,45	11,85	12,09

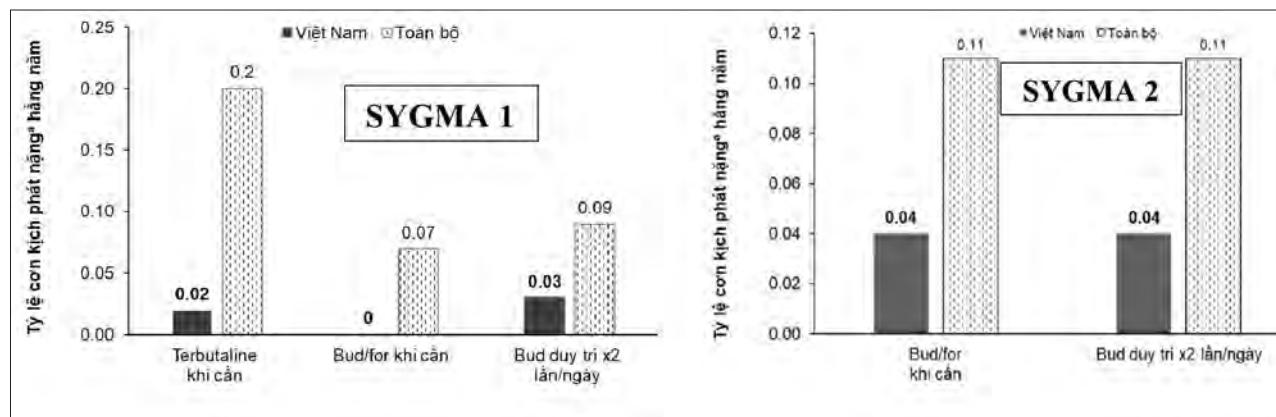
**Test giãn phế quản (%)**

Trung bình	14,99	13,43	15,6	13,49	15,3	13,46
Độ lệch chuẩn	11,45	11,7	11,98	9,29	11,72	10,55

**Tỉ lệ bệnh nhân vào đợt kịch phát nặng trong 12 tháng vừa qua, n([%])**

	459 (22,0)	29 (20,1)	460 (22,0)	31 (21,5)	919 (22,0)	60 (20,8)
--	------------	-----------	------------	-----------	------------	-----------

Kết quả trên bệnh nhân Việt Nam sau 52 tuần điều trị cho thấy tỉ lệ cơn kịch phát nặng/bệnh nhân/năm ở nghiên cứu SYGMA 1 đối với nhóm budesonide/formoterol khi cần, nhóm liều thấp budesonide duy trì + terbutaline khi cần và nhóm terbutaline khi cần lần lượt là 0,00; 0,03 và 0,02. Trong nghiên cứu SYGMA 2, tỉ lệ đợt kịch phát nặng ở cả nhóm budesonide/formoterol khi cần và nhóm liều thấp budesonide duy trì + terbutaline khi cần đều là 0,04 cơn kịch phát/bệnh nhân/năm (xem hình 1).



**Hình 1. Kết quả nghiên cứu SYGMA 1 và SYGMA 2  
về tính hiệu quả trên cơn kịch phát nặng**

<sup>a</sup>Cơn kịch phát nặng được định nghĩa là tình trạng hen trở nên xấu hơn và cần các biện pháp can thiệp như, glucocorticoids toàn thân  $\geq 3$  ngày (hoặc glucocorticoid tiêm tĩnh mạch), hoặc phải nhập viện hoặc đến phòng cấp cứu (hoặc những lần thăm khám không hẹn trước) do tình trạng hen cần kiểm soát bởi glucocorticoids toàn thân.

**Bảng 3. Kết quả về tính an toàn (biến cố ngoại ý) của nghiên cứu SYGMA 1**

Nhóm (n, % bệnh nhân)	Budesonide/Formoterol khi cần		Budesonide bid		SABA khi cần	
	Toàn bộ (N=1277)	Phân nhóm Việt Nam (N=73)	Toàn bộ (N=1282)	Phân nhóm Việt Nam (N=72)	Toàn bộ (N=1277)	Phân nhóm Việt Nam (N=71)
Bệnh nhân có biến cố ngoại ý	485 (38,0)	21 (28,8)	512 (39,9)	20 (27,8)	545 (42,7)	25 (35,2)
Nhiễm trùng hô hấp trên	71 (5,6)	1 (1,4)	93 (7,3)	2 (2,8)	76 (6,0)	1 (1,4)
Nhiễm trùng hô hấp trên do virus	75 (5,9)	0 (0)	84 (6,6)	1 (1,4)	79 (6,2)	1 (1,4)
Hen	37 (2,9)	0 (0)	57 (4,4)	3 (4,2)	109 (8,5)	7 (9,9)
Viêm họng	33 (2,6)	3 (4,1)	48 (3,7)	3 (4,2)	34 (2,7)	1 (1,4)
Viêm phế quản	33 (2,6)	1 (1,4)	37 (2,9)	1 (1,4)	41 (3,2)	2 (2,8)
Đau đầu	23 (1,8)	1 (1,4)	29 (2,3)	2 (2,8)	25 (2,0)	0 (0)
Viêm mũi dị ứng	28 (2,2)	2 (2,7)	19 (1,5)	0 (0)	28 (2,2)	0 (0)

**Bảng 4. Kết quả về tính an toàn (biến cố ngoại ý) của nghiên cứu SYGMA 2**

Nhóm (n, % bệnh nhân)	Budesonide/Formoterol khi cần		Budesonide bid	
	Toàn bộ (N=2089)	Phân nhóm Việt Nam (N=144)	Toàn bộ (N=2087)	Phân nhóm Việt Nam (N=144)
Bệnh nhân có biến cố ngoại ý	887 (42,5)	34 (23,6)	919 (44,0)	37 (25,7)
Nhiễm trùng hô hấp trên	81 (3,9)	0 (0)	89 (4,3)	2 (1,4)
Nhiễm trùng hô hấp trên do virus	155 (7,4)	3 (2,1)	168 (8,0)	1 (0,7)
Hen	96 (4,6)	4 (2,8)	97 (4,6)	4 (2,8)
Viêm họng	51 (2,4)	5 (3,5)	63 (3,0)	6 (4,2)
Viêm phế quản	64 (3,1)	0 (0)	78 (3,7)	1 (0,7)
Đau đầu	52 (2,5)	0 (0)	51 (2,4)	3 (2,1)
Viêm mũi dị ứng	51 (2,4)	7 (4,9)	44 (2,1)	6 (4,2)

#### IV. BÀN LUẬN

Mục tiêu điều trị hen là giảm triệu chứng và giảm nguy cơ xuất hiện cơn kịch phát nặng. Ở bệnh nhân hen nhẹ, các triệu chứng thường thay đổi, ngắt quãng, ít được chú ý hoặc bỏ sót nên thường chỉ dùng thuốc khi có triệu chứng. Do đó, thái độ và ưa thích của bệnh nhân hen nhẹ với phác đồ điều trị là vấn đề cần được quan tâm. Ngoài ra, với 19,7% (ở SYGMA 1) và 22% (ở SYGMA 2) bệnh nhân có cơn kịch phát nặng trong 12 tháng trước tuyển chọn vào nghiên cứu là đặc điểm quan trọng cần lưu ý. Tuy nhiên, bệnh nhân hen nhẹ không nhận thấy nguy cơ cơn cấp nên thường không tuân thủ điều trị với liệu pháp duy trì hàng ngày.

Kết quả từ nghiên cứu SYGMA 1 &2 đã cho thấy sự tương đồng về đặc điểm bệnh nhân hen nhẹ (như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, chức năng hô hấp) giữa quần thể bệnh nhân Việt Nam và dân số chung của nghiên cứu.

Với những nguy cơ đã được biết trên bệnh nhân hen nhẹ và mức độ tuân thủ kém với corticosteroid hít, các kết quả của nghiên cứu SYGMA giúp

xác định hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp budesonide/formoterol dùng khi cần trong hen nhẹ. Về mặt hiệu quả, có sự tương đồng về kết quả trên quần thể bệnh nhân Việt Nam và dữ liệu dân số toàn cầu. Trong nghiên cứu SYGMA 1, điều trị bằng budesonide/formoterol dùng khi cần trong 52 tuần cho hiệu quả giảm đợt kịch phát nặng khi so sánh với terbutaline. Trong nghiên cứu SYGMA 2, điều trị bằng budesonide/formoterol dùng khi cần giảm cơn kịch phát nặng tương đương budesonide liều duy trì kèm SABA trên bệnh nhân hen nhẹ Việt Nam.

#### V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu SYGMA 1&2 cho thấy tính hiệu quả và dữ liệu an toàn của budesonide/formoterol khi cần ở bệnh nhân hen nhẹ Việt Nam khá tương đồng với dân số toàn cầu. Budesonide/formoterol khi cần cho kết quả tốt hơn SABA (terbutaline) khi cần trên hiệu quả giảm nguy cơ cơn kịch phát hen. Budesonide-formoterol khi cần giảm nguy cơ cơn kịch phát tương đương budesonide liều duy trì kèm SABA khi cần trên bệnh nhân hen nhẹ Việt Nam.

\* Nhà tài trợ nghiên cứu SYGMA 1&2 toàn cầu và tại Việt Nam: AstraZeneca.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. O'Byrne et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. Trials. 2017; 18: 12
2. O'Byrne et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1865-1876
3. Bateman et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1877-1887

#### Chữ viết tắt:

SYGMA: Symbicort Given As needed in Mild Asthma

SABA: Short-acting beta-2 Agonist (đồng vận beta 2 giao cảm tác dụng ngắn)

ICS: Inhaled corticosteroid (corticoid dạng hít)

LTRA: Leukotriene Receptor Antagonist (kháng thụ thể leukotriene)

# THỂ LỆ, CÁCH THÚC TRÌNH BÀY BÀI BÁO

Tạp chí Y học Lâm sàng (TCYHLS) thuộc Bệnh viện Bạch Mai xuất bản 08 số/năm; 06 số tiếng Việt và 02 số tiếng Anh (không bao gồm các số phụ trương), mỗi số có 76 trang. Tạp chí sẽ đăng các công trình nghiên cứu về y học lâm sàng, dược học, y sinh học và y xã hội học và các bài tổng quan những thông tin Y - Dược trong nước và quốc tế.

## A. Các bài báo nghiên cứu khoa học

### 1. Hình thức của một bài báo

Các bài báo được gửi đăng trên tạp chí cần cần viết theo Time New Roman Microsoft® Office Word, cỡ chữ 12, khoảng cách dòng là 1,5. Mỗi bài báo không quá 4.000 từ bao gồm các bảng, biểu đồ, hình ảnh minh họa và tài liệu tham khảo. Chữ viết tắt cần được chú thích trong ngoặc đơn.

### 2. Cấu trúc và trình bày một bài báo

**2.1. Tiêu đề:** Tiêu đề bài báo cần ngắn gọn, xúc tích và đầy đủ thông tin, dưới 50 từ không kèm chữ viết tắt và các từ đồng nghĩa không chuẩn mực.

**2.2. Trang bìa:** Trang bìa cần có đầy đủ họ tên của các tác giả và địa chỉ cơ quan công tác. Cần ghi rõ địa chỉ, email, fax và số điện thoại liên hệ của tác giả chính.

**2.3. Tác giả:** Những người tham gia chính trong bài báo cần được đưa vào danh sách các tác giả. Viết đầy đủ họ tên các tác giả theo cách viết tiếng Việt. Thứ tự của các tác giả cần phải được thỏa thuận giữa các tác giả tùy theo sự đóng góp của họ trong bài báo.

**2.4. Tóm tắt** (tiếng Việt và tiếng Anh): Không quá 250 từ, bao gồm: mục tiêu, đối tượng, phương pháp, kết quả và kết luận.

**Từ khoá:** sử dụng từ có nội dung chính trong nghiên cứu, tối đa là 6 từ hoặc cụm từ.

### 2.5. Nội dung:

**Đặt vấn đề:** Nêu bật lý do tại sao cần nghiên cứu, nêu rõ vấn đề nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam. Viết rõ mục tiêu nghiên cứu.

**Đối tượng và phương pháp:** Cần nêu rõ đối tượng và phương pháp tiến hành nghiên cứu để đọc giả hiểu rõ quá trình nghiên cứu. Những quy trình và kỹ thuật mới lần đầu tiên được áp dụng trong nghiên cứu cần mô tả chi tiết và đầy đủ, có trích dẫn tài liệu gốc. Nêu rõ tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thiết kế, cỡ mẫu và chọn mẫu, quy trình quản lý và phân tích số liệu và vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

**Kết quả:** Trình bày các kết quả chính. Bảng, biểu đồ và hình ảnh cần được trình bày rõ, dễ hiểu và chú thích ngắn gọn. Nên trình bày bảng, biểu và hình ảnh đi cùng với mô tả bằng văn viết.

**Bàn luận:** Bàn luận cần chính xác và tập trung vào phiên giải kết quả đã thu được, so sánh với các nghiên cứu trước đó trong và ngoài nước.

**Kết luận:** Cần ngắn gọn, tổng hợp và không liệt kê lại kết quả nghiên cứu.

**Tài liệu tham khảo:** Tài liệu tham khảo mới và cập nhật, liên quan chặt chẽ đến vấn đề nghiên cứu. Tài liệu tham khảo cần được thu thập và trích dẫn theo thứ tự. Không sử dụng website như tài liệu tham khảo. Một tài liệu tham khảo được trình bày như sau: họ và tên các tác giả được viết đầy đủ (nếu tác giả là người nước ngoài thì trình bày theo thứ tự: họ viết đầy đủ, tên đệm và tên gọi viết tắt), năm xuất bản, tên bài báo, tên tạp chí (in nghiêng), tập (số), trang. Nếu bài báo có nhiều tác giả, chỉ ghi tên 03 tác giả đầu và cộng sự.

Xung đột về quyền lợi: Bài báo gửi đăng cần nêu rõ không có xung đột về quyền lợi của các tác giả. Xung đột về quyền lợi có thể bao gồm về tài chính, cơ quan, vấn đề nghiên cứu cũng như về con người.

### B. Bài tổng quan:

Bài viết không quá 5 trang (kể cả bảng biểu và hình ảnh minh họa). Có tóm tắt tiếng Việt và tiếng nước ngoài (có cả tên bài bằng tiếng nước ngoài). Tài liệu tham khảo: Không quá 10 tài liệu và phải trích dẫn vào trong bài viết theo đúng qui định.

Đồng nghiệp ở tuyển cơ sở (tuyển 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: [tcyhbvb@ yahoo.com.vn](mailto:tcyhbvb@ yahoo.com.vn).

#### Những yêu cầu khi gửi đăng bài:

Trong 01 số thường kỳ, một tác giả đứng tên không quá 03 bài (chỉ được đứng tên chính 01 bài). Trong số chuyên đề một tác giả đứng tên không quá 5 bài (đứng tên chính tối đa 02 bài)

**2. Qui trình bình duyệt:** Đầu tiên, tất cả các bài báo đều được ban biên tập xem xét để đảm bảo các bài báo theo đúng quy định của Tạp chí Y học Lâm sàng và chất lượng khoa học trước khi gửi cho các nhà khoa học bình duyệt. Quá trình bình duyệt được hai nhà khoa học độc lập thực hiện. Sau khi bài báo đã đảm bảo về mặt chất lượng (khoảng 2 tháng), bài báo sẽ được sửa chữa và bản bông sẽ được gửi lại cho tác giả xem lại trước khi xuất bản.

### E. Sửa chữa:

Nếu các tác giả của bài báo đã xuất bản phát hiện được các lỗi trong bài báo, cần liên hệ với Toà soạn để sửa chữa.

Tác giả của bài báo chịu trách nhiệm trước Ban biên tập, ý kiến của độc giả và quy định của Luật báo chí về bản quyền và quyền lợi giữa các bên.



