

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN QUANG ĐỢI

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
NGUY CƠ TÁC ĐỘNG MẠCH PHỔI CẤP
Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI
TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN QUANG ĐỢI

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
NGUY CƠ TÁC ĐỘNG MẠCH PHỔI CẤP
Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI
TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

Chuyên ngành: Nội Hô Hấp

Mã số: 62720144

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Hoàng Hồng Thái
2. PGS.TS. Chu Thị Hạnh

HÀ NỘI - 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Quang Đợi, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội hô hấp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy, Cô: PGS.TS. Hoàng Hồng Thái và PGS.TS. Chu Thị Hạnh.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Người viết cam đoan

Nguyễn Quang Đợi

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường biểu diễn
CAT	COPD Assessment Test	Bảng điểm đánh giá triệu chứng ở bệnh nhân COPD
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
CLS		Cận lâm sàng
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CRP	C Reactive Protein	Protein phản ứng C
CS		Cộng sự
CTEPH	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	Tăng áp động mạch phổi do huyết khối mạn tính
CT-PA	Computed Tomographic Pulmonary Angiography	Chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi cản quang
ELISA	Quantitative Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	Định lượng miễn dịch hấp phụ gắn enzym
FEU	Fibrinogen Equivalent Units	Đơn vị tương đương fibrinogen
FEV1	Forced Expiratory Volume in One Second	Thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên
FVC	Forced Vital Capacity	Dung tích sống gắng sức
GOLD	Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention Of COPD	Chiến lược toàn cầu về chẩn đoán, quản lý, phòng ngừa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
HKTMS		Huyết khối tĩnh mạch sâu
HR	Hazard Ratio	Tỷ số rủi ro
HU	Housfield	Đơn vị đo tỷ trọng

IL	Interleukin	Interleukin
LS		Lâm sàng
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale	Thang điểm đánh giá khó thở sửa đổi
NPV	Negative predictive value	Trị số dự báo âm tính
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide	Peptide bài Natri
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PADUA		Đại học Padua - Italia
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index	Chỉ số nặng tắc động mạch phổi
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis	Nghiên cứu tiến cứu chẩn đoán tắc động mạch phổi
PPV	Positive Predictive Value	Trị số dự báo dương tính
ROC	Receiver Operating Characteristic	Đường biểu diễn
RR	Relative Risk	Nguy cơ tương đối
Se	Sensitivity	Độ nhạy
Sp	Specificity	Độ đặc hiệu
TĐMP		Tắc động mạch phổi
TĐMP (+)		Có tắc động mạch phổi
TĐMP (-)		Không tắc động mạch phổi
TNT-hs	Troponin T - high sensitive	Troponin T độ nhạy cao
TTHKTM		Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
VC	Vital Capacity	Dung tích sống
WL	Window Level	Mức giữa cửa sổ
WW	Window Width	Độ rộng cửa sổ
YTNC		Yếu tố nguy cơ

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Gánh nặng của đợt cấp COPD	4
1.1.3. Phân loại mức độ nặng của đợt cấp COPD	5
1.1.4. Rối loạn quá trình đông máu ở bệnh nhân đợt cấp COPD	6
1.1.5. Vai trò của thuốc lá đến tình trạng đông máu và các biến cố huyết khối ở bệnh nhân COPD	9
1.2. Tắc động mạch phổi trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	12
1.2.1. Mối liên quan giữa đợt cấp COPD và TĐMP.	12
1.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD	14
1.2.3. Tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD	15
1.2.4. Yếu tố nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD	17
1.2.5. Biến chứng của TĐMP cấp nếu không được chẩn đoán và điều trị	19
1.2.6. Những vấn đề cần được nghiên cứu thêm	19
1.3. Tắc động mạch phổi cấp	20
1.3.1. Định nghĩa	20
1.3.2. Dịch tễ học huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc động mạch phổi	21
1.3.3. Sinh lý bệnh tắc động mạch phổi	22
1.3.4. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp	25
1.4. Tổng quan tình hình nghiên cứu TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD	40
1.4.1. Trên thế giới	40
1.4.2. Tại Việt Nam	43
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu	44

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	44
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	44
2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	44
2.3. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu	45
2.4. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu	45
2.5. Tiêu chuẩn đánh giá các chỉ số, biến số nghiên cứu	46
2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán COPD.....	46
2.5.2. Đánh giá triệu chứng ở bệnh nhân COPD	46
2.5.3. Đánh giá COPD theo các nhóm ABCD	47
2.5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp COPD	47
2.5.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp COPD do nhiễm trùng.....	47
2.5.6. Chẩn đoán đợt cấp COPD không do nhiễm trùng	48
2.5.7. Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ nặng trong đợt cấp COPD.....	48
2.5.8. Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng suy hô hấp.....	48
2.5.9. Tiêu chuẩn chẩn đoán tắc động mạch phổi	49
2.5.10. Phân tầng nguy cơ tử vong do tắc động mạch phổi	49
2.5.11. Tiêu chuẩn chẩn đoán các rối loạn nhịp tim, suy tim, suy vành, tăng huyết áp.....	49
2.5.12. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường.....	50
2.6. Phương pháp nghiên cứu	50
2.7. Phương pháp thu thập số liệu nghiên cứu	50
2.7.1. Thu thập số liệu cho mục tiêu 1	50
2.7.2. Thu thập số liệu cho mục tiêu 2	51
2.7.3. Thu thập số liệu cho mục tiêu 3	51
2.8. Phương tiện nghiên cứu và quy trình kỹ thuật.....	53
2.8.1. Xét nghiệm D- dimer.....	53
2.8.2. Chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi	53

2.8.3. Các thăm dò cận lâm sàng khác	60
2.9. Tổng hợp các biến số và chỉ số nghiên cứu.....	62
2.10. Xử lý số liệu.....	64
2.11. Quy trình nghiên cứu.....	65
2.12. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	66
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	68
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	68
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tắc động mạch phổi ở bệnh nhân đột cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	77
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng	77
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	85
3.3. Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD.....	92
3.3.1. Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD	92
3.3.2. Yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD.....	93
3.4. Giá trị của xét nghiệm D-dimer và các thang điểm Wells, Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.....	96
3.4.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer	96
3.4.2. Giá trị của thang điểm Wells	97
3.4.3. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến	101
3.4.4. So sánh thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP	104
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	108
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đột cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	108
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng	108
4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	118
4.2. Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD.....	128
4.2.1. Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD	128

4.2.2. Các yếu tố nguy cơ độc lập gây TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD	132
4.2.3. Kết quả thang điểm Padua trong đánh giá nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.	134
4.3. Giá trị của xét nghiệm D-dimer và các thang điểm Wells, Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.....	136
4.3.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer	136
4.3.2. Giá trị của thang điểm Wells	141
4.3.3. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến	144
4.3.4. So sánh mức độ phù hợp giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP	145
KẾT LUẬN.....	148
KHUYẾN NGHỊ.....	150

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

BỆNH ÁN MINH HỌA

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại mức độ nặng đợt cấp COPD theo Anthonisen và CS 1987..	6
Bảng 1.2.	Phân loại mức độ nặng đợt cấp COPD theo Burge S, Wedzicha JA năm 2003.....	6
Bảng 2.1.	Thang điểm Wells.....	52
Bảng 2.2.	Thang điểm Geneva cải tiến	52
Bảng 2.3.	Các biến số và chỉ số nghiên cứu	62
Bảng 2.4.	Phiên giải ý nghĩa của hệ số kappa	64
Bảng 2.5.	Phiên giải ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC.....	65
Bảng 3.1.	Số đợt cấp/năm.....	70
Bảng 3.2.	Đánh giá triệu chứng theo bảng điểm CAT và mMRC	71
Bảng 3.3.	Triệu chứng cơ năng.....	72
Bảng 3.4.	Triệu chứng thực thể	73
Bảng 3.5.	Đặc điểm Xquang phổi	74
Bảng 3.6.	Tổn thương phổi trên CT-PA.....	75
Bảng 3.7.	Đặc điểm khí máu	76
Bảng 3.8.	Đặc điểm siêu âm tim	77
Bảng 3.9.	Liên quan giữa tuổi và TĐMP	77
Bảng 3.10.	Liên quan giữa độ tuổi trung bình và giới với TĐMP	78
Bảng 3.11.	Liên quan giữa tiền sử hút thuốc và TĐMP	78
Bảng 3.12.	Liên quan giữa số đợt cấp/năm và TĐMP	79
Bảng 3.13.	Liên quan giữa thời gian mắc bệnh và TĐMP	79
Bảng 3.14.	Liên quan giữa mức độ tắc nghẽn và TĐMP	80
Bảng 3.15.	Liên quan giữa điểm CAT và tình trạng TĐMP.....	80
Bảng 3.16.	Liên quan giữa thang điểm mMRC và TĐMP	81
Bảng 3.17.	Liên quan giữa phân nhóm COPD và TĐMP.....	81

Bảng 3.18.	Liên quan giữa nguyên nhân đợt cấp và TĐMP	82
Bảng 3.19.	Liên quan giữa bệnh đồng mắc và TĐMP	82
Bảng 3.20.	Liên quan giữa triệu chứng cơ năng và TĐMP	83
Bảng 3.21.	Liên quan giữa triệu chứng thực thể và TĐMP	84
Bảng 3.22.	Các bảng điểm dự báo nguy cơ lâm sàng	85
Bảng 3.23.	Tổn thương trên x quang phổi	85
Bảng 3.24.	Các tổn thương phổi trên CT-PA	86
Bảng 3.25.	Vị trí huyết khối	87
Bảng 3.26.	Liên quan kết quả siêu âm tim với TĐMP	89
Bảng 3.27.	Kết quả công thức máu	89
Bảng 3.28.	Kết quả sinh hóa máu	90
Bảng 3.29.	Kết quả xét nghiệm miễn dịch	90
Bảng 3.30.	Kết quả giá trị trung bình khí máu với TĐMP	91
Bảng 3.31.	Phân loại kết quả khí máu với TĐMP	91
Bảng 3.32.	Các biến đổi điện tim	92
Bảng 3.33.	Phân tích hồi quy Logistic đơn biến.....	93
Bảng 3.34.	Phân tích hồi quy Logistic đa biến.....	94
Bảng 3.35.	Thang điểm Padua và TĐMP	95
Bảng 3.36.	Nồng độ D-dimer tại ngưỡng giá trị điểm cắt 2,1mg/l FEU	97
Bảng 3.37.	Thang điểm Wells 3 mức	97
Bảng 3.38.	Thang điểm Wells 3 mức với tình trạng TĐMP	98
Bảng 3.39.	So sánh thang điểm Wells 3 mức với ngưỡng điểm cắt nồng độ D-dimer = 2,1 mg/l FEU	98
Bảng 3.40.	Thang điểm Wells 2 mức với TĐMP	100
Bảng 3.41.	Kết hợp xét nghiệm D-dimer với thang điểm Wells trong loại trừ TĐMP	100
Bảng 3.42.	Thang điểm Geneva 3 mức trong nhóm nghiên cứu.....	101

Bảng 3.43.	Thang điểm Geneva 3 mức với TĐMP	101
Bảng 3.44.	So sánh thang điểm Geneva 3 mức với ngưỡng điểm cắt nồng độ D-dimer = 2,1 mg/l FEU	102
Bảng 3.45.	Thang điểm Geneva 2 mức với TĐMP	103
Bảng 3.46.	Kết hợp xét nghiệm D-dimer với thang điểm Geneva trong loại trừ TĐMP	104
Bảng 3.47.	Thang điểm Wells và Geneva cải tiến 3 mức	104
Bảng 3.48.	Thang điểm Wells và Geneva cải tiến 2 mức	105
Bảng 3.49.	So sánh mức độ phù hợp ở 3 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm nghiên cứu	106
Bảng 3.50.	So sánh mức độ phù hợp ở 2 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm nghiên cứu	106
Bảng 3.51.	So sánh mức độ phù hợp ở 3 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm TĐMP	107
Bảng 3.52.	So sánh mức độ phù hợp ở 2 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm TĐMP	107
Bảng 4.1.	Tỷ lệ TĐMP và HKTMS theo Aleva FE và CS 2017	129
Bảng 4.2.	Tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD qua các phân tích gộp..	130

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Tử vong ở bệnh nhân COPD có và không có TTHKTM	17
Biểu đồ 1.2.	Tử vong do TĐMP ở bệnh nhân có và không COPD.	17
Biểu đồ 1.3.	Đặc điểm sinh lý bệnh của TTHKTM	23
Biểu đồ 1.4.	Phân tầng nguy cơ ban đầu của tắc động mạch phổi cấp.....	28
Biểu đồ 1.5.	Liên quan giữa các phương pháp xét nghiệm khả năng trước và sau test	31
Biểu đồ 1.6.	Độ nhạy và dương tính giả của các dấu hiệu X quang phổi...	36
Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm tuổi và giới.....	68
Biểu đồ 3.2.	Thời gian mắc bệnh	69
Biểu đồ 3.3.	Tiền sử hút thuốc	69
Biểu đồ 3.4.	Phân loại mức độ tắc nghẽn theo GOLD 2015	70
Biểu đồ 3.5.	Phân nhóm COPD theo GOLD 2015	71
Biểu đồ 3.6.	Nguyên nhân khởi phát đợt cấp	72
Biểu đồ 3.7.	Các bất thường trên điện tim	75
Biểu đồ 3.8.	Vị trí huyết khối theo mức động mạch phổi.....	87
Biểu đồ 3.9.	Mức độ nặng của huyết khối theo thang điểm Qanadli SD và CS ..	88
Biểu đồ 3.10.	Phân tầng nguy cơ theo thang điểm PESI	88
Biểu đồ 3.11.	Thang điểm Wells 2 mức	99
Biểu đồ 3.12.	Thang điểm Geneva 2 mức	102

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các yếu tố góp phần gây suy tuần hoàn do TĐMP	23
Hình 1.2.	Hình ảnh TĐMP cấp.....	34
Hình 1.3.	Một số tổn thương trên X quang ở bệnh nhân TĐMP	35
Hình 1.4.	Dấu hiệu Palla ở bệnh nhân TĐMP.....	35
Hình 2.1.	Máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy của hãng Siemens.....	54
Hình 2.2.	Hệ thống bơm tiêm điện và test thuốc cản quang.....	54
Hình 2.3.	Tắc hoàn toàn và tắc một phần động mạch phổi.....	56
Hình 2.4.	TĐMP cấp, tắc nghẽn hoàn toàn động mạch phổi, tạo hình ảnh góc nhọn giữa huyết khối và thành mạch trên mặt phẳng coronal	57
Hình 2.5.	TĐMP cấp, huyết khối lệch tâm trên mặt phẳng coronal	57
Hình 2.6.	TĐMP cấp, huyết khối lệch tâm trên mặt phẳng axial.....	57
Hình 2.7.	Sơ đồ cây động mạch phổi trong hệ thống thang điểm của Qanadli và CS.....	59
Hình 3.1.	Đường cong ROC của thang điểm Padua.....	95
Hình 3.2.	Đường cong ROC của nồng độ D-dimer.....	96
Hình 3.3.	Đường cong ROC của thang điểm Wells	99
Hình 3.4.	Đường cong ROC của thang điểm Geneva cải tiến	103
Hình 3.5.	Đường cong ROC phối hợp của thang điểm Wells và Geneva..	105

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là nguyên nhân quan trọng hàng đầu gây mắc bệnh và tử vong trên toàn cầu [1]. Hiện nay, tử vong do COPD 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 quỵ [2]. Đa số các trường hợp tử vong đều xảy ra trong đợt cấp [3]. Đợt cấp COPD là một biến cố cấp tính đặc trưng bởi sự xấu đi của các triệu chứng hô hấp vượt quá dao động bình thường hàng ngày dẫn tới các thay đổi điều trị [4]. Tần suất trung bình khoảng 2,5-3 đợt cấp/năm [2], [5]. Đợt cấp gây tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COPD, tăng tốc độ suy giảm chức năng phổi, ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống và tăng chi phí điều trị [3], [4].

Sapey và Stockley ước tính 50-70% nguyên nhân đợt cấp COPD do nhiễm trùng, 10% do ô nhiễm môi trường [6], khoảng 30% đợt cấp COPD không xác định được nguyên nhân rõ ràng [7], [8]. Đợt cấp COPD gây tăng nguy cơ xuất hiện TĐMP từ 2 – 4 lần, một số nguyên nhân được ghi nhận: hút thuốc lá, tuổi cao, nằm bất động dài ngày, tình trạng tăng đông, tình trạng viêm toàn thân, tăng nồng độ các yếu tố tiền đông (fibrinogen và yếu tố XIII), tổn thương nội mô mạch máu phổi [9], [10], [11].

Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD rất khác nhau giữa các nghiên cứu, một số phân tích gộp cho thấy tỷ lệ TĐMP dao động 3,3 – 29% [12]. Nghiên cứu trên mổ tử thi ở những bệnh nhân COPD tử vong ghi nhận tỷ lệ TĐMP từ 28 – 51% [13], và tỷ lệ 86,8% ở bệnh nhân đợt cấp tâm phế mạn tử vong [14]. Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu tại Đài Loan ghi nhận tỷ lệ mới mắc TĐMP ở bệnh nhân COPD là 12,31/10.000 người-năm (1,37/10.000 người/năm), cao hơn gần 4 lần so với nhóm không COPD (0,35/10.000 người/năm) [15].

Ghi nhận từ 1.487 bệnh nhân trong nghiên cứu PIOPED, ước tính nguy cơ tử vong tương đối tại thời điểm một năm ở bệnh nhân COPD có TĐMP là

1,94 so với 1,1 ở nhóm TĐMP đơn thuần. Tử vong sau 1 năm ở nhóm COPD có TĐMP là 53,3%, so với 15% ở nhóm TĐMP đơn thuần. Mặt khác, việc chậm trễ sử dụng thuốc chống đông sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng đến kết quả điều trị và tiên lượng [16], [17].

Triệu chứng của TĐMP cấp như ho, khó thở, đau ngực tương tự các biểu hiện của đợt cấp COPD. Mặt khác, một số bệnh nhân COPD lại có kiểu hình nhiều đợt cấp, đợt cấp nặng, đợt cấp tái phát, đợt cấp đáp ứng kém với điều trị và tăng áp động mạch phổi mạn tính [18]. Do đó, TĐMP có thể là nguyên nhân gây đợt cấp COPD. Chẩn đoán TĐMP cấp ở bệnh nhân đợt cấp COPD rất khó khăn do triệu chứng không đặc hiệu và sự chồng lấp triệu chứng giữa hai bệnh, dẫn đến bỏ sót chẩn đoán hoặc chẩn đoán muộn [19].

Phối hợp đánh giá nguy cơ lâm sàng, xét nghiệm D-dimer và chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi vẫn là cách thức tiếp cận được khuyến cáo trong chẩn đoán TĐMP hiện nay [20]. Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD, do đó việc xác định tỷ lệ, khảo sát yếu tố nguy cơ, phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng để từ đó đề xuất cách thức tiếp cận chẩn đoán TĐMP là hết sức cấp thiết. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”** nhằm các mục tiêu sau:

1. *Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.*
2. *Xác định tỷ lệ và một số yếu tố nguy cơ tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.*
3. *Đánh giá giá trị của xét nghiệm D-dimer và các thang điểm Wells, Geneva cải tiến trong chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.1. Định nghĩa

Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính gây ra các tác động bất lợi kéo dài, ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống, tăng tiến triển của bệnh, đẩy nhanh tốc độ suy giảm chức năng phổi, tăng tỷ lệ tử vong và tăng chi phí điều trị [9]. Định nghĩa và phân loại mức độ nặng của đợt cấp vẫn còn nhiều tranh cãi, cơ chế gây đợt cấp vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ [21], [22], [23]. Nguyên nhân khởi phát đợt cấp chủ yếu do vi khuẩn, virus hoặc cả hai. Một số nguyên nhân không do nhiễm trùng bao gồm ô nhiễm môi trường, thay đổi thời tiết, tắc động mạch phổi, suy tim, nhưng ở nhiều trường hợp không xác định được nguyên nhân [6].

Tình trạng viêm tăng trong đợt cấp, biểu hiện với tăng số lượng tế bào viêm (đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính), cytokines, chemokines và proteases tại đường thở, tăng nồng độ các cytokines và CRP (C Reactive Protein) trong máu. Hiện tại không có dấu ấn sinh học nào đáng tin cậy trong dự báo xuất hiện đợt cấp [2]. Theo thời gian, các đợt cấp trở nên thường xuyên hơn và nặng hơn. Các bệnh nhân COPD nặng dễ bị các đợt cấp nặng và nguy cơ nhập viện cao hơn, đặc biệt vào những tháng mùa đông khi tình trạng nhiễm virus gặp phổ biến. Các yếu tố nguy cơ gây xuất hiện đợt cấp bao gồm tuổi cao, FEV1 thấp, tăng nhu cầu sử dụng các thuốc giãn phế quản và corticosteroid, tiền sử đợt cấp 12 tháng qua, sử dụng kháng sinh kéo dài, sự hiện diện của các bệnh đồng mắc (suy tim sung huyết, bệnh động mạch vành, đái tháo đường, suy thận, suy gan) [2], [24].

Theo định nghĩa của GOLD 2015: đợt cấp COPD là một biến cố cấp tính đặc trưng bởi sự xấu đi của các triệu chứng hô hấp vượt quá dao động bình thường hàng ngày của bệnh nhân dẫn tới những thay đổi điều trị [4].

1.1.2. Gánh nặng của đợt cấp COPD

Những bệnh nhân COPD thường bị các đợt cấp phải nhập viện. Tại Anh, chi phí hàng năm cho quản lý bệnh nhân COPD khoảng 8 triệu bảng, trong đó chi phí cho đợt cấp chiếm > 60%. Tử vong tại bệnh viện dao động 2,5 -25%, trong số những bệnh nhân sống sót, 25 -55% sẽ tái nhập viện và tỷ lệ tử vong sau 1 năm khoảng 25 -50% [25]. Tại Mỹ, ước tính đợt cấp COPD gây 110.000 trường hợp tử vong và > 500.000 trường hợp nhập viện mỗi năm, chi phí trực tiếp khoảng 18 tỷ đô la [3]. Thêm vào đó, các gánh nặng tài chính khác để chăm sóc cho những bệnh nhân này, chẳng hạn số ngày mất việc, giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống [24], [26].

Cùng với diễn tiến tự nhiên của COPD, đợt cấp xảy ra thường xuyên hơn, Donaldson và CS ghi nhận các bệnh nhân đợt cấp mức độ nặng có 3,43 đợt cấp/năm so với 2,68 đợt cấp/năm ở nhóm đợt cấp mức độ trung bình [2]. Nghiên cứu SUPPORT thu thập các bệnh nhân đợt cấp COPD nặng có biểu hiện suy hô hấp tăng CO₂ cấp, ghi nhận tỷ lệ tử vong tại bệnh viện khoảng 11%, tử vong sau 180 ngày khoảng 33% và sau 2 năm là 49% [27].

Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận tử vong tại bệnh viện dao động 11-24%, sau 1 năm là 22% và sau 2 năm là 35,6% [28]. Đợt cấp COPD là một biến cố quan trọng trong diễn tiến của bệnh vì ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống, ảnh hưởng đến triệu chứng và chức năng phổi mất nhiều tuần để hồi phục, đẩy nhanh tốc độ suy giảm chức năng phổi, chi phí tốn kém [4]. Tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân đợt cấp COPD có tăng CO₂ máu gây toan hô hấp chiếm khoảng 10%, khoảng 40% sau 1 năm ở những bệnh nhân cần thông khí nhân tạo, tử vong do tất cả các nguyên nhân sau 3 năm khoảng 49% [29]. Việc phát hiện, điều trị phù hợp và phòng ngừa có thể giảm gánh nặng đợt cấp do nhiều yếu tố [2].

Nguyên nhân phổ biến của đợt cấp được cho là do nhiễm khuẩn hệ hô hấp (vi khuẩn hoặc virus), các nghiên cứu qua nội soi phế quản cho thấy ít nhất 50% bệnh nhân có vi khuẩn tại đường thở dưới trong đợt cấp COPD

nhưng có một tỷ lệ đáng kể số bệnh nhân này được phát hiện có vi khuẩn quần cư tại đường thở dưới trong giai đoạn ổn định. Ô nhiễm không khí cũng là một yếu tố thúc đẩy đợt cấp xuất hiện. Tuy nhiên có khoảng 1/3 các trường hợp đợt cấp COPD không xác định được nguyên nhân rõ ràng [6], [30].

Một số trường hợp có xu hướng xuất hiện nhiều đợt cấp và đợt cấp nặng, trong khi đó một số khác thì không. Những ghi nhận > 2 đợt cấp mỗi năm được xác định là đợt cấp thường xuyên, một kiểu hình xuất hiện ổn định theo thời gian [29]. Cùng với nhiễm trùng và ô nhiễm không khí, sự xuất hiện nặng lên của các triệu chứng hô hấp (đặc biệt là khó thở) ở bệnh nhân COPD có thể do nhiều cơ chế khác nhau chồng lấp trên cùng một bệnh nhân. Những nguyên nhân này có thể giống và/hoặc làm đợt cấp nặng hơn, bao gồm: viêm phổi, tắc động mạch phổi, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi và cần tầm soát chẩn đoán và điều trị kịp thời [31].

1.1.3. Phân loại mức độ nặng của đợt cấp COPD

Mức độ nặng của COPD là cơ sở chính để xác định mức độ nặng của đợt cấp [22]. Không có tiêu chuẩn đánh giá mức độ nặng ở bệnh nhân không cần nhập viện [21]. Những nghiên cứu đã công bố cho thấy điều trị bằng corticoid đường uống hoặc đường tĩnh mạch được cho là đợt cấp nặng hơn [21]. Chẩn đoán mức độ nặng đợt cấp COPD mang ý nghĩa quan trọng trong xử trí nhưng khái niệm về mức độ nặng đợt cấp khá phức tạp. Trên cơ sở này, một trường hợp COPD nặng có thể sẽ rơi vào đợt cấp nặng chỉ với các thay đổi nhỏ so với tình trạng bệnh lý nền. Mức độ nặng của bệnh lý COPD nền được tính bằng chức năng thông khí phổi (dựa trên FEV1). Các thay đổi cấp tính gây ra do đợt cấp thường được đánh giá bằng mức độ suy hô hấp (giảm oxy máu có hay không tình trạng tăng carbondioxide) [24]. Có một số hướng dẫn về phân loại mức độ nặng của đợt cấp, tuy nhiên phân loại của Anthonisen đơn giản và dễ áp dụng. Phân loại này dựa trên 3 triệu chứng chính: tăng hoặc khởi phát mới khó thở, tăng tiết đờm và đờm mủ [32]. Ngoài ra có thể áp dụng phân loại mức độ nặng đợt cấp theo Burge S, Wedzicha JA năm 2003 [7].

Bảng 1.1. Phân loại mức độ nặng đợt cấp COPD theo Anthonisen và CS 1987 [32].

Mức độ nặng	Loại đợt cấp	Đặc điểm
Nặng	Týp 1	Tăng khó thở, thê tích đờm và đờm mủ
Trung bình	Týp 2	Bất kỳ 2 trong 3 triệu chứng chính
Nhẹ	Týp 3	Bất kỳ 1 trong 3 triệu chứng chính và 1 hoặc nhiều các dấu hiệu hoặc triệu chứng phụ sau: - Ho - Khò khè - Sốt không rõ nguyên nhân - Nhiễm khuẩn hệ hô hấp trong 5 ngày qua - Nhịp thở tăng > 20% so với mức nền - Nhịp tim tăng > 20% so với mức nền

Bảng 1.2. Phân loại mức độ nặng đợt cấp COPD theo Burge S, Wedzicha JA năm 2003 [7].

Nhẹ	Đợt cấp được điều trị kháng sinh nhưng không dùng corticoid toàn thân. Nếu không, kết quả khí máu không có suy hô hấp.
Trung bình	Đợt cấp được điều trị với corticosteroid ngoài đường tiêu hóa hoặc không dùng kháng sinh. Nếu không, kết quả khí máu không có suy hô hấp.
Nặng	Suy hô hấp với biểu hiện hạ oxy máu nhưng không tăng CO ₂ hoặc toan hô hấp (PaO ₂ < 60mmHg và PaCO ₂ < 45mmHg).
Rất nặng	Suy hô hấp với biểu hiện hạ oxy máu, tăng CO ₂ nhưng không có toan hô hấp (PaO ₂ < 60mmHg và PaCO ₂ > 45mmHg và pH > 7,35).
Đọa tử vong	Suy hô hấp với biểu hiện tăng CO ₂ , toan hô hấp (PaCO ₂ > 45mmHg và pH < 7,35).

1.1.4. Rối loạn quá trình đông máu ở bệnh nhân đợt cấp COPD

Tổn thương đặc trưng ở bệnh nhân COPD được thể hiện bởi quá trình viêm mạn tính đường thở, phá hủy nhu mô phổi, tổn thương mạch máu phổi với sự tham gia của nhiều loại tế bào và các chất trung gian của phản ứng viêm [33].

Hạ oxy máu kéo dài gây đa hồng cầu từ đó gây tăng độ nhớt của máu. Các stress oxy hóa và tình trạng tăng CO₂ máu có thể dẫn đến phá hủy cấu trúc và chức năng tế bào nội mô, từ đó kích hoạt quá trình đông máu [34], [35].

Bệnh nhân COPD thường có tăng độ nhớt máu, tình trạng tăng đông, thậm chí hình thành huyết khối [36]. Một số yếu tố tham gia vào quá trình này đã được xác định [37]: (1) tình trạng hạ oxy máu mạn tính kéo dài có thể gây tăng quá trình tiêu hủy hồng cầu, rối loạn chuyển hóa năng lượng màng hồng cầu, tăng khả năng kết tập hồng cầu cùng với tăng độ nhớt máu, (2) hạ oxy mô kéo dài kích thích bạch cầu, đại thực bào giải phóng nhiều interferon -2, interleukin -6 qua trung gian phản ứng viêm, hậu quả là phá hủy tế bào nội mô mạch máu và biểu mô phế nang, kích hoạt tăng bám dính và ngưng tập tiểu cầu; (3) ở bệnh nhân đợt cấp COPD, hoạt tính của antithrombin – III giảm rõ rệt, rối loạn quá trình đông máu; (4) quá trình toan hô hấp gây tổn thương trực tiếp tế bào nội mô mạch máu phổi dẫn đến hoạt hóa hệ thống đông máu nội sinh [38], [39]. Tóm lại, những yếu tố trên kết hợp ở bệnh nhân đợt cấp COPD dẫn đến tăng độ nhớt máu, tình trạng tăng đông cao, tăng cao nguy cơ hình thành huyết khối và làm trầm trọng thêm tình trạng tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân COPD [40].

Huyết khối có thể được hình thành bởi hoạt hóa tiểu cầu hoặc sự hiện hữu của tình trạng tiền đông ở bệnh nhân có tổn thương phế nang và mạch máu [41]. Một số nghiên cứu gợi ý gián tiếp rằng sự xuất hiện tình trạng tiền đông ở bệnh nhân COPD dựa trên những thay đổi hoạt hóa tiểu cầu và hệ thống đông máu [42]. Nenci và CS chỉ ra hiện tượng hoạt hóa tiểu cầu ở bệnh nhân COPD được phát hiện bởi tăng nồng độ β -thromboglobulin, một chất được giải phóng từ các tiểu cầu được hoạt hóa [43]. Alessandri và CS ghi nhận tình trạng tăng đông ở bệnh nhân COPD được đánh giá bởi tăng nồng độ các mảnh F1+2 và D-dimer [44]. Thrombin đóng vai trò chính đối với tình

trạng tăng đông ở bệnh nhân COPD, hoạt hóa tiểu cầu, kết hợp với antithrombin III chuyển fibrinogen thành fibrin, kích thích tế bào nội mô giải phóng các tPA (Tissue plasminogen activator: hoạt hóa plasminogen mô) sau đó hình thành các tPA - PAI (Plasminogen activator inhibitor complex: phức hợp ức chế hoạt hóa plasminogen) [45]. Không thể xét nghiệm thrombin trực tiếp, người ta đo các sản phẩm liên quan đến thrombin như TAT (Thrombin - antithrombin III complexes: phức hợp thrombin - antithrombin III), FPA (fibrinopeptide A), tPA-PAI, và β -TG (β -thromboglobulin) nên các thành phần trên có thể được sử dụng để đánh giá tình trạng đông máu – tiêu fibrin [46]. Wedzicha và CS chỉ ra ở bệnh nhân đợt cấp COPD có tăng nồng độ interleukin-6 và fibrinogen trong huyết thanh. Những phát hiện này gợi ý có tình trạng tăng đông và tăng tiêu hủy fibrin trong tuần hoàn ở bệnh nhân COPD, tăng trở kháng mạch máu phổi và hoạt hóa tiểu cầu [47].

Tổn thương các động mạch phổi ở COPD đặc trưng bởi rối loạn chức năng tế bào nội mô, nhiều cytokine như interleukin-1, và interleukin -6 tăng trong huyết tương bệnh nhân COPD [33], [48]. Kết hợp với quá trình stress oxy hóa và tăng protein phản ứng C sẽ ảnh hưởng đến chức năng tế bào nội mô và làm cho các tế bào nội mô bề mặt mạch máu dễ bị huyết khối hơn [10]. Trên thực tế, tình trạng tăng đông đã được mô tả ở bệnh nhân COPD dẫn đến tăng tần xuất huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc động mạch phổi ở bệnh nhân COPD, đặc biệt trong đợt cấp. Một số nghiên cứu trên mẫu bệnh phẩm mô phổi, sau khi phẫu thuật giảm thể tích phổi ở bệnh nhân COPD có khí phế thũng nặng, cho thấy có các tổn thương huyết khối trên hình ảnh mô học [49]. Rõ ràng, tần xuất các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tăng trong đợt cấp COPD. Bằng chứng từ các nghiên cứu cho thấy các khía cạnh của tình trạng rối loạn đông máu và huyết khối ở bệnh nhân COPD, đặc biệt trong đợt cấp, cần phải tập trung nghiên cứu thêm. Tăng quá trình viêm toàn thân trong

đợt cấp COPD có thể kích hoạt tình trạng tăng đông và làm tăng nguy cơ huyết khối [34], [50]. Các nghiên cứu khám nghiệm tử thi ghi nhận một số lượng đáng kể bệnh nhân tử vong do COPD có bằng chứng TĐMP [49], [51].

Nếu thực sự có tình trạng tăng đông thì hoặc TĐMP hoặc huyết khối tại chỗ là các biến cố có thể xuất hiện phổ biến ở bệnh nhân COPD nặng, có lẽ liên quan đến cái gọi là đặc biệt trong đợt cấp COPD. Chính vì vậy, liệu pháp chống đông trong đợt cấp COPD có thể là một phương thức điều trị quan trọng [52]. Tuy nhiên, hiện nay hiệu quả của các biện pháp dự phòng huyết khối ở bệnh nhân đợt cấp COPD chưa được đánh giá đầy đủ.

1.1.5. Vai trò của thuốc lá đến tình trạng đông máu và các biến cố huyết khối ở bệnh nhân COPD

1.1.5.1. Cơ chế tiền đông liên quan đến thuốc lá

- Tăng nồng độ fibrinogen do tăng IL-6, tăng giải phóng catecholamine, tăng acid béo tự do.
- Tăng nồng độ các yếu tố đông máu: thrombin, V, VIII, X, XIII
- Tăng nồng độ yếu tố mô
- Giảm nồng độ các yếu tố ức chế mô
- Tăng nồng độ homocysteine
- Giảm antithrombin III hoạt hóa
- Rối loạn ly giải fibrin
- Giảm sản xuất plasminogen hoạt hóa mô
- Rối loạn giải phóng plasminogen hoạt hóa mô
- Tăng sản xuất các chất ức chế plasminogen hoạt hóa
- Tăng hoạt hóa tiểu cầu [11].

1.1.5.2. Nguy cơ TTHKTM ở bệnh nhân hút thuốc lá

Mặc dù sự hiện diện của COPD, đặc biệt trong bối cảnh đợt cấp, góp phần rõ ràng cho sự phát triển của TTHKTM. Tuy nhiên, có bằng chứng cho

thấy hút thuốc là yếu tố độc lập, làm tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối [53]. Một nghiên cứu 855 nam giới trên 50 tuổi, chỉ có vòng eo ($p = 0,004$) và hút thuốc ($p = 0,02$) dự báo các biến cố TTHKTM trong phân tích đa biến. Đối với những nam giới hút trên 15 điếu/ngày, nguy cơ tương đối gây các biến cố TTHKTM được hiệu chỉnh là 2,82 (95% CI, 1,30-6,13; $p = 0,009$) so với người không hút thuốc [54]. Tương tự, một nghiên cứu 112.822 phụ nữ tuổi 30 - 55, theo dõi trong thời gian 1976-1992, phân tích đa biến cho thấy béo phì và thuốc lá hút thuốc lá là yếu tố độc lập tiên đoán xuất hiện TĐMP [55].

1.1.5.3. Liên quan giữa hút thuốc lá, fibrinogen huyết thanh và TTHKTM

Fibrinogen là sản phẩm của một phản ứng pha cấp và có vai trò cơ bản như một yếu tố nguy cơ huyết khối, có thể liên quan một phần làm tăng độ nhớt máu và do đó ảnh hưởng tiêu cực đến lưu thông dòng máu. Thrombin giúp hình thành fibrin, fibrinogen là yếu tố cần thiết cho sự hình thành huyết khối [56]. Thrombin cũng là một chất xúc tác quan trọng trong việc kết tập tiểu cầu, mặc dù vai trò của tiểu cầu trong bệnh sinh của TTHKTM ít quan trọng hơn trong vữa xơ động mạch. Hút thuốc lá được chứng minh có liên quan đến các biến cố TTHKTM, ở các bệnh nhân hút thuốc hầu hết có tăng nồng độ fibrinogen, sự tăng nồng độ fibrinogen có ý nghĩa lâm sàng quan trọng [25]. Fibrinogen liên quan mạnh nhất đến bệnh động mạch tắc nghẽn, một nghiên cứu dịch tễ quy mô lớn đã chứng minh tăng nồng độ fibrinogen là một yếu tố nguy cơ độc lập cho các biến cố tim mạch trong tương lai. Một số dữ liệu nghiên cứu cho thấy fibrinogen có thể là yếu tố giúp dự báo nguy cơ tử vong trong tương lai ở những bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Mặc dù fibrinogen được cho có vai trò trong huyết khối tĩnh mạch, tuy nhiên các dữ liệu nghiên cứu còn hạn chế. Một số nghiên cứu ghi nhận nồng độ fibrinogen huyết thanh tăng trên 5 g/l liên quan đến HKTMS, tăng nồng độ fibrinogen độc lập với một đáp ứng pha cấp, hoặc tăng nồng độ fibrinogen liên quan đến nguy cơ HKTMS, nhưng chủ yếu ở người cao tuổi [56].

1.1.5.4. Liên quan giữa hút thuốc lá, COPD và nồng độ fibrinogen

Tăng fibrinogen được ghi nhận trong đợt cấp COPD. Wedzicha và CS nghiên cứu 67 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận tăng nồng độ fibrinogen liên quan đến đờm mủ, ho tăng và tuổi cao. Mỗi tương quan này không gây ngạc nhiên, nhưng nồng độ fibrinogen tăng trên 0,36g/l chưa được chứng minh có ý nghĩa lâm sàng. Nồng độ fibrinogen tăng nhiều hơn trong đợt cấp và kết hợp với tăng nồng độ IL-6. Ảnh hưởng của IL-6 có thể liên quan đến hình thành TTHKTM [57]. Mặc dù dường như tăng nồng độ fibrinogen góp phần tăng tỷ lệ TTHKTM, nhưng bản chất của mối liên quan giữa khói thuốc lá và tăng nồng độ fibrinogen rõ ràng hơn [56]. Thật vậy, khói thuốc lá có liên quan mạnh nhất đến tăng nồng độ fibrinogen, mối liên quan giữa số lượng thuốc hút trong ngày và nồng độ fibrinogen đã được báo cáo. Trái lại, ngừng hút thuốc dẫn đến giảm nhanh nồng độ fibrinogen, nhưng fibrinogen ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi cao, ung thư, stress, thuốc tránh thai đường uống. Tương tự như những phản ứng pha cấp khác, nồng độ fibrinogen có thể tăng do đáp ứng với nhiều quá trình bệnh lý khác nhau và không đặc hiệu cho huyết khối. Hầu hết các dữ liệu nghiên cứu hiện nay đều hỗ trợ cho giả thiết về mối tương quan giữa hút thuốc và tăng nồng độ fibrinogen [11]. Tuy nhiên, hai nghiên cứu nhận thấy mối liên quan giữa tăng nồng độ fibrinogen và hút thuốc chỉ xảy ra ở nam, một số nghiên cứu khác nhận thấy không có mối liên quan [46]. Nghiên cứu của Eliasson ghi nhận sự khác biệt giữa phụ nữ có và không hút thuốc không rõ rệt, mặc dù nồng độ fibrinogen ở phụ nữ hút thuốc cao hơn có ý nghĩa so với các phụ nữ đã từng hút thuốc [58]. Fruzzetti và CS ghi nhận trong số phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai chứa 20-35g ethinyl estradiol, nồng độ fibrinogen và fibrinopeptide A tăng cao có ý nghĩa ở người có và không hút thuốc. Tuy nhiên, không giống người không hút thuốc, phụ nữ hút thuốc không có cơ chế tăng bù trừ antithrombin III hoạt hóa, dẫn đến ảnh hưởng tiền đông của thuốc tránh thai xuất hiện [59].

1.2. Tắc động mạch phổi trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.2.1. Mối liên quan giữa đợt cấp COPD và TĐMP.

Các đợt cấp COPD làm xấu đi nghiêm trọng các triệu chứng hô hấp, đi kèm với những thay đổi sinh lý và kết hợp với tăng đáp ứng viêm đường thở và toàn thân. Đợt cấp COPD tăng nguy cơ gây TĐMP vì nhiều nguyên nhân, chẳng hạn nằm bất động tại giường, viêm toàn thân, đa hồng cầu, tình trạng tăng đông và tổn thương mạch máu phổi [21], [60]. Nhiều nghiên cứu cho thấy COPD là yếu tố nguy cơ độc lập đối với TĐMP [61], tuy nhiên tại Việt Nam, tỷ lệ thật sự, yếu tố nguy cơ và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của TĐMP trong đợt cấp COPD vẫn chưa được xác định rõ ràng.

Nghiên cứu của Sidney và CS ghi nhận bệnh nhân COPD làm tăng nguy cơ TĐMP gấp 2 lần và những biến cố TTHKTM khác so với bệnh nhân không COPD. Bên cạnh đó các biến cố tắc mạch do huyết khối có thể dẫn đến ho và khó thở (giống như biểu hiện của các biến cố nhiễm trùng), vì vậy TĐMP có thể là một nguyên nhân phổ biến gây đợt cấp COPD [62]. Nếu bệnh nhân COPD thường xuyên được tầm soát TĐMP, tỷ lệ TĐMP được ghi nhận 9/31 (29%) và 49/197 (25%) [63]. Tại Mỹ, tỷ lệ TĐMP ở những bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện là 0,65%, nếu được tầm soát thường quy, tỷ lệ này là 25-29% [18].

Một phân tích gộp từ 5 nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mới mắc TĐMP trong đợt cấp COPD dao động 3,3 – 29%, trung bình 19,9% (95%; CI: 5,1% - 26,4%), trong số những bệnh nhân đợt cấp COPD không rõ nguyên nhân, tỷ lệ TĐMP là 29% (95%CI: 20,8%-37,1%) [16].

Torres-Macho J và CS (2013) nghiên cứu ghi nhận 436 bệnh nhân TĐMP cấp tại khoa cấp cứu, COPD được xác định là yếu tố độc lập dự báo chẩn đoán muộn [64]. Một nghiên cứu khác trên 58.392.000 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện giai đoạn 1979-2003 cũng ghi nhận cả hai biến cố HKTMS và TĐMP thường không được chẩn đoán trong thực hành lâm sàng [65].

Mặc dù nhiều yếu tố nguy cơ TTHKTM đã được xác định rõ ràng, chẳng hạn các phẫu thuật thay khớp háng, khớp gối. Tuy nhiên, sự tham gia của nhiều bệnh đồng mắc đối với nguy cơ tích lũy TTHKTM ngày càng được hiểu biết rõ ràng hơn ở những bệnh nhân không có yếu tố khởi phát, điều này phản ánh tính đa nguyên nhân của bệnh. Đặc biệt, tầm quan trọng của yếu tố nhiễm trùng và viêm ngày càng được chứng minh là yếu tố nguy cơ liên quan đến các biến cố TTHKTM. Cùng với những tiến bộ trong hiểu biết của chúng ta về mối tương tác phức tạp giữa viêm và đông máu, bao gồm các cytokin tiền viêm, các chemokine, các phân tử bám dính, biểu hiện yếu tố mô, tiểu cầu, bạch cầu, hoạt hóa nội mô, các vi hạt và các bẫy ngoại bào của bạch cầu đa nhân trung tính. COPD được đặc trưng bởi đáp ứng viêm tại chỗ của phổi đối với các chất hít vào, chẳng hạn như khói thuốc lá và các chất gây ô nhiễm không khí. Ngoài ra, tăng nồng độ nhiều marker viêm trong tuần hoàn cho thấy sự hiện diện của viêm toàn thân góp phần gây ra nhiều biến loạn như rối loạn chức năng cơ xương và suy kiệt, làm xuất hiện và xấu đi của nhiều bệnh đồng mắc, chẳng hạn các bệnh tim mạch, đái tháo đường và loãng xương. Mặt khác, hút thuốc lá được chứng minh gây ra viêm toàn thân mức độ thấp, ảnh hưởng đến xơ vữa động mạch phụ thuộc tiểu cầu, tương tác với quá trình đông máu huyết tương từ đó thúc đẩy hình thành huyết khối tĩnh mạch. Do đó, dựa trên khái niệm “huyết khối do viêm” (inflammation induced thrombosis) có thể dự đoán bệnh nhân COPD có tỷ lệ cao cả hai biến cố huyết khối động mạch và tĩnh mạch [45]. Các nghiên cứu gần đây đã xác định COPD có thể gây ra tình trạng sinh học tiền huyết khối đặc hiệu, đặc biệt trong đợt cấp. Điều đáng quan tâm là, bệnh nhân COPD thường có hạn chế vận động, nhưng chỉ khoảng một phần ba số bệnh nhân này được điều trị dự phòng huyết khối. Do đó, những nỗ lực để cải thiện việc sử dụng dự phòng huyết khối là cần thiết. Mặt khác, mối liên hệ giữa béo phì, adipokine và đáp ứng viêm bất thường được thấy trong COPD hiện vẫn còn

tranh cãi và tác động tiềm tàng của những tương tác này đối với tình trạng tiền huyết khối ở bệnh nhân COPD xứng đáng được nghiên cứu thêm. Hơn nữa, động mạch phổi của bệnh nhân COPD được đặc trưng bởi rối loạn chức năng tế bào nội mô và giả thuyết về tình trạng tiền huyết khối ở bệnh nhân COPD chiếm ưu thế liên quan đến giường mạch máu phổi, dẫn đến huyết khối tại chỗ (in situ thrombosis) [19].

Mối liên quan giữa TTHKTM và COPD rất phức tạp. Trong thực tế, kết quả phân tích các mô hình hồi quy Cox được hiệu chỉnh theo tuổi và giới nhằm mô tả các nguy cơ TTHKTM khi theo dõi lâu dài ở bệnh nhân COPD, sau khi phân tầng bệnh nhân COPD ở các giai đoạn nặng khác nhau và sự tách đôi 2 biến cố TTHKTM trong các biểu hiện lâm sàng (HKTMS và TĐMP) và sự hiện diện của các yếu tố khởi phát, các tác giả ghi nhận COPD giai đoạn III/IV có tăng nguy cơ TTHKTM thứ phát gấp 2 lần (xác định được yếu tố khởi phát hoặc TTHKTM liên quan đến ung thư) so với nhóm có kết quả đo chức năng hô hấp bình thường (HR 2,05; 95% CI: 1,02-4,10) [61]. Các tác giả đã cố gắng đưa ra các dữ liệu để chứng minh có tăng nguy cơ TTHKTM trong quá trình theo dõi lâu dài ở bệnh nhân COPD. Tuy nhiên, do những hạn chế về mặt thống kê, các phân tích được trình bày và thảo luận về các kết quả nghiên cứu có xu hướng hạn chế và gượng ép, và cần có thêm bằng chứng rõ ràng để củng cố các luận cứ tăng nguy cơ TTHKTM ở bệnh nhân COPD [11].

1.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD

Các triệu chứng điển hình của TĐMP cấp có thể gặp như: đau ngực kiểu màng phổi, khó thở, ho máu, mạch nhanh, thở nhanh, choáng ngất hoặc tụt huyết áp [66], [67]. Tuy nhiên, ở bệnh nhân đợt cấp COPD, một mặt rất khó phân biệt các triệu chứng của TĐMP với các triệu chứng của đợt cấp COPD. Mặt khác, nhiều nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa 2 nhóm đợt cấp COPD có và không TĐMP [28], [68], [69].

Nghiên cứu của Lesser và CS (1992, n = 108) ghi nhận không có sự khác biệt về (1) đặc điểm lâm sàng (khó thở, đau ngực, ho máu, phù chân, mạch nhanh, các tiếng ran ở phổi, tiếng T3, xanh tím); (2) đặc điểm x quang phổi (xẹp phổi, tràn dịch màng phổi, giảm thể tích phổi, vòm hoành cao một bên, thâm nhiễm phổi, vùng phổi giảm tưới máu) giữa 2 nhóm đợt cấp COPD có TĐMP và không TĐMP [70].

Nghiên cứu của Carson J và CS (1996, n = 203) cho thấy chỉ có tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm đợt cấp COPD có TĐMP so với nhóm COPD không có TĐMP (20% và 8,9%; $p = 0,04$), các đặc điểm lâm sàng khác không có sự khác biệt [17].

Nghiên cứu của Tillie-Leblond I và CS (2006, n = 197) tiến hành so sánh 49 bệnh nhân đợt cấp COPD có TĐMP và 148 bệnh nhân đợt cấp COPD không có TĐMP ghi nhận: các đặc điểm lâm sàng như khó thở, đau ngực kiểu màng phổi, ho máu, mạch nhanh, phù chi dưới, tiền sử thở oxy kéo dài, hạ oxy máu lúc nhập viện không có sự khác biệt giữa 2 nhóm [71].

Nghiên cứu của Piazza G và CS (2012, n= 484 COPD/2.488 TTHKTM) ghi nhận: bệnh nhân COPD kèm TTHKTM có xu hướng tuổi cao hơn (68 và 63); tỷ lệ suy tim cao hơn (35.5% và 12.9%); nằm bất động nhiều hơn (53.5% và 43.3%); tỷ lệ tử vong tại bệnh viện cao hơn (6,8% và 4%); tỷ lệ tử vong tại thời điểm 30 ngày cao hơn (12,5% và 6,5%) ($p < 0,001$) [72].

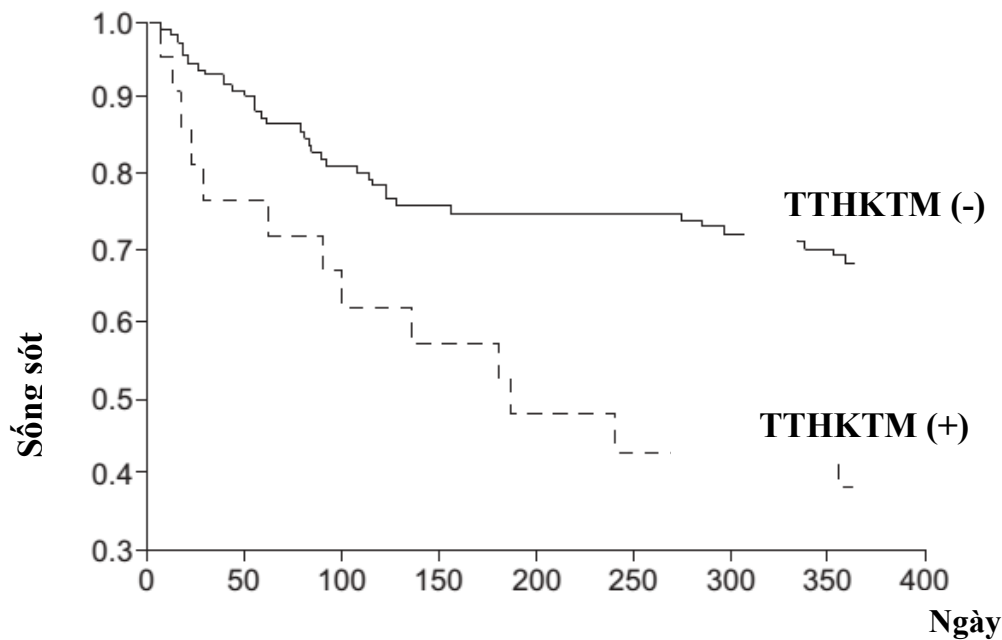
1.2.3. Tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD

Tỷ lệ mắc HKTMS khoảng 160/100.000 người, trong đó 44% gây TĐMP có hoặc không có triệu chứng (Kummer 1998) [73]. Ước tính tỷ lệ mới mắc hàng năm TĐMP khoảng 23-69/100.000 người, chiếm 676.700 ngày điều trị nội trú (Kozak và CS 2005) [74]. Khoảng 187.000 trường hợp mới mắc hàng năm ở người trên 45 tuổi, một nửa trong số này không rõ nguyên nhân (Cushman và CS 2004) [75].

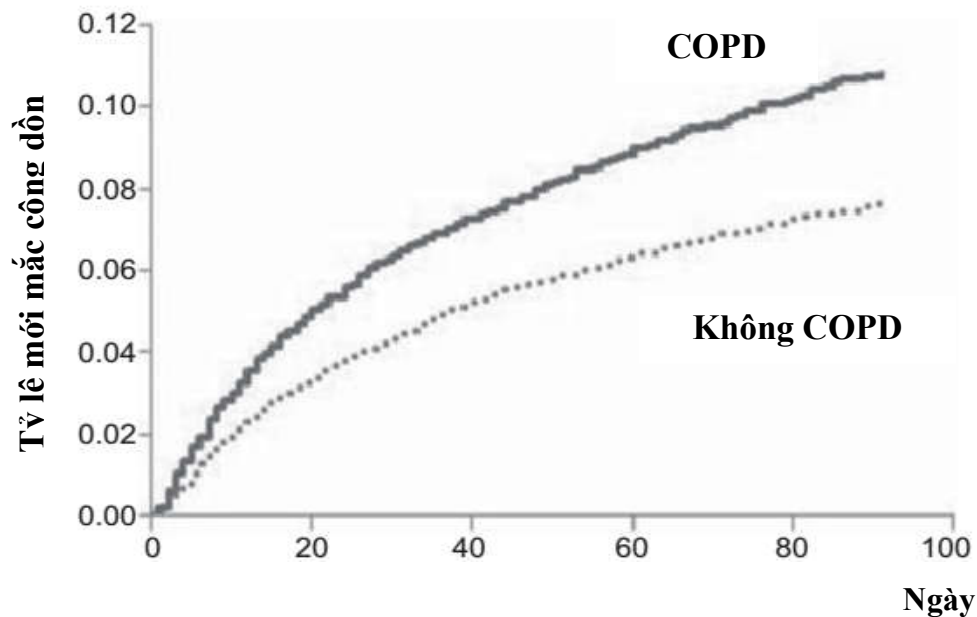
Một nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mới mắc HKTMS ở bệnh nhân COPD khoảng 10% -12%, phần lớn được phát hiện bởi các nghiên cứu giám sát và không có triệu chứng lâm sàng (Prescott và CS 1981; Erelel và CS 2002; Ambrosetti và CS 2003) [51], [76], [77]. Nghiên cứu mổ tử thi ghi nhận tỉ lệ mới mắc TĐMP ở bệnh nhân COPD là 28% -51% mà không ghi nhận chẩn đoán TĐMP trước tử vong (Prescott và CS 1981) [51]. Mispelaere và CS (2002) hồi cứu 50 bệnh nhân đợt cấp COPD không do nguyên nhân nhiễm trùng ghi nhận tỷ lệ TĐMP là 20% [78], một nghiên cứu tiền cứu khác trên 31 bệnh nhân đợt cấp COPD cũng cho thấy tỷ lệ TĐMP là 29% [31].

Tương tự, Tillie-Leblond và CS (2006) cũng ghi nhận tỷ lệ TĐMP là 25% ở bệnh nhân đợt cấp COPD nặng không do nhiễm trùng. Sử dụng thang điểm Geneva, ba đặc điểm lâm sàng có liên quan đến TĐMP gồm: (1) tiền sử mắc bệnh ác tính, (2) tiền sử HKTMS hoặc TĐMP, (3) giảm PaCO₂ trên 5 mmHg. Nghiên cứu kết quả siêu âm Doppler cho thấy 51% bệnh nhân COPD có HKTMS (Tillie-Leblond và CS 2006) [71]. Tuy nhiên, Rutschmann và CS (2007) chỉ ghi nhận có 4/123 trường hợp TĐMP được xác nhận chẩn đoán bằng chụp CT-PA ở bệnh nhân đợt cấp COPD, chiếm 3,3% [79].

Cần có thêm các nghiên cứu để xác định tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD được rõ ràng hơn, điều quan trọng là phân biệt các dấu hiệu của TĐMP với các biểu hiện lâm sàng của đợt cấp COPD. Sự hiện diện TĐMP ở bệnh nhân COPD rất quan trọng do tăng bệnh suất và tử suất. Theo dõi 1.487 bệnh nhân từ nghiên cứu PIOPED, Carson và CS (1996) cho thấy nguy cơ tử vong tương đối ước tính, được hiệu chỉnh trong một năm ở bệnh nhân COPD có TĐMP là 1,94 so với 1,1 ở bệnh nhân chỉ có TĐMP đơn thuần. Tương tự, tử vong tại thời điểm một năm ở bệnh nhân COPD có TĐMP là 53,3%, so với 15% ở nhóm TĐMP đơn thuần [17].



Biểu đồ 1.1. Tử vong ở bệnh nhân COPD có và không có TTHKTM [80].



Biểu đồ 1.2. Tử vong do TĐMP ở bệnh nhân có và không COPD [19].

1.2.4. Yếu tố nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD

Đợt cấp COPD tăng nguy cơ gây TĐMP vì nhiều nguyên nhân, chẳng hạn tuổi cao, nằm bất động tại giường, viêm toàn thân, đa hồng cầu, tình trạng tăng đông và tổn thương nội mạc mạch máu phổi [61], [80]. Cho đến hiện

nay, một số nghiên cứu đã tiến hành khảo sát các yếu tố nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD, tùy từng thiết kế nghiên cứu, các yếu tố nguy cơ khác nhau đã được xác định.

Nghiên cứu của Lesser và CS (1992, n = 108) ghi nhận một số yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD: phẫu thuật, bất động, hiện tại hoặc tiền sử có viêm tắc tĩnh mạch huyết khối, bệnh ác tính, chấn thương chi dưới, đột quỵ, tiền sử sử dụng estrogen. Tuy nhiên, các yếu tố nguy cơ này không có sự khác biệt giữa 2 nhóm COPD có và không có TĐMP [70].

Tillie-Leblond I và CS (2006) nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD (25% có TĐMP) ghi nhận một số yếu tố nguy cơ liên quan đến TĐMP bao gồm: tiền sử huyết khối (RR: 2,43; 95% CI: 1,49 – 3,94), bệnh lý ác tính (RR: 1,82; 95% CI: 1,13 – 2,92), giảm PaCO₂ > 5mm Hg (RR: 2,1; 95% CI: 1,2 – 3,6). Tiền sử chấn thương hoặc mới phẫu thuật, bất động trên 7 ngày, béo phì không liên quan đến nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD [71].

Bertoletti L và CS (2012) so sánh một số đặc điểm lâm sàng ở 2.984 bệnh nhân COPD và 25.936 bệnh nhân không COPD về nguy cơ xuất hiện các biến cố TTHKTM cho thấy: nam giới (OR: 2,72; 95% CI: 2,46 – 3,01), BMI ≥ 30 (OR: 1,31; 95% CI: 1,18 – 1,45), tuổi ≥ 75 (OR: 2,08; 95% CI: 1,89 – 2,29) là các yếu tố nguy cơ liên quan đến TTHKTM [19].

Kim V và CS (2014) nghiên cứu 3.690 bệnh nhân đợt cấp COPD (210 bệnh nhân có các biến cố TTHKTM), sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận một số yếu tố nguy cơ gây TTHKTM như sau: BMI (OR: 1,03; 95% CI: 1,006 – 1,068), khoảng cách đi bộ 6 phút (OR: 1,036; 95% CI: 1,009 – 1,064), tràn khí màng phổi (OR: 2,98; 95% CI: 1,47 – 6,029), nhồi máu cơ tim (OR: 1,721; 95% CI: 0,973 – 3,045), trào ngược dạ dày – thực quản (OR: 1,468; 95% CI: 0,96 – 2,24), bệnh mạch ngoại vi (OR: 4,28; 95% CI: 2,17 – 8,442), suy tim sung huyết (OR: 2,048; 95% CI: 1,052 – 3,984) [52].

Li YX và CS (2016) nghiên cứu trên 522 bệnh nhân đợt cấp COPD tại Trung Quốc (tỷ lệ TĐMP: 10,3%) ghi nhận: bất động ≥ 3 ngày (OR 25,4, 95% CI: 7,42- 86,7, $p < 0,001$), phù chi dưới (OR 7,34, 95% CI: 3,4 – 15,7, $p < 0,001$), nồng độ D-dimmer $\geq 2\ 000\mu\text{g/L}$ (OR 10,1, 95% CI: 2,3 – 45,4, $p = 0,003$) là các yếu tố nguy cơ TĐMP [81].

1.2.5. Biến chứng của TĐMP cấp nếu không được chẩn đoán và điều trị

TĐMP cấp nếu không được chẩn đoán và điều trị sẽ dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong, tăng tỷ lệ tái phát TĐMP, xuất hiện hội chứng sau huyết khối và tăng áp động mạch phổi do huyết khối mạn tính [82]. Theo Bělohávek J và CS, tỷ lệ tử vong ở nhóm TĐMP có huyết động không ổn định là 18 – 65%, ở nhóm TĐMP có huyết động ổn định, tỷ lệ này là 5 – 25% [83]. Tỷ lệ tăng áp động mạch phổi do huyết khối mạn tính gấp 0,1 – 9,1% sau 2 năm đầu tiên [84] và 80% bệnh nhân được chẩn đoán tăng áp động mạch phổi do huyết khối mạn tính được ghi nhận có tiền sử TTHKTM [85].

1.2.6. Những vấn đề cần được nghiên cứu thêm

Quản lý và dự phòng đợt cấp COPD vẫn còn nhiều thách thức, khoảng một phần ba các trường hợp không xác định được nguyên nhân rõ ràng. Vấn đề quan trọng, với các bằng chứng tích lũy được, rõ ràng đợt cấp COPD có các triệu chứng chồng lấp với các triệu chứng của TĐMP cấp. Những nghiên cứu được công bố trong hơn 10 năm qua xác định tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp của COPD không phải hiếm gặp (3,3-29,1%) [16], [77]. Nhưng việc chẩn đoán vẫn rất khó khăn, và do đó xây dựng một thang điểm đánh giá nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD là hết sức cần thiết.

Từ các bằng chứng nghiên cứu cho thấy, nếu bệnh nhân COPD có biểu hiện tăng khó thở, việc phân biệt với các biểu hiện của TĐMP cấp (tỷ lệ có thể lên đến 29,1%) là rất quan trọng để có biện pháp điều trị tối ưu. Ngược lại, số liệu về các biến cố TTHKTM ở bệnh nhân COPD trong quá trình theo dõi lâu dài còn hạn chế. Các số liệu nghiên cứu hiện tại của Borvik và CS chỉ ra

tỷ lệ mới mắc TTHKTM trong một thời gian theo dõi lâu dài trong nhóm COPD cao hơn so với nhóm không COPD [61], kể cả một nghiên cứu cộng đồng ở Na Uy [45]. Mặc dù nhiều quá trình viêm toàn thân và nhiễm trùng đã được xác định có liên quan với xu hướng huyết khối và tăng nguy cơ TTHKTM [31], [86], vẫn cần có thêm các nghiên cứu tiếp theo để xác nhận và hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của tình trạng viêm toàn thân đến sự phát triển và tiến triển của các bệnh đồng mắc tim mạch và đặc biệt TTHKTM ở những bệnh nhân COPD. Với ý nghĩa tiên lượng của các biến cố tim mạch ở bệnh nhân COPD, đặc biệt là các biến cố TĐMP, cần nỗ lực hơn nữa để giải quyết các câu hỏi có liên quan đến thực hành lâm sàng về sự cần thiết của liệu pháp kháng tiểu cầu dự phòng, liệu pháp chống đông và/hoặc điều trị chống viêm trong các tình huống cụ thể, và thời gian sử dụng thuốc chống đông sau đợt cấp TTHKTM gây ra do viêm [87].

1.3. Tắc động mạch phổi cấp

1.3.1. Định nghĩa

Tắc động mạch phổi (TĐMP) là tình trạng tắc một hoặc nhiều nhánh của động mạch phổi bởi các tác nhân khác nhau (huyết khối, tế bào u, khí hoặc mỡ) có nguồn gốc từ các vị trí khác nhau của cơ thể [88]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung vào TĐMP do huyết khối.

1.3.1. Phân loại tắc động mạch phổi

1.3.1.1. Phân loại TĐMP theo tính chất khởi phát

Tắc động mạch phổi được chia thành 2 loại cấp và mạn tính: (1) tắc động mạch phổi cấp: những triệu chứng và dấu hiệu xuất hiện ngay khi động mạch phổi bị tắc nghẽn; (2) tắc động mạch phổi mạn tính: những triệu chứng và dấu hiệu xuất hiện và tiến triển chậm sau khi động mạch phổi bị tắc nghẽn từ nhiều tuần và có thể tiến triển nhiều năm, dẫn đến các biến chứng muộn mà phần lớn là biểu hiện của tăng áp động mạch phổi (CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension) [20].

1.3.1.2. Phân loại TĐMP theo tình trạng huyết động

(1) Huyết động không ổn định (massive): bệnh nhân có tụt huyết áp, tụt huyết áp được xác định khi huyết áp tâm thu < 90 mmHg kéo dài > 15 phút hoặc cần phải sử dụng thuốc vận mạch hoặc cường tim và không chứng minh được do các nguyên nhân khác như sepsis, loạn nhịp, giảm thể tích tuần hoàn. Mặc dù huyết động không ổn định thường xảy ra ở các trường hợp TĐMP huyết khối lớn (massive) nhưng có thể xuất hiện ở một số trường hợp TĐMP huyết khối nhỏ (submassive) trên nền các bệnh lý tim mạch. (2) Huyết động ổn định (submassive): TĐMP không phù hợp với định nghĩa về huyết động không ổn định. Có một dải biên độ dao động về mức độ nặng trong nhóm đối tượng này, từ biểu hiện TĐMP không triệu chứng đến có biểu hiện huyết áp ở giới hạn dưới hoặc tụt huyết áp nhẹ nhưng đáp ứng tốt với liệu pháp bù dịch hoặc có biểu hiện rối loạn chức năng thất phải (còn được gọi là TĐMP "trung bình"). Tỷ lệ tử vong trong nhóm huyết động không ổn định cao hơn, tỷ lệ cao nhất thường xuất hiện trong vòng 2h đầu tiên và nguy cơ vẫn tăng trong 72h sau khi biểu hiện triệu chứng [20], [66], [89].

1.3.2. Dịch tễ học huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc động mạch phổi

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM: venous thromboembolism) bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS: deep vein thrombosis) và tắc động mạch phổi (TĐMP: pulmonary embolism). Là nguyên nhân phổ biến đứng hàng thứ 3 trong số các bệnh lý tim mạch với tỷ lệ mới mắc hàng năm 100 – 200/100.000 dân. TTHKTM có thể gây tử vong trong trường hợp tổn thương cấp tính, hoặc tiến triển mạn tính và tàn tật, nhưng là bệnh lý có thể phòng ngừa được [90].

TĐMP cấp là biểu hiện lâm sàng trầm trọng nhất của TTHKTM, hầu hết là hậu quả của HKTMS. Đa số các dữ liệu về dịch tễ học, yếu tố nguy cơ, diễn tiến bệnh đều trích từ các nghiên cứu khảo sát TTHKTM. Dịch tễ học TĐMP rất khó xác định bởi TĐMP có thể không biểu hiện triệu chứng gì, hoặc có thể được chẩn đoán rất tình cờ, ở một số trường hợp biểu hiện đầu

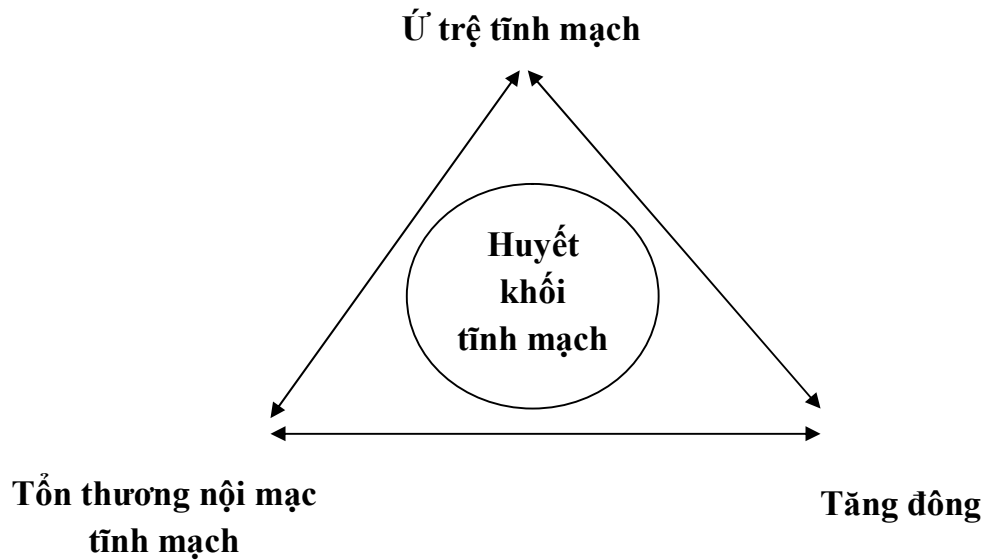
tiên của TĐMP là tử vong đột ngột. Nghiên cứu của Dalen JE và CS ghi nhận tỷ lệ mới mắc hàng năm của TĐMP tại Mỹ là 630.000 người- năm [91]. Ước tính TĐMP là nguyên nhân chủ yếu gây 100.000 trường hợp tử vong và góp phần gây tử vong ở 100.000 trường hợp mắc bệnh trầm trọng khác đồng mắc với TĐMP [83].

Tại Châu Âu, ước tính dựa trên nghiên cứu dịch tễ học năm 2004, khoảng hơn 317.000 trường hợp tử vong liên quan đến TTHKTM ở 6 quốc gia liên hiệp châu Âu (dân số khoảng 454,4 triệu), trong số này 34% tử vong đột ngột, 59% tử vong là hậu quả của TĐMP không được chẩn đoán trong suốt cuộc đời, chỉ 7% TĐMP được chẩn đoán đúng trước tử vong [92].

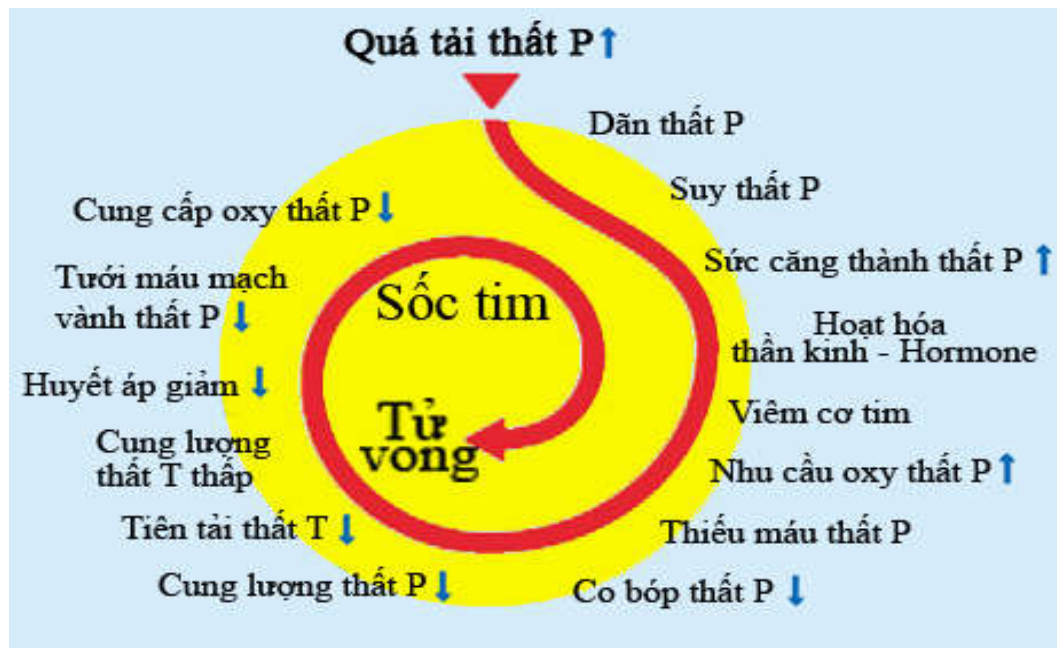
Tại Mỹ, Silverstein và CS tổng hợp và phân tích tất cả các hồ sơ của các bệnh nhân điều trị nội trú được chẩn đoán TTHKTM tại vùng Olmsted trong giai đoạn 1966 – 1990 cho thấy, tỷ lệ mới mắc hàng năm của TTHKTM là 1,49/1000 (95% CI: 1,43-1,55) trong đó 0,61/1000 (95% CI: 0,57 – 0,65) đối với HKTMS và 0,88/1000 (95% CI: 0,83– 0,92) đối với TĐMP [93]. Một nghiên cứu khác tại Mỹ của Anderson FA và CS cũng ghi nhận tỷ lệ mới mắc của HKTMS là 4,8/1000 so với 2,3/1000 của TĐMP [94].

1.3.3. Sinh lý bệnh tắc động mạch phổi

Ba yếu tố chính góp phần gây huyết khối tĩnh mạch đã được Rudolf Virchow mô tả từ hơn một thế kỷ qua: ứ trệ tĩnh mạch, tăng đông và tổn thương nội mô tĩnh mạch [95]. Ứ trệ tĩnh mạch thường là hậu quả của việc làm chậm hoặc tắc nghẽn dòng máu tĩnh mạch, làm tăng độ nhót của máu và hình thành vi huyết khối. Các vi huyết khối có thể lớn dần và gây tắc tĩnh mạch. Tình trạng tăng đông có thể là do mất cân bằng sinh hóa giữa các yếu tố trong hệ tuần hoàn, do tăng yếu tố hoạt hóa mô và giảm antithrombin cũng như các chất tiêu sợi huyết trong huyết tương. Tổn thương nội mô tĩnh mạch có thể là vô căn hoặc thứ phát do chấn thương từ bên ngoài [88].



Biểu đồ 1.3. Đặc điểm sinh lý bệnh của TTHKTM (Tam giác Virchow) [95]



Hình 1.1. Các yếu tố góp phần gây suy tuần hoàn do TĐMP [20]

TĐMP cấp gây cản trở cả hai quá trình tuần hoàn và trao đổi khí. Suy thất phải gây ra bởi quá tải áp lực được cho là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân TĐMP nặng [88]. Áp lực động mạch phổi chỉ tăng khi trên 30 – 50% diện tích cắt ngang giường động mạch phổi bị tắc nghẽn bởi huyết khối.

TĐMP gây co mạch qua trung gian bởi sự phóng thích thromboxane A₂ và serotonin được cho là gây tăng chủ yếu sức cản mạch máu phổi sau TĐMP, một hiệu ứng mà có thể được đảo ngược bởi các thuốc giãn mạch. Sự tắc nghẽn giải phẫu và co mạch dẫn đến tăng sức cản mạch máu phổi tỷ lệ thuận với sự co giãn trong lòng mạch [66].

Sự tăng đột ngột sức cản mạch máu phổi dẫn đến giãn thất phải, làm thay đổi đặc tính co bóp của cơ thất phải thông qua cơ chế Frank-Starling. Sự tăng áp lực và thể tích thất phải dẫn đến tăng áp lực lên thành cơ tim và sự căng cứng tế bào cơ tim. Thời gian co bóp thất phải kéo dài, trong khi hoạt ứng thần kinh dẫn đến co cơ tim và tăng nhịp tim. Cùng với co mạch hệ thống, các cơ chế bù đắp làm tăng áp lực động mạch phổi, cải thiện lưu thông qua giường mạch máu phổi bị tắc nghẽn, và do đó ổn định tạm thời huyết áp toàn thân. Mức độ thích ứng ngay lập tức là có hạn, bởi phản xạ không điều kiện, thành thất phải mỏng không thể gây một áp lực động mạch phổi trung bình > 40 mmHg [96]. Việc kéo dài thời gian co thất phải làm thời kỳ tâm trương thất trái đến sớm dẫn đến vách liên thất bị đẩy về phía trái. Sự khử cực các thất có thể dẫn đến sự xuất hiện block nhánh phải, hậu quả là thất trái bị cản trở trong thì tâm trương sớm, điều này dẫn đến giảm cung lượng tim và góp phần hạ huyết áp toàn thân và gây huyết động không ổn định [97].

Như đã mô tả ở trên, hoạt tính hướng thần kinh quá mức ở bệnh nhân TĐMP có thể dẫn đến cả hai bất thường về áp lực thành cơ tim phải và shock tuần hoàn. Việc phát hiện các tổn thương thâm nhiễm lớn tại cơ thất phải, ở những bệnh nhân tử vong trong vòng 48 giờ bị TĐMP cấp, có thể được giải thích bởi nồng độ epinephrine cao được giải phóng ở bệnh nhân TĐMP do viêm cơ tim. Sự đáp ứng viêm này có thể giải thích tình trạng huyết động không ổn định thỉnh thoảng xuất hiện 24 – 48 giờ sau đợt cấp TĐMP, mặc dù sự tái phát TĐMP sớm có thể là một cách giải thích khác ở một số trường hợp [98]. Cuối cùng, mối liên quan giữa tăng nồng độ các dấu ấn sinh học của tổn

thương cơ tim trong tuần hoàn và hậu quả bất lợi ban đầu cho thấy thiếu máu cục bộ cơ thất phải có ý nghĩa sinh lý bệnh trong giai đoạn TĐMP cấp. Mặc dù nhồi máu thất phải ít phổ biến sau TĐMP nhưng có thể do sự mất cân bằng giữa cung cấp và nhu cầu oxy dẫn đến phá hủy tế bào cơ tim làm giảm thêm lực co bóp cơ tim. Suy hô hấp chủ yếu là hậu quả của rối loạn huyết động. Cung lượng tim thấp dẫn đến mất sự bão hòa trong máu tĩnh mạch trộn, cộng thêm những vùng giảm lưu lượng tuần hoàn do mạch máu bị tắc nghẽn, phối hợp với các vùng tưới máu quá mức ở giường mao mạch được cung cấp bởi các mạch máu không bị tắc nghẽn, dẫn đến thông khí- tưới máu không phù hợp góp phần gây hạ oxy máu [99]. Khoảng 1/3 số trường hợp có luồng thông phải- trái qua vách liên nhĩ mà có thể được phát hiện qua siêu âm tim, điều này gây ra một chênh lệch áp lực mạnh giữa 2 nhĩ, dẫn đến hạ oxy máu nặng và tăng nguy cơ gây huyết khối nghịch thường và đột quy. Cuối cùng, ngay cả khi huyết động không bị ảnh hưởng, huyết khối nhỏ ở đầu xa có thể gây chảy máu phế nang và dẫn đến ho máu, viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi là các biểu hiện lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân TĐMP [20], [88].

1.3.4. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp

1.3.4.1. Đặc điểm lâm sàng tắc động mạch phổi

TĐMP có thể bị bỏ sót chẩn đoán do những dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Khi lâm sàng có nghi ngờ TĐMP, một số thăm dò cận lâm sàng nên được làm để khẳng định chẩn đoán [100]. Ở hầu hết bệnh nhân, nghi ngờ TĐMP khi bệnh nhân có khó thở, đau ngực, choáng ngất và/hoặc ho máu. Tụt huyết áp và shock hiếm gặp nhưng là dấu hiệu lâm sàng quan trọng vì điều này cho thấy có huyết khối trung tâm và hoặc dự trữ huyết động giảm nặng. Tuy nhiên TĐMP thường không có triệu chứng, thường được phát hiện tình cờ khi thăm dò bệnh lý khác hoặc thậm chí phát hiện qua mổ tử thi. Đau ngực là triệu chứng thường gặp của TĐMP và thường do kích thích màng phổi bởi huyết khối ở ngoại vi phổi. Ở những trường hợp huyết khối trung tâm, đau ngực có thể biểu hiện như cơn đau thắt ngực điển hình, có thể là biểu hiện của thiếu máu cục bộ

thất phải và cần phải chẩn đoán phân biệt với hội chứng mạch vành cấp hoặc tách động mạch chủ. Khó thở thường gặp ở bệnh nhân TĐMP trung tâm cấp và nặng, ở những bệnh nhân TĐMP ngoại vi, khó thở thường nhẹ và thoáng qua. Ở những bệnh nhân có các bệnh lý hô hấp và tim mạch từ trước, khó thở nặng có thể là biểu hiện TĐMP. Nhận biết được các yếu tố ảnh hưởng đến TĐMP rất quan trọng trong việc xác định khả năng TĐMP, tuy nhiên khoảng 30% bệnh nhân TĐMP không xác định được các yếu tố kích hoạt. Tại Việt Nam, Hoàng Bùi Hải – Nguyễn Đạt Anh (2015) phân tích 141 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận tỷ lệ TĐMP 57/141 (40,4%), trong nhóm TĐMP gặp tỷ lệ ho máu và sung bấp chân hoặc đùi một bên cao hơn nhóm không TĐMP [101]. Theo Poolack CV và CS [102], không có sự khác biệt các triệu chứng lâm sàng giữa 2 nhóm có và không TĐMP.

1.3.4.2. Các bảng điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng

Mặc dù độ nhạy, độ đặc hiệu của các triệu chứng, các dấu hiệu và xét nghiệm thông thường có vai trò hạn chế trong chẩn đoán TĐMP nhưng việc phối hợp các đặc điểm này làm tăng khả năng đánh giá lâm sàng hoặc sử dụng các quy tắc dự báo cho phép phân loại bệnh nhân nghi ngờ TĐMP vào những nhóm lâm sàng hoặc khả năng trước xét nghiệm phù hợp, từ đó tăng khả năng chẩn đoán chính xác TĐMP. Khả năng chẩn đoán TĐMP sau các thăm dò cận lâm sàng (ví dụ: sau chụp CT-PA) tùy thuộc không chỉ vào kết quả xét nghiệm mà còn dựa vào các đặc điểm khác trước xét nghiệm, là đặc điểm then chốt cho tất cả các bước chẩn đoán TĐMP [103].

Tuy nhiên các đánh giá lâm sàng thiếu sự chuẩn hóa, bởi vậy nhiều quy tắc dự báo lâm sàng đã được xây dựng. Trong số này, thang điểm Wells và thang điểm Geneva cải tiến đã được chuẩn hoá và ứng dụng rộng rãi trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP. Cả hai thang điểm này có thể áp dụng đồng thời hai hình thức phân loại: 3 mức nguy cơ (thấp, trung bình, cao) và 2 mức nguy cơ (nhiều khả năng và ít khả năng TĐMP). Đây là các thang điểm

đơn giản, dựa trên các thông tin dễ dàng thu thập được. Mặt khác, giá trị của một thành tố trong thang điểm (ít nghĩ đến chẩn đoán khác hơn TĐMP) có thể làm giảm tính lặp lại liên quan sát [104], [105]. Hướng dẫn của ESC 2014 khuyến cáo sử dụng cả hai thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP, tuy nhiên giá trị giữa 2 thang điểm này hiện còn nhiều ý kiến khác nhau [20].

Theo Ceriani E và CS (2010), tiến hành đánh giá 9 quy tắc khác nhau dự báo lâm sàng TĐMP ở 29 nghiên cứu ($n = 31.215$ bệnh nhân) ghi nhận tỷ lệ TĐMP đối với 3 mức nguy cơ lâm sàng: thấp, 6% (95% CI, 4-8), trung bình, 23% (95% CI, 18-28), cao, 49% (95% CI, 43-56) đối với thang điểm Wells và thấp, 9% (95% CI, 8-11), trung bình, 26% (95% CI, 24-28), cao, 76% (95% CI, 69-82) đối với thang điểm Geneva cải tiến [106].

Shen JH và CS (2016) tiến hành một phân tích gộp 12 nghiên cứu ($n = 3.613$ bệnh nhân) ghi nhận: thang điểm Wells có độ nhạy 63,8 – 79,3%, độ đặc hiệu 48,8 – 90%, AUC 0,778 (95 % CI: 0,65 – 0,74; $Z = 11,96$, $p < 0,001$), thang điểm Geneva cải tiến có độ nhạy 55,3 – 73,6%, độ đặc hiệu 51,2 – 89%, AUC 0,693 (95 % CI: 0,65 – 0,74; $Z = 11,96$, $p < 0,001$). Các tác giả kết luận thang điểm Wells có hiệu quả tốt hơn thang điểm Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng ở bệnh nhân nghi ngờ TĐMP [107].

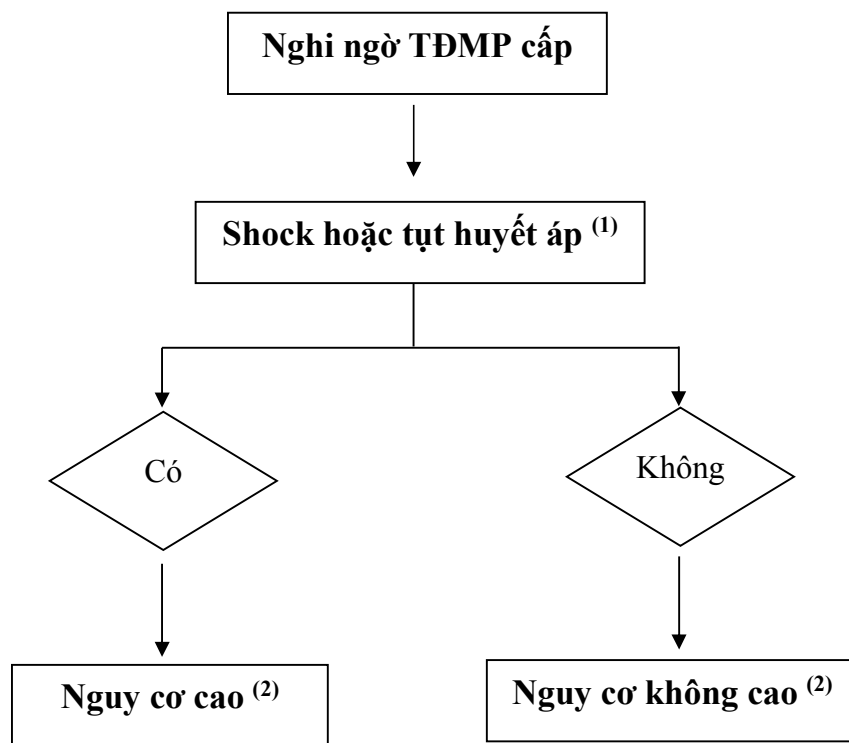
Tuy nhiên, Gruettner J và CS (2015) tiến hành so sánh hai thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng ở 326 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận: không có sự khác biệt về giá trị AUC giữa hai thang điểm (0,68 đối với thang điểm Wells và 0,64 đối với thang điểm Geneva cải tiến). Khi phân tích hồi quy đa biến, cả hai thang điểm đều có khả năng dự báo TĐMP tương tự nhau (OR 1,38 đối với thang điểm Wells và 1,24 đối với thang điểm Geneva cải tiến) [108].

1.3.4.3. Đánh giá tiên lượng TĐMP

Việc đánh giá tiên lượng TĐMP giúp phân tầng nguy cơ, xác định các nhóm bệnh nhân có các biến chứng sớm, chỉ định điều trị, dự báo nguy cơ tử

vong, mức độ các rối loạn huyết động, đánh giá nguy cơ chảy máu do thuốc chống đông, thời gian dùng thuốc chống đông. Tuy nhiên để giúp tiên lượng chính xác, việc phối hợp các chỉ số lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, các marker do tổn thương cơ tim đóng vai trò hết sức quan trọng. Rối loạn chức năng thất phải là chỉ dấu quan trọng của TĐMP cấp. Các triệu chứng bao gồm tụt huyết áp dai dẳng và sock tim được chứng minh là yếu tố nguy cơ cao cho tử vong sớm. Một số dấu hiệu lâm sàng khác liên quan đến tiên lượng ngắn hạn xấu [109].

Đánh giá tiên lượng ban đầu ở bệnh nhân TĐMP cấp



Biểu đồ 1.4. Phân tầng nguy cơ ban đầu của tắc động mạch phổi cấp [20]

(1) Được xác định khi huyết áp tâm thu < 90mmHg, hoặc huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn 40mmHg so với giá trị bình thường, kéo dài > 15 phút, nếu không được gây ra bởi loạn nhịp khởi phát mới, giảm thể tích hoặc sepsis. (2) Dựa trên ước tính tử vong tại bệnh viện hoặc tử vong 30 ngày liên quan đến TĐMP.

Trong nghiên cứu ICOPER, tuổi > 70 (OR: 1,6; 95% CI: 1,1-2,3), huyết áp tâm thu < 90 mmHg (OR: 2,9; 95% CI: 1,7-5), nhịp thở > 20 lần/phút (OR: 2; 95% CI: 1,2-3,2), ung thư (OR: 2,3; 1,5-3,5), suy tim sung huyết (OR: 2,4;

95% CI: 1,5-3,7), COPD (OR: 1,8; 95% CI: 1,2-2,7), giảm vận động thất phải trên siêu âm tim (OR: 2; 95% CI: 1,3-2,9) được chứng minh là các yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu [110].

Nghiên cứu RIETE cho thấy TĐMP huyết động không ổn định có nguy cơ tử vong cao hơn 17,5 lần so với TĐMP huyết động ổn định, một số các yếu tố khác như nằm bất động do các bệnh lý thần kinh (OR: 2,8; 95% CI: 1,61-4,86), ung thư (OR: 2,4; 95% CI: 1,72-3,26), tuổi > 75 (OR: 2,31; 95% CI: 1,67-3,21) liên quan đến tăng nguy cơ tử vong sau TĐMP cấp [111].

Trong trường hợp TĐMP huyết động không ổn định (biểu hiện shock hoặc tụt huyết áp), bệnh nhân phải được phân tầng ngay lập tức vào nhóm nguy cơ cao [20]. Trường hợp không có sock hoặc tụt huyết áp (nguy cơ không cao), việc phân tầng nguy cơ thêm nên được tiến hành sau khi có chẩn đoán xác định TĐMP, vì liên quan đến chiến lược điều trị, trong trường hợp này, thang điểm PESI hoặc sPESI có giá trị tốt [112].

A Elias A và CS (2016) tiến hành phân tích 71 nghiên cứu (44. 298 bệnh nhân). Trong số đó, 17 nghiên cứu xây dựng mô hình chuyên biệt cho tiên lượng TĐMP. Hai mô hình tiên lượng được chuẩn hóa và sử dụng phổ biến nhất là PESI và phiên bản đơn giản của nó (sPESI). Tỷ lệ tử vong toàn bộ tại thời điểm 30 ngày là 2,3% (1,7- 2,9%) ở nhóm nguy cơ thấp và 11,4% (9,9 - 13,1%) ở nhóm nguy cơ cao đối với mô hình PESI (9 nghiên cứu). Đối với mô hình sPESI, tỷ lệ tử vong 1,5% (0,9- 2,5%) ở nhóm nguy cơ thấp và 10,7% (8,8- 12,9%) ở nhóm nguy cơ cao (11 nghiên cứu). Mô hình PESI, sPESI đã được chứng minh có vai trò tốt trong đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân TĐMP [113].

1.3.4.4. Vai trò của xét nghiệm D-dimer

Nguồn gốc

Các kháng nguyên D-dimer là dấu ấn duy nhất của quá trình thoái giáng fibrin, được hình thành bởi các tác động tuần tự của 3 enzym: thrombin, yếu tố XIIIa, và plasmin. Đầu tiên, thrombin phân cắt fibrinogen tạo ra các

monome fibrin, được trùng hợp và tạo khuôn cho sự hình thành yếu tố XIIIa và plasmin. Thứ hai, thrombin kích hoạt yếu tố XIII huyết thanh tương tác với polymer fibrin để tạo ra các transglutaminase hoạt hóa, yếu tố XIII hoạt hóa (XIIIa). Yếu tố XIIIa xúc tác hình thành liên kết hóa trị giữa các vị trí D trong phân tử fibrin trùng hợp. Cuối cùng, plasmin cắt đứt các liên kết ngang của mạng lưới fibrin để tạo ra các sản phẩm thoái giáng fibrin và các kháng nguyên D-dimer. Kháng nguyên D-dimer có thể tồn tại trên các sản phẩm thoái giáng fibrin có nguồn gốc từ fibrin hòa tan trước khi hợp nhất thành fibrin dạng gel, hoặc sau khi cục máu đông bị phân hủy bởi plasmin. Ý nghĩa lâm sàng của xét nghiệm D-dimer đã được đánh giá trong một số trường hợp, đáng chú ý nhất trong việc loại trừ TTHKTM [114], [115].

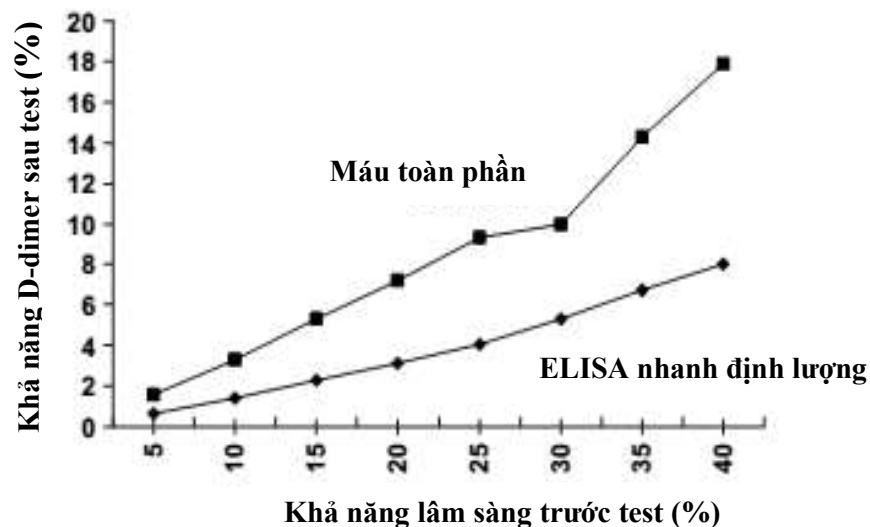
Vai trò một số kỹ thuật xét nghiệm D-dimer trong THKTM

Các xét nghiệm D-dimer được ứng dụng từ những năm 1980 trong loại trừ TTHKTM [116]. Mặc dù được đề cập nhiều, vai trò của D-dimer trong chẩn đoán HKTMS hoặc TĐMP không rõ ràng, một phần do có nhiều phương pháp xét nghiệm D-dimer, dẫn đến mối quan tâm về sự biến thiên của các kỹ thuật xét nghiệm. Một tổng hợp hệ thống các tài liệu cho thấy, trong số các kỹ thuật xét nghiệm D-dimer, xếp theo các giá trị độ nhạy và tỷ số khả dĩ để loại trừ chắc chắn TĐMP, các giá trị độ nhạy của phương pháp ELISA (miễn dịch gắn enzyme) và ELISA nhanh định lượng có giá trị vượt trội đáng kể so với kỹ thuật latex bán định lượng và xét nghiệm ngưng kết máu toàn phần [100]. Ở những bệnh nhân có khả năng lâm sàng TĐMP thấp, kết quả xét nghiệm D-dimer âm tính cho phép loại trừ TĐMP một cách an toàn. Ở những bệnh nhân TĐMP, độ nhạy cao nhất của xét nghiệm ELISA khi sử dụng ngưỡng điểm cắt 500 ng/ml [117]. Sự thay đổi giá trị độ nhạy thường ít hơn đối với các xét nghiệm ELISA. Xét nghiệm ELISA và ELISA nhanh định lượng có tỷ số khả dĩ âm là 0,05 – 0,13. Tỷ số khả dĩ $< 0,1$ tạo ra những thay đổi lớn và thường kết luận từ các khả năng trước test đến sau test, cung cấp bằng chứng chắc

chẩn để loại trừ TĐMP. Kết hợp giữa kết quả ELISA nhanh âm tính với xác suất lâm sàng thấp hoặc trung bình là đủ cơ sở để loại trừ TĐMP. Tuy nhiên, một kết quả D-dimer âm tính không đủ tin cậy để loại trừ TĐMP nếu khả năng lâm sàng cao [67], [118]. Hơn nữa, kết quả D-dimer âm có trị số dự báo âm cao nhất chỉ trong quần thể có tỷ lệ TĐMP thấp. Ước tính trị số dự báo âm của xét nghiệm ELISA nhanh định lượng trong loại trừ TĐMP có độ nhạy 97% và độ đặc hiệu 41%. Tỷ lệ TĐMP trong các nghiên cứu về vai trò của D-dimer dao động 8-62% (trung bình 25%). Nếu tỷ lệ TĐMP trong dân số được xét nghiệm là 25%, trị số dự báo âm của xét nghiệm ELISA nhanh định lượng 98%. Nếu tỷ lệ hiện mắc TĐMP là 8%, trị số dự báo âm sẽ là 99%. Nếu tỷ lệ hiện mắc TĐMP là 62%, trị số dự báo âm có thể chỉ 89% [116], [119].

Phối hợp D-dimer với đánh giá lâm sàng để loại trừ TĐMP cấp

Phối hợp kết quả xét nghiệm ELISA nhanh âm tính (enzyme-linked immunosorbent assay) với khả năng lâm sàng thấp hoặc trung bình về cơ bản loại trừ được TĐMP. Tương tự như vậy, các xét nghiệm D-dimer không phải bằng kỹ thuật ELISA, nếu kết hợp với khả năng lâm sàng thấp (không phải khả năng lâm sàng trung bình) cũng giúp loại trừ TĐMP [120].



Biểu đồ 1.5. Liên quan giữa các phương pháp xét nghiệm khả năng trước và sau test

Nếu khả năng lâm sàng TĐMP trước test cao, ví dụ 70% hoặc cao hơn, xác suất của TĐMP lớn hơn 20%, thậm chí với kết quả D-dimer âm tính, không phân biệt xét nghiệm D-dimer bằng kỹ thuật ngưng kết máu toàn phần hoặc kỹ thuật ELISA định lượng [114], [121]. Rõ ràng, nếu kết quả đánh giá lâm sàng có khả năng TĐMP cao, không phân biệt kết quả D-dimer âm tính, đều cho thấy cần thiết phải có các thăm dò thêm để chẩn đoán xác định hay loại trừ TĐMP [118], [120], [122].

Kết quả xét nghiệm D-dimer âm tính bằng kỹ thuật ELISA nhanh định lượng hoặc bằng kỹ thuật ngưng kết máu toàn phần chỉ có ý nghĩa trong trường hợp khả năng lâm sàng thấp hoặc trung bình. Mở rộng mô hình cho thấy, khi khả năng lâm sàng thấp, khả năng sau test đối với xét nghiệm D-dimer bằng kỹ thuật ngưng kết máu toàn phần là 6%, nhưng đối với kỹ thuật ELISA nhanh là 2%. Với khả năng lâm sàng trung bình, khả năng sau test đối với xét nghiệm D-dimer bằng kỹ thuật ngưng kết máu toàn phần là 16%, nhưng đối với kỹ thuật ELISA nhanh là 7% [116], [123].

1.3.4.5. Vai trò của chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA)

Kể từ khi giới thiệu máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu dò động mạch phổi với độ phân giải không gian và thời gian cao, cũng như chất lượng hiển thị rõ nét động mạch phổi, chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA: computed tomographic pulmonary angiography) đã trở thành phương pháp được lựa chọn trong thăm dò mạch máu ở bệnh nhân nghi ngờ TĐMP. Phương pháp này cho phép bộc lộ rõ ràng các động mạch phổi ở mức phân thùy [124].

Nghiên cứu PIOPED II trên máy 4 dãy đầu thu cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của kỹ thuật CT-PA tương ứng là 83% và 96%. Nghiên cứu PIOPED II cũng nhấn mạnh vai trò của thang điểm đánh giá lâm sàng đối với khả năng dự báo của CT-PA [125]. Ở những bệnh nhân có khả năng lâm sàng thấp hoặc trung bình theo thang điểm Wells, kết quả CT-PA âm tính cho NPV đối với TĐMP tương ứng là 96% và 89%. Trái lại PPV khá cao (92 – 96%) ở những

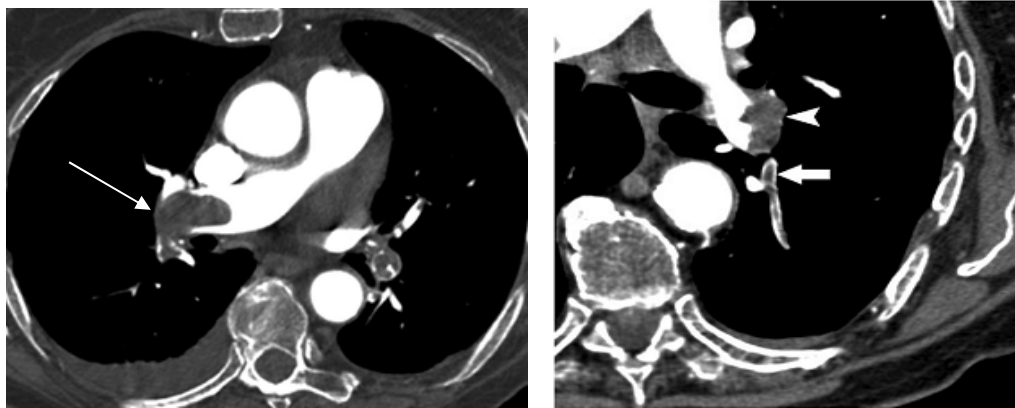
bệnh nhân có khả năng lâm sàng trung bình hoặc cao nhưng trị số này thấp hơn 58% ở những bệnh nhân có tỷ số khả dĩ trước test của TĐMP thấp. Do đó các nhà lâm sàng đặc biệt chú ý các trường hợp có sự trái ngược kết quả đánh giá lâm sàng và CT-PA. Một nghiên cứu tiền cứu 756 bệnh nhân nhập viện tại khoa cấp cứu với nghi ngờ lâm sàng TĐMP, tất cả bệnh nhân đều có đánh giá lâm sàng cao hoặc không cao, có kết quả xét nghiệm D-dimer dương tính bằng phương pháp ELISA, đều được siêu âm Doppler mạch chi dưới và chụp CT-PA, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả CT-PA âm tính, HKTMS được phát hiện trên siêu âm chỉ 0,9% (95% CI: 0,3 –2,7) [126].

Trong một nghiên cứu khác, tất cả bệnh nhân được xếp vào phân nhóm lâm sàng phù hợp TĐMP theo thang điểm Wells hoặc xét nghiệm D-dimer dương tính, được chụp CT-PA. Kết quả cho thấy nguy cơ huyết khối tại thời điểm 3 tháng ở những bệnh nhân không được điều trị chống đông dựa trên kết quả CT-PA âm tính chỉ 1% (95% CI: 0,6 –1,9) [127].

Tuy nhiên những bệnh nhân có kết quả CT-PA âm tính nhưng có khả năng lâm sàng cao có nên cần phải làm thêm các thăm dò khác để chẩn đoán hiện vẫn còn tranh cãi. Cần phải nhấn mạnh rằng, PPV của CT-PA có giá trị thấp ở những bệnh nhân có khả năng lâm sàng TĐMP thấp, do vậy các thăm dò thêm nên được cân nhắc, đặc biệt cục huyết khối ở vị trí động mạch phân thùy hoặc dưới phân thùy. Ý nghĩa lâm sàng của TĐMP dưới phân thùy vẫn là một câu hỏi lớn. Tỷ lệ này khoảng 4,7% (2,5–7,6%) trên hình ảnh CT-PA đơn dãy, khoảng 9,4% (5,5–14,2%) trên hình ảnh CT-PA đa dãy. PPV thấp và mức độ đồng thuận liên quan sát kém (inter-observer agreement) khi phát hiện huyết khối động mạch phổi đầu xa [128].

Việc phát hiện tình cờ TĐMP trên hình ảnh CT-PA ở những bệnh nhân không nghi ngờ TĐMP ngày càng phổ biến, tăng 1 -2% ở tất cả các trường hợp chụp CT ngực, thường gặp nhất ở những bệnh nhân ung thư, ngoài ra có

thể gặp ở bệnh nhân rung nhĩ kịch phát hoặc suy tim và có tiền sử rung nhĩ [129], [130]. Không có dữ liệu đủ mạnh để hướng dẫn đưa ra quyết định về cách điều trị ở những bệnh nhân không nghi ngờ TĐMP với các thuốc chống đông, nhưng hầu hết các chuyên gia đồng ý rằng bệnh nhân ung thư và những bệnh nhân huyết khối động mạch phổi ở mức thùy hoặc gần hơn nên được điều trị bằng các thuốc chống đông [131].



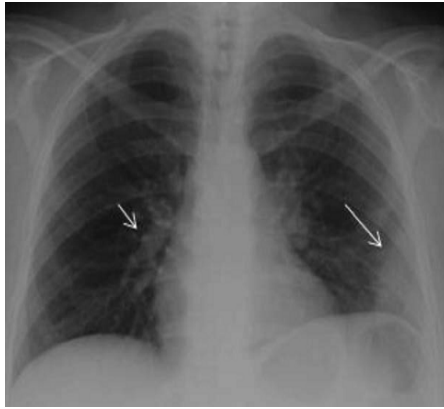
Hình 1.2. Hình ảnh TĐMP cấp (mũi tên: vị trí huyết khối) [132]

1.3.4.6. Vai trò của X quang phổi

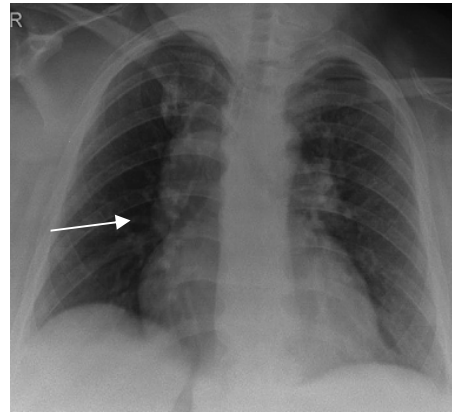
Các bất thường trên phim X quang ngực thẳng ở bệnh nhân TĐMP đã được mô tả lần đầu tiên vào cuối những năm 1930 và đầu những năm 1940 [133]. Các dấu hiệu X quang của TĐMP cấp bao gồm giảm tưới máu (oligemia) khu trú, sung huyết bên phổi bị tổn thương, giãn các động mạch rốn phổi, vòm hoành cao một bên, giãn thân động mạch phổi, tràn dịch màng phổi, xẹp phổi, và thâm nhiễm phổi. Đôi khi gặp các tổn thương dạng hang [134]. Giãn tĩnh mạch azygos, tĩnh mạch chủ trên và phù phổi đã được mô tả. Phù phổi có thể phản ánh tình trạng các bệnh lý tim mạch nền, mặc dù phù phổi đã được ghi nhận ở những bệnh nhân không có bệnh tim phổi từ trước [133].

Theo Stein PD và CS (1991), trong số 169 bệnh nhân TĐMP cấp có huyết động ổn định (submassive) hoặc không ổn định (massive) và không có bệnh tim phổi từ trước, 24% các trường hợp có X quang phổi hoàn toàn bình

thường. Tỷ lệ các trường hợp X quang phổi bình thường tương tự ở hai nhóm TĐMP huyết động ổn định (25%) và huyết động không ổn định (24%) [135]. Một nghiên cứu trên 2.322 bệnh nhân TĐMP cấp, Elliott CG và CS ghi nhận 24% trường hợp có x quang phổi hoàn toàn bình thường, các bất thường gặp phổ biến: bóng tim to (27%), tràn dịch màng phổi (23%), vòm hoành cao một bên (20%), xẹp phổi (18%), thâm nhiễm nhu mô (17%), sung huyết phổi (14%), giảm tưới máu (8%) [133].

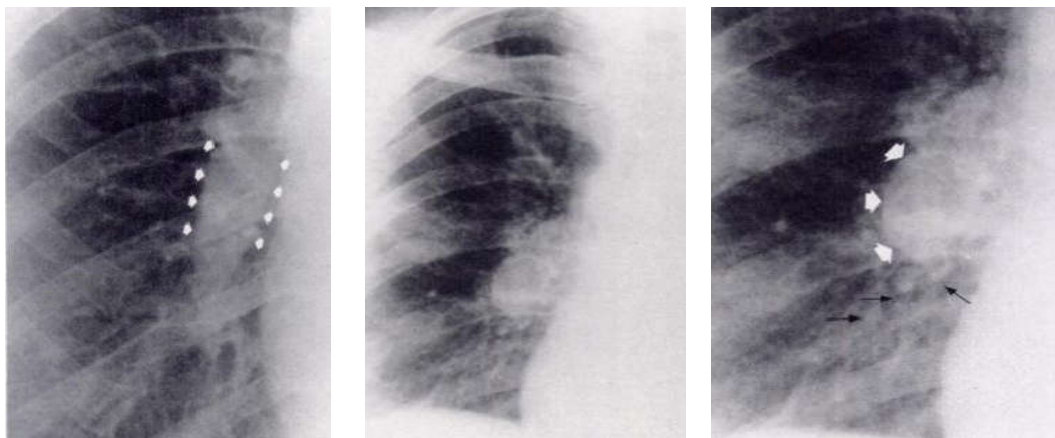


Dấu hiệu **Palla**: giãn ĐMP thùy dưới phải, đám mờ hình chêm vùng ngoại vi phổi trái (dấu hiệu bướu Hampton) [136]



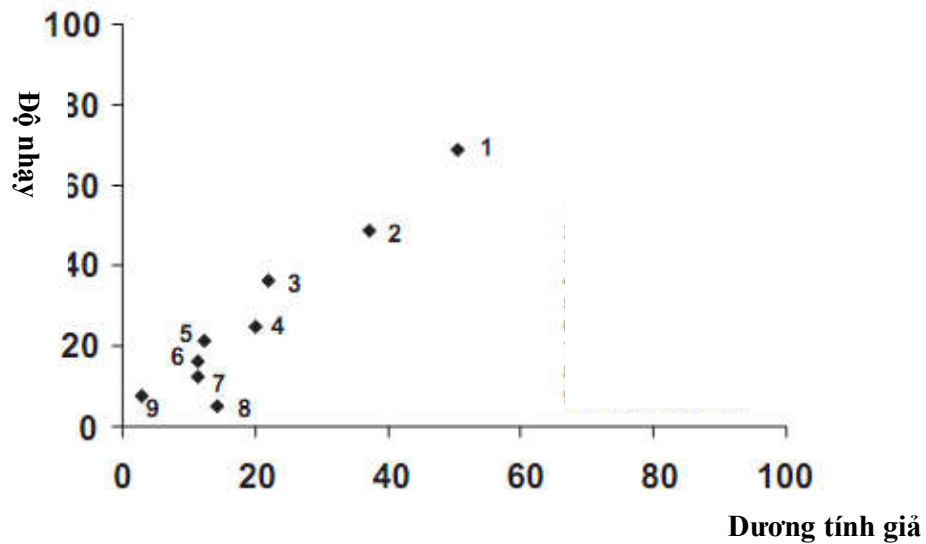
Dấu hiệu **Fleischner**
(giãn ĐMP trung tâm) [137]

Hình 1.3. Một số tổn thương trên X quang ở bệnh nhân TĐMP



Giãn ĐMP thùy dưới phải, ĐMP như hình khúc dồi, đường viền cắt cụt, các mạch máu phía dưới (thùy giữa và thùy dưới phổi phải) méo mó, xít lại [136].

Hình 1.4. Dấu hiệu Palla ở bệnh nhân TĐMP



Biểu đồ 1.6. Độ nhạy và đương tính giả của các dấu hiệu X quang phổi [135]

(1) Xẹp phổi/bất thường nhu mô; (2) tràn dịch màng phổi; (3) Đám mờ đáy tựa vào màng phổi; (4) cao vòm hoành; (5) giảm số lượng mạch máu phổi; (6) giãn ĐMP trung tâm; (7) bóng tim to; (8) dấu hiệu Westermarck; (9) phù phổi.

X quang phổi không giúp chẩn đoán xác định TĐMP, nhưng có thể cung cấp các thông tin bổ sung và có thể hỗ trợ loại trừ một số bệnh có biểu hiện lâm sàng giống TĐMP, chẳng hạn tràn khí màng phổi, gãy xương sườn. Một kết quả x quang phổi bình thường không loại trừ được TĐMP [134].

1.3.4.7. Vai trò của siêu âm tim

TĐMP cấp có thể dẫn đến quá tải áp lực và rối loạn chức năng thất phải, có thể phát hiện được qua siêu âm tim. Với hình thái học đặc biệt của thất phải, không có những thông số siêu âm tim riêng biệt có thể cung cấp nhanh và đáng tin cậy về đường kính và chức năng thất phải. Điều này lý giải tại sao có sự khác nhau giữa các nghiên cứu về tiêu chuẩn siêu âm tim trong chẩn đoán TĐMP, NPV của kỹ thuật khoảng 40 – 50%, vì vậy một kết quả âm tính không cho phép loại trừ TĐMP [138]. Mặt khác, tình trạng quá tải áp lực và rối loạn chức năng thất phải có thể gặp trong các trường hợp không có TĐMP do các bệnh lý tim mạch và hô hấp đi kèm. Giãn thất phải được phát hiện ở

25% bệnh nhân TĐMP, có thể chẩn đoán bằng siêu âm tim hoặc CT-PA, cung cấp các thông tin hữu ích giúp phân tầng nguy cơ của bệnh. Các phát hiện dựa trên siêu âm tim hoặc rối loạn mô hình tổng máu thất phải (dấu hiệu 60-60) hoặc giảm sự co bóp của thành tự do thất phải so với đỉnh thất phải (dấu hiệu McConnell) được ghi nhận có PPV cao trong chẩn đoán TĐMP ngay cả các bệnh lý tim mạch có từ trước [139]. Theo Goldhaber SZ (2002), có thể gặp một số tổn thương trên siêu âm tim ở bệnh nhân TĐMP: (1) giãn và giảm vận động thất phải, (2) vách liên thất phẳng và vận động nghịch thường, (3) rối loạn chức năng tâm trương thất trái, (4) thấy huyết khối ĐMP đầu gần (huyết khối lớn và ở trung tâm), siêu âm thực quản tốt hơn siêu âm qua thành ngực, (5) huyết khối buồng tim (4-18%), (6) tăng áp động mạch phổi, (7) phì đại thất phải, (8) mở thông lỗ bầu dục [138].

1.3.4.8. Vai trò của điện tim

Năm 1935, McGinn và White mô tả hình ảnh điện tim của 7 bệnh nhân tâm phế cấp sau TĐMP. Họ mô tả hình ảnh sóng Q và sóng T đảo ngược muộn ở đạo trình DIII và sự khởi đầu thấp của sóng T với đoạn ST đi lên theo bậc ở chuyển đạo DII. Phát hiện phức bộ S1Q3T3 đã trở thành hình ảnh kinh điển trên điện tâm đồ của tâm phế cấp [140]. Quan sát này đã được làm sáng tỏ thêm bởi Murnaghan và cộng sự năm 1943 với báo cáo thêm 10 bệnh nhân tâm phế cấp và không có tiền sử bệnh tim mạch trước đó. Hình ảnh S1Q3T3 lại được quan sát thấy đôi khi kết hợp với trục phải [141]. Một số bệnh nhân thấy đoạn ST chênh xuống; một số khác lại thấy đoạn ST chênh lên. Tuy nhiên, ngay cả khi có sự hiện diện của bệnh tim mạch trước đó, những dấu hiệu điện tim của tâm phế cấp chỉ biểu hiện khoảng 1/3 số bệnh nhân [142].

Có một sự thay đổi rộng các bất thường trên điện tim ở bệnh nhân TĐMP. Khoảng 10% –25% các trường hợp TĐMP có điện tim hoàn toàn bình thường. Phát hiện nổi tiếng nhất là hình ảnh S1Q3T3, biểu hiện phổ biến nhất là nhịp tim nhanh xoang, bất thường này xảy ra để đáp ứng nhu cầu sinh lý của cung lượng tim với giảm thể tích tim trái [143]. Cũng đã có báo cáo

trường hợp thay đổi điện thế và đoạn ST chênh lên ở chuyển đạo aVR và chênh xuống ở chuyển đạo DI và V4-V6 [135]. Một số đặc điểm điện tim gợi ý một biểu hiện nặng và biến chứng của TĐMP, chẳng hạn QRS điện thế thấp, block nhánh phải và đoạn ST chênh lên ở chuyển đạo V1 được chứng minh có liên quan đến sốc tim. Nhịp nhanh nhĩ, block nhánh phải hoàn toàn, điện áp thấp ở các chuyển đạo ngoại biên, mô hình giả nhồi máu (sóng Q) ở chuyển đạo DIII, aVF, và thay đổi đoạn ST ở các chuyển đạo trước tim bên trái được ghi nhận gặp phổ biến ở những bệnh nhân tử vong do TĐMP [142]. Trong một nghiên cứu đánh giá tiên lượng các phát hiện bất thường trên điện tim liên quan đến kết quả tử vong 30 ngày cho thấy, tỷ lệ tử vong 29% ở những bệnh nhân có ít nhất một trong những bất thường này khi nhập viện, trong khi tỷ lệ tử vong trong nhóm TĐMP không có các rối loạn kể trên chỉ 11% [144]. Một số nghiên cứu khác ghi nhận bất thường sóng T ở các chuyển đạo trước tim gặp phổ biến ở các trường hợp TĐMP huyết động không ổn định (massive). Hơn nữa, các đặc điểm của điện tim liên quan đến sự căng thất phải đã được ghi nhận tương quan với mức độ tắc nghẽn do TĐMP, tăng áp lực và căng thành thất phải. Sự xuất hiện của hình ảnh căng thất phải trên điện tim liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do tất cả các nguyên nhân và diễn biến lâm sàng xấu ở bệnh nhân TĐMP. Ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất phải, sự đảo ngược sóng T ở chuyển đạo V1-V3 có độ nhạy và độ chẩn đoán chính xác cao hơn so với biểu hiện S1Q3T3 và block nhánh phải mặc dù có độ đặc hiệu tốt nhưng độ chính xác chỉ ở mức độ trung bình [140].

1.3.4.9. Vai trò của xét nghiệm khí máu động mạch

Áp lực riêng phần của oxy máu động mạch (PaO₂) thấp ở một số bệnh nhân nghi ngờ TĐMP cấp đã được ghi nhận có giá trị hỗ trợ trong đánh giá chẩn đoán. Tuy nhiên, ở bệnh nhân TĐMP cấp có thể có PaO₂ bình thường. Nghiên cứu 132 bệnh nhân TĐMP cấp không có bệnh tim phổi từ trước, đo PaO₂ khi hít thở ở điều kiện không khí phòng, 24% có PaO₂ $\geq$ 80 mm Hg [145]. Trong nghiên cứu PIOPED II, PaO₂ được đo ở điều kiện khí phòng, 48

bệnh nhân TĐMP không có bệnh tim phổi từ trước, 38% trong số bệnh nhân này có $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mm Hg}$. Ngay cả những bệnh nhân TĐMP cấp submassive hoặc massive, 12% có $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mm Hg}$. Một nghiên cứu khác trên 277 bệnh nhân TĐMP cấp, 53% có bệnh tim phổi từ trước, 19% các trường hợp $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mm Hg}$. Rõ ràng, PaO_2 bình thường không thể loại trừ TĐMP cấp, tuy nhiên, trong trường hợp TĐMP cấp điển hình, PaO_2 thường thấp. Trong số 48 bệnh nhân TĐMP ở nghiên cứu PIOPED II và không có bệnh tim phổi từ trước, 65% có $\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ mmHg}$ và 13% có $\text{PaCO}_2 \geq 40 \text{ mmHg}$. Trong nghiên cứu PIOPED I, 53% bệnh nhân có pH máu động mạch $> 7,44$, và 4% có pH $< 7,38$. Cũng trong nghiên cứu PIOPED II, nhiều bệnh nhân TĐMP cấp không có bệnh tim phổi từ trước có pH máu động mạch $< 7,35$ nhưng 40% trường hợp có pH $> 7,45$. Theo Stein PD và CS, phối hợp kết quả $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 \geq 35 \text{ mmHg}$ và $\text{P(A-a)O}_2 \leq 20 \text{ mmHg}$ không loại trừ được TĐMP ở 14 – 30% các trường hợp có và không có bệnh tim phổi từ trước [65].

1.3.4.10. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp.

Triệu chứng lâm sàng TĐMP thay đổi rộng, từ không triệu chứng tới biểu hiện có sock hoặc tử vong đột ngột. Triệu chứng phổ biến là khó thở, đau ngực, ho máu, nhưng chỉ xuất hiện ở khoảng 20% số trường hợp. Tuy nhiên ngay cả các trường hợp TĐMP lớn, triệu chứng có thể nhẹ, thậm chí không triệu chứng [100].

Dữ liệu từ nghiên cứu PIOPED cho thấy, 97% số trường hợp TĐMP cấp có ít nhất một trong các triệu chứng: khó thở, đau ngực kiểu màng phổi và mạch nhanh [65]. Mặc dù sự xuất hiện hay vắng mặt của các triệu chứng lâm sàng không đủ để khẳng định hoặc loại trừ TĐMP nhưng giúp tăng khả năng nghi ngờ TĐMP, từ đó quyết định chỉ định các thăm dò tiếp theo. Ở bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, khí máu động mạch, BNP, troponin, D-dimer, điện tim, X quang phổi nên được tiến hành. Những xét nghiệm này tuy không nhạy và đặc hiệu để chẩn đoán TĐMP nhưng có thể giúp chẩn đoán phân biệt hoặc tiên lượng [146], [147].

Đối với bệnh nhân nghi ngờ TĐMP nguy cơ lâm sàng cao và có huyết động ổn định hoặc không ổn định nhưng hồi sức thành công, chỉ định chụp CT-PA nên được tiến hành [125]. Những bệnh nhân có huyết động không ổn định mặc dù đã hồi sức, siêu âm tim tại giường nên được tiến hành để khẳng định chẩn đoán và quyết định các biện pháp điều trị phù hợp, kể cả liệu pháp tiêu huyết khối [148].

Đối với bệnh nhân nghi ngờ TĐMP có huyết động ổn định, tiếp cận chẩn đoán bằng việc kết hợp đánh giá khả năng lâm sàng (thang điểm Wells hoặc Geneva cải tiến), xét nghiệm D-dimer, có hoặc không phối hợp với chụp CT-PA [67], [88]. Trong trường hợp có chống chỉ định với CT-PA hoặc kết quả trái ngược với thang điểm lâm sàng, việc chẩn đoán TĐMP nên kết hợp giữa đánh giá lâm sàng, xét nghiệm D-dimer và xạ hình thông khí – tưới máu.

Theo hướng dẫn của ESC 2014 [20], tiếp cận chẩn đoán TĐMP dựa vào sự phối hợp triệu chứng lâm sàng, các bảng điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng, kết quả xét nghiệm D-dimer và chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (Phụ lục).

1.4. Tổng quan tình hình nghiên cứu TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD

1.4.1. Trên thế giới

Lesser BA và CS (1992) tiến hành phân tích 108 bệnh nhân đợt cấp COPD nghi ngờ TĐMP từ nguồn dữ liệu trong nghiên cứu PIOPED. Các tác giả ghi nhận 21/108 (19%) có TĐMP, trong đó chụp động mạch phổi (angiography) xác nhận 20 trường hợp, 1 trường hợp xác nhận qua kết quả mổ tử thi. Các tác giả kết luận không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, x quang phổi, kết quả khí máu giữa 2 nhóm COPD có TĐMP và COPD không TĐMP [70].

Hartmann IJ và CS (2000) nghiên cứu 627 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, trong đó có 91 bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp COPD (15%). Phương pháp chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả xạ hình thông khí tưới máu, chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc động mạch phổi, chụp động mạch phổi. Kết quả chính: tỷ lệ TĐMP trong nhóm bệnh nhân COPD là 29%, bệnh nhân TĐMP trong

nhóm COPD có tuổi cao hơn, nhiều triệu chứng hơn và tỷ lệ bệnh đồng mắc suy tim cao hơn ($p < 0,05$). Sự xuất hiện của COPD không ảnh hưởng đến chất lượng của các phương pháp chẩn đoán TĐMP: các thang điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng, xét nghiệm D-dimer, xạ hình thông khí tưới máu, chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi, chụp động mạch phổi [149].

Mispelaere D và CS (2002), tiến hành nghiên cứu 31 bệnh nhân đợt cấp COPD không do nguyên nhân nhiễm trùng, tất cả bệnh nhân đều được xét nghiệm D-dimer, siêu âm Doppler tĩnh mạch chi dưới, xạ hình thông khí tưới máu và chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc động mạch phổi, chụp động mạch phổi để chẩn đoán hoặc loại trừ TĐMP. Các tác giả kết luận: tỷ lệ TĐMP 9/31 (29%), 2 yếu tố nguy cơ TĐMP được xác định đó là sự hiện diện HKTMS chi dưới và giảm PaO_2 ($\Delta \text{PaO}_2 > 22 \text{ mmHg}$) [78].

Tillie-Leblond I và CS (2006) nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD không rõ nguyên nhân, chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả của chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (37 bệnh nhân được chụp trên máy đơn dây, 160 bệnh nhân được chụp trên máy đa dây). Các tác giả ghi nhận tỷ lệ TĐMP là 49/197 (25%), một số yếu tố nguy cơ TĐMP được xác định: tiền sử TTHKTM, bệnh lý ác tính, giảm $\text{PaCO}_2 \geq 5 \text{ mmHg}$. Trong nghiên cứu này, các tác giả sử dụng 2 thang điểm Wells và Geneva cải tiến để đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP, kết quả cho thấy tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ và giá trị của 2 thang điểm tương tự nhau [71].

Rutschmann OT và CS (2007) nghiên cứu 123 bệnh nhân đợt cấp COPD mức độ từ trung bình đến nặng, nhập viện vào khoa cấp cứu. Ghi nhận tỷ lệ TĐMP là 3,3%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không TĐMP về các đặc điểm tuổi, giới, yếu tố nguy cơ TĐMP, x quang phổi, điện tim. Tuy nhiên, ở nhóm nghi ngờ TĐMP, các triệu chứng đau ngực, hôn mê và hạ oxy máu gặp phổ biến hơn ($p < 0,05$) nhưng ho và khạc đờm ít gặp hơn [79].

Gunen H và CS (2010) tiến hành nghiên cứu 131 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện, chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi. Các tác giả kết luận: tỷ lệ TĐMP là 18/131 (13,7%), trong nhóm có TĐMP, nồng độ D-dimer cao hơn, tỷ lệ TĐMP ở nữ cao hơn nam, các triệu chứng như đau ngực, hôn mê, tụt huyết áp, rung nhĩ trên điện tim, suy thất phải trên siêu âm tim gặp phổ biến hơn ($p < 0,05$). Nhiễm trùng là nguyên nhân phổ biến gây đợt cấp COPD, TĐMP gặp phổ biến ở bệnh nhân COPD giai đoạn III và IV, 2 thang điểm Wells và Geneva cải tiến được sử dụng để đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP, tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ và 2 thang điểm có vai trò tương tự nhau. Sau 1 năm theo dõi, tỷ lệ tử vong ở nhóm COPD có TĐMP (61,9%) cao hơn nhóm COPD không có TĐMP (31,8%), $p = 0,013$ [80].

Kamel MM và CS (2013) nghiên cứu chẩn đoán TĐMP ở 105 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện. Chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính đa dãy, thu thập các tham số lâm sàng, huyết học, siêu âm dopler tĩnh mạch chi dưới, sử dụng các thang điểm Wells và Geneva để đánh giá nguy cơ lâm sàng. Các tác giả ghi nhận: tỷ lệ TĐMP là 28,6%; xét nghiệm D-dimer có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 90,7%; thang điểm Geneva có độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 88%; thang điểm Wells có độ nhạy 83,3%, độ đặc hiệu 100% [63].

Akpınar EE và CS (2014) nghiên cứu 172 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện, chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi. Các tác giả kết luận: tỷ lệ TĐMP là 29,1%, trong nhóm COPD có TĐMP, các đặc điểm như béo phì, đau ngực kiểu màng phổi, phù chi dưới không đối xứng gặp phổ biến hơn ($p < 0,05$), nồng độ D-dimer cao hơn, pH cao hơn và PaCO_2 thấp hơn. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy béo phì và phù chi dưới không đối xứng là các yếu tố nguy cơ gây TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD [150].

Bahloul M và CS (2014) nghiên cứu 131 bệnh nhân đợt cấp COPD nặng tại khoa hồi sức tích cực, chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi trong vòng 48h tính từ thời điểm nhập viện. Các tác giả ghi nhận tỷ lệ TĐMP 23/131 (17,5%), trong nhóm COPD có TĐMP, các biểu hiện: sốt, suy tim phải, phù chi dưới, hôn mê, thời gian nằm viện, tử vong gấp tỷ lệ cao hơn nhóm COPD không có TĐMP ($p < 0,05$) [151].

Shapira-Rootman M và CS (2015) nghiên cứu 49 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện, chẩn đoán TĐMP dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi. Các tác giả ghi nhận: tỷ lệ TĐMP 9/49 (18,3%), xét nghiệm D-dimer có độ nhạy 88,9%, độ đặc hiệu 42,5%, trị số dự báo âm 94%; giãn động mạch phổi và xẹp phổi trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính gấp phổ biến ở nhóm COPD có TĐMP ($p < 0,05$) [31].

1.4.2. Tại Việt Nam

Cho đến hiện nay, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá chẩn đoán, điều trị và dự phòng TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD. Do vậy, việc thực hiện nghiên cứu này là hết sức cần thiết, kết quả nghiên cứu của đề tài được kỳ vọng sẽ góp phần nâng cao hiệu quả điều trị, tiên lượng, giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COPD tại Việt Nam, đặc biệt trong đợt cấp.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Sàng lọc 1005 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện. Tất cả bệnh nhân được khảo sát đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm D-dimer, xét nghiệm khí máu động mạch, điện tim, chụp x quang tim phổi và một số xét nghiệm cận lâm sàng khác. Sau khi sàng lọc, chúng tôi chọn được 210 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Hô Hấp - Bệnh viện Bạch Mai.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018.

2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước lượng một tỷ lệ:

$$n \geq Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p \cdot (1-p)}{\delta^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu.

$Z_{1-\alpha/2}$ (hệ số tin cậy) = 1,96; với mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$.

$p = 0,137$; là tỷ lệ hiện mắc tắc động mạch phổi trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dựa theo nghiên cứu của Gunen H và CS [80]. Chúng tôi chọn nghiên cứu này để tham khảo tỷ lệ TĐMP bởi có sự tương đồng về thiết kế nghiên cứu, phương pháp chẩn đoán, tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu.

Chọn $\delta = 0,05$: là sai số chấp nhận.

Áp dụng công thức trên, tính được $n \geq 182$ bệnh nhân. Trên thực tế chúng tôi thu thập được $n = 210$ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp COPD và thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn sau đây:

- Kết quả xét nghiệm D- dimer $\geq 1\text{mg/l}$ FEU. Chúng tôi lấy ngưỡng điểm cắt này dựa trên kết quả nghiên cứu của Akpinar EE và cộng sự năm 2013, ở ngưỡng điểm cắt này có AUC: $0,752 \pm 0,04$ (95% CI: 0,672-0,831; $p < 0,001$); Se 70%, Sp 71% [117].

- Được chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA) bằng máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy (máy 64 dãy và 128 dãy), có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch.

- Được làm đầy đủ các xét nghiệm: x quang phổi chuẩn, điện tim, khí máu động mạch, công thức máu, sinh hóa, đông máu cơ bản, chức năng hô hấp và một số xét nghiệm thường quy khác.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu

Loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân có một trong các đặc điểm sau:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Có các 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.
- Bệnh nhân đang dùng các loại thuốc chống đông.
- Thiếu một trong các thông tin để chẩn đoán TĐMP: lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả xét nghiệm D-dimer, kết quả chụp CT-PA.
- Đang có phình lọc tĩnh mạch chủ dưới.
- Nhồi máu cơ tim cấp, ung thư các cơ quan.
- Đang suy hô hấp nặng.
- Suy tim nặng.
- Huyết động không ổn định: có bằng chứng do bệnh lý COPD, sốc nhiễm khuẩn, suy tim, hội chứng mạch vành cấp.

- Bệnh nhân có kết quả D-dimer $\geq 1\text{mg/l}$ FEU nhưng có chấn thương mới, các can thiệp phẫu thuật vùng chậu, khớp háng, khớp gối.

2.5. Tiêu chuẩn đánh giá các chỉ số, biến số nghiên cứu

2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán COPD

Theo khuyến cáo của GOLD 2015 [4], chẩn đoán COPD dựa vào các đặc điểm sau:

- Tuổi > 40 .
- Khó thở với các đặc điểm: dai dẳng, tiến triển nặng dần theo thời gian, tăng khi gắng sức.
- Ho mạn tính: có thể cách quãng hoặc ho khan.
- Khạc đờm mạn tính.
- Tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ: khói thuốc lá, khói bếp, hóa chất, bụi nghề nghiệp.
- Đo chức năng hô hấp: có tắc nghẽn không hồi phục với kết quả sau test hồi phục phế quản: $FEV_1/VC < 70\%$ hoặc $FEV_1/FVC < 70\%$, FEV_1 sau test hồi phục phế quản tăng $< 12\%$ và $< 200\text{ml}$. Đánh giá mức độ tắc nghẽn dựa trên kết quả FEV_1 sau test hồi phục phế quản như sau:

- + Tắc nghẽn nhẹ: $FEV_1 \geq 80\%$ trị số lý thuyết
- + Tắc nghẽn trung bình: $50 \leq FEV_1 < 80\%$ trị số lý thuyết
- + Tắc nghẽn nặng: $30 \leq FEV_1 < 50\%$ trị số lý thuyết
- + Tắc nghẽn rất nặng: $FEV_1 < 30\%$ trị số lý thuyết

Chẩn đoán xác định COPD dựa vào kết hợp các đặc điểm lâm sàng và kết quả đo chức năng hô hấp như đã mô tả.

2.5.2. Đánh giá triệu chứng ở bệnh nhân COPD

Chúng tôi sử dụng song song hai bộ câu hỏi CAT và mMRC để đánh giá triệu chứng ở bệnh nhân COPD [4]. Bệnh nhân được hướng dẫn và trả lời vào mẫu phiếu in sẵn theo nội dung bộ câu hỏi về triệu chứng tại thời điểm trước nhập viện, ngoài đợt cấp (xin xem phụ lục 1).

2.5.3. Đánh giá COPD theo các nhóm ABCD

Theo hướng dẫn GOLD 2015, Đánh giá COPD theo các nhóm ABCD như sau: (1) mức độ triệu chứng (mMRC, CAT), (2) tiền sử đợt cấp 12 tháng qua và (3) mức độ nặng tắc nghẽn (FEV1). Khi đánh giá nguy cơ, chọn nguy cơ cao nhất theo mức độ tắc nghẽn của GOLD hoặc tiền sử đợt cấp (≥ 2 đợt cấp hoặc ≥ 1 đợt cấp phải nhập viện, được xếp vào nhóm nguy cơ cao) [4].

- **COPD nhóm A**, Nguy cơ thấp, ít triệu chứng: có 0 - 1 đợt cấp trong vòng 12 tháng qua (đợt cấp không nhập viện và không phải sử dụng kháng sinh, corticosteroid) và mMRC 0 - 1 hoặc CAT < 10.

- **COPD nhóm B**, Nguy cơ thấp, nhiều triệu chứng: có 0 - 1 đợt cấp trong vòng 12 tháng qua (đợt cấp không nhập viện, không phải sử dụng kháng sinh, corticosteroid) và mMRC ≥ 2 hoặc điểm CAT ≥ 10 .

- **COPD nhóm C**, Nguy cơ cao, ít triệu chứng: có ≥ 2 đợt cấp trong vòng 12 tháng qua (hoặc 1 đợt cấp nặng phải nhập viện hoặc phải đặt nội khí quản) và mMRC 0 - 1 hoặc điểm CAT < 10.

- **COPD nhóm D**, Nguy cơ cao, nhiều triệu chứng: có ≥ 2 đợt cấp trong vòng 12 tháng qua hoặc 1 đợt cấp phải nhập viện và mMRC ≥ 2 hoặc điểm CAT ≥ 10 .

2.5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp COPD

Theo hướng dẫn của GOLD 2015: Đợt cấp COPD là một biến cố cấp tính xảy ra vượt quá dao động hàng ngày của bệnh nhân thể hiện bằng tăng nặng các triệu chứng ho, khó thở, số lượng đờm và/hoặc đờm mủ dẫn đến các thay đổi thuốc và phương thức điều trị [4].

2.5.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp COPD do nhiễm trùng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp COPD và có các một trong dấu hiệu: sốt, đau rát họng, ho khạc đờm đục hoặc thay đổi màu sắc đờm (vàng, xanh), số lượng bạch cầu tăng > 10G/l, bạch cầu đa nhân trung tính > 75%, tốc độ máu lắng tăng, CRP > 0,5 mg/dl, procalcitonin tăng > 0,25ng/ml, thâm nhiễm mới trên x quang phổi [71].

2.5.6. Chẩn đoán đợt cấp COPD không do nhiễm trùng

Là đợt cấp COPD do các nguyên nhân khác: tràn khí màng phổi, suy tim sung huyết, tiếp xúc với các hạt hoặc khí độc hại gây kích ứng đường hô hấp, thay đổi thời tiết, thiếu tuân thủ điều trị, do dùng một số thuốc (vd: chẹn beta, an thần...)...Ho, khạc đờm trong [80].

- Đợt cấp COPD do thay đổi thời tiết: các biểu hiện của đợt cấp xuất hiện khi chuyển mùa, khi thay đổi nhiệt độ, độ ẩm.
- Đợt cấp COPD do ô nhiễm môi trường: các biểu hiện của đợt cấp xuất hiện khi bệnh nhân hít phải khói, bụi (xin xem phụ lục 2).
- Đợt cấp COPD do nhiều nguyên nhân phối hợp: có bằng chứng xuất hiện các nguyên nhân phối hợp như nhiễm trùng, ô nhiễm môi trường, thay đổi thời tiết, dùng thuốc chẹn beta, an thần...

2.5.7. Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ nặng trong đợt cấp COPD

❖ **Theo Anthonisen S (1987)** dựa trên 3 triệu chứng chính: tăng khó thở, tăng thể tích đờm và tăng đờm mủ chia ra 3 mức độ: Độ 1 (nặng) khi có cả 3 triệu chứng chính, độ 2 (trung bình) khi có 2 trong 3 triệu chứng chính, độ 3 (nhẹ) khi có 1 trong 3 triệu chứng chính kèm theo một hoặc nhiều các dấu hiệu và triệu chứng phụ: ho, khò khè, sốt không do nguyên nhân khác, tăng ho hoặc khò khè, sốt không có nguồn gốc rõ ràng, nhiễm trùng hệ hô hấp 5 ngày trước đó, tăng nhịp tim và nhịp thở trên 20% so với trạng thái cơ bản [32].

❖ **Theo hướng dẫn của GOLD 2015** những dấu hiệu nặng của đợt cấp COPD bao gồm: (1) sử dụng các cơ hô hấp phụ, (2) vận động thành ngực nghịch thường, (3) xanh tím nặng hơn hoặc khởi phát mới, (4) xuất hiện phù ngoại vi, (5) huyết động không ổn định, (6) suy giảm tri giác [4].

2.5.8. Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng suy hô hấp

Theo hướng dẫn của Celli BR - Barnes PJ (2007) [152] và GOLD 2015 [4].

- Không suy hô hấp: nhịp thở 20 – 30 lần/phút, không sử dụng cơ hô hấp phụ, không thay đổi tri giác, hạ oxy máu cải thiện với thở oxy mask với FiO₂ 28 – 35%, không tăng CO₂ máu.

- Suy hô hấp cấp - không nguy kịch: nhịp thở > 30 lần/phút, sử dụng cơ hô hấp phụ, không thay đổi tri giác, hạ oxy máu cải thiện với thở oxy mask với FiO_2 35 – 40%, tăng CO_2 máu (tăng so với mức nền hoặc tăng trong khoảng 50 – 60 mmHg).

- Suy hô hấp cấp - nguy kịch: nhịp thở > 30 lần/phút, sử dụng cơ hô hấp phụ, thay đổi tri giác cấp tính, hạ oxy máu không cải thiện với thở oxy mask $\text{FiO}_2 > 40\%$, tăng CO_2 máu (tăng so với mức nền hoặc tăng > 60 mmHg), hoặc nhiễm toan ($\text{pH} \leq 7,25$).

2.5.9. Tiêu chuẩn chẩn đoán tắc động mạch phổi

Theo hướng dẫn của Hội tim mạch học châu Âu năm 2014, chẩn đoán tắc động mạch phổi dựa trên kết hợp đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các thang điểm dự đoán lâm sàng (Wells, Geneva cải tiến) [20], xét nghiệm D-dimer, chụp CT-PA. Trong đó hình ảnh tắc động mạch phổi trên phim chụp CT-PA là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Ngoài ra, chúng tôi sử dụng thang điểm Padua để phân tích và đánh giá thêm nguy cơ xuất hiện TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD [153]. (xin xem phụ lục 3).

2.5.10. Phân tầng nguy cơ tử vong do tắc động mạch phổi

Áp dụng theo hướng dẫn của ESC 2014 [20].

▪ **Nguy cơ cao:** bệnh nhân có shock hoặc tụt huyết áp, tụt huyết áp được xác định khi huyết áp tâm thu < 90 mmHg hoặc huyết áp tâm thu giảm ≥ 40 mmHg, kéo dài > 15 phút nêu không do các nguyên nhân như loạn nhịp khởi phát mới, giảm thể tích tuần hoàn, sepsis.

▪ **Nguy cơ không cao:** bệnh nhân không có shock hoặc tụt huyết áp, sử dụng bảng điểm PESI để phân tầng bệnh nhân vào nhóm nguy cơ trung bình hoặc nguy cơ thấp. (xin xem phụ lục 4).

2.5.11. Tiêu chuẩn chẩn đoán các rối loạn nhịp tim, suy tim, suy vành, tăng huyết áp: theo Nguyễn Lâm Việt và cộng sự (2007) [154], Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch của Bộ Y tế năm 2015 [155] và khuyến cáo của Hội tim mạch Việt Nam năm 2015 [156], [157] (xin xem phụ lục 5, 6).

2.5.12. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết – chuyển hóa của Bộ Y tế năm 2014 [158] (xin xem phụ lục 6).

2.6. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp mô tả cắt ngang, tiến cứu.
- Học viên trực tiếp khám bệnh và thu thập các số liệu cần thiết theo một mẫu bệnh án thống nhất.

2.7. Phương pháp thu thập số liệu nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp COPD, điều trị nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018 được thu thập những số liệu cần thiết theo một mẫu bệnh án thống nhất (xin xem phần bệnh án nghiên cứu).

2.7.1. Thu thập số liệu cho mục tiêu 1

2.7.1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Đặc điểm chung: tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ, ngày vào viện, ngày ra viện, lý do vào viện, chẩn đoán của tuyến trước, chẩn đoán lúc vào, chẩn đoán lúc ra.

- Tiền sử: hút thuốc lá- thuốc láo, số bao-năm; tần suất đợt cấp 12 tháng qua, mắc các bệnh lý hô hấp, phơi nhiễm với nghề nghiệp (vd: amian, silic, bụi than...), môi trường (vd: gần nhà máy, xí nghiệp xả khói bụi độc hại), tiền sử gia đình, tiền sử dùng thuốc và điều trị (vd: thở oxy kéo dài, kháng sinh, các thuốc giãn phế quản...), huyết khối tĩnh mạch chi dưới, các bệnh lý tim mạch, nằm bất động kéo dài, phẫu thuật gần đây, ung thư, thai sản.

- Các bệnh đồng mắc: suy tim, tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý mạch vành.

- Triệu chứng lâm sàng: đau ngực sau xương ức, đau ngực kiểu màng phổi, khó thở, ho khạc đờm, ho máu, sốt, đau chi dưới, các dấu hiệu HKTMS, nhịp tim.

- Kết quả đánh giá triệu chứng theo bảng điểm CAT và mMRC.

- Nguyên nhân khởi phát đột cấp: nhiễm trùng, ô nhiễm môi trường, thay đổi thời tiết, tuân thủ điều trị.

2.7.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Thu thập kết quả các dữ kiện cận lâm sàng theo mẫu bệnh án:

- Khí máu động mạch.
- X quang phổi chuẩn
- Kết quả đo chức năng hô hấp.
- Điện tim.
- Xét nghiệm D- dimer.
- Chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu động mạch phổi.
- Siêu âm Doppler tim.
- Các xét nghiệm liên quan khác: đông máu cơ bản, procalcitonin, NT-proBNP, troponin T, creatinin.

2.7.2. Thu thập số liệu cho mục tiêu 2

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng như mục tiêu 1.
- Số trường hợp có TĐMP và không TĐMP trong nhóm nghiên cứu.
- Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến đối với các biến độc lập.
- Kết quả đánh giá nguy cơ TĐMP theo thang điểm Padua.

2.7.3. Thu thập số liệu cho mục tiêu 3

- Kết quả xét nghiệm D-dimer, phân tích đường cong ROC để xác định AUC, xác định giá trị điểm cắt (cut-off), tính độ nhạy, độ đặc hiệu, trị số dự báo âm, trị số dự báo dương, tỷ số khả dĩ, độ chính xác (xin xem phụ lục 7).
- Kết quả đánh giá bằng điểm Wells, phân tích đường cong ROC để xác định AUC, xác định giá trị điểm cắt (cut-off), tính độ nhạy, độ đặc hiệu, trị số dự báo âm, trị số dự báo dương, tỷ số khả dĩ, độ chính xác.
- Kết quả đánh giá bằng điểm Geneva cải tiến, phân tích đường cong ROC để xác định AUC, xác định giá trị điểm cắt (cut-off), tính độ nhạy, độ đặc hiệu, trị số dự báo âm, trị số dự báo dương, tỷ số khả dĩ, độ chính xác.
- Sử dụng hệ số Kappa để đánh giá sự đồng thuận giữa hai thang điểm Wells và Geneva cải tiến khi đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP.

Bảng 2.1. Thang điểm Wells [20]

Đặc điểm lâm sàng	Điểm dự báo
Tiền sử TĐMP hoặc HKTMS từ trước	1,5
Nhịp tim > 100 lần/phút	1,5
Phẫu thuật hoặc bất động trong 4 tuần vừa qua	1,5
Ho máu	1
Ung thư tiến triển	1
Dấu hiệu lâm sàng của HKTMS	3
Chẩn đoán khác ít khả năng so với TĐMP	3
Nguy cơ lâm sàng	
Thang điểm 3 mức	
Thấp	0 – 1
Trung bình	2 – 6
Cao	≥ 7
Thang điểm 2 mức	
Ít khả năng TĐMP	0 – 4
Khả năng TĐMP	≥ 5

Bảng 2.2. Thang điểm Geneva cải tiến [20]

Đặc điểm lâm sàng	Điểm dự báo
Tiền sử TĐMP hoặc HKTMS từ trước	3
Nhịp tim	
75 – 94 lần/phút	3
≥ 95 lần/phút	5
Phẫu thuật hoặc gãy xương trong 1 tháng qua	2
Ho máu	2
Ung thư tiến triển	2
Đau chi dưới một bên	3
Đau khi ấn tĩnh mạch sâu chi dưới và phù một bên	4
Tuổi > 65	1
Nguy cơ lâm sàng	
Thang điểm 3 mức	
Thấp	0-3
Trung bình	4 – 10
Cao	≥ 11
Thang điểm 2 mức	
Ít khả năng TĐMP	0-5
Nhiều khả năng TĐMP	> 6

2.8. Phương tiện nghiên cứu và quy trình kỹ thuật

2.8.1. Xét nghiệm D- dimer

- ❖ **Địa điểm thực hiện:** khoa Huyết Học - Bệnh viện Bạch Mai.
- ❖ **Máy định lượng D-dimer:** máy phân tích đông máu tự động ACL TOP 500 CTS do Italia sản xuất.
- ❖ **Thời điểm xét nghiệm:** ngay khi bệnh nhân nhập viện.
- ❖ **Các bước thực hiện:** theo quy trình tại khoa Huyết Học- Bệnh viện Bạch Mai, cụ thể: Định lượng theo phương pháp miễn dịch đo độ đục, được tăng cường các hạt latex. Các hạt latex với kích thước đồng đều được phủ bởi các kháng thể đơn dòng D-dimer đồng vị. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể được tạo thành khi cho thêm mẫu bệnh phẩm (huyết thanh, huyết tương) có chứa D-dimer. Sự thay đổi mật độ hấp thụ theo thời gian phụ thuộc vào nồng độ của D-dimer đồng vị có trong mẫu cần phân tích.
- ❖ **Phiên giải kết quả:** theo hướng dẫn của ESC 2014. (1) đối với những bệnh nhân ≤ 50 tuổi, kết quả (+) khi nồng độ D- dimer $> 0,5\text{mg/l FEU}$; (2) đối với những bệnh nhân > 50 tuổi, kết quả (+) khi nồng độ D- dimer $> (\text{tuổi} \times 10\text{mg/l FEU})$. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ chọn những trường hợp có kết quả D- dimer $\geq 1\text{mg/l FEU}$ đưa vào nghiên cứu.

2.8.2. Chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA)

2.8.2.1. Địa điểm thực hiện

Tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Bạch Mai.

2.8.2.2. *Máy sử dụng:* máy chụp cắt lớp vi tính 64 dãy (năm 2015, 2016) và 128 dãy (năm 2017, 2018) nhãn hiệu Somatom Sensation của hãng SIEMENS (Germany). Chỉ định, chống chỉ định và quy trình kỹ thuật: theo quy trình của Khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Bạch Mai xây dựng, đã được Bộ Y tế phê duyệt.

2.8.2.3. Chỉ định và chống chỉ định của kỹ thuật

Chỉ định

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp COPD đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

Chống chỉ định

Dị ứng với thuốc cản quang, có thai, suy hô hấp nặng, suy thận (mức lọc cầu thận $< 60\text{ml/phút}$ và hoặc Creatinin huyết thanh $> 115\mu\text{mol/l}$), suy tim nặng, bệnh lý mạch vành cấp, huyết động không ổn định.

**Hình ảnh máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy
tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Bạch Mai**



Hình 2.1. Máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy của hãng Siemens



Hình 2.2. Hệ thống bơm tiêm điện và test thuốc cản quang

2.8.2.4. Quy trình và thông số kỹ thuật

- ✓ Bề rộng đầu dò (mm): 64/128 x 0,625
- ✓ Độ dày lớp cắt tái tạo (mm): 0,9 – 1,5
- ✓ Khoảng tái tạo (mm): 1
- ✓ Bolus tracking: vùng quan tâm (ROI: region of interest), thường chọn thân chung động mạch phổi hoặc thân động mạch phổi phải với mức cài đặt trước tương ứng 100 – 150 HU. Thời gian trì hoãn (delay time) 5 – 8 giây.
- ✓ Di chuyển bàn (cm/giây): 4,9; Pitch: 0,98
- ✓ Thời gian xoay (giây): 0,35 – 0,42
- ✓ Điện thế (kVp/mAs): 100/120
- ✓ Cài đặt cửa sổ: cửa sổ trung thất: (WW= 400 HU; WL = 40 HU), cửa sổ nhu mô: (WW= 1500 HU; WL = 600 HU (-800 đến -600)), cửa sổ trung thất trong trường hợp tắc động mạch phổi (WW= 700 HU; WL = 100 HU).
- ✓ Chỉ số liều (mGy, dao động): 15,2 (8,1 – 26,6); Nồng độ iod trong thuốc cản quang (mg/ml): 350; Tốc độ tiêm tĩnh mạch (ml/giây): 5; Thể tích thuốc cản quang (ml): 100 (+ 5ml Natriclorua 0,9%).

2.8.2.5. 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 tổn thương theo hướng dẫn của hiệp hội Fleischner (Fleischner Society) [159] (xin xem phụ lục 8).
- Chẩn đoán TĐMP cấp và TĐMP mạn theo Wittram C và CS [132].

2.8.2.6. Hình ảnh tắc động mạch phổi: (1) Dấu hiệu trực tiếp: hình ảnh thiếu hụt sự lấp đầy (filling defect) thuốc cản quang trong lòng động mạch phổi, tương tự trên hình ảnh chụp động mạch phổi (arteriographic). Khi thuốc cản quang (contrast medium) chảy quanh khu vực huyết khối, các thiếu hụt lấp đầy này có thể ở trung tâm hoặc lệch tâm trong lòng động mạch khi tổn

thương vuông góc với mặt phẳng cắt hoặc tạo hình ảnh đường ray (tram-track') khi tổn thương song song với mặt phẳng cắt. (2) Dấu hiệu gián tiếp: tràn dịch màng phổi, đông đặc khu trú góc sườn hoành, đám mờ hình tam giác ở ngoại vi phổi, giảm tưới máu nhu mô phổi, không ngấm thuốc vùng nhu mô phổi xẹp, giãn động mạch phổi, giãn thất phải và vách liên thất bị nắn thẳng.

2.8.2.7. Tiêu chuẩn chẩn đoán TĐMP cấp

- **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 liên kề.

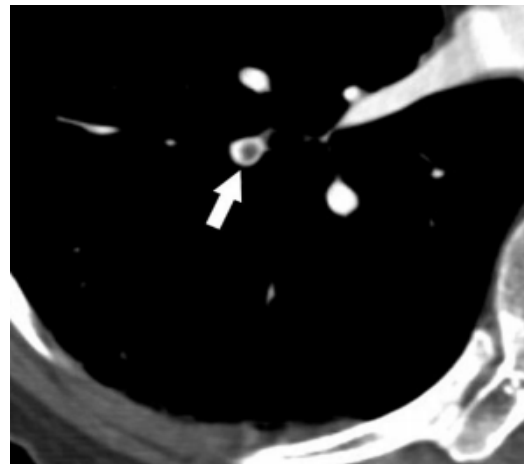
- **Tắc một phần:** hình ảnh khuyết thuốc một phần, thấy hình ảnh thuốc cản quang bao xung quanh vị trí huyết khối tạo thành hình ảnh “polo mint” trên mặt cắt ngang và hình ảnh đường ray (railway track) trên mặt cắt theo trục dọc mạch máu.

- Tạo một góc nhọn giữa vị trí huyết khối và thành mạch máu.

Hình ảnh tắc động mạch phổi cấp [132], [160]

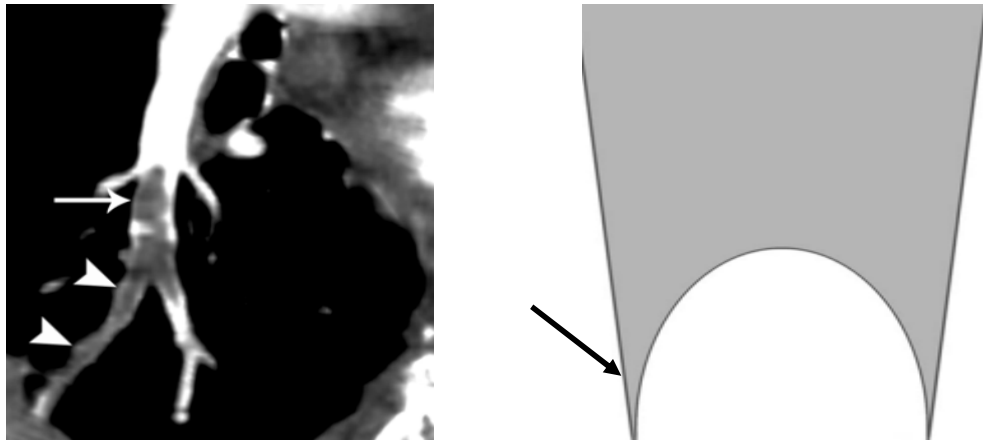


Khuyết thuốc hoàn toàn động mạch phân thùy đáy sau phổi phải

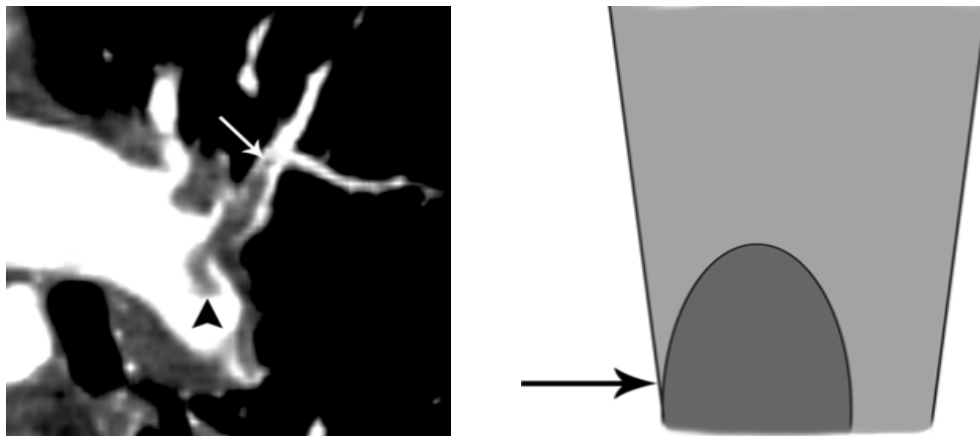


Hình khuyết thuốc bán phần, hình ảnh “polo mint”

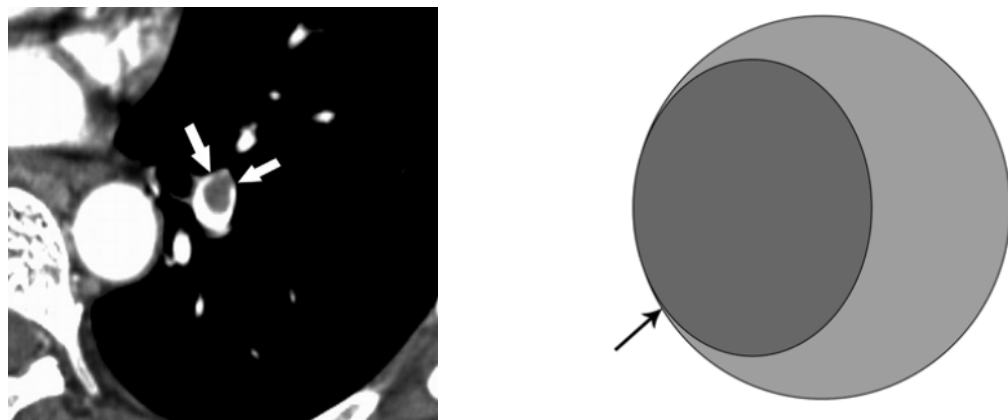
Hình 2.3. Tắc hoàn toàn và tắc một phần động mạch phổi



Hình 2.4. TĐMP cấp, tắc nghẽn hoàn toàn động mạch phổi, tạo hình ảnh góc nhọn giữa huyết khối và thành mạch trên mặt phẳng coronal



Hình 2.5. TĐMP cấp, huyết khối lệch tâm trên mặt phẳng coronal



Hình 2.6. TĐMP cấp, huyết khối lệch tâm trên mặt phẳng axial

2.8.2.8. Tiêu chuẩn chẩn đoán TĐMP mạn

Tiêu chuẩn chẩn đoán TĐMP mạn bao gồm [132]: (1) tắc hoàn toàn, mạch máu bị tắc có kích thước nhỏ hơn mạch máu bình thường liền kề; (2) thiếu hụt lấp đầy thuốc cản quang trong lòng mạch, hình trăng lưỡi liềm (crescent), ở ngoại vi, tạo thành góc tù với thành mạch máu; (3) thuốc cản quang lưu thông qua vị trí huyết khối, bị dày lên, động mạch phổi thường có kích thước nhỏ hơn, do sự tái tưới thông (recanalization); (4) hình ảnh thuốc cản quang dạng vành ở ngoại vi động mạch, giãn động mạch phế quản bàng hệ. Những dấu hiệu gián tiếp TĐMP mạn có thể gặp: giãn động mạch phế quản bàng hệ, mô hình tưới máu thể khảm, canxi hóa lệch tâm động mạch phổi, đường kính động mạch phổi lớn hơn 33mm, dịch màng ngoài tim.

2.8.2.9. Các thông tin cần thu thập

- Vị trí: thân động mạch phổi, thùy, phân thùy, dưới phân thùy.
- Hình ảnh tổn thương: đường ray (railway track sign), cắt cụt (vessel cutoff), hình vành bánh xe (rim sign).
- Mức độ tổn thương: tắc một phần hoặc hoàn toàn có hoặc không hình ảnh giãn động mạch phổi.
- Chỉ số mức độ nặng: theo phân loại của Qanadli và CS năm 2001.
- Kích thước và hình dạng thất phải, tỷ lệ đường kính thất phải/thất trái, đường kính động mạch phổi.
- Các tổn thương khác ở nhu mô phổi, màng phổi: viêm phổi, xẹp phổi, giãn phế nang, giãn phế quản, kén khí, tràn khí – tràn dịch màng phổi, u phổi.

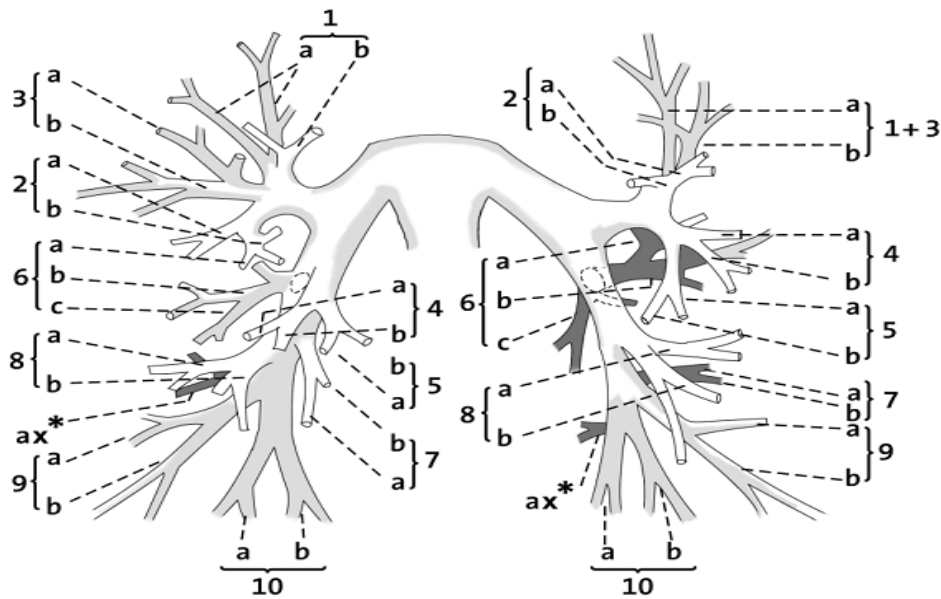
2.8.2.10. Đánh giá vị trí và mức độ nặng của tắc động mạch phổi

Vị trí huyết khối được đánh giá và phân loại như sau: trung tâm (thân chung hoặc tối thiểu một thân động mạch phổi), thùy phổi (ít nhất một động mạch thùy), xa (động mạch phổi phân thùy hoặc dưới phân thùy), tắc động mạch phổi một bên hoặc hai bên [161].

Để xác định mức độ nặng của tắc động mạch phổi, chúng tôi sử dụng chỉ

số tắc nghẽn trên CT-PA theo hệ thống thang điểm Qanadli và CS, theo hệ thống này, cây động mạch của mỗi phổi được xem có 10 động mạch phân thùy (3 đối với các thùy trên, 2 đối với thùy giữa và thùy lưỡi, và 5 đối với các thùy dưới) [162]. Sự hiện diện của huyết khối ở một động mạch phân thùy được cho 1 điểm, và huyết khối ở mức động mạch đầu gần nhất được cho điểm bằng tổng số các nhánh động mạch phân thùy đầu xa phân nhánh từ động mạch đó.

Để đánh giá thêm thông tin về tưới máu ngoại biên sau vị trí huyết khối, một trọng số được gán cho mỗi giá trị, tùy thuộc vào mức độ tắc nghẽn mạch máu. Trọng số này = 0 khi không quan sát thấy huyết khối; trọng số này = 1 khi tắc nghẽn một phần; trọng số này = 2 khi tắc nghẽn hoàn toàn.



**Hình 2.7. Sơ đồ cây động mạch phổi
trong hệ thống thang điểm của Qanadli và CS [162]**

Như vậy, chỉ số tắc nghẽn dựa trên CT được tính tối đa là 40 cho mỗi bệnh nhân. Tắc nghẽn đơn độc dưới phân thùy được coi như tắc một phần động mạch phân thùy và được gán giá trị là 1.

Chỉ số tắc nghẽn mạch máu được biểu diễn theo công thức:

$$\Sigma (n \times d) / 40 \times 100.$$

Trong đó n là giá trị của vị trí huyết khối đầu gần, điểm số tương đương với tổng số các nhánh đầu xa phân nhánh từ động mạch đó (tối thiểu là 1, tối đa là 20), và d là mức độ tắc nghẽn được chia thành: tắc một phần (giá trị = 1) hoặc tắc hoàn toàn (giá trị = 2) (tối thiểu là 0, tối đa là 2). Điểm số tối đa là 40 (huyết khối gây tắc hoàn toàn thân động mạch phổi), tương ứng với chỉ số tắc nghẽn 100%.

Mức độ tắc nghẽn động mạch phổi được cho là chỉ số quan trọng nhất đánh giá rối loạn chức năng thất phải; chỉ số tắc nghẽn $\geq 40\%$ sẽ cho phép xác định $> 90\%$ bệnh nhân có giãn thất phải, chỉ số tắc nghẽn $< 40\%$ cho thấy ít khả năng có rối loạn chức năng thất phải ở bệnh nhân tắc động mạch phổi [162].

Đánh giá rối loạn chức năng thất phải, dựa vào: (1) Tỷ lệ đường kính thất phải/thất trái > 1 hoặc 1,5. (2) Vách liên thất phẳng hoặc lồi về phía thất trái. (3) Giãn tĩnh mạch chủ dưới và trào ngược thuốc cản quang vào tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch gan. (4) Giãn tĩnh mạch azygos $> 10,4\text{mm}$. (5) Giãn tĩnh mạch chủ trên $> 20,9\text{mm}$. (6) Huyết khối nhĩ phải hoặc thất phải [163].

2.8.2.11. Thuốc và các phương tiện cấp cứu

Chuẩn bị sẵn thuốc và các phương tiện cấp cứu cần thiết để xử trí kịp thời khi bệnh nhân có dấu hiệu phản vệ với thuốc cản quang.

2.8.3. Các thăm dò cận lâm sàng khác

2.8.3.1. Chụp x quang phổi

Thời điểm thực hiện: khi bệnh nhân nhập viện.

Địa điểm thực hiện: Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Bạch Mai.

Ghi nhận kết quả: học viên đọc kết quả cùng Thầy, Cô hướng dẫn và tham khảo kết luận của bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

Sử dụng thuật ngữ và nhận định hình ảnh tổn thương: theo hướng dẫn của hiệp hội Fleischner (Fleischner Society) [159] (xin xem phụ lục 8).

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.

2.8.3.2. *Đo chức năng hô hấp*

Thời điểm thực hiện: GOLD 2015 không khuyến cáo đo chức năng hô hấp trong đợt cấp COPD, chính vì vậy chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định COPD và có kết quả đo chức năng hô hấp từ trước (Kết quả của Bệnh viện tuyến tỉnh hoặc Bệnh viện Bạch Mai hoặc kết quả của các bệnh viện tuyến trung ương khác), trong vòng 6 tháng, trước thời điểm nhập viện và ngoài đợt cấp.

Phân tích kết quả: học viên đọc kết quả đo chức năng hô hấp cùng với Thầy, Cô hướng dẫn.

Đánh giá kết quả: theo hướng dẫn của GOLD 2015 [4].

2.8.3.3. *Xét nghiệm khí máu động mạch*

Thời điểm thực hiện: ngay khi bệnh nhân nhập viện

Quy trình xét nghiệm: theo quy trình của Bệnh viện Bạch Mai, đã được Bộ Y tế phê duyệt.

Phân tích, ghi nhận kết quả: học viên đọc kết quả xét nghiệm khí máu cùng với Thầy, Cô hướng dẫn.

2.8.3.4. *Điện tim*

Thời điểm thực hiện: ngay khi bệnh nhân nhập viện.

Phân tích kết quả: học viên đọc kết quả điện tim cùng với Thầy, Cô hướng dẫn.

Đánh giá kết quả: theo hướng dẫn đọc điện tim của Trần Đỗ Trinh – Trần Văn Đồng, Nhà xuất bản y học 2011 [164] (xin xem phụ lục 5).

2.8.3.5. *Siêu âm Doppler tim*

Địa điểm thực hiện

Tại Viện Tim Mạch – Bệnh viện Bạch Mai.

Người thực hiện: bác sĩ chuyên khoa tim mạch được đào tạo về kỹ thuật siêu âm doppler tim.

Ghi nhận kết quả: khảo sát hình thái và chức năng thất phải, thất trái,

đo áp lực động mạch phổi, các hình ảnh huyết khối ở tim phải và động mạch phổi, tình trạng các van tim, tràn dịch màng ngoài tim. (xin xem phụ lục 9).

Một số bất thường có thể gặp: (1) giãn và giảm vận động thất phải, vách liên thất phẳng và chuyển động nghịch thường, (2) suy thất trái tâm trương với sự khác biệt nhỏ giữa vùng thất trái thì tâm trương và tâm thu, chỉ ra cung lượng tim thấp, (3) nhìn thấy trực tiếp huyết khối động mạch phổi, (4) tăng áp động mạch phổi phát hiện bằng doppler vận tốc dòng chảy đường ra thất phải, (5) phì đại thất phải, (6) mở lỗ bầu dục.

Dấu hiệu rối loạn chức năng thất phải [138]: Giãn thất phải $> 27 - 30\text{mm}$, tỷ lệ đường kính thất phải/thất trái $> 0,5 - 1$, giảm vận động thất phải, vận động nghịch thường vách liên thất, huyết khối nhĩ phải và thất phải.

2.8.3.6. Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, miễn dịch

Được thực hiện ngay tại thời điểm bệnh nhân nhập viện, theo quy trình tại các khoa Huyết Học, Sinh Hóa – Bệnh viện Bạch Mai.

2.9. Tổng hợp các biến số và chỉ số nghiên cứu

Bảng 2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

STT	Tên biến số	Phân loại biến số					Phương pháp thu thập
		Biến định tính			Biến định lượng		
		Danh mục	Thứ hạng	Nhị phân	Liên tục	Rời rạc	
1.	Tuổi (năm)					x	Hỏi bệnh
2.	Giới (nam, nữ)	x					Quan sát
3.	Thời gian mắc bệnh (năm)					x	Hỏi bệnh
4.	Tiền sử hút thuốc			x			Hỏi bệnh
5.	Tiền sử bệnh tật			x			Hỏi bệnh
6.	Lý do vào viện			x			Hỏi bệnh
7.	Chẩn đoán lúc vào			x			Khám lâm sàng
8.	Nguyên nhân đợt cấp COPD			x			Hỏi bệnh, Khám lâm

							sàng
9.	Phân loại mức độ nặng đợt cấp COPD		x				Khám lâm sàng
10.	Số thuốc hút (bao-năm)					x	Hỏi bệnh
11.	Tần suất đợt cấp (số đợt cấp/12 tháng trước và/hoặc số đợt cấp phải nhập viện)					x	Hỏi bệnh
12.	Mức độ tắc nghẽn đường thở theo kết quả FEV1 (%)		x				Bệnh án
13.	Thang điểm CAT					x	Hỏi bệnh
14.	Thang điểm mMRC					x	Hỏi bệnh
15.	Phân nhóm A,B,C,D theo hướng dẫn GOLD 2015		x				Khám lâm sàng, bệnh án
16.	Kết quả đo chức năng hô hấp				x		Bệnh án
17.	Bệnh đồng mắc			x			Khám lâm sàng, bệnh án
18.	Triệu chứng lâm sàng			x			Khám lâm sàng
19.	Kết quả xquang phổi			x			Bệnh án
20.	Kết quả điện tim			x			Bệnh án
21.	Kết quả khí máu động mạch: pH, PaCO2 (mmHg), PaO2 (mmHg).				x		Bệnh án
22.	Kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi: các tổn thương phổi.			x			Bệnh án
23.	Kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi: có huyết khối hay không? vị trí huyết khối?			x			Bệnh án
24.	Kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi: chỉ số tắc nghẽn (%) theo phân loại Qanadli và CS.					x	Bệnh án
25.	Kết quả siêu âm tim: giãn thất phải, rối loạn chức năng thất trái, hở van tim.			x			Bệnh án
26.	Kết quả siêu âm tim: áp lực động mạch phổi (mmHg)				x		Bệnh án

27.	Kết quả xét nghiệm D-dimer (mg/l FEU)				x		Bệnh án
28.	Kết quả công thức máu				x		Bệnh án
29.	Kết quả sinh hóa máu				x		Bệnh án
30.	Kết quả sinh hóa miễn dịch				x		Bệnh án
31.	Thang điểm Wells					x	Khám lâm sàng
32.	Phân tầng nguy cơ do TĐMP: bảng điểm PESI					x	Khám lâm sàng, bệnh án
33.	Thang điểm Geneva cải tiến					x	Khám lâm sàng

2.10. Xử lý số liệu

- ✓ Các số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.
- ✓ Tính các trung bình, độ lệch chuẩn, phương sai, tỷ lệ %, so sánh sự khác nhau bằng test X^2 , t test, tính p.
- ✓ So sánh các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở hai nhóm bệnh nhân TĐMP (+) và TĐMP (-). 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 χ^2 để kiểm tra sự khác nhau giữa các tỷ lệ. Sự khác nhau có ý nghĩa khi $p \leq 0,05$.
- ✓ Kiểm định Fisher Exact được sử dụng thay thế kiểm định χ^2 khi giá trị kì vọng của mỗi ô trong bảng nhỏ hơn 5.
- ✓ Sử dụng phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến để xác định các yếu tố nguy cơ TĐMP. Tính OR, 95% CI, sự khác nhau có ý nghĩa khi $p \leq 0,05$.
- ✓ Xác định giá trị chẩn đoán của D-dimer, thang điểm Wells, thang điểm Geneva cải tiến: phân tích đường cong ROC và tính diện tích dưới đường cong (AUC) ROC, tính Se, Sp, NPV, PPV, tỷ số khả dĩ (+), tỷ số khả dĩ (-).
- ✓ Khảo sát mức độ đồng thuận giữa các thang điểm dự báo nguy cơ lâm sàng bằng hệ số Cohen's kappa.

Bảng 2.4. Phiên giải ý nghĩa của hệ số kappa

Chỉ số kappa	Độ mạnh
< 0,2	Kém (poor)
0,2 - 0,4	Trung bình (fair)
0,41 - 0,6	Khá (moderate)
0,61 - 0,8	Tốt (good)
0,81 - 1	Rất tốt (very good)

Bảng 2.5. Phiên giải ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC (AUC)

AUC	Ý nghĩa
> 0,90	Rất tốt (excellent)
0,8 - 0,9	Tốt (good)
0,7 - 0,8	Trung bình (fair)
0,6 - 0,7	Không tốt (poor)
0,5 - 0,6	Không có giá trị (fail)

2.11. Quy trình nghiên cứu

- **Bước 1:** Các bệnh nhân vào viện được khai thác tiền sử, khám lâm sàng, chỉ định các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán xác định đợt cấp COPD.

- **Bước 2:** Chụp X.quang phổi, khí máu động mạch, ghi điện tim, các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, procalcitonin, NT-proBNP, TNT-hs, đông máu cơ bản, cấy đờm, kháng sinh đồ.

- **Bước 3:** Bệnh nhân được lấy máu làm xét nghiệm D-dimer ngay khi nhập viện, chỉ lựa chọn những bệnh nhân có kết quả D-dimer ≥ 1 mg/l để chỉ định chụp CT-PA.

- **Bước 4:** Chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu động mạch phổi có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch để khẳng định có hoặc không TĐMP, nếu có TĐMP, xác định vị trí và đánh giá chỉ số nặng, sau đó chia bệnh nhân thành 2 nhóm: nhóm có TĐMP và nhóm không TĐMP.

- **Bước 5:** Siêu âm Doppler tim ở những bệnh nhân có tắc động mạch phổi

trên hình ảnh CT-PA.

- **Bước 6:** So sánh các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tính tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ TĐMP ở mỗi nhóm.

- **Bước 7:** Phân tích các kết quả thu được và kết luận theo các mục tiêu nghiên cứu đã đề ra.

2.12. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành trên những đối tượng tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, khách quan.

- Tôn trọng hạnh phúc, quyền, lòng tin, nhận thức, phong tục tập quán của đối tượng tham gia nghiên cứu.

- Hạn chế tối đa các nguy cơ có hại và những phiền phức đối với đối tượng nghiên cứu.

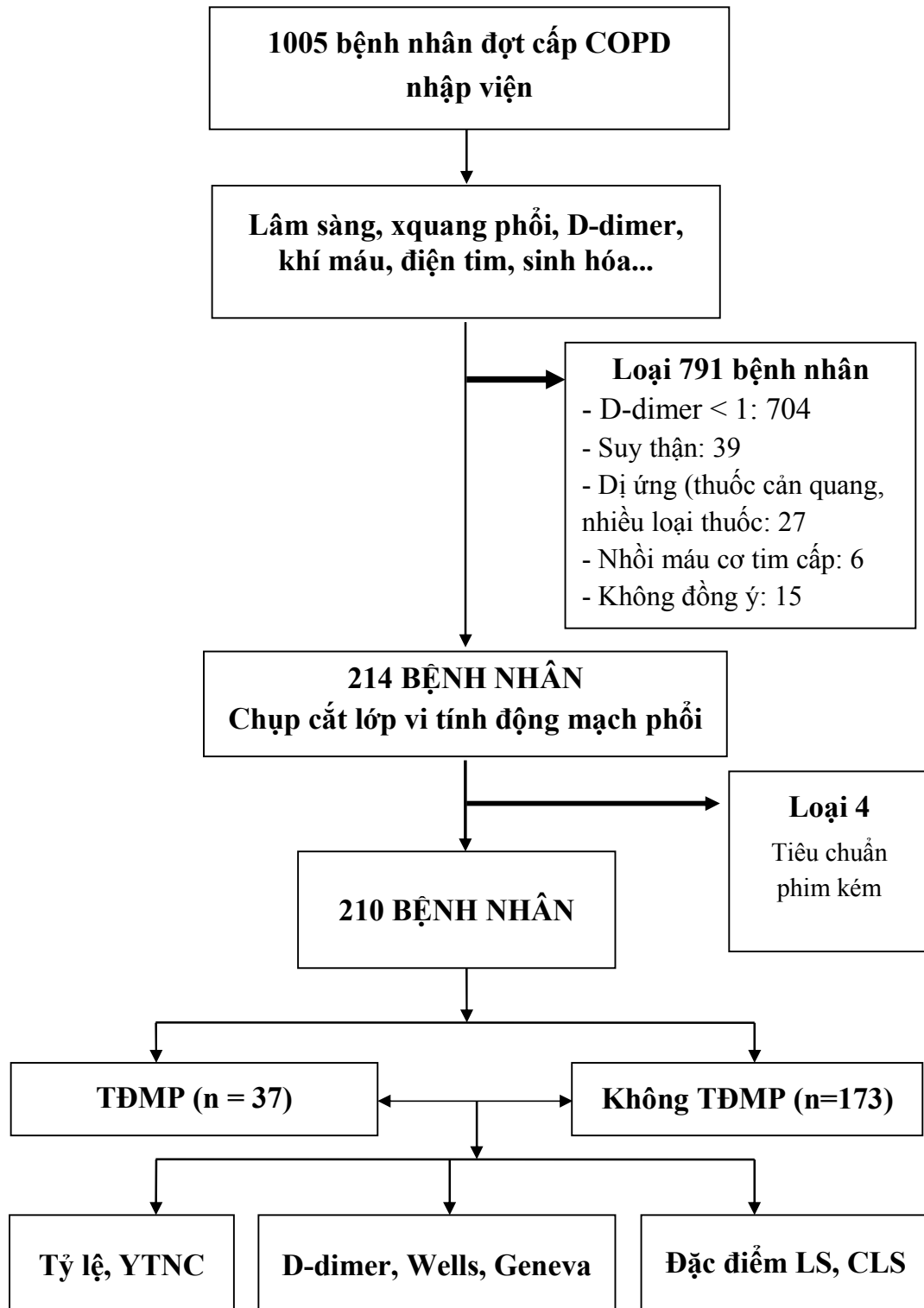
- Thông tin được giữ bí mật, phục vụ cho chẩn đoán, điều trị, nghiên cứu

- Đảm bảo tính công bằng trong nghiên cứu, đặt lợi ích và sức khỏe của đối tượng tham gia nghiên cứu lên trên mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai, được giám sát bởi các nhà khoa học tại trung tâm có nhiều kinh nghiệm, có trình độ về vấn đề nghiên cứu. Tại cơ sở nghiên cứu có đủ nguồn lực và khả năng giải quyết các vấn đề nảy sinh đối với đối tượng nghiên cứu.

- Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi hội đồng đạo đức phê duyệt.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

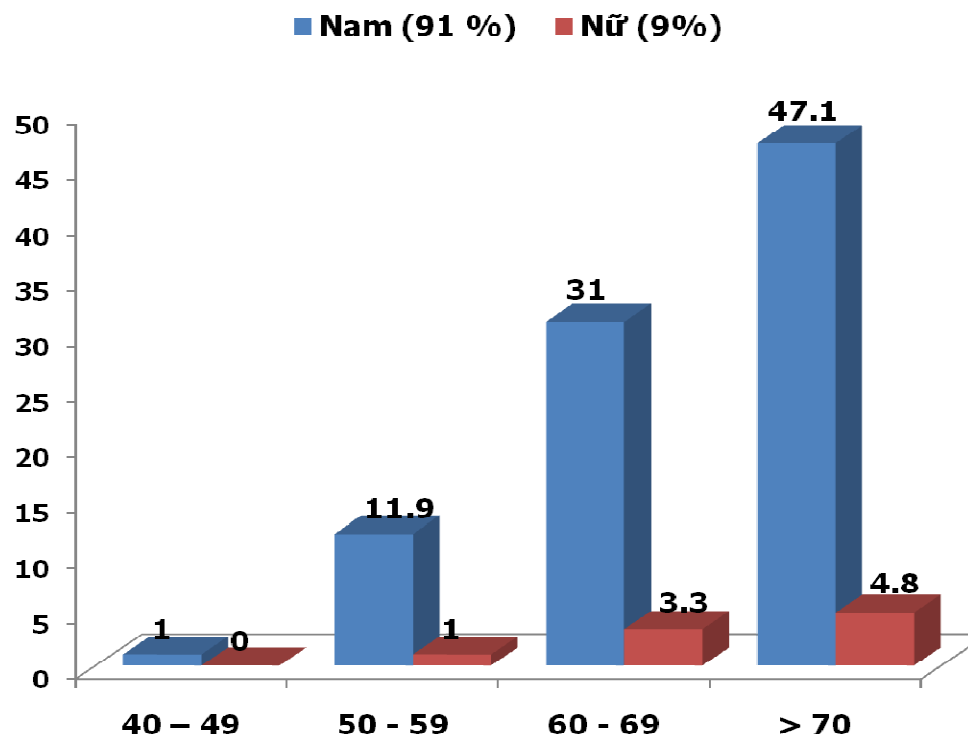


CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

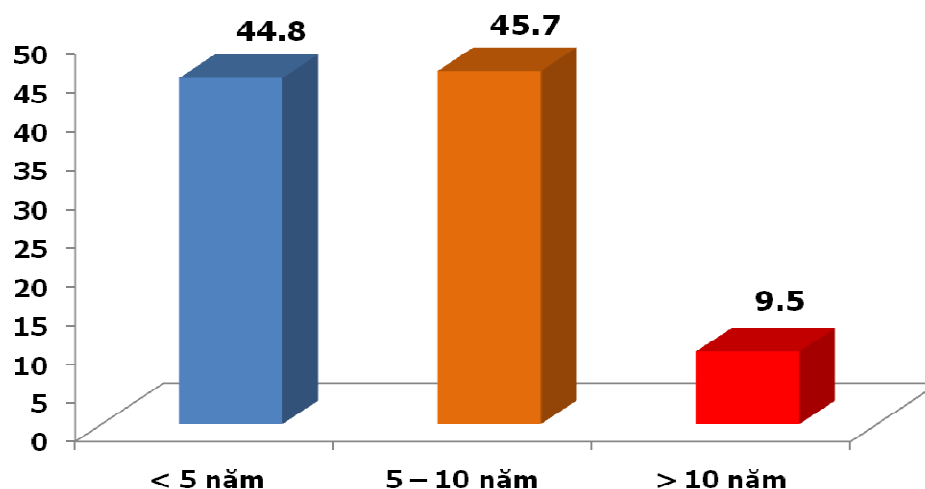
Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018 tại Trung tâm Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi tiến hành sàng lọc 1005 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện. Trong đó, lựa chọn được 210 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, có đầy đủ các thông tin về kết chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác. Quá trình nghiên cứu, phân tích 210 bệnh nhân, kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



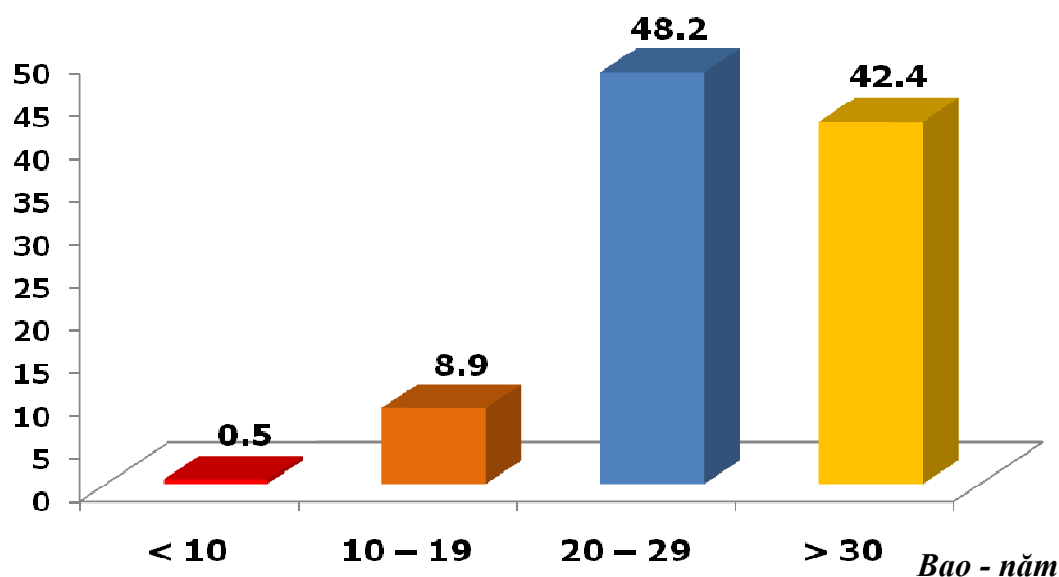
Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tuổi và giới (n = 210)

Nhận xét: Tuổi trung bình ($X \pm SD$): $70,2 \pm 9,3$ (47 - 91). Tỷ lệ nam (91%) gấp nhiều hơn nữ (9%), chủ yếu gặp bệnh nhân trên 60 tuổi, trong đó tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%).



Biểu đồ 3.2. Thời gian mắc bệnh ($n = 210$)

Nhận xét: thời gian mắc bệnh trung bình (năm) $5,2 \pm 3,1$ (1 - 20). Thời gian mắc bệnh < 5 năm (44,8%), thời gian mắc bệnh 5 - 10 năm (45,7%), thời gian mắc bệnh > 10 năm (9,5%).



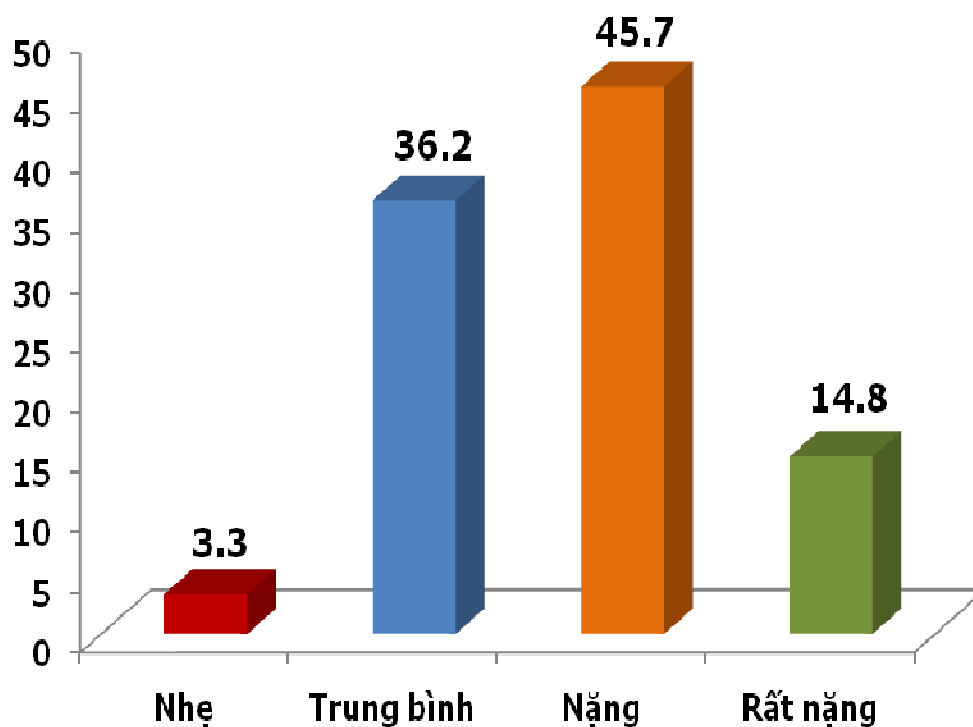
Biểu đồ 3.3. Tiền sử hút thuốc ($n = 191$)

Nhận xét: Tỷ lệ hút thuốc: 91% (nam: 191/191 (100%); nữ: 0/19), trung bình $27,9 \pm 6,9$ (7 – 45) bao – năm. Phần lớn hút thuốc > 20 bao – năm.

Bảng 3.1. Số đợt cấp/năm ($n = 210$)

Số đợt cấp/năm	$n = 210$	Tỷ lệ %
0 - 1	98	46,7
≥ 2	112	53,3
$X \pm SD$	$1,64 \pm 0,96$	0 - 6

Nhận xét: số đợt cấp trung bình $1,64 \pm 0,96$, dao động 0 – 6; số trường hợp có ≥ 2 đợt cấp/năm chiếm tỷ lệ 53,3%.

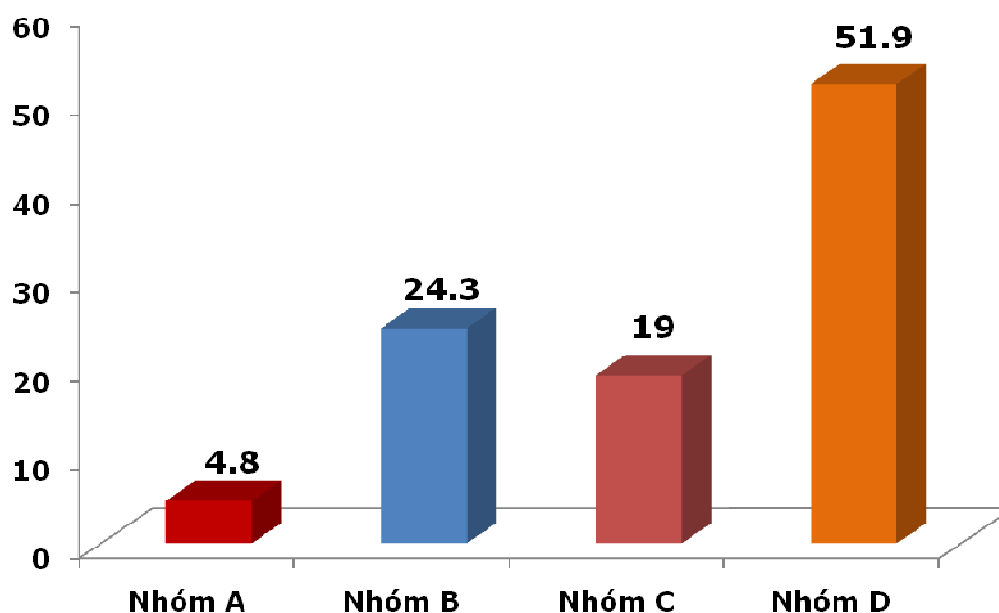
**Biểu đồ 3.4. Phân loại mức độ tắc nghẽn theo GOLD 2015 ($n = 210$)**

Nhận xét: chủ yếu gặp mức độ tắc nghẽn từ trung bình (36,2%) đến nặng (45,7%), có 14,8% trường hợp biểu hiện tắc nghẽn rất nặng.

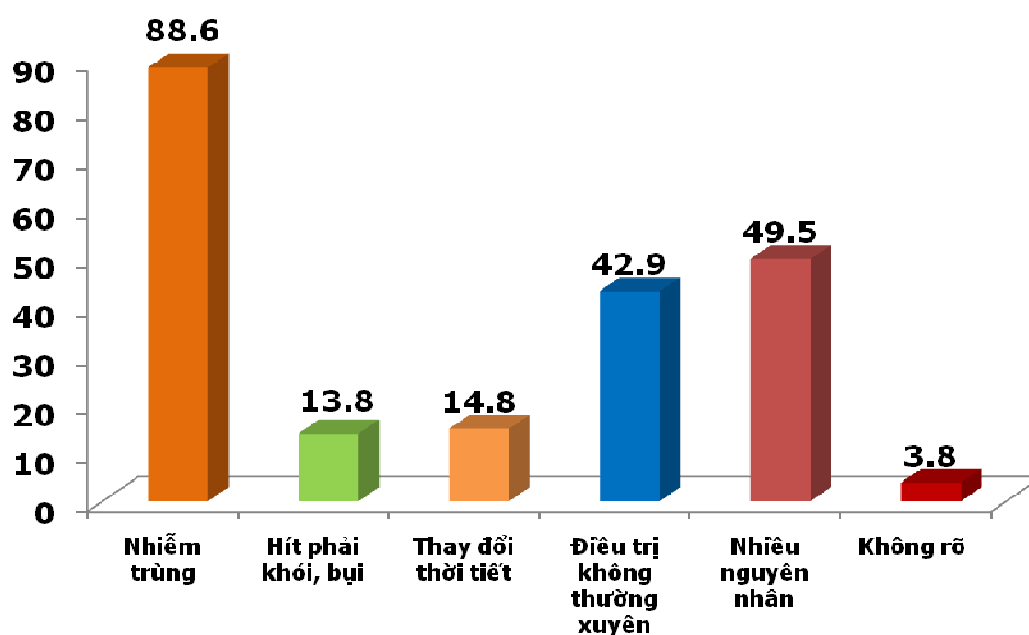
Bảng 3.2. Đánh giá triệu chứng theo bảng điểm CAT và mMRC (n=210)

CAT			mMRC		
Điểm	n = 210	Tỷ lệ %	Điểm	n = 210	Tỷ lệ %
< 10	50	23,8	0 -1	50	23,8
≥ 10	160	76,2	≥ 2	160	76,2
X±SD	18,2 ± 8,4	5 - 34	X±SD	2,3 ± 1,2	0 - 4

Nhận xét: điểm CAT (X±SD): 18,2 ± 8,4, dao động 5 – 34. Điểm mMRC (X±SD): 2,3 ± 1,2, dao động 0 – 4. 76,2% trường hợp có nhiều triệu chứng (CAT ≥ 10 và/hoặc mMRC ≥ 2).

**Biểu đồ 3.5. Phân nhóm COPD theo GOLD 2015 (n = 210)**

Nhận xét: GOLD nhóm A chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,8%), GOLD nhóm B (24,3%), GOLD nhóm C (19%), GOLD D chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%).



Biểu đồ 3.6. Nguyên nhân khởi phát đợt cấp (n = 210)

Nhận xét: trong số các nguyên nhân khởi phát đợt cấp, nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất (88,6%), điều trị không thường xuyên (42,9%), nhiều nguyên nhân phối hợp (49,5%), không rõ nguyên nhân (3,8%).

Bảng 3.3. Triệu chứng cơ năng (n = 210)

Triệu chứng cơ năng	n = 210	Tỷ lệ %
Khó thở	208	99
Đờm đục, xanh, vàng	130	61,9
Bất động tại giường > 3 ngày	102	48,6
Sốt	89	42,4
Đau ngực	60	28,6
Ho khan	52	24,8
Đờm trong	19	9
Ho máu	9	4,3
Tiền sử HKTMS chi dưới	7	3,3

Nhận xét: các triệu chứng cơ năng gặp phổ biến: khó thở (99%), khạc đờm mủ (61,9%), bất động tại giường > 3 ngày (48,6%), sốt (42,4%). Ho máu (4,3%), tiền sử HKTMS chi dưới (3,3%).

Bảng 3.4. Triệu chứng thực thể (n = 210)

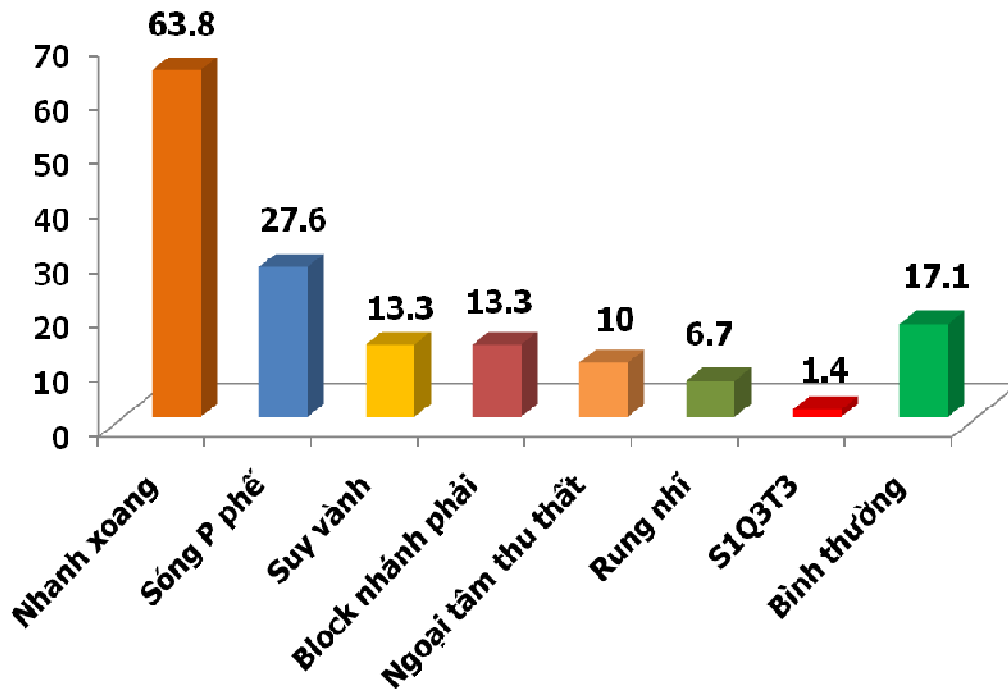
Triệu chứng thực thể	n = 210	Tỷ lệ %
Co kéo cơ hô hấp	168	80
Ran rít, ngáy	163	77,6
Tím môi, đầu chi	151	71,9
Ran nổ, ẩm	142	67,6
Phù 2 chi dưới	65	31
Lồng ngực hình thùng	54	25,7
Gan to, TM cổ nổi	38	18,1
Gõ vang	34	16,2
Hội chứng 3 giảm	10	4,8
Tam chứng Galliard	1	0,5
Nhịp tim ($X \pm SD$)	104 $\pm$ 17 (65 – 154)	

Nhận xét: các triệu chứng thực thể gặp phổ biến: co kéo cơ hô hấp (80%), ran rít, ran ngáy (77,6%), tím môi, đầu chi (71,9%), ran nổ, ran ẩm (67,6%). Các triệu chứng khác gặp với tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 3.5. Đặc điểm Xquang phổi (n = 210)

Đặc điểm Xquang phổi	n = 210	Tỷ lệ %
Giãn phế nang	128	61
Tổn thương kẽ	74	35,2
Tim hình giọt nước	57	27,1
Tổn thương dạng viêm phổi	38	18,1
Tràn dịch màng phổi	34	16,2
Vòm hoành bậc thang	31	14,8
Tim to toàn bộ	26	12,4
Giãn động mạch phổi trung tâm	8	3,8
Xơ hóa co kéo	7	3,3
Vòm hoành cao một bên	6	2,9
Giãn phế quản	5	2,4
Tràn khí màng phổi	4	1,9
Kén khí	3	1,4
Xẹp phổi	3	1,4

Nhận xét: các tổn thương gặp phổ biến: 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%). Các tổn thương khác gặp với tỷ lệ thấp hơn.



Biểu đồ 3.7. Các bất thường trên điện tim (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 3.6. Tổn thương phổi trên CT-PA (n = 210)

Tổn thương trên CT-PA	n = 210	Tỷ lệ %
Giãn phế nang	150	71,4
Giãn phế quản	105	50
Tổn thương kẽ	105	50
Tràn dịch màng phổi	63	30
Tổn thương dạng viêm phổi	55	26,2
Kén khí	54	25,7
Kính mờ	36	17,1
Xẹp phổi	11	5,2
Tràn khí màng phổi	4	1,9

Nhận xét: các tổn thương gặp phổ biến: giãn phế nang (71,4%), giãn phế quản (50%), tổn thương kẽ (50%), tràn dịch màng phổi (30%), viêm phổi (26,2%).

Bảng 3.7. Đặc điểm khí máu (n = 210)

Đặc điểm khí máu, n = 210			
pH	X ± SD	7,4 ± 0,08	7 – 7,55
	< 7,45	n (%)	129 (61,4)
	≥ 7,45	n (%)	81 (38,6)
PaCO ₂ (mmHg)	X ± SD	50 ± 15,4	21 - 106
	< 35	n (%)	33 (15,7)
	35 - 45	n (%)	43 (20,5)
	> 45	n (%)	134 (63,8)
PaO ₂ (mmHg)	X ± SD	73,2 ± 19,5	24 - 176
	≤ 60	n (%)	55 (26,2)
	> 60	n (%)	155 (73,8)

Nhận xét: giá trị pH (X ± SD): 7,4 ± 0,08, 38,6% trường hợp có pH ≥ 7,45. Giá trị PaCO₂ (X ± SD): 50 ± 15,4. 15,7% trường hợp có PaCO₂ < 35mmHg. Giá trị PaO₂ (X ± SD): 73,2 ± 19,5; 26,2% trường hợp có PaO₂ ≤ 60 mmHg.

Bảng 3.8. Đặc điểm siêu âm tim

Siêu âm tim	n = 140	Tỷ lệ %
Hở van động mạch chủ	33	23,6
Hở van hai lá	29	20,7
Giãn thất phải	24	17,1
Hở van ba lá	15	10,7
Giảm chức năng thất trái	11	7,9
Áp lực động mạch phổi ($X \pm SD$)	45,5 $\pm$ 15,1 (20 - 107) mmHg	

Nhận xét: áp lực động mạch phổi ($X \pm SD$): 45,5 $\pm$ 15,1 mmHg. Giãn thất phải 17,1%, giảm chức năng thất trái 7,9%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tắc động mạch phổi ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.9. Liên quan giữa tuổi và TĐMP (n = 210)

Tuổi	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	p
40 – 49	0	2 (1,2)	0,51
50 – 59	7 (18,9)	19 (11)	0,183
60 – 69	12 (32,4)	60 (34,7)	0,794
> 70	18 (48,6)	91 (52,6)	0,662

Nhận xét: so sánh giữa 2 nhóm TĐMP và không TĐMP: không có sự khác biệt về độ tuổi mắc bệnh, $p > 0,05$. Ở cả 2 nhóm, tuổi mắc bệnh > 60 chiếm tỷ lệ phổ biến.

Bảng 3.10. Liên quan giữa độ tuổi trung bình và giới với TĐMP (n = 210)

Đặc điểm chung		TĐMP (+) n = 37	TĐMP (-) n = 173	OR	95% CI	p
Tuổi	X ± SD	69,3± 9,6	70,35± 9,3	-	-	0,54
Giới	Nam	32 (86,5)	159 (91,9)	0,56	0,2-1,6	0,3
	Nữ	5 (13,5)	14 (8,1)			

Nhận xét: không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm TĐMP (+) (69,3± 9,6) và nhóm TĐMP (-) (70,35±9,3), p = 0,54. Về đặc điểm giới cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, OR: 0,56 (95% CI: 0,2 – 1,6), p = 0,3.

Bảng 3.11. Liên quan giữa tiền sử hút thuốc và TĐMP (n = 191)

Hút thuốc (số bao - năm)	TĐMP (+) n = 32 (%)	TĐMP (-) n = 159 (%)	OR	95% CI	p
< 10	0	1 (0,6)	1,2	1,2- 1,3	0,653
10 - 19	0	17 (10,7)	1,2	1,1 – 1,3	0,047
20 - 29	13 (40,6)	79 (49,7)	0,65	0,31- 1,35	0,241
≥ 30	19 (59,4)	62 (39)	2,3	1,05 – 4,9	0,03
Số bao-năm X ± SD (n=191)	32,1±6,1	27±6,6	-	2,6 – 7,6	<0,001

Nhận xét: tỷ lệ hút thuốc ≥ 30 bao – năm nhóm TĐMP (+) (59,4%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (39%), OR 2,3 (95% CI: 1,05 – 4,9), p = 0,03, số thuốc hút trung bình (bao-năm) nhóm TĐMP (+) (32,1±6,1) cao hơn nhóm TĐMP (-) (27±6,6), p < 0,001. Hút thuốc 10 – 19 bao - năm chủ yếu gặp ở nhóm TĐMP (-), p = 0,047.

Bảng 3.12. Liên quan giữa số đợt cấp/năm và TĐMP (n = 210)

Số đợt cấp	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
0 - 1	12 (32,4)	86 (49,7)	2,059	0,97-4,4	0,056
≥ 2	25 (67,6)	87 (50,3)			
Số đợt cấp/ năm (X ± SD)	2,1±1,1	1,5±0,9	-	-	0,001

Nhận xét: số đợt cấp trung bình trong nhóm TĐMP (+) ($2,1 \pm 1,1$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($1,5 \pm 0,9$), $p = 0,001$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tần suất đợt cấp, OR 2,059 (95% CI: 0,97 – 4,4), $p = 0,056$.

Bảng 3.13. Liên quan giữa thời gian mắc bệnh và TĐMP (n = 210)

Đặc điểm		TĐMP (+) n = 37	TĐMP (-) n = 173	OR	95% CI	p
Thời gian mắc bệnh	Năm X ± SD	7,32±3,7	4,72±2,8	-	1,5-3,6	<0,001
> 5 năm	%	31 (83,8)	85 (49,1)	5,3	2,1-13,5	<0,001
≤ 5 năm	%	6 (16,2)	88 (50,9)			

Nhận xét: thời gian mắc bệnh trung bình nhóm TĐMP (+): $7,32 \pm 3,7$ năm, cao hơn nhóm TĐMP (-): $4,72 \pm 2,8$ năm, $p < 0,001$. Số bệnh nhân nhóm TĐMP (+) có thời gian mắc bệnh trên 5 năm (83,8%) cao hơn nhóm TĐMP (-), OR 5,3 (95% CI: 2,1-13,5), $p < 0,001$.

Bảng 3.14. Liên quan giữa mức độ tắc nghẽn và TĐMP (n = 210)

Tắc nghẽn	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Nhẹ	0	7 (4)	1.2	1,1- 1,3	0,609
Trung bình	9 (24,3)	67 (38,7)	0,51	0,22- 1,14	0,098
Nặng	24 (64,9)	72 (41,6)	2,59	1,23- 5,42	0,01
Rất nặng	4 (10,8)	27 (15,6)	0,65	0,21 - 2	0,455

Nhận xét: số bệnh nhân tắc nghẽn mức độ nặng trong nhóm TĐMP (+) (64,9%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (41,6%), $p = 0,01$. Các mức độ tắc nghẽn khác không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

Bảng 3.15. Liên quan giữa điểm CAT và tình trạng TĐMP (n = 210)

CAT	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
< 10	8 (21,6)	43 (24,9)	1,2	0,5 – 2,8	0,67
≥ 10	29 (78,4)	130 (75,1)			
Trung bình (X ± SD)	22,3 ± 8,5	17,2 ± 8,1	-	2,5 – 8,1	0,001

Nhận xét: không có sự khác biệt về mức độ triệu chứng giữa hai nhóm ($p = 0,67$), tuy nhiên điểm triệu chứng trung bình ở nhóm TĐMP (+) ($22,3 \pm 8,5$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($17,2 \pm 8,1$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.16. Liên quan giữa thang điểm mMRC và TĐMP (n = 210)

mMRC	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
0 - 1	8 (21,6)	43 (24,9)	1,2	0,5 – 2,8	0,67
≥ 2	29 (78,4)	130 (75,1)			
Trung bình (X ± SD)	1,22 ± 0,42	1,25 ± 0,43	-	-0,18 – 0,12	

Nhận xét: không có sự khác biệt về mức độ triệu chứng và điểm triệu chứng trung bình giữa hai nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-), p = 0,67.

Bảng 3.17. Liên quan giữa phân nhóm COPD và TĐMP (n = 210)

GOLD	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
A	0	10 (5,8)	1.2	1,1-1,3	0,134
B	3 (8,1)	48 (27,7)	0,2	0,06 – 0,78	0,01
C	8 (21,6)	32 (18,5)	1,21	0,51- 2,9	0,66
D	26 (70,3)	83 (48)	2,56	1,2- 5,5	0,01

Nhận xét: tỷ lệ COPD nhóm D trong nhóm TĐMP (+) (70,3%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (48%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,01. Nhưng tỷ lệ COPD nhóm B trong nhóm TĐMP (-) (27,7%) cao hơn nhóm TĐMP (+) (8,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,01.

Bảng 3.18. Liên quan giữa nguyên nhân đợt cấp và TĐMP (n = 210)

Nguyên nhân	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Nhiễm trùng	17 (45,9)	169 (97,7)	0,02	0,006-0,06	< 0,001
Hít phải khói, bụi	1 (2,7)	28 (16,2)	0,14	0,02-1,1	0,03
Thay đổi thời tiết	5 (13,5)	26 (15)	0,9	0,3- 2,5	0,81
Điều trị không đều	11 (29,7)	79 (45,7)	0,5	0,2 – 1,1	0,07
Nhiều nguyên nhân	7 (18,9)	97 (56,1)	0,18	0,07-0,44	< 0,001
Không rõ	5 (13,5)	3 (1,7)	8,9	2,1 – 38,9	0,005

Nhận xét: Tỷ lệ đợt cấp COPD do nhiễm trùng trong nhóm TĐMP (+) (45,9%) thấp hơn nhóm TĐMP (-) (97,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, OR 0,02 (95% CI: 0,006 – 0,06), $p < 0,001$. Tỷ lệ đợt cấp COPD không rõ nguyên nhân trong nhóm TĐMP (+) (13,5%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (1,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,005$.

Bảng 3.19. Liên quan giữa bệnh đồng mắc và TĐMP (n = 210)

Bệnh đồng mắc	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Suy tim	13 (35,1)	17 (9,8)	4,97	2,1-11,5	<0,001
Tăng huyết áp	14 (37,8)	26 (15)	3,44	1,57-7,5	0,001
Đái tháo đường	10 (27)	12 (6,9)	4,96	1,9-12,6	<0,001
Rung nhĩ	3 (8,1)	5 (2,9)	2,96	0,67-12,9	0,1
Suy vành	1 (2,7)	5 (83,3)	0,9	0,1-8,2	0,9

Nhận xét: tỷ lệ các bệnh đồng mắc suy tim (35,1%), tăng huyết áp (37,8%), đái tháo đường (27%) trong nhóm TĐMP (+) cao hơn nhóm TĐMP (-), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.20. Liên quan giữa triệu chứng cơ năng và TĐMP (n = 210)

Triệu chứng cơ năng	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Khó thở	37 (100)	171 (98,8)	-	-	0,51
Đau ngực	21 (43,2)	39 (22,5)	4,5	2,1-9,5	< 0,001
Đờm đục, xanh, vàng	12 (32,4)	118 (68,2)	0,2	0,1-0,5	< 0,001
Đờm trong	11 (29,7)	8 (4,6)	8,7	3,2-23,7	< 0,001
Ho khan	7 (18,9)	45 (26)	0,6	0,27-1,6	0,36
Ho máu	7 (18,9)	2 (1,2)	19,9	3,9-100	< 0,001
Sốt	15 (40,5)	74 (42,8)	0,9	0,4-1,8	0,8
Bất động tại giường	26 (70,3)	76 (43,9)	3	1,4-6,5	0,004
Tiền sử HKTMS	5 (13,5)	2 (1,2)	13,3	2,5-71,8	0,002

Nhận xét: trong nhóm TĐMP (+), các triệu chứng sau gặp phổ biến hơn nhóm TĐMP (-): đau ngực OR 4,5 (95% CI: 2,1-9,5), khạc đờm trong OR 8,7 (95% CI: 3,2-23,7), ho máu OR 19,9 (95% CI: 3,9-100), bất động tại giường OR 3 (95% CI: 1,4-6,5), Tiền sử HKTMS OR 13,3 (95% CI: 2,5-71,8). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Tỷ lệ khạc đờm mủ trong nhóm TĐMP (-) cao hơn nhóm TĐMP (+): OR 0,1 (95% CI: 0,1-0,5), $p < 0,001$. Các triệu chứng cơ năng khác không có sự khác biệt.

Bảng 3.21. Liên quan giữa triệu chứng thực thể và TĐMP (n = 210)

Triệu chứng thực thể	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Co kéo cơ hô hấp	37 (100)	131 (75,7)	-	-	0,001
Nhịp tim (X ± SD)	107±17	102±18	-	-	0,1
Gan to, TM cổ nổi	12 (32,4)	26 (15)	2,7	1,2-6	0,01
Gõ vang	2 (5,4)	32 (18,5)	0,25	0,06-1,1	0,051
Ran nổ, ẩm	28 (75,7)	114 (65,9)	1,6	0,7-3,6	0,25
Ran rít, ngáy	30 (81,1)	133 (76,9)	1,3	0,5-3,1	0,58
Lồng ngực hình thùng	10 (27)	44 (25,4)	1,1	0,5-2,4	0,84
Phù 2 chi dưới	20 (54,1)	45 (26)	3,3	1,6-6,9	0,001
Tím môi, đầu chi	28 (75,7)	122 (70,5)	1,5	0,6-3,5	0,3
Tràn dịch màng phổi	4 (10,8)	6 (3,5)	3,3	0,9-12,6	0,07

Nhận xét: trong nhóm TĐMP (+), các triệu chứng thực thể sau gặp phổ biến hơn nhóm TĐMP (-): co kéo cơ hô hấp (100% và 75,7%, p = 0,001); gan to - tĩnh mạch cổ nổi (OR 2,7 (95% CI: 1,2-6), p = 0,01); phù hai chi dưới (OR 3,3 (95% CI: 1,6 – 6,9), p = 0,001). Các triệu chứng thực thể khác không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm.

Bảng 3.22. Các bảng điểm dự báo nguy cơ lâm sàng (n = 210)

Bảng điểm (X ± SD)	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	p
Wells	3,8±2,9	1,8±1,2	< 0,001
Geneva cải tiến	7,1±3,1	4,9±1,4	< 0,001
Padua	4,4±2,2	3,5±1,7	0,005

Nhận xét: điểm trung bình của các thang điểm Wells, Geneva cải tiến, Padua trong nhóm TĐMP (+) cao hơn nhóm TĐMP (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.2.2.1. Đặc điểm tổn thương x quang phổi

Bảng 3.23. Tổn thương trên x quang phổi (n = 210)

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
Tổn 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 tổn 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 gặp cao hơn nhóm TĐMP (-), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Các tổn thương khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

3.2.2.2. Đặc điểm tổn thương trên phim CT-PA

Bảng 3.24. Các tổn thương phổi trên CT-PA (n = 210)

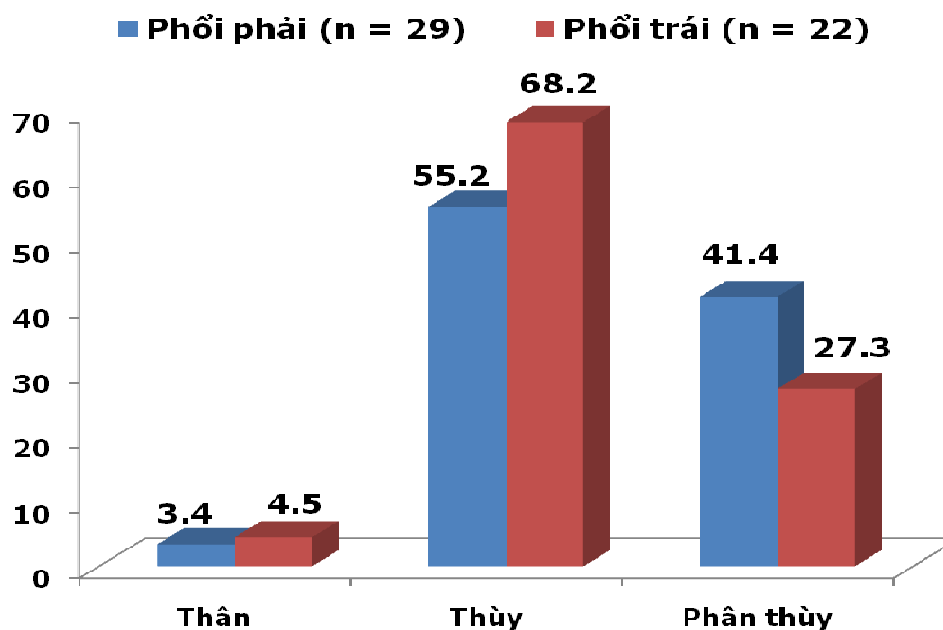
CT-PA	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Giãn phế nang	32 (86,5)	118 (68,2)	2,9	1,1-8	0,025
Kén khí	14 (37,8)	40 (23,1)	2	0,9-4,3	0,06
Kính mờ	5 (15,5)	31 (17,9)	0,7	0,2-1,9	0,5
Tổn thương dạng viêm phổi	19 (51,4)	36 (20,8)	4	1,9-8,4	< 0,001
Giãn phế quản	22 (59,5)	83 (48)	1,6	0,7-3,2	0,2
Tràn dịch màng phổi	14 (37,8)	49 (28,3)	1,5	0,7-3,2	0,2
Tràn khí màng phổi	2 (5,4)	2 (1,2)	4,8	0,6-35,8	0,1
Tổn thương kẽ	23 (62,2)	82 (47,4)	1,8	0,8-3,7	0,1
Xẹp phổi	5 (13,5)	6 (3,5)	4,3	1,2-15	0,01

Nhận xét: so sánh giữa nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-): giãn phế nang: OR 2,9 (95% CI: 1,1-8), $p = 0,025$; tổn thương dạng viêm phổi: OR 4 (95% CI: 1,9-8,4), $p < 0,001$; xẹp phổi: OR: 4,3 (95% CI: 1,2-15), $p = 0,01$. Các tổn thương khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

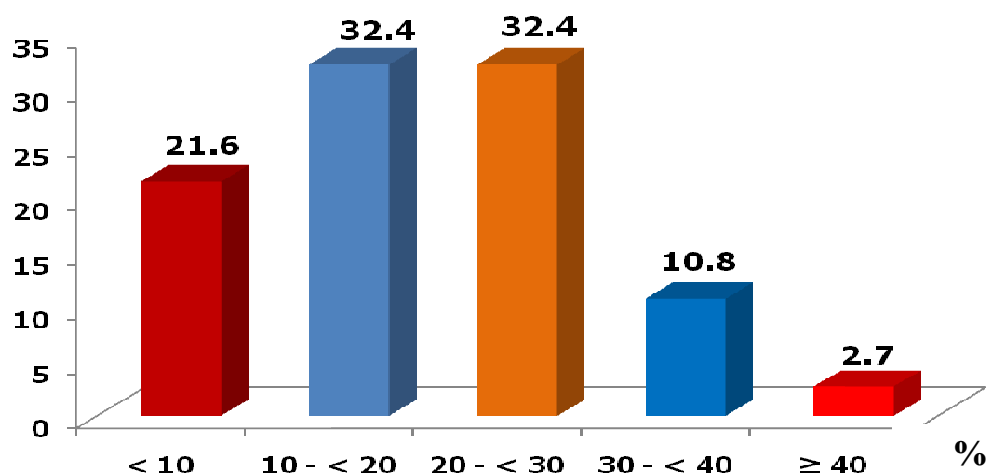
Bảng 3.25. Vị trí huyết khối ($n = 37$)

Huyết khối Động mạch phổi	Có n (%)	Không n (%)	p
Phổi phải	29 (78,4)	8 (21,6)	0,01
Phổi trái	22 (59,5)	15 (40,5)	
Hai phổi	13 (35,1)	24 (64,9)	n = 37

Nhận xét: huyết khối động mạch phổi bên phải (78,4%) gặp nhiều hơn huyết khối động mạch phổi bên trái (59,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,01$. Huyết khối động mạch phổi hai bên (35,1%).

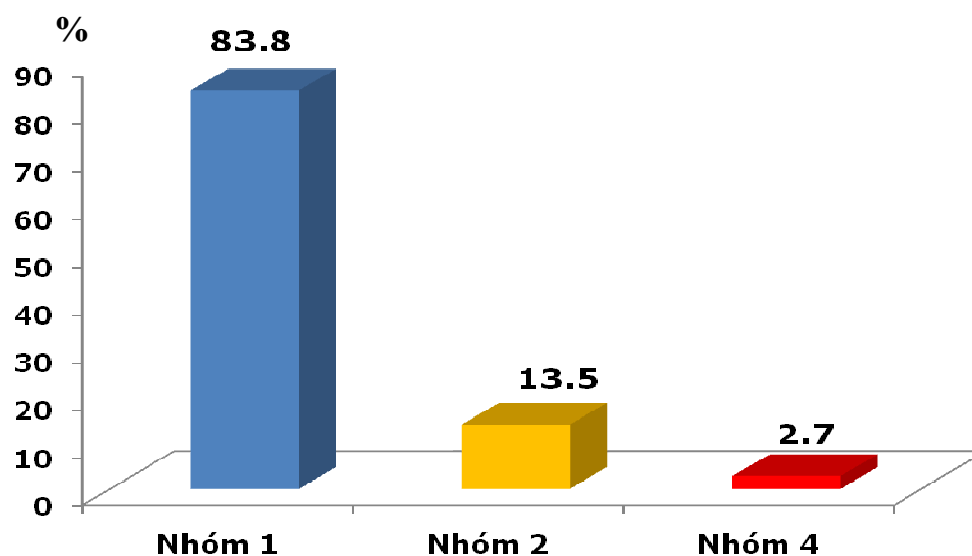
**Biểu đồ 3.8. Vị trí huyết khối theo mức động mạch phổi ($n = 37$)**

Nhận xét: vị trí huyết khối mức động mạch phân thù phổi phải cao hơn phổi trái, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,04$. Không có sự khác biệt vị trí huyết khối động mạch phổi ở mức thân và mức thù giữa hai nhóm.



Biểu đồ 3.9. Mức độ nặng của huyết khối theo thang điểm Qanadli SD và CS (n = 37)

Nhận xét: chỉ số tắc nghẽn động mạch phổi trung bình (%) là $18,2 \pm 10,8$ (5 – 47,5). Mức độ tắc nghẽn từ 10 đến 30% chiếm tỷ lệ cao nhất (64,8%). Chỉ có một trường hợp (2,7%) có chỉ số tắc nghẽn $\geq 40\%$.



Biểu đồ 3.10. Phân tầng nguy cơ theo thang điểm PESI (n = 37)

Nhận xét: Điểm PESI trung bình: $47,8 \pm 19,7$ (20 – 120). 97,3% trường hợp thuộc PESI nhóm 1 và nhóm 2. Chỉ có 1 trường hợp (2,7%) thuộc PESI nhóm 4.

3.2.2.3. Đặc điểm siêu âm tim

Bảng 3.26. Liên quan kết quả siêu âm tim với TĐMP (n = 140)

Siêu âm tim	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 103 (%)	OR	95% CI	p
Tim phải giãn	14 (37,8)	10 (9,7)	5,6	2,3-14,3	< 0,001
Giảm chức năng thất trái	2 (5,4)	9 (8,7)	0,6	0,1-2,8	0,5
Hở van ĐMC	10 (27)	23 (22,3)	1,3	0,5-3	0,5
Hở hai lá	9 (24,3)	20 (19,4)	1,3	0,5-3,2	0,5
Hở ba lá	7 (18,9)	8 (7,8)	2,7	0,9-8,2	0,06
Áp lực động mạch phổi (mmHg)	n = 37 (51±14)	n = 103 (43,5±14,9)	-	2 - 13	0,008

Nhận xét: trên hình ảnh siêu âm tim, dấu hiệu tim phải giãn trong nhóm TĐMP (+) gặp nhiều hơn nhóm TĐMP (-), OR 5,6 (95% CI: 2,3 - 14,3), $p < 0,001$. Áp lực động mạch phổi trung bình trong nhóm TĐMP (+) (51±14) cao hơn nhóm TĐMP (-) (43,5 ± 14,9), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,008$.

3.2.2.4. Đặc điểm một số xét nghiệm máu

Bảng 3.27. Kết quả công thức máu (n = 210)

Công thức máu	TĐMP (+) n = 37 (X ± SD)	TĐMP (-) n = 173 (X ± SD)	p
Hồng cầu (T/l)	4,46±0,8	4,5±0,7	0,78
Hemoglobin (g/l)	135±23	133±22,4	0,63
Bạch cầu (G/l)	10,9±4,6	11,8±4,7	0,28
Tiểu cầu (G/l)	251±117	254±98,9	0,84

Nhận xét: không có sự khác biệt về các giá trị trung bình trong thành phần công thức máu giữa hai nhóm TDDMP (+) và TĐMP (-).

Bảng 3.28. Kết quả sinh hóa máu (n = 210)

Sinh hóa	TĐMP (+) n = 37 (X ± SD)	TĐMP (-) n = 173 (X ± SD)	p
Glucose (mmol/l)	7,4±3,9	6,9±3,6	0,9
Ure (mmol/l)	7,5±3,9	6,4±2,9	0,06
Creatinin (μmol/l)	82,8±16,5	74,4±17,9	0,01
AST (u/l)	42±30	56±135	0,5
ALT (u/l)	50±70	64±153	0,6
CK (u/l)	128±103	173±418	0,3
CK-MB (u/l)	24±12	25±22	0,7
Na (mmol/l)	138±5,4	137±4,9	0,2
K (mmol/l)	4±0,4	4,3±0,7	0,7

Nhận xét: giá trị trung bình của nồng độ creatinin trong nhóm TĐMP (+) (82,8±16,5) cao hơn nhóm TĐMP (-) (74,4±17,9), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,01). Các chỉ số sinh hóa khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Bảng 3.29. Kết quả xét nghiệm miễn dịch

Miễn dịch	TĐMP (+) n (X±SD)	TĐMP (-) n (X±SD)	p
CRP (mg/l)	37 (2,2±3,2)	28 (7,9±13,2)	0,01
Procalcitonin (ng/ml)	37 (2,2±10,9)	74 (1,2±3,5)	0,4
TNT-hs (ng/l)	37 (1,1±508)	122 (2,4±107)	0,06
Pro-BNP (pmol/l)	37 (4±608)	98 (2,5±405)	0,09
D-dimer (mg/l FEU)	37 (5,17±3,9)	173 (2,9±3,2)	< 0,001

Nhận xét: nồng độ D-dimer trung bình trong nhóm TĐMP (+) (5,17 ± 3,9) cao hơn nhóm TĐMP (-) (2,9 ± 3,2), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Nồng độ CRP trung bình trong nhóm TĐMP (-) (7,9 ± 13,2) cao hơn nhóm TĐMP (+) (2,2 ± 3,2), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,01. Các chỉ số khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

3.2.2.5. Kết quả khí máu

Bảng 3.30. Kết quả giá trị trung bình khí máu với TĐMP (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 ₂	49±22	50±13	0,6
PaO ₂	69,7±19,6	74±19	0,2
HCO ₃ ⁻	30±8,7	29±6,7	0,7
SaO ₂	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 3.31. Phân loại kết quả khí máu 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 ₂ mmHg	< 35	13 (35,1)	21 (12,1)	3,9	1,7-8,8	0,001
	≥ 35	24 (64,9)	152 (87,9)			
PaO ₂ 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 (45,9%) thấp hơn nhóm TĐMP (-) (64,7%), OR 2,16 (95% CI: 1-4,4), p = 0,03 và tỷ lệ có PCO₂ < 35 mmHg (35,1%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (12,1%), OR 3,9 (95% CI: 1,7-8,8), p = 0,001. Không có sự khác biệt về chỉ số PaO₂ giữa hai nhóm (p = 0,3).

3.2.2.6. Kết quả điện tim

Bảng 3.32. Các biến đổi điện tim (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
Ngoại tâm thu thất	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, block nhánh phải, S1Q3T3 gặp 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.

3.3. Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD**3.3.1. Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD**

Tổng số 210 bệnh nhân đợt cấp COPD được chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA) trên máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy, kết quả khẳng định 37/210 bệnh nhân có huyết khối động mạch phổi, **chiếm tỷ lệ 17,6%**.

3.3.2. Yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD

3.3.2.1. Các yếu tố nguy cơ độc lập TĐMP trong đợt cấp COPD

Bảng 3.33. Phân tích hồi quy Logistic đơn biến

Các yếu tố nguy cơ	OR	95% CI		p
		Thấp	Cao	
Bất động tại giường	3,02	1,4	6,5	0,005
Tiền sử huyết khối	13,3	2,5	71,8	0,003
Chẩn đoán COPD > 5 năm	5,3	1,7	8,8	0,001
Hút thuốc > 30 bao-năm	2,3	1	4,9	0,03
Số đợt cấp/ năm ≤ 1	0,48	0,3	1	0,5
GOLD 2015 - A	0	0	1	1
GOLD 2015 - B	0,23	0,06	0,78	0,02
GOLD 2015 - C	1,43	0,59	3,45	0,43
GOLD 2015 - D	1,56	0,76	3,2	0,22
Tắc nghẽn nặng	2,6	1,2	5,4	0,01
CAT < 10	0,73	0,36	2	0,73
mMRC ≤ 1	0,83	0,35	1,9	0,67
Đợt cấp do nhiễm trùng	0,02	0,006	0,06	< 0,001
Suy tim	4,97	2,2	11,5	< 0,001
Tăng huyết áp	3,44	1,6	7,5	0,002
Đái tháo đường	4,97	1,95	12,6	0,001
Phù 2 chi dưới	3,3	1,6	6,9	0,001
Giãn phế nang	2,9	1,1	8	0,03
Tổn thương dạng viêm phổi	4	1,9	8,4	< 0,001
pH < 7,45	0,4	0,2	0,9	0,03
PaCO ₂ < 35 mmHg	3,9	1,7	8,8	0,001
PaO ₂ < 60 mmHg	1,4	0,6	3,1	0,3

Nhận xét: phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố liên quan đến TĐMP, chúng tôi xác định được 15 yếu tố nguy cơ TĐMP. Kết quả được chỉ ra ở bảng 3.33.

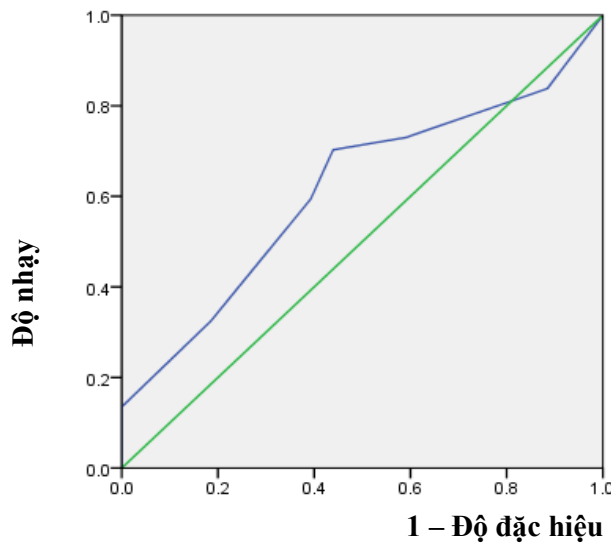
Bảng 3.34. Phân tích hồi quy Logistic đa biến

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI		p
		Thấp	Cao	
Tiền sử HKTMS chi dưới	17,8	1	322	0,005
Chẩn đoán COPD > 5 năm	41,6	3,3	515,6	0,004
Tổn thương dạng viêm phổi	29,2	4,5	189,3	< 0,001
Giãn phế nang	17	2	139,3	0,008
Tắc nghẽn mức độ nặng	6,4	1,3	32,4	0,024
Đợt cấp COPD do nhiễm trùng	0,001	0	0,02	< 0,001
Tăng huyết áp	32,6	3,9	269,9	0,001

Nhận xét: sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến 15 yếu tố nguy cơ xác định được tại bảng 3.33 theo phương pháp loại dần biến từng bước (Backward Stepwise elimination), chúng tôi xác định được 7 yếu tố nguy cơ TĐMP: (1) tiền sử HKTMS chi dưới: OR: 17,8 (95% CI: 1 – 322), $p = 0,005$; (2) chẩn đoán COPD > 5 năm: OR 41,6 (95% CI: 3,3 – 515,6), $p = 0,004$; (3) tổn thương dạng viêm phổi: OR 29,2 (95% CI: 4,5 – 189,3), $p < 0,001$; (4) giãn phế nang: OR 17 (95% CI: 2 – 139,3), $p = 0,008$; (5) tắc nghẽn mức độ nặng: OR 6,4 (95% CI: 1,3 – 32,4), $p = 0,024$; (6) đợt cấp COPD do nhiễm trùng: OR 0,001 (95% CI: 0 – 0,002); (7) tăng huyết áp: OR 32,6 (3,9 – 269,9), $p = 0,001$.

3.3.2.2. Kết quả đánh giá nguy cơ TĐMP theo thang điểm Padua

Điểm trung bình của thang điểm Padua trong đánh giá nguy cơ TĐMP là ($X \pm SD$): $3,7 \pm 1,9$ (1-9).



Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của thang điểm Padua: **0,61** (95% CI: 0,5-0,72), $p = 0,03$

Hình 3.1. Đường cong ROC của thang điểm Padua ($n = 210$)

Bảng 3.35. Thang điểm Padua và TĐMP ($n = 210$)

Thang điểm	TĐMP (+) n=37 (%)	TĐMP (-) n=173 (%)	OR	95% CI	p
Padua ≥ 4 (n = 102)	26 (70,3)	76 (43,9)	3	1,4-6,5	0,004
Padua < 4 (n = 108)	11 (29,7)	97 (56,1)			

Nhận xét: trong nhóm Padua ≥ 4 , số trường hợp TĐMP nhiều hơn số trường hợp không TĐMP, OR: 3 (95% CI: 1,4 – 6,5), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. Giá trị của thang điểm trong dự báo TĐMP với: Se 70,3%, PPV 25,5%, Sp 56,1%, NPV 89,8%, tỷ số khả dĩ (+): 1,6, tỷ số khả dĩ (-): 0,53.

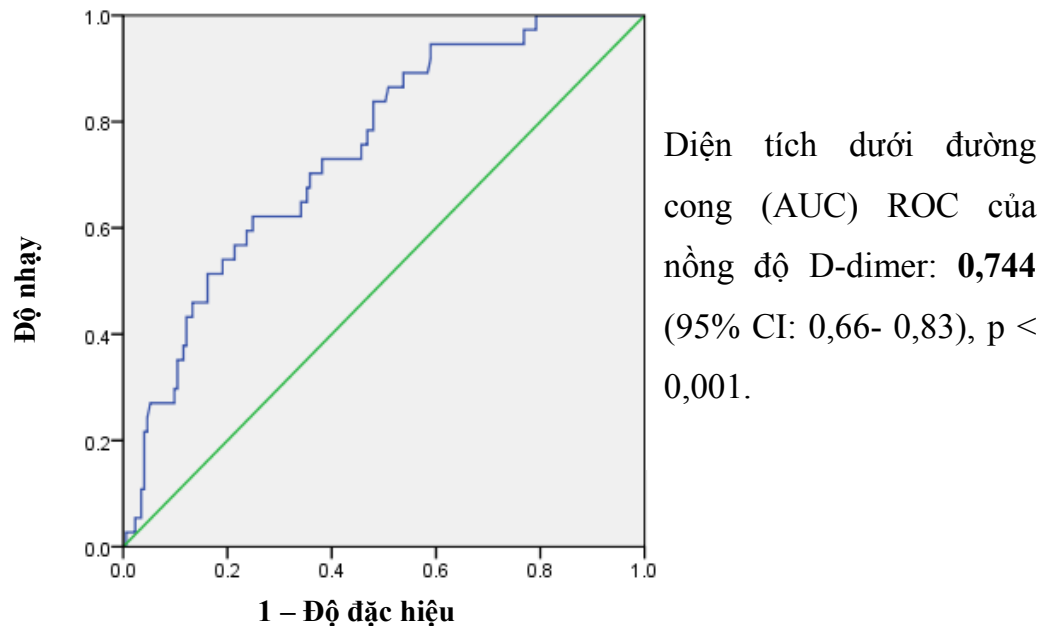
3.4. Giá trị của xét nghiệm D-dimer và các thang điểm Wells, Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD

3.4.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer

3.4.1.1. Nồng độ D-dimer

Nồng độ D-dimer (mg/l FEU) trong nhóm nghiên cứu ($n = 210$): $3,29 \pm 3,44$ (1,01 – 21,89). Nồng độ D-dimer nhóm TĐMP: $5,17 \pm 3,93$ cao hơn nhóm không TĐMP: $2,89 \pm 3,19$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

3.4.1.2. Đường cong ROC và diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ D-dimer.



Hình 3.2. Đường cong ROC của nồng độ D-dimer ($n = 210$)

3.4.1.3. Xác định giá trị điểm cắt (cut-off) của nồng độ D-dimer

Căn cứ vào kết quả phân tích đường cong ROC, chọn giá trị điểm cắt (cut-off) nồng độ D-dimer là 2,1 mg/l FEU, xác định được giá trị của xét nghiệm D-dimer như sau:

Bảng 3.36. Nồng độ D-dimer tại ngưỡng giá trị điểm cắt 2,1mg/l FEU (n = 210)

Nồng độ D-dimer (mg/l FEU)	TĐMP (+) n = 37, (%)	TĐMP (-) n = 173, (%)	OR	95% CI	p
> 2,1	27 (73)	66 (38,2)	4,37	1,99 – 9,62	< 0,001
1 - 2,1	10 (27)	107 (61,8)			

Nhận xét: số các trường hợp có nồng độ D-dimer > 2,1mg/l FEU trong nhóm TĐMP (+) (73%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (38,2%), OR 4,37 (95% CI: 1,99 – 9,62), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Giá trị của xét nghiệm D-dimer trong chẩn đoán TĐMP như sau: Se 73%, Sp 61,8%, PPV: 29%, NPV: 91,5%, tỷ số khả dĩ (+): 1,91, tỷ số khả dĩ (-): 0,43.

3.4.2. Giá trị của thang điểm Wells

3.4.2.1. Giá trị của thang điểm Wells ở các mức nguy cơ

Bảng 3.37. Thang điểm Wells 3 mức (n = 210)

Wells 3 mức	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	Tổng (n = 210)
Thấp	13 (11,7)	98 (88,3)	111
Trung bình	17 (18,5)	75 (81,5)	92
Cao	7 (100)	0	7

Nhận xét: Tỷ lệ TĐMP trong nhóm nguy cơ thấp (11,7%), nguy cơ trung bình (18,5%), nguy cơ cao (100%). Tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ từ thấp đến cao.

Bảng 3.38. Thang điểm Wells 3 mức với tình trạng TĐMP (n = 210)

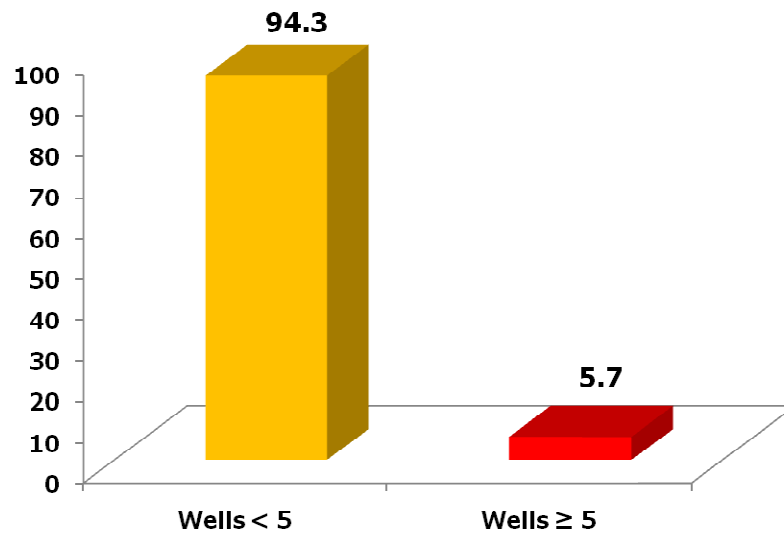
Thang điểm Wells	TĐMP (+) n = 37, (%)	TĐMP (-) n = 173, (%)	p
Thấp	13 (35,1)	98 (56,6)	0,02
Trung bình	17 (45,9)	75 (43,4)	0,77
Cao	7 (18,9)	0	< 0,001

Nhận xét: trong nhóm TĐMP (-), số trường hợp có nguy cơ lâm sàng thấp (56,6%) cao hơn nhóm TĐMP (+) (35,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$. Ở nhóm nguy cơ lâm sàng cao chỉ gặp các trường hợp TĐMP (+), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.39. So sánh thang điểm Wells 3 mức với ngưỡng điểm cắt nồng độ D-dimer = 2,1 mg/l FEU (n = 210)

Thang điểm Wells	D-dimer > 2,1 n = 93, (%)	D-dimer ≤ 2,1 n = 117, (%)	p
Thấp	43 (46,2)	68 (58,1)	0,087
Trung bình	44 (47,3)	48 (41)	0,362
Cao	6 (6,5)	1 (0,9)	0,046

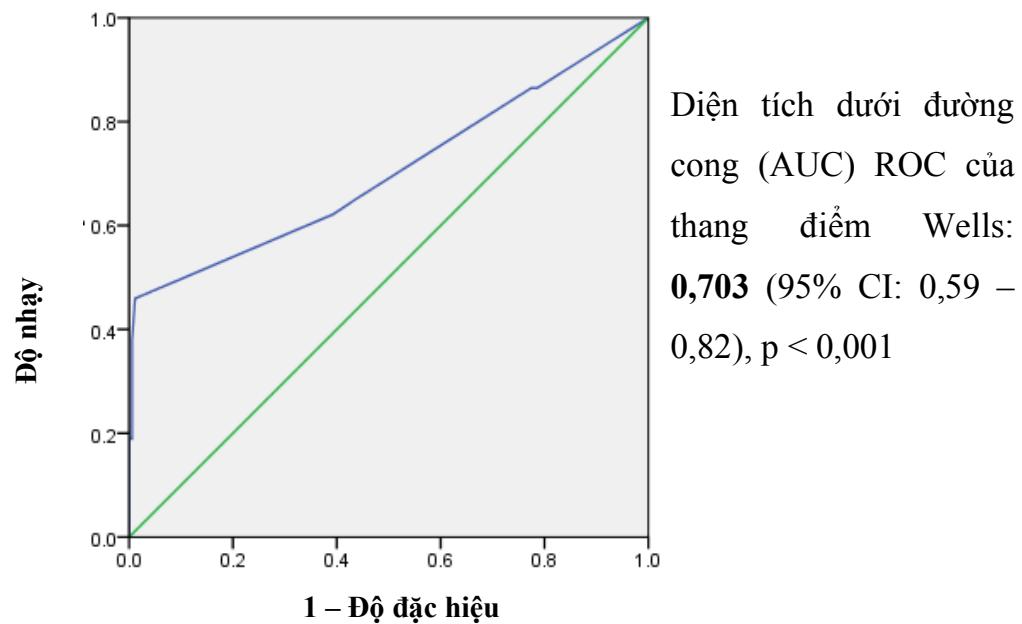
Nhận xét: ở nhóm nguy cơ lâm sàng cao, số trường hợp có nồng độ D-dimer > 2,1mg/l FEU cao hơn số trường hợp có nồng độ D-dimer ≤ 2,1mg/l FEU. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,046$.



Biểu đồ 3.11. Thang điểm Wells 2 mức (n = 210)

Nhận xét: Wells < 5 (94,3%), Wells ≥ 5 (5,7%).

3.4.2.2. Phân tích đường Đường cong ROC của thang điểm Wells



Hình 3.3. Đường cong ROC của thang điểm Wells (n = 210)

3.4.2.3. Giá trị thang điểm Wells trong chẩn đoán TĐMP

Bảng 3.40. Thang điểm Wells 2 mức với TĐMP (n = 210)

Wells 2 mức	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
≥ 5	11 (29,7)	1 (0,6)	72,7	9 - 587	< 0,001
< 5	26 (70,3)	172 (99,4)			

Nhận xét: số trường hợp TĐMP (+) trong nhóm nguy cơ cao (Wells ≥ 5) cao hơn nhóm TĐMP (-), OR: 72,7 (95% CI: 9 – 587), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị của thang điểm Wells trong chẩn đoán TĐMP như sau: Se 29,7%, Sp 99,4%, PPV 91,7 %, NPV 86,9%. Tỷ số khả dĩ (+): 49,5; Tỷ số khả dĩ (-): 0,71.

3.4.2.4. Kết hợp xét nghiệm D-dimer ≤ 2,1mg/l FEU với thang điểm Wells < 5 trong loại trừ TĐMP

Bảng 3.41. Kết hợp xét nghiệm D-dimer với thang điểm Wells trong loại trừ TĐMP (n = 210)

D-dimer ≤ 2,1 mg/l FEU + Wells < 5	TĐMP (+) n = 37, (%)	TĐMP (-) n = 173, (%)	OR	95% CI	p
Có	21 (56,8)	152 (87,9)	0,18	0,08 – 0,4	< 0,001
Không	16 (43,2)	21 (12,1)			

Nhận xét: trong nhóm D-dimer ≤ 2,1mg/l FEU kết hợp với thang điểm Wells < 5, số trường hợp TĐMP (+) (56,8%) thấp hơn số trường hợp TĐMP (-) (87,9%), OR: 0,18 (0,08 – 0,4), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị phối hợp trong loại trừ TĐMP như sau: Se 87,9%, Sp 43,2%, PPV 87,9%, NPV 43,2%. Tỷ số khả dĩ (+): 1,55; tỷ số khả dĩ (-): 0,28.

3.4.3. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến

3.4.3.1. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến theo các mức nguy cơ

Bảng 3.42. Thang điểm Geneva 3 mức trong nhóm nghiên cứu

Geneva 3 mức	TĐMP (+) n = 37 (%)	TĐMP (-) n = 173 (%)	Tổng (n=210)
Thấp	2 (6,9)	27 (93,1)	29
Trung bình	30 (17)	146 (83)	176
Cao	5 (100)	0	5

Nhận xét: Tỷ lệ TĐMP theo các nhóm nguy cơ thấp (6,9%), nguy cơ trung bình (17%), nguy cơ cao (100%). Tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ từ thấp đến cao.

Bảng 3.43. Thang điểm Geneva 3 mức với TĐMP (n = 210)

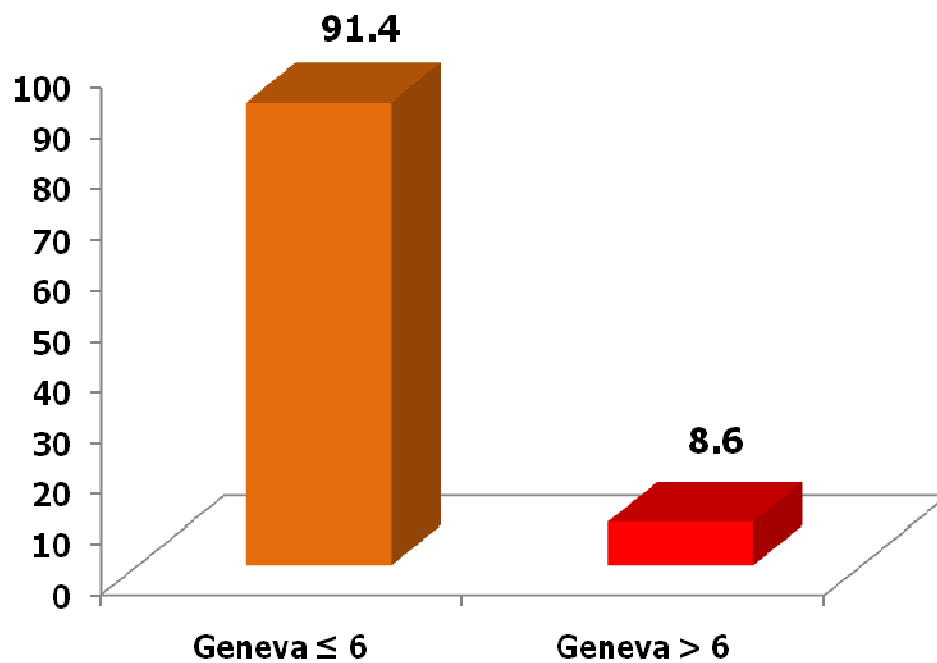
Thang điểm Geneva	TĐMP (+) n = 37, (%)	TĐMP (-) n = 173, (%)	p
Thấp	2 (5,4)	27 (15,6)	0,1
Trung bình	30 (81,1)	146 (84,4)	0,6
Cao	5 (13,5)	0	< 0,001

Nhận xét: không có sự khác biệt về tỷ TĐMP (+) và TĐMP (-) ở mức nguy cơ lâm sàng thấp và trung bình. Tỷ lệ TĐMP 100% ở nhóm nguy cơ lâm sàng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.44. So sánh thang điểm Geneva 3 mức với ngưỡng điểm cắt nồng độ D-dimer = 2,1 mg/l FEU

Thang điểm Wells	D-dimer > 2,1 n = 93, (%)	D-dimer ≤ 2,1 n = 117, (%)	P
Thấp	13 (14)	16 (13,7)	0,95
Trung bình	76 (81,7)	100 (85,5)	0,464
Cao	4 (4,3)	1 (0,9)	0,104

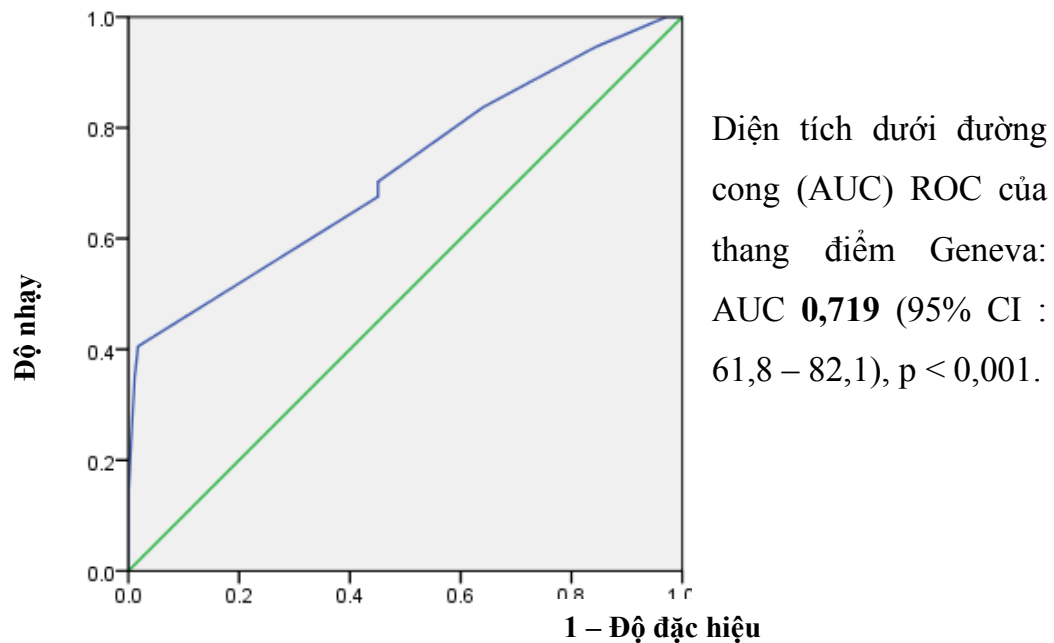
Nhận xét: không có sự khác biệt về nồng độ D-dimer tại ngưỡng điểm cắt = 2,1 mg/l FEU theo 3 mức nguy cơ lâm sàng.



Biểu đồ 3.12. Thang điểm Geneva 2 mức (n = 210)

Nhận xét: Geneva ≤ 6 (91,4%), Geneva > 6 (8,6%).

3.4.3.2. Phân tích đường Đường cong ROC của thang điểm Geneva



Hình 3.4. Đường cong ROC của thang điểm Geneva cải tiến ($n = 210$)

3.4.3.3. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP

Bảng 3.45. Thang điểm Geneva 2 mức với TĐMP ($n = 210$)

Thang điểm Geneva	TĐMP (+) $n = 37$, (%)	TĐMP (-) $n = 173$, (%)	OR	95% CI	p
Geneva > 6	15 (40,5)	3 (1,7)	38,6	10,3-144	< 0,001
Geneva ≤ 6	22 (59,5)	170 (98,3)			

Nhận xét: tỷ lệ TĐMP (+) (40,5%) trong nhóm nguy cơ cao (Geneva > 6) cao hơn TĐMP (-) (1,7%), OR 38,6 (95% CI: 10,3 - 144), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP như sau: Se 40,5%, Sp 98,3%, PPV 83,3%, NPV 88,5%. Tỷ số khả dĩ (+): 23,82, tỷ số khả dĩ (-): 0,61.

3.4.3.4. Kết hợp xét nghiệm D-dimer $\leq 2,1\text{mg/l FEU}$ với thang điểm Geneva ≤ 6 trong loại trừ TĐMP.

Bảng 3.46. Kết hợp xét nghiệm D-dimer với thang điểm Geneva trong loại trừ TĐMP ($n = 210$)

D-dimer $\leq 2,1$ mg/l FEU + Geneva ≤ 6	TĐMP (+) n = 37, (%)	TĐMP (-) n = 173, (%)	OR	95% CI	p
Có	22 (59,5)	170 (98,3)	0,026	0,007 – 0,097	< 0,001
Không	15 (40,5)	3 (1,7)			

Nhận xét: trong nhóm kết hợp nồng độ D-dimer $\leq 2,1\text{mg/l FEU}$ với thang điểm Geneva ≤ 6 , số trường hợp TĐMP (-) (98,3%) cao hơn số trường hợp TĐMP (+) (59,5%); OR: 0,026 (0,007 – 0,097), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị phối hợp loại trừ TĐMP như sau: Se 98,3%, Sp 40,5%, PPV 88,5%, NPV 83,3%. Tỷ số khả dĩ (+): 2,43; tỷ số khả dĩ (-): 0,042.

3.4.4. So sánh thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP

Bảng 3.47. Thang điểm Wells và Geneva cải tiến 3 mức

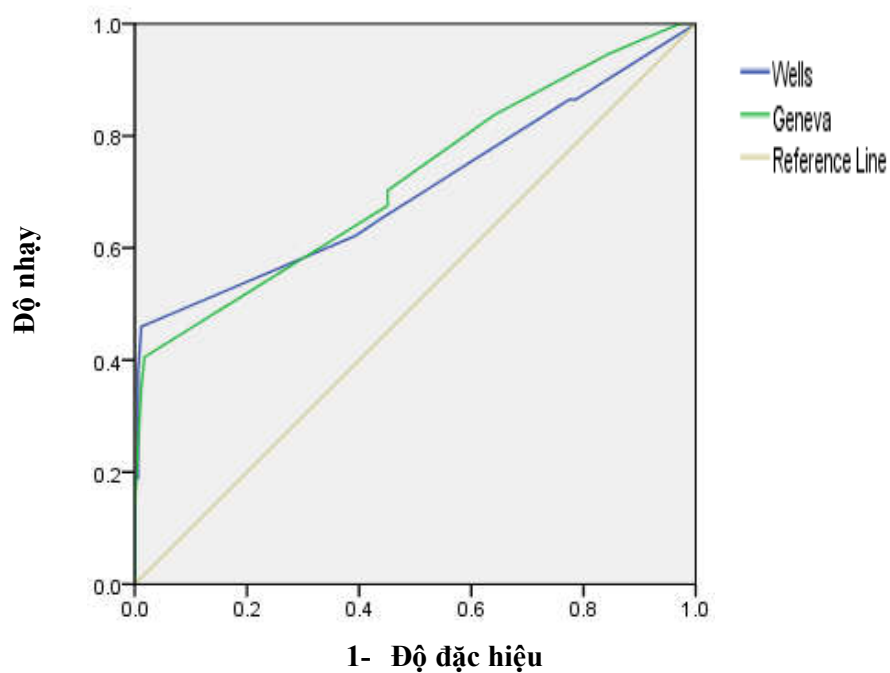
Thang điểm	Wells n = 210, (%)	Geneva cải tiến n = 210, (%)	p
Thấp	111 (52,9%)	29 (13,8)	< 0,001
Trung bình	92 (43,8)	176 (83,8)	< 0,001
Cao	7 (3,3)	5 (2,4)	< 0,001

Nhận xét: trong nhóm nguy cơ thấp và cao, số trường hợp trong thang điểm Wells cao hơn thang điểm Geneva cải tiến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong nhóm nguy cơ trung bình, số trường hợp trong thang điểm Geneva cao hơn thang điểm Wells, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.48. Thang điểm Wells và Geneva cải tiến 2 mức (n = 210)

Thang điểm	Wells n = 210 (%)	Geneva cải tiến n = 210 (%)	p
Ít khả năng TĐMP	198 (94,3%)	192 (91,4)	< 0,001
Nhiều khả năng TĐMP	12 (5,7)	18 (8,6)	

Nhận xét: ở mức nhiều khả năng TĐMP, số trường hợp ở thang điểm Wells chiếm tỷ lệ thấp hơn thang điểm Geneva cải tiến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

**Hình 3.5. Đường cong ROC phối hợp của thang điểm Wells và Geneva**

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của thang điểm Wells và Geneva cải tiến tương tự nhau.

Bảng 3.49. So sánh mức độ phù hợp ở 3 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm nghiên cứu (n = 210).

Wells (n=210)	Geneva cải tiến (n=210)			Kappa	p
	Thấp n= 29	Trung bình n = 176	Cao n = 5		
Thấp n = 111	28	83	0	0,23	< 0,001
Trung bình n = 92	1	90	1	0,23	0,25 < 0,001
Cao n = 7	0	3	4	0,66	< 0,001

Nhận xét: ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức trung bình (k = 0,23), p < 0,001. Ở mức nguy cơ cao, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức tốt (k = 0,66), p < 0,001. Tính chung cho cả 3 mức, sự phù hợp ở mức trung bình (k = 0,25, p < 0,001).

Bảng 3.50. So sánh mức độ phù hợp ở 2 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm nghiên cứu (n = 210).

Thang điểm	Geneva cải tiến (n=210)		Kappa	p
Wells (n=210)	> 6 (n = 18)	≤ 6 (n = 192)	0,642	< 0,001
≥ 5 (n = 12)	10	2		
< 5 (n = 198)	8	190		

Nhận xét: sự phù hợp giữa 2 thang điểm trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP ở mức tốt (k = 0,642), p < 0,001.

Bảng 3.51. So sánh mức độ phù hợp ở 3 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm TĐMP (n = 37).

Thang điểm Wells (n = 37)	Thang điểm Geneva (n= 37)			Kappa	p
	Thấp n= 2	Trung bình n = 30	Cao n = 5		
Thấp n = 13	2	11	0	0,2	0,048
Trung bình n = 17	0	16	1	0,23	0,31 0,06
Cao n = 7	0	3	4	0,6	< 0,001

Nhận xét: ở mức nguy cơ thấp và trung bình, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức trung bình ($k = 0,2$ và $0,23$). Ở nhóm nguy cơ cao sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức khá ($k = 0,6$), $p < 0,001$. Tính chung cho cả 3 mức, sự phù hợp ở mức trung bình ($k = 0,31$, $p < 0,001$).

Bảng 3.52. So sánh mức độ phù hợp ở 2 mức nguy cơ lâm sàng giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong nhóm TĐMP (n = 37).

Thang điểm	Geneva cải tiến		Kappa	p
Wells	> 6 (n = 15)	≤ 6 (n = 22)		
≥ 5 (n = 11)	9	2	0,53	< 0,001
< 5 (n = 26)	6	20		

Nhận xét: Ở thang điểm 2 mức, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức khá ($k = 0,53$), $p < 0,001$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tắc động mạch phổi cấp ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Tuổi và giới

Bệnh nhân COPD thường gặp ở nhóm tuổi trên 40 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở nam cao hơn nữ, nhưng đã có một số báo cáo ghi nhận tỷ lệ mắc bệnh ở nam và nữ gần tương đương nhau, phản ánh mô hình hút thuốc ở nữ đang có xu hướng gia tăng [55]. Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.1 cho thấy: Tuổi trung bình: $70,2 \pm 9,3$ (47 – 91), chủ yếu gặp trên 60 tuổi, trong đó tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%). Nam (91%) gặp nhiều hơn Nữ (9%).

So sánh giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-): kết quả ở bảng 3.9 và bảng 3.10 cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm tuổi và giới giữa 2 nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nhiều tác giả. Akgun M và CS nghiên cứu 120 bệnh nhân cũng ghi nhận không có sự khác biệt về tuổi và giới giữa 2 nhóm đợt cấp COPD có và không có TĐMP, theo đó tuổi trung bình nhóm TĐMP (+): 61 ± 5 , nhóm TĐMP (-): 63 ± 12 , về giới: nhóm TĐMP (+) (nam: 87,5%, nữ: 12,5%), nhóm TĐMP (-) (nam: 65,4%, nữ: 34,6%) [165]. Akpınar EE và CS nghiên cứu 172 bệnh nhân đợt cấp COPD cũng ghi nhận không có sự khác biệt về tuổi và giới giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-); ở nhóm TĐMP (+): tuổi trung bình: $72,08 \pm 10,89$, nam 76%, nữ 24%; nhóm TĐMP (-): tuổi trung bình: $71 \pm 9,08$, nam 85,2%, nữ 14,8% [150]. Tương tự, Poulet C và CS nghiên cứu 87 bệnh nhân đợt cấp COPD (13 bệnh nhân TĐMP) cũng cho thấy không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm TĐMP (+) ($70,77 \pm 12,33$) và nhóm TĐMP (-) ($66,5 \pm 11,1$), $p = 0,212$ [28].

4.1.1.2. Tiền sử hút thuốc

Nhiều yếu tố nguy cơ của COPD đã được xác định nhưng khói thuốc lá là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất. Có lẽ nghiên cứu quan trọng nhất về nguy cơ hút thuốc lá đối với COPD là nghiên cứu bệnh phổi tắc nghẽn ở phía Bắc Thụy Điển (OLIN: Obstructive Lung Disease in Northern Sweden) công bố năm 2003 [166]. Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.3 cho thấy 100% nam giới hút thuốc, trung bình $27,9 \pm 6,9$ bao-năm, 90,6% hút thuốc trên 20 bao- năm.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 cho thấy tỷ lệ hút thuốc ≥ 30 bao – năm trong nhóm TĐMP (+) (59,4%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (39%), OR 2,3 (95% CI: 1,05 – 4,96), $p = 0,03$. Số thuốc hút trung bình (bao-năm) nhóm TĐMP (+) ($32,1 \pm 6,1$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($27 \pm 6,6$), $p < 0,001$. Hút thuốc 10 – 19 bao-năm chủ yếu gặp ở nhóm TĐMP (-), $p = 0,047$. Theo Tapson VF (2005), hút thuốc lá liên quan đến tăng quá trình tiền đông ở bệnh nhân COPD bởi nhiều cơ chế khác nhau [11]. Một nghiên cứu 855 nam giới trên 50 tuổi cho thấy, chỉ có vòng eo ($p = 0,004$) và hút thuốc ($p = 0,02$) dự báo các biến cố TTHKTM trong phân tích đa biến. Đối với những nam giới hút trên 15 điếu/ngày, nguy cơ tương đối được hiệu chỉnh là 2,82 (95% CI, 1,3-6,13; $p 0,009$) so với người không hút thuốc [54]. Tương tự, một nghiên cứu khác trên 112.822 phụ nữ tuổi 30 – 55, được theo dõi trong thời gian 1976-1992, phân tích đa biến cho thấy béo phì và hút thuốc lá là yếu tố độc lập tiên đoán xuất hiện TĐMP [167].

4.1.1.3. Tần suất đợt cấp/năm

Đợt cấp COPD là một biến cố quan trọng trong tiến trình tự nhiên ở bệnh nhân COPD bởi các ảnh hưởng tiêu cực đến tình trạng sức khỏe, tỷ lệ nhập viện, tái nhập viện và tiến triển của bệnh [4]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy số đợt cấp trung bình/năm: $1,64 \pm 0,96$ (0 – 6); 46,7% số trường hợp có ≤ 1 đợt cấp/năm, 53,3% số trường hợp có > 2 đợt cấp/năm. Số đợt

cấp/năm thay đổi rộng theo các nghiên cứu, từ 1,5 – 2,5 đợt/bệnh nhân/năm, Cho đến nay, không có dấu ấn sinh học nào trong đờm hoặc huyết thanh được xác định có độ nhạy và độ đặc hiệu đủ tốt để có thể xác định được sự hiện diện hoặc mức độ nặng của đợt cấp [2], [21].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Seemungal TA và CS (2000) nghiên cứu 131 bệnh nhân ghi nhận số đợt cấp trung bình là 2,5, dao động từ 1,3 – 3,8 đợt/năm [29]. Dhamane AD và CS (2015), nghiên cứu 52.459 bệnh nhân, thời gian theo dõi 24 tháng, ghi nhận 44,3% số bệnh nhân có ít nhất 1 đợt cấp/năm, 8,5% số trường hợp có > 3 đợt cấp/năm, tác giả ghi nhận tần suất đợt cấp làm tăng tỷ lệ nhập viện, tái nhập viện và tăng chi phí điều trị [26].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.12 cho thấy không có sự khác biệt về tần suất đợt cấp giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-), OR: 0,486 (95% CI: 0,2-1), $p = 0,056$, tuy nhiên số đợt cấp trung bình trong nhóm TĐMP (+) ($2,1 \pm 1,1$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($1,5 \pm 0,9$), $p = 0,001$. Kết quả nghiên cứu của Akgun M và CS cũng cho thấy số đợt cấp trung bình trong nhóm TTHKTM (+): ($4,2 \pm 3$) cao hơn nhóm TTHKTM (-): ($2,8 \pm 5$), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,16$) [165].

Tần suất đợt cấp liên quan chặt đến tỷ lệ tử vong, Suissa S và CS nghiên cứu 73.106 bệnh nhân COPD nhập viện lần đầu vì đợt cấp, trong 17 năm theo dõi ghi nhận thời gian trung bình từ đợt cấp nhập viện đầu tiên đến đợt cấp thứ hai là 5 năm, giảm xuống < 4 tháng sau đợt cấp thứ 10. Nguy cơ đợt cấp nặng tiếp theo tăng gấp 3 lần sau đợt cấp nặng thứ hai và tăng lên 24 lần sau đợt cấp nặng thứ 10 [168].

4.1.1.4. Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh rất khó xác định vì bệnh nhân thường không đi khám bệnh khi xuất hiện các triệu chứng hô hấp đầu tiên, đặc biệt ở các đối tượng có tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ. Trong nghiên cứu này chúng

tôi xác định thời gian mắc bệnh dựa vào thời điểm được chẩn đoán COPD. Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.2 cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình $5,2 \pm 3,1$ (1 - 20), chủ yếu gặp ≤ 10 năm. 9,5% số trường hợp có thời gian mắc bệnh > 10 năm. Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình trong nhóm TĐMP (+) ($7,32 \pm 3,7$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($4,72 \pm 2,8$), $p < 0,001$. Số bệnh nhân nhóm TĐMP (+) có thời gian mắc bệnh trên 5 năm (83,8%) cao hơn nhóm TĐMP (-), OR 5,3 (95% CI: 2,1-13,5), $p < 0,001$.

Chúng tôi cho rằng thời gian mắc bệnh càng dài, bệnh nhân càng xuất hiện nhiều các biến cố, phổ biến trong số đó là các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa và các biến cố huyết khối. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tử vong cao dần sau đợt cấp đầu tiên nhập viện, dao động từ 22 – 43% sau 1 năm và 36 – 49% sau 2 năm tùy theo mức độ nặng của bệnh [2].

4.1.1.5. Mức độ tắc nghẽn

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.4 cho thấy các mức độ tắc nghẽn: nhẹ (3,3%), trung bình (36,2%), nặng (45,7%), rất nặng (14,8%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Gunen H và CS (2010), nghiên cứu 131 bệnh nhân cũng ghi nhận các mức độ tắc nghẽn: trung bình (12%), nặng (20%), rất nặng (68%), không gặp bệnh nhân tắc nghẽn nhẹ trong nhóm nghiên cứu [80].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.14 cho thấy số bệnh nhân bị tắc nghẽn đường thở mức độ nặng trong nhóm TĐMP (+) (64,9%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (41,6%), $p = 0,01$. Một số nghiên cứu ghi nhận mức độ tắc nghẽn liên quan đến nguy cơ xuất hiện các bệnh lý tim mạch, đặc biệt là các biến cố TTHKTM.

Børvik T và CS (2016) theo dõi 8.646 bệnh nhân COPD trong thời gian 6,2 năm, ghi nhận 215 trường hợp xuất hiện các biến cố huyết khối, nhóm bệnh nhân COPD tắc nghẽn nặng và rất nặng có nguy cơ xuất hiện các biến cố huyết khối gấp 2 lần so với những trường hợp có chức năng hô hấp bình thường (HR: 2,05, 95% CI: 1,02–4,1) và tỷ lệ tử vong sau 1 năm ở nhóm

COPD tắc nghẽn nặng/rất nặng có TTHKTM cao hơn nhóm COPD tắc nghẽn nặng/rất nặng không có TTHKTM (50,2% và 5,7%) [61].

Morgan AD và CS (2016), nghiên cứu 3.954 bệnh nhân COPD có các biến cố TTHKTM ghi nhận, mức độ tắc nghẽn liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố TTHKTM độc lập với tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể và tình trạng hút thuốc [169].

Tương tự, Schneider C và CS (2010), nghiên cứu so sánh về nguy cơ xuất hiện các bệnh lý tim mạch ở 35.772 bệnh nhân COPD và 35.772 bệnh nhân ở nhóm chứng không có COPD. Các tác giả kết luận: bệnh nhân COPD gây tăng nguy cơ TĐMP ở tất cả các mức độ tắc nghẽn (OR: 2,51; 95% CI: 1,62-3,87) và nguy cơ TĐMP tăng dần theo mức độ tắc nghẽn từ nhẹ đến nặng (tắc nghẽn nhẹ: OR 3,58; 95% CI: 1,32-9,7, tắc nghẽn trung bình: OR: 2,23, 95% CI: 1,42-3,5, tắc nghẽn nặng: OR: 7,47; 95% CI: 2,35-23,7) [170].

Mức độ tắc nghẽn cũng ảnh hưởng đến tiên lượng ở bệnh nhân COPD, mức độ tắc nghẽn càng nặng, nguy cơ tử vong cao hơn. Almagrol P và CS nghiên cứu 3.633 bệnh nhân, kết quả FEV1: 53,8% $\pm$ 19,4%. 28,1% bệnh nhân tử vong sau 5 năm, tỷ lệ sống sau 5 năm là 0,89 đối với FEV1 $\geq$ 70% và 0,46 đối với FEV1 $\leq$ 35% [171].

4.1.1.6. *Thang điểm CAT và mMRC*

Mục tiêu trong đánh giá bệnh nhân COPD theo hướng dẫn của GOLD là đánh giá mức độ tắc nghẽn, mức độ triệu chứng tác động lên tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và nguy cơ xuất hiện các biến cố trong tương lai (đợt cấp, nhập viện, tử vong). Hướng dẫn của GOLD 2015 phân loại bệnh nhân thành 4 nhóm A, B, C, D dựa trên 3 tiêu chí: mức độ tắc nghẽn, tần suất đợt cấp 12 tháng trước và mức độ triệu chứng dựa trên thang điểm mMRC hoặc CAT.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho thấy điểm CAT trung bình $18,2 \pm 8,4$ (5 – 34). Điểm mMRC trung bình $2,3 \pm 1,2$, (0 – 4). 76,2% các trường hợp có

điểm CAT ≥ 10 hoặc mMRC ≥ 2 , tức là bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu thuộc nhóm GOLD B (24,3%) và GOLD D (51,9%) (biểu đồ 3.5). Kết quả điểm CAT ở bảng 3.15 cho thấy không có sự khác biệt về mức độ triệu chứng giữa hai nhóm ($p = 0,67$), tuy nhiên điểm triệu chứng trung bình ở nhóm TĐMP (+) ($22,3 \pm 8,5$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($17,2 \pm 8,1$), $p = 0,001$. Kết quả điểm mMRC ở bảng 3.16 cho thấy không có sự khác biệt về mức độ triệu chứng và điểm triệu chứng trung bình giữa hai nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-), $p = 0,67$.

Một số nghiên cứu chỉ ra sự khác biệt trong đánh giá triệu chứng giữa 2 thang điểm. Lee CH và CS (2015) nghiên cứu 428 bệnh nhân COPD tại Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ các nhóm A, B, C, D theo thang điểm CAT: 24,5%, 47,2%, 4,2%, 24,1%; theo thang điểm mMRC: 49,3%, 22,4%, 8,9%, 19,4% [172]. Kim S và CS nghiên cứu 257 bệnh nhân COPD ghi nhận có sự không phù hợp về số bệnh nhân được xếp vào 4 nhóm A,B,C,D và mức tương quan giữa mMRC và CAT thay đổi rộng, từ $r = 0,29$ đối với triệu chứng khạc đờm tới $r = 0,731$ đối với triệu chứng khó thở [173].

4.1.1.7. Nguyên nhân khởi phát đợt cấp

Có nhiều yếu tố khởi phát đợt cấp COPD, số liệu từ các nghiên cứu cho thấy 50 – 70% nguyên nhân đợt cấp gây ra bởi nhiễm trùng hô hấp (vi khuẩn, các tác nhân không điển hình và virus), 10% do ô nhiễm môi trường (tùy theo mùa và vùng địa lý), 30% không xác định được nguyên nhân [6].

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.6 cho thấy nguyên nhân nhiễm trùng chiếm 88,6%, 49,5% các trường hợp do nhiều nguyên nhân phối hợp, 3,8% không rõ nguyên nhân.

Một số nghiên cứu bệnh phẩm qua nội soi phế quản cho thấy có mối liên quan giữa vi khuẩn và đợt cấp COPD ở 30% các mẫu cấy đờm và 50% trong dịch rửa phế quản, trong đợt cấp nặng cần thở máy, tỷ lệ vi khuẩn dương tính

có thể đạt 70% [9]. Ngoài tác nhân nhiễm trùng, các nghiên cứu cho thấy ô nhiễm môi trường làm tăng tần suất đợt cấp COPD. Hít phải khói, bụi, thành phần các chất SO₂, NO₂, O₃ làm tăng tần suất nhập viện, tăng các triệu chứng hô hấp và tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COPD. Cùng với đó, thay đổi thời tiết cũng góp phần quan trọng tăng nguy cơ xuất hiện đợt cấp, đặc biệt hay xảy ra vào vào các tháng mùa đông [21].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.18 cho thấy, chủ yếu gặp TĐMP (+) ở những bệnh nhân đợt cấp COPD không do nhiễm trùng và đợt cấp không rõ nguyên nhân. Kết quả của chúng tôi tương tự ghi nhận của Gunen H và CS (2010), tỷ lệ TTHKTM trong nhóm đợt cấp COPD không do nhiễm trùng là 25%, trong nhóm do nhiễm trùng là 8,5% [80]. Hai phân tích gộp của Aleva FE và CS (2017) [18] và Pourmand A và CS (2018) [12] cũng ghi nhận xu hướng này. Tillie-Leblond và CS (2006), nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD nặng không rõ nguyên nhân, cho thấy tỷ lệ TĐMP (25%) cao hơn hẳn những nghiên cứu mà nguyên nhân đợt cấp được xác định rõ ràng [71].

4.1.1.8. Bệnh đồng mắc và TĐMP

Bệnh nhân COPD thường có các bệnh mạn tính quan trọng, được phát hiện đồng thời tại thời điểm chẩn đoán. Các bệnh đồng mắc phổ biến bao gồm: bệnh tim mạch, rối loạn chức năng cơ xương, loãng xương, trầm cảm, hội chứng chuyển hóa, mệt mỏi và ung thư phổi [174].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.19 cho thấy trong nhóm TĐMP (+), tỷ lệ các bệnh suy tim, tăng huyết áp, đái tháo đường cao hơn nhóm TĐMP (-). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả Chen WJ và CS (2014) [15], Chen CY và CS (2015) [175], Kim V và CS (2014) [52].

Suy tim sung huyết đã được ghi nhận là yếu tố nguy cơ TTHKTM trong nhiều nghiên cứu. Theo Beemath A và CS (2006), suy tim tăng nguy cơ

TĐMP với OR: 2,15 [176]. Samama MM (2000) ghi nhận, suy tim tăng nguy cơ TĐMP với OR: 2,95 [177]. Piazza G và CS (2012) nghiên cứu 2.488 bệnh nhân TTHKTM, tỷ lệ COPD trong nhóm nghiên cứu là 19,5% Ở nhóm bệnh nhân COPD: (1) tỷ lệ suy tim (35,5%) cao hơn nhóm không COPD (12,9%), $p < 0,001$; (2) tăng nguy cơ tử vong tại bệnh viện (OR: 3,02) và tử vong 30 ngày (OR: 2,69) [72].

4.1.1.9. Mức độ tắc nghẽn đường thở và phân nhóm COPD theo GOLD 2015

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.5 cho thấy chủ yếu gặp mức độ tắc nghẽn từ trung bình (36,2%) đến nặng (45,7%), có 14,8% trường hợp tắc nghẽn rất nặng. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ COPD nhóm D trong nhóm TĐMP (+) (70,3%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (48%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$. Chúng tôi cho rằng ở những bệnh nhân có tắc nghẽn đường thở nặng thường có nhiều triệu chứng và kiểu hình có nhiều đợt cấp, đây là các yếu tố dẫn đến tăng quá trình viêm tại chỗ và toàn thân, tăng tốc độ phá hủy nhu mô và mạch máu phổi. Hạn chế vận động và các bệnh đồng mắc đi kèm là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tăng nguy cơ TĐMP. Ghi nhận này phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả.

Schneider C và CS (2010, $n = 71.544$) ghi nhận nguy cơ TĐMP tăng theo mức độ tắc nghẽn: nhẹ (OR: 3,58), trung bình (OR: 2,23), nặng (OR: 7,47) [170]. Gunen H et al (2010) ghi nhận tỷ lệ TĐMP cao nhất ở GOLD IV (68%), tiếp đến GOLD III (20%) và GOLD II (12%), không gặp GOLD I [80]. Theo Børvik T et al (2016, $n = 8646$), trong thời gian 6,2 năm theo dõi ghi nhận 215 trường hợp xuất hiện các biến cố TTHKTM. Bệnh nhân COPD giai đoạn GOLD III/IV tăng nguy cơ TTHKTM gấp 2 lần (HR: 2,05, 95% CI 1,02-4,1). Tỷ lệ tử vong/năm ở nhóm COPD giai đoạn GOLD III/IV có TTHKTM cao hơn nhóm không có TTHKTM (50,2% và 5,6%) [61].

4.1.1.10. Triệu chứng lâm sàng

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 và 3.4 cho thấy các triệu chứng cơ năng gặp phổ biến là: khó thở (99%), khạc đờm mủ (61,9%), bất động tại giường > 3 ngày (48,6%), sốt (42,4%), ho máu (4,3%), tiền sử HKTMS chi dưới (3,3%), các triệu chứng thực thể gặp phổ biến là: co kéo cơ hô hấp (80%), ran rít, ran ngáy (77,6%), tím môi, đầu chi (71,9%), ran nổ, ran ẩm (67,6%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nhiều nghiên cứu.

Lesser BA và CS nghiên cứu 108 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: khó thở (80%), ho (55%), đau ngực (37%), phù chân (26%), Wheezing (40%), ho máu (8%), mạch nhanh (18%) [70]. Shetty R và CS nghiên cứu 668 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: phù (69,2%), đau chi dưới (45,2%), khó thở (33,7%), ho (9,3%), đau ngực (7,9%), ho máu (2,8%) [178]. Tillie-Leblond I và CS nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: khó thở (84%), ho (61%), đau ngực (37%), ho máu (8%), mạch nhanh > 100 lần/phút (19%), suy tim phải (11%) [178].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.20 và bảng 3.21 cho thấy: trong nhóm TĐMP (+), một số triệu chứng gặp phổ biến hơn nhóm TĐMP (-): đau ngực: OR 4,5 (95% CI: 2,1-9,5), khạc đờm trong: OR 8,7 (95% CI: 3,2-23,7), ho máu: OR 19,9 (95% CI: 3,9-100), bất động tại giường: OR 3 (95% CI: 1,4-6,5), Tiền sử HKTMS: OR 13,3 (95% CI: 2,5-71,8). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Tỷ lệ khạc đờm mủ trong nhóm TĐMP (-) cao hơn nhóm TĐMP (+) OR: 0,1 (95% CI: 0,1-0,5), $p < 0,001$. Một số triệu chứng thực thể gặp tỷ lệ cao hơn nhóm TĐMP (-): co kéo cơ hô hấp (100% và 75,7%, $p = 0,001$), gan to – tĩnh mạch cổ nổi: OR 2,7 (95% CI: 1,2-6), $p = 0,01$, phù hai chi dưới: OR 3,3 (95% CI: 1,6 – 6,9), $p = 0,001$. Các triệu chứng thực thể khác không có sự khác biệt. Chúng tôi nhận thấy các triệu chứng của TĐMP thường không đặc hiệu, rất khó để phân biệt với các triệu chứng của đợt cấp COPD. Theo Poolack CV

và CS, so sánh 1880 bệnh nhân TĐMP (+) và 528 bệnh nhân TĐMP (-) ghi nhận không có sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng [102].

Tại Việt Nam, Hoàng Bùi Hải – Nguyễn Đạt Anh (2015) phân tích 141 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận tỷ lệ TĐMP 57/141 (40,4%). Trong nhóm TĐMP gặp tỷ lệ ho máu và sưng bắp chân hoặc đùi một bên cao hơn nhóm không TĐMP, các triệu chứng và dấu hiệu khác không có sự khác biệt [101]. Nghiên cứu của Lê Thượng Vũ, Đặng Vạn Phước (2005) trên 35 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, ghi nhận các triệu chứng thường gặp là: khó thở (75%), đau ngực (50%), ho máu (26%), tĩnh mạch cổ nổi (18%) [179]. Theo Lê Thị Thu Hương, Nguyễn Ngọc Thụy (2009), phân tích 7 trường hợp TĐMP ghi nhận: ho khan (28,6%), ho máu (42,8%), khó thở (42,8%), đau ngực (71,4%), khó thở (28,6%), tim nhanh (42,8%) [180].

Lesser BA và CS (1992) nghiên cứu 108 bệnh nhân đợt cấp COPD (21 bệnh nhân TĐMP) nhận thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-) về các triệu chứng ho, ho máu, đau ngực, phù chân, bất động, khó thở, tiếng ran ở phổi, mạch nhanh không có ý nghĩa thống kê [70].

Theo Carson JL và CS (1996) [17], nghiên cứu 203 bệnh nhân đợt cấp COPD (45 bệnh nhân TĐMP) ghi nhận chỉ có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch huyết khối là khác biệt giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-), ($p = 0,04$), các triệu chứng và dấu hiệu khác không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác Carson JL và CS, sự khác nhau là do trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đã loại trừ các trường hợp có bệnh ác tính, loại các trường hợp chấn thương hoặc phẫu thuật.

Chúng tôi nhận thấy, mặc dù các triệu chứng không đặc hiệu nhưng cần nghĩ đến TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD nếu có: đau ngực, ho máu, khó thở, tiền sử HKTMS chi dưới và hạn chế vận động.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.2.1. Tổn thương trên x quang phổi

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy: giãn phế nang (61%), tổn thương kẽ (35,2%), tìm 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%). 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%) [70]. Feldman C và CS nghiên cứu 34 bệnh nhân ghi nhận: bóng khí (38,2%), đông đặc (32,3%), giãn phế quản (17,6%), biến dạng mạch máu phổi (11,7%), u hạt (2,9%), hang (2,9%) [181].

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, xung 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 [182].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.23 cho thấy: trong nhóm TĐMP (+), vòm hoành cao một bên (OR: 6,5; 95% CI: 4,7-9,1), tìm 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, $p < 0,05$. Các tổn thương khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

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 [135]. Nghiên cứu của Hoàng Bùi Hải, Nguyễn Đạt Anh (2015) ghi nhận: Xquang phổi 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 Westermarck (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% [101].

Theo Miniati M và CS (1999), nghiên cứu đặc điểm x quang phổi ở 500 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận, giãn thất phải (38%), cắt cụt động mạch rốn phổi (36%), giảm tưới máu (45%), đông đặc nhu mô (15%), tràn dịch màng phổi (45%) là các biểu hiện phổ biến trong nhóm TĐMP so với nhóm không TĐMP, $p < 0,05$ [183].

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 phải, giãn động mạch phổi trung tâm, tràn dịch màng phổi có thể là các biểu hiện của tâm phế mạn. 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.

4.1.2.2. Các tổn thương phổi trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính

Sự phát triển của các thế hệ máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu ngày càng đóng vai trò quan trọng trong đánh giá các tổn thương phổi ở bệnh nhân COPD, đặc biệt đánh giá các cấu trúc mạch máu, phế nang, đường thở nhỏ, hệ lympho, mô kẽ [184].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được chỉ ra ở bảng 3.6, các tổn thương phổi gặp phổ biến: giãn phế nang (71,4%), giãn phế quản (50%), tổn thương kẽ (50%), tràn dịch màng phổi (30%), tổn thương dạng viêm phổi (26,2%). Một số nghiên cứu ghi nhận các kết quả rất khác nhau. Shapira-Rootman M và CS, nghiên cứu 49 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: giãn động mạch phổi (7%), giãn phế nang (45%), giãn phế quản (10%), xẹp phổi (22%), kính

mờ (15%), nốt phổi đơn độc (5%), tổn thương kẽ (20%), xơ hóa phổi –màng phổi (27%), tràn dịch màng phổi (22%), cắt cụt phế quản (10%) [31]. Bhaskar R và CS nghiên cứu 35 bệnh nhân ghi nhận: thể khảm (22,8%), bóng khí (28,5%), giãn phế nang (88,5%), giãn phế quản (54,2%), kén dịch (17,1%), xơ hóa (62,8%), lồng ngực hình thùng (17,1%) [185].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.24 cho thấy trong nhóm TĐMP (+), các tổn thương giãn phế nang: OR 2,9 (1,1 - 8), $p = 0,025$, tổn thương dạng viêm phổi: OR 4 (1,9 - 8,4), $p < 0,001$, xẹp phổi: OR 4,3 (1,2 - 15), $p = 0,01$ chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm TĐMP (-), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các tổn thương khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Kết quả của chúng tôi tương tự Araoz PA và CS (2007) [186].

4.1.2.3. Đặc điểm huyết khối phát hiện trên CT-PA

Về vị trí huyết khối. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.25 cho thấy huyết khối phổi phải (78,4%) gặp nhiều hơn phổi trái (59,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,01$. Có 35,1% số trường hợp huyết khối gặp cả hai phổi. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Gunen H và CS, tác giả nhận thấy vị trí huyết khối phổi phải (38,9%) gặp nhiều hơn vị trí huyết khối phổi trái (11,1%), có 50% gặp huyết khối gặp cả 2 bên [80].

Kết quả ở biểu đồ 3.8 cho thấy ở cả 2 phổi, vị trí huyết khối chủ yếu gặp ở mức thùy và phân thùy. Tuy nhiên, vị trí mức phân thùy bên phổi phải cao hơn phổi trái, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,04$. Không có sự khác biệt vị trí huyết khối ở mức thân và thùy giữa hai nhóm. Theo Tillie-Leblond I và CS (2006), huyết khối ở trung tâm gặp 46%, huyết khối mức phân thùy 49%, huyết khối đơn độc dưới phân thùy 5% [71]. Kết quả này khác với chúng tôi là do trong nghiên cứu của Tillie-Leblond I và CS đã loại ra các trường hợp đợt cấp COPD do nhiễm trùng nhưng lại thu thập cả những đối tượng đợt cấp COPD sau phẫu thuật, chấn thương, có bệnh ác tính kèm theo, những đối tượng này đã bị loại ra trong nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả của chúng tôi cũng khác với kết quả của Akpınar EE và CS, vị trí huyết khối mức thân động mạch phổi (20%), phân thùy (16%), dưới phân thùy (64%), không gặp trường hợp nào có huyết khối mức thùy, huyết khối 1 bên (90%), 2 bên (10%) [150]. Sự khác biệt là do trong nghiên cứu, Akpınar EE và CS đã loại ra các trường hợp viêm phổi và suy tim sung huyết và tác giả chỉ sử dụng máy chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi 16 dãy, chúng tôi sử dụng máy 64 và 128 dãy. Mặt khác, về ý nghĩa của huyết khối dưới phân thùy hiện nay còn nhiều tranh cãi, độ tin cậy về tỷ lệ huyết khối dưới phân thùy (64%) trong kết quả nghiên cứu của Akpınar EE và CS nên được đánh giá một cách thận trọng.

Về mức độ nặng của huyết khối, chúng tôi đánh giá chỉ số tắc nghẽn dựa theo hướng dẫn của Qanadli SD và CS (2001) [162], kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.9 cho thấy chỉ số tắc nghẽn động mạch phổi (%) trung bình: $18,2 \pm 10,8$ (5 – 47,5). Mức độ tắc nghẽn từ 10 đến 30% chiếm tỷ lệ cao nhất. Chỉ có một trường hợp (2,7%) có chỉ số tắc nghẽn $\geq 40\%$. Theo Qanadli SD và CS, chỉ số tắc nghẽn $> 40\%$ xác định $> 90\%$ có giãn thất phải, do vậy mức 40% được xác định là giá trị điểm cắt để xác định mức độ nặng, giúp phân tầng nguy cơ ban đầu và định hướng điều trị ở bệnh nhân TĐMP [162]. Theo Yu T và CS (2011), nghiên cứu 35 bệnh nhân TĐMP ghi nhận, chỉ số Qanadli trung bình ($55 \pm 13\%$), chỉ số Miller là ($62 \pm 15\%$), tương quan giữa 2 chỉ số có ý nghĩa với $r = 0,867$, $p < 0,0001$. Các tác giả kết luận chỉ số Qanadli là một phương pháp chính xác, có thể phân tầng được TĐMP huyết động ổn định và không ổn định và do đó có giá trị trong định hướng điều trị và theo dõi kết quả lâm sàng [187].

4.1.2.4. Phân tầng nguy cơ tử vong do TĐMP

Theo hướng dẫn của ESC 2014, phân tầng nguy cơ ban đầu dựa trên tình trạng huyết động để đánh giá nguy cơ tử vong sớm, nếu bệnh nhân có shock hoặc tụt huyết áp sẽ được xếp vào nhóm nguy cơ cao (huyết động không ổn

định), nếu bệnh nhân không có tình trạng shock/tụt huyết áp sẽ được xếp vào nhóm nguy cơ không cao (huyết động ổn định). Ở nhóm nguy cơ không cao, sử dụng thang điểm PESI hoặc sPESI để phân tầng tiếp bệnh nhân, nếu PESI nhóm III/IV hoặc $sPESI \geq 1$ sẽ được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình và được đánh giá chức năng thất phải để tiếp tục phân tầng vào nhóm nguy cơ trung bình cao (dùng thuốc chống đông và theo dõi, cân nhắc các biện pháp tái tưới máu khi cần) hoặc nguy cơ trung bình thấp (nhập viện, dùng thuốc chống đông). Nếu PESI nhóm I/II hoặc $sPESI = 0$, sẽ được xếp vào nhóm nguy cơ thấp và cân nhắc xuất viện sớm và điều trị tại nhà [20].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở biểu đồ 3.10 cho thấy đa số các trường hợp thuộc PESI nhóm 1 và nhóm 2 (97,3%), tức là thuộc nhóm nguy cơ thấp, có thể xuất viện sớm và điều trị thuốc chống đông tại nhà. Chỉ có 1 trường hợp (2,7%) thuộc PESI nhóm 4. Điểm PESI trung bình là $47,8 \pm 19,7$ (20 – 120). Một phân tích gộp của Elias A và CS (2016) dựa trên 71 nghiên cứu (44.298 bệnh nhân). Trong số đó, 17 nghiên cứu xây dựng mô hình cụ thể cho tiên lượng TĐMP. Các mô hình chuẩn hóa và có giá trị nhất được xác nhận gồm thang điểm PESI và phiên bản đơn giản của nó (sPESI). Tỷ lệ tử vong toàn bộ ở thời điểm 30 ngày là 2,3% (1,7 - 2,9%) ở nhóm nguy cơ thấp và 11,4% (9,9 - 13,1%) ở nhóm nguy cơ cao đối với thang điểm PESI (9 nghiên cứu) và 1,5% (0,9 - 2,5%) ở nhóm nguy cơ thấp và 10,7% (8,8 - 12,9%) ở nhóm nguy cơ cao đối với sPESI (11 nghiên cứu). Thang điểm PESI đã chứng minh có giá trị trong đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân TĐMP [113].

4.1.2.5. Đặc điểm siêu âm tim

Bệnh lý tim mạch gặp phổ biến ở bệnh nhân COPD bởi có cùng yếu tố nguy cơ là hút thuốc lá, tình trạng viêm toàn thân, rối loạn chức năng nội mô và căng phòng phổi. Siêu âm tim đóng vai trò quan trọng trong phát hiện một số bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân COPD [40], [87].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.8 cho thấy: áp lực động mạch phổi trung bình $45,5 \pm 15,1$ mmHg. Giãn thất phải 17,1%, giảm chức năng thất trái 7,9%. Một số các nghiên cứu cũng ghi nhận các rối loạn tim mạch ở bệnh nhân đợt cấp COPD. Kumar A và CS nghiên cứu 200 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: hở van 3 lá (58,5%), tăng áp động mạch phổi (58%), phì đại nhĩ phải (39,5%), phì đại thất phải (37%), giãn thất phải (27,5%), rối loạn chức năng tâm trương thất trái (56,05%), tâm phế mạn (56%) [188].

Jatav VS và CS nghiên cứu 100 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: tâm phế mạn là biểu hiện phổ biến nhất (62%), tăng áp động mạch phổi (44%), giãn thất phải (43%), phì đại thất phải (42%), rối loạn chức năng tâm trương thất trái (46%), rối loạn chức năng tâm thu thất phải (14%) [189]. Freixa X và CS nghiên cứu 342 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: giãn thất phải (30%), tăng áp động mạch phổi (19%), giãn thất trái (6%), rối loạn chức năng tâm thu thất trái (12%), giãn nhĩ trái (29%) [190]. Gupta NK và CS nghiên cứu 40 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: tăng áp động mạch phổi (42,5%), tâm phế mạn (17,5%), rối loạn chức năng tâm thu thất phải (7,5%), phì đại thất trái (22,5%), rối loạn chức năng tâm trương thất trái (47,5%), rối loạn chức năng tâm thu thất trái (7,5%) [191].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.26 cho thấy trên hình ảnh siêu âm tim, dấu hiệu tim phải giãn trong nhóm TĐMP (+) gặp nhiều hơn nhóm TĐMP (-), OR: 5,6 (95% CI: 2,3 - 14,3), $p < 0,001$. Áp lực động mạch phổi trung bình (mmHg) trong nhóm TĐMP (+) (51 ± 14) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($43,5 \pm 14,9$), khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,008$. Mặc dù tăng áp lực động mạch phổi và giãn thất phải có thể là hậu quả của COPD, nhưng từ kết quả nghiên cứu này cho thấy TĐMP cũng là một nguyên nhân nhưng ít được chú ý.

Theo Torbicki A và CS (2008), không khuyến cáo sử dụng siêu âm tim thường quy trong chẩn đoán các trường hợp nghi ngờ TĐMP có huyết áp bình thường và huyết động ổn định (nguy cơ không cao) [192].

Theo Đỗ Giang Phúc, Hoàng Bùi Hải (2016), Nghiên cứu 85 bệnh nhân TĐMP cấp ghi nhận: rối loạn chức năng thất phải (89,4%), tăng áp động mạch phổi (85,9%) giãn thất phải (42,4%), 7% tử vong trong vòng 1 tháng ở nhóm có rối loạn chức năng thất phải [193].

TĐMP cấp có thể dẫn đến quá tải áp lực và rối loạn chức năng thất phải, có thể phát hiện được qua siêu âm tim. Với hình thái học đặc biệt của thất phải, không có những thông số siêu âm tim riêng biệt có thể cung cấp nhanh và đáng tin cậy về đường kính và chức năng thất phải. Mặt khác tình trạng quá tải áp lực và rối loạn chức năng thất phải có thể gặp trong các trường hợp không có TĐMP do các bệnh lý tim mạch và hô hấp đi kèm, phổ biến nhất là COPD [194], [195].

Theo Goldhaber SZ (2002), có thể gặp một số tổn thương trên siêu âm tim ở bệnh nhân TĐMP: (1) giãn và giảm vận động thất phải, (2) vách liên thất phẳng và vận động nghịch thường, (3) rối loạn chức năng tâm trương thất trái, (4) thấy huyết khối ĐMP đầu gần (huyết khối lớn và ở trung tâm), siêu âm thực quản tốt hơn siêu âm qua thành ngực, (5) huyết khối buồng tim (4-18%), (6) tăng áp ĐMP, (7) phì đại thất phải, (8) mở thông lỗ bầu dục [138].

4.1.2.6. Kết quả một số xét nghiệm máu

Kết quả công thức máu (bảng 3.27) cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-). Kết quả sinh hóa máu (bảng 3.28) cho thấy nồng độ creatinin ($\mu\text{mol/l}$) trung bình trong nhóm TĐMP (+) ($82,8 \pm 16,5$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($74,4 \pm 17,9$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$), các chỉ số khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.29 cho thấy nồng độ D-dimer trung bình (mg/l FEU) trong nhóm TĐMP (+) ($5,17 \pm 3,9$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($2,9 \pm 3,2$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Gunen H và CS, nồng độ D-dimer trung bình (mg/l FEU) trong nhóm TĐMP (+) ($5,2 \pm 4,5$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($1,2 \pm 1,8$), $p < 0,001$ [80]. Nồng độ CRP trung bình (mg/l) trong nhóm TĐMP (-) ($7,9 \pm$

13,2) cao hơn nhóm TĐMP (+) ($2,2 \pm 3,2$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,01$. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của Akgun M và CS, nồng độ CRP trung bình (mg/l) trong nhóm TĐMP (+) ($8,7 \pm 8,35$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($4,9 \pm 5,9$), $p < 0,05$ [165]. Sự khác biệt là do bệnh nhân TĐMP trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp ở nhóm không nhiễm trùng. Các chỉ số khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

4.1.2.7. 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 [4].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7 cho thấy giá trị pH trung bình $7,4 \pm 0,08$, $\text{pH} \geq 7,45$ (38,6%). Giá trị PCO_2 trung bình $50 \pm 15,4$, $\text{PCO}_2 < 35\text{mmHg}$ (15,7%). Giá trị PaO_2 trung bình $73,2 \pm 19,5\text{mmHg}$, $\text{PaO}_2 \leq 60\text{ mmHg}$ (26,2%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nhiều tác giả. Akpinar EE và CS nghiên cứu 172 bệnh nhân ghi nhận pH: $7,4 \pm 0,039$, PaO_2 : $37,5 \pm 10,1\text{ mmHg}$, PaO_2 : $60 \pm 13,3\text{ mmHg}$ [150]. Akgun M và CS nghiên cứu 120 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: pH: $7,35 \pm 0,8$, PaCO_2 : $45,8 \pm 13,8\text{ mmHg}$; PaO_2 : $78,7 \pm 13,8\text{ mmHg}$ [165]. Tillie-Leblond I và CS nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$ (45%), $\text{PaCO}_2 < 39\text{ mmHg}$ (33%), giảm $\text{PaCO}_2 > 5\text{mmHg}$ (8%) [71]. Miao L và CS nghiên cứu 40 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: PaO_2 : $57 \pm 15,9\text{ mmHg}$, PaCO_2 : $66,8 \pm 16,9\text{ mmHg}$. Gunen H và CS nghiên cứu 131 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: PaO_2 : $50,2 \pm 9,1\text{ mmHg}$, PaO_2 : $42,9 \pm 9,3\text{ mmHg}$ [80]. Emerman CL và CS nghiên cứu 70 bệnh nhân ghi nhận: PaO_2 : $67,6 \pm 10,7\text{ mmHg}$; PaCO_2 : $40,3 \pm 5,8\text{ mmHg}$; pH: $7,43 \pm 0,05$ [196].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.30 cho thấy không có sự khác biệt về giá trị trung bình các thành phần khí máu giữa 2 nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Gunen H và CS (2010) [80], Bahloul M và CS (2014) [151], Poulet C và CS (2015) [28] và Akgun M và CS (2006) [165]. 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 $7,35 \pm 0,8$, $p = 0,57$; PaO₂ $45,2 \pm 13,9$ và $50,9 \pm 12,7$, $p = 0,1$; PaCO₂ $49,6 \pm 10,6$ và $45,8 \pm 0,22$, $p = 0,22$.

Tuy nhiên khi chúng tôi phân loại pH theo ngưỡng 7,45 và PaCO₂ theo ngưỡng 35mmHg, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có pH > 7,45 và PaCO₂ < 35 mmHg cao hơn ở nhóm TĐMP (+) (bảng 3.31). Như vậy, đa số bệnh nhân đợt cấp COPD có tình trạng toan hô hấp, nhưng một số trường hợp có biểu hiện shunt khí máu (pH $\geq 7,45$, PaO₂ ≤ 60 mmHg, PCO₂ < 35mmHg). 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 PaCO₂ > 5mmHg là yếu tố nguy cơ độc lập của TĐMP với OR 2,1 (95% CI: 1,23–3,58), $p = 0,034$ [71]. Tuy nhiên, theo Stein PD và CS tổng hợp kết quả từ nghiên cứu PIOPED cho thấy, phối hợp PaO₂ > 80 mmHg; PaCO₂ > 35 mmHg; P(A-a)O₂ < 20 mmHg không loại trừ được TĐMP [145].

4.1.2.8. Các bất thường trên 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 trục QRS +90 đến +180° và sóng p cao trên 2mm ở các bệnh nhân tắc nghẽn phế quản mạn tính nặng [141]. Năm 1980, Smit và CS gợi ý sóng p cao ở đạo trình DII là một trong các yếu tố tiên lượng tốt nhất thời gian sống 5 năm ở bệnh nhân COPD [197].

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.7 cho thấy: nhanh xoang (63,8%), sóng P phệ (27,6%), suy vành (13,3%), block nhánh phải (13,3%), nhưng 17,1% điện

tim hoàn toàn bình thường [147]. Theo Chaudhari R và CS nghiên cứu 100 bệnh nhân đợt cấp COPD ghi nhận: sóng p phế (48%), QRS điện thế thấp (28%), trục phải (52%), block nhánh phải (8%), phì đại thất phải (44%) [198]. Warnier MJ và CS nghiên cứu 243 bệnh nhân COPD ghi nhận: rung nhĩ (7%), block nhánh phải (11%), ST chênh xuống (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%), trục phải (69%), phì đại thất phải (53%) [197].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.32 cho thấy trong nhóm TĐMP (+), các dấu hiệu điện tim bất thường như sóng p phế, block nhánh phải, S1Q3T3 gặp nhiều hơn nhóm TĐMP (-); $p < 0,05$. Dữ liệu từ nhiều nghiên cứu cho thấy 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 [151].

Năm 1938, Love và cộng sự nghiên cứu trên người và chó kết luận biểu hiện điển hình trên điện tim của TĐMP là đoạn ST chênh xuống và hình ảnh sóng T đảo ngược. Hình ảnh block nhánh phải thoáng qua ở bệnh nhân TĐMP được báo cáo vào năm 1939, Wood và sau đó là các tác giả khác báo cáo sóng T đảo ngược ở các chuyển đạo trước tim phải. Trục điện tim xoay theo chiều kim đồng hồ được mô tả bởi Wilson và cộng sự vào năm 1947 và đã được xác nhận từ nhiều nghiên cứu sau đó [142].

Năm 1940, Sokolow và cộng sự cho rằng không có bất thường duy nhất nào trên điện tim đặc trưng cho TĐMP. Phát hiện nổi tiếng nhất là dấu hiệu S1Q3T3, nhịp tim nhanh xoang là dấu hiệu gặp phổ biến nhất. Những bất thường này liên quan đến đáp ứng nhu cầu sinh lý của cung lượng tim do thất trái bị giảm thể tích đột ngột [199], [200].

4.2. Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD

4.2.1. Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD

Trong thời gian nghiên cứu, căn cứ kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA), chúng tôi xác định được 37/210 bệnh nhân có huyết khối động mạch phổi, chiếm tỷ lệ 17,6%.

Trong nhiều năm qua, đã có nhiều nghiên cứu xác định tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD, tuy nhiên do sự khác nhau về thiết kế nghiên cứu, thời điểm nghiên cứu, cỡ mẫu, tiêu chuẩn chọn bệnh nhân, tiêu chuẩn loại trừ, phương pháp chẩn đoán nên các số liệu công bố rất khác nhau, tỷ lệ TĐMP dao động từ 3,3 – 29,1% [16].

Một số nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mới mắc HKTMS ở bệnh nhân COPD khoảng 10% -12%, phần lớn được phát hiện bởi các nghiên cứu giám sát và không có triệu chứng lâm sàng (Prescott và CS 1981; Erelel và CS 2002; Ambrosetti và CS 2003) [76], [77]. Nghiên cứu mô tử thi ghi nhận tỉ lệ mới mắc TĐMP ở bệnh nhân COPD là 28% -51% mà không ghi nhận chẩn đoán TĐMP trước tử vong (Prescott và CS 1981) [13], [50], [150]. Thậm chí, một nghiên cứu mô tử thi tại Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp tâm phế mạn tử vong lên đến 89,8%, và là thay đổi bệnh học phổ biến nhất, vị trí huyết khối chủ yếu gặp tại các động mạch phổi nhỏ và các tiểu động mạch phổi [14].

Mispelaere và CS (2002) hồi cứu 50 bệnh nhân đợt cấp COPD không do nguyên nhân nhiễm trùng ghi nhận tỷ lệ TĐMP là 20%, một nghiên cứu tiền cứu khác trên 31 bệnh nhân COPD đợt cấp cũng cho thấy tỷ lệ TĐMP là 29% [13]. Shapira-Rootman M và CS nghiên cứu 44 bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp COPD ghi nhận tỷ lệ TĐMP 9/44 (18%), triệu chứng lâm sàng tương tự giữa 2 nhóm COPD có TĐMP và nhóm COPD đơn thuần [31].

Tillie-Leblond và CS nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD nặng không do nguyên nhân nhiễm trùng ghi nhận tỷ lệ TĐMP được chẩn đoán 25%, một số yếu tố nguy cơ được xác định: tiền sử nghẽn mạch huyết khối (RR: 2,43 (CI: 1,49 – 3,94)), giảm PaCO₂ > 5 mm Hg (RR: 2,1 (CI: 1,23 –

3,58)), bệnh ác tính (RR: 1,82 (CI: 1,13 – 2,92)), 9,2% bệnh nhân được chẩn đoán TĐMP có thang điểm Geneva cải tiến ở mức thấp (CI, 4,7% -15,9%), 51% bệnh nhân có HKTMS trên kết quả siêu âm doppler mạch chi dưới [71].

Một phân tích gộp của Aleva và CS (2017) (7 nghiên cứu, n = 880) cho thấy tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD là 16,1%, (95% CI, 8,3-25,8%) [18].

Bảng 4.1. Tỷ lệ TĐMP và HKTMS theo Aleva FE và CS 2017 [18]

Tác giả/năm	Quốc gia	Định nghĩa đợt cấp	n	TĐMP (%)	HKTMS (%)
Shapira-Rootman và CS/ 2015	Israel	Khó thở nặng hơn cần nhập viện	49	18,4	-
Akpinar và CS /2014	Turkey	Các triệu chứng hô hấp xấu đi, vượt quá dao động bình thường hàng ngày dẫn các đến thay đổi điều trị	172	29,1	-
Choi và CS/2013	South Korea	Sự xấu đi cấp tính của tình trạng lâm sàng đang ổn định dẫn tới phải nhập viện	103	5	6
Kamel và CS/ 2013	Egypt	Không mô tả	105	28,6	10,5
Gunen và CS/ 2010	Turkey	Sự xấu đi cấp tính của tình trạng lâm sàng đang ổn định dẫn tới phải nhập viện	131	13,7	10,6
Rutschmann và CS /2007	Switzerland	Khó thở nặng hơn cần nhập viện cấp cứu	123	3,3	2,2
Tillie-Leblond và CS/2006	France	Sự xấu đi cấp tính của tình trạng lâm sàng đang ổn định dẫn tới phải nhập viện	197	25	12,7
Chúng tôi	Việt Nam	Sự xấu đi cấp tính của tình trạng lâm sàng đang ổn định dẫn tới phải nhập viện	210	17,6%	-

Pourmand A và CS (2018) (bảng 4.2) tiến hành một đánh giá tổng quan (5 nghiên cứu, n = 672) xác định tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD dao động từ 17,5 – 29,1% ở bệnh nhân nội trú và 3,3% tại khoa cấp cứu [12].

Bảng 4.2. Tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD qua các phân tích gộp

Thông tin nghiên cứu	Phân tích gộp, Tác giả, Năm		
	Rizkallah và CS, 2009 [16]	Aleva và CS, 2017 [18]	Pourmand A và CS 2018 [12]
Thiết kế/cơ sở dữ liệu	Tổng quan hệ thống các nghiên cứu chẩn đoán TĐMP/đợt cấp COPD từ nguồn: MEDLINE/ CINAHL/ EMBASE	Tổng quan hệ thống các nghiên cứu chẩn đoán TĐMP/ đợt cấp COPD dựa trên CTA từ nguồn: MEDLINE/ EMBASE	Tổng quan hệ thống các nghiên cứu chẩn đoán TĐMP/đợt cấp COPD từ nguồn: MEDLINE/ PUBMED
Thời điểm tìm kiếm	1949 - 2008	1946 - 2015	1990 - 2017
Số nghiên cứu đủ tiêu chuẩn/ tổng số NC tìm được	5/2407	7/1650	5/188
Số bệnh nhân	550	880	672
Địa điểm NC	Nội trú: 4NC Cấp cứu: 1 NC	Nội trú: 6 NC Cấp cứu: 1 NC	Nội trú: 4 NC Cấp cứu: 1 NC
Tỷ lệ TĐMP	Nội trú: 19 – 29% Cấp cứu: 3,3% TL Chung: 19,9%	Nội trú: 5 – 29,1% Cấp cứu: 3,3% TL Chung: 16%	Nội trú: 17,5-29,1% Cấp cứu: 3,3%

COPD là yếu tố gây tăng nguy cơ tử vong do huyết khối. Trong nghiên cứu PIOPED (n= 1487), Carson và CS ghi nhận nguy cơ tử vong tại thời

điểm 1 năm ở bệnh nhân COPD có TĐMP là 1,94 so với 1,1 ở nhóm bệnh nhân TĐMP đơn thuần. Tương tự, tử vong tại thời điểm 1 năm ở nhóm COPD có TĐMP là 53,3% so với 15% ở nhóm TĐMP đơn thuần [17].

Nghiên cứu 8.646 bệnh nhân COPD, thời gian theo dõi 6,2 năm, có 215 trường hợp xuất hiện các biến cố TTHKTM. Nhóm COPD giai đoạn III/IV có nguy cơ TTHKTM cao gấp 2 lần so với nhóm có kết quả chức năng hô hấp bình thường (HR 2,05, 95% CI 1,02-4,10). Nhóm COPD giai đoạn III/IV có TTHKTM có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm COPD không có TTHKTM (50,2% và 5,6%/năm). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nhóm COPD nặng có thể làm tăng nguy cơ TTHKTM thứ phát, và bệnh nhân COPD kèm TTHKTM có tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân COPD không TTHKTM [61].

Một nghiên cứu hồi cứu 58.392.000 bệnh nhân nhập viện vì COPD giai đoạn 1979-2003 tại Hoa Kỳ cho thấy, ở những bệnh nhân COPD, HKTMS gặp 632.000 trường hợp, chiếm 1,08% và tắc động mạch phổi gặp 381.000 trường hợp chiếm 0,65% [201]. Nghiên cứu của Borvik và CS, bệnh nhân COPD (bất kỳ giai đoạn) có tỷ lệ mới mắc TTHKTM cao hơn quần thể dân số chung (5/1000 người-năm, 78 biến cố/15.446 người-năm) so với nhóm không COPD (3.3/1000 người-năm, 137 biến cố/41.744 người-năm) [61].

Một nghiên cứu 35.772 bệnh nhân COPD tại Anh ghi nhận nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu (OR 1,35, 95% CI 0,97-1,89) và tắc động mạch phổi (OR 2,51, 95% CI 1,62-3,87). Tương tự, một nghiên cứu thuần tập hồi cứu 11.493 bệnh nhân được chẩn đoán COPD giai đoạn 1997-2000 tại Canada ghi nhận COPD làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch, trong đó nguy cơ tắc mạch phổi với OR 5,46 (95% CI 4,25-7,02) so với nhóm chứng [202].

Một nghiên cứu thuần tập khác tại Đài Loan cho thấy tỷ lệ mới mắc tắc động mạch phổi ở 355.878 bệnh nhân COPD cao hơn gần bốn lần (1,23/1.000 người-năm) so với 355.878 nhóm không COPD (0,32 /1000 người-năm; HR 3,79, 95% CI: 3,44-4,18) [15]. Nghiên cứu của Borvik và CS cho thấy tỷ lệ

mới mắc TĐMP cao hơn ở bệnh nhân COPD (2,7/1000 người-năm, 41 biến cố/15. 446 người-năm) so với nhóm không COPD (1,6/1.000 người-năm, 68 biến cố/41.744 người-năm) [61].

Tỷ lệ TĐMP (17,6%) trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự tỷ lệ TĐMP (16%) trong phân tích gộp của Aleva FE và CS (2017) [18], và tỷ lệ TĐMP (18,5%) trong nghiên cứu của Shapira-Rootman và CS (2015) [31]. Tuy nhiên cao hơn kết quả của Rutschmann và CS (2007) (3,3%), sự khác nhau là do trong nghiên cứu của Rutschmann và CS chỉ thu thập những bệnh nhân tại khoa cấp cứu, tác giả đã loại ra khỏi nghiên cứu những trường hợp có viêm phổi, phù phổi, tràn khí màng phổi, những trường hợp suy hô hấp cần đặt ống nội khí quản hoặc cần thông khí không xâm nhập, những trường hợp này được ghi nhận là yếu tố nguy cơ cao của TĐMP [79]. Tỷ lệ TĐMP trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn của Tillie-Leblond và CS (2006) (25%) [71], sự khác nhau là do Tillie-Leblond và CS chỉ xác định tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD không rõ nguyên nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm trùng (45,9%) trong nhóm TĐMP (+) và 97,7% trong nhóm TĐMP (-), bảng 3.18). Như vậy, TĐMP trong đợt cấp COPD không phải hiếm gặp và bệnh nhân COPD Việt Nam cũng không có nhiều sự khác biệt so với các nước trên thế giới. Việc xác định các đặc điểm lâm sàng, các yếu tố nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD góp phần tăng khả năng chẩn đoán sớm TĐMP, nâng cao hiệu quả điều trị và tiên lượng ở bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện.

4.2.2. Các yếu tố nguy cơ độc lập gây TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD

TTHKTM (bao gồm TĐMP và HKTMS) có thể xảy ra khi có yếu tố khởi phát (chấn thương, phẫu thuật, thay khớp, chấn thương tủy sống, bất động, có thai, liệu pháp hormon thay thế) hoặc không có yếu tố khởi phát. Ngoài ra, nhiễm trùng, truyền máu, sử dụng thuốc kích thích tạo hồng cầu, một số các bệnh tim mạch chuyển hóa liên quan đến thuốc lá như béo phì,

tăng cholesterol máu, đái tháo đường, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim được xác định là các yếu tố tăng nguy cơ TTHKTM. Nhiều nghiên cứu ghi nhận COPD là yếu tố nguy cơ trung bình gây các biến cố TTHKTM [61], [203].

Đợt cấp COPD tăng nguy cơ gây TĐMP vì nhiều nguyên nhân, chẳng hạn tuổi cao, nằm bất động tại giường, viêm toàn thân, đa hồng cầu, tình trạng tăng đông và tổn thương nội mạc mạch máu phổi. Như vậy đợt cấp COPD có đủ các yếu tố gây TTHKTM như tam chứng được Virchow R mô tả năm 1855 [95]. Nhiều nghiên cứu cho thấy COPD là yếu tố nguy cơ độc lập đối với TĐMP [13], [62]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được chỉ ra ở bảng 3.33 và 3.34. Chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đơn biến, xác định được 15 yếu tố nguy cơ TĐMP (bảng 3.33). Tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến 15 yếu tố nguy cơ đã xác định được ở bảng 3.33, đưa biến theo phương pháp Backward Stepwise, chúng tôi xác định được 7 yếu tố nguy cơ TĐMP (bảng 3.34) như sau: (1) tiền sử HKTMS chỉ dưới OR: 17,8 (95% CI: 1 – 322), $p = 0,005$; (2) chẩn đoán COPD > 5 năm: OR: 41,6 (95% CI: 3,3 – 515,6), $p = 0,004$; (3) tổn thương dạng viêm phổi: OR: 29,2 (95% CI: 4,5 – 189,3), $p < 0,001$; (4) giãn phế nang: OR: 17 (95% CI: 2 – 139,3), $p = 0,008$; (5) tắc nghẽn mức độ nặng: OR: 6,4 (95% CI: 1,3 – 32,4), $p = 0,024$; (6) đợt cấp COPD do nhiễm trùng: OR: 0,001 (95% CI: 0 – 0,002); (7) tăng huyết áp: OR: 32,6 (3,9 – 269,9), $p = 0,001$.

Một số nghiên cứu đã tiến hành khảo sát các yếu tố nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD, tùy từng thiết kế nghiên cứu, các yếu tố nguy cơ khác nhau đã được xác định. Tillie-Leblond I và CS nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD (25% có TĐMP) ghi nhận một số yếu tố nguy cơ liên quan đến TĐMP bao gồm tiền sử huyết khối (RR: 2,43; 95% CI: 1,49 – 3,94), bệnh lý ác tính (RR: 1,82; 95% CI: 1,13 – 2,92), giảm $\text{PaCO}_2 > 5\text{mm Hg}$ (RR: 2,1; 95% CI: 1,2 – 3,6) [71].

Kim V và CS (2014) nghiên cứu 3.690 bệnh nhân đợt cấp COPD (210 bệnh nhân có các biến cố TTHKTM) sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận một số yếu tố nguy cơ gây TTHKTM như sau: BMI (OR: 1,03; 95% CI: 1,006 – 1,068), khoảng cách đi bộ 6 phút (OR: 1,036; 95% CI: 1,009 – 1,064), tràn khí màng phổi (OR: 2,98; 95% CI: 1,47 – 6,029), nhồi máu cơ tim (OR: 1,721; 95% CI: 0,973 – 3,045), trào ngược dạ dày – thực quản (OR: 1,468; 95% CI: 0,96 – 2,24), bệnh mạch ngoại vi (OR: 4,28; 95% CI: 2,17 – 8,442), suy tim sung huyết (OR: 2,048; 95% CI: 1,052 – 3,984) [52].

Bertoletti L và CS (2012) so sánh một số đặc điểm lâm sàng 2.984 bệnh nhân COPD và 25.936 bệnh nhân không COPD về nguy cơ xuất hiện các biến cố TTHKTM, xác định: nam giới (OR: 2,72; 95% CI: 2,46 – 3,01), BMI ≥ 30 (OR: 1,31; 95% CI: 1,18 – 1,45), tuổi ≥ 75 (OR: 2,08; 95% CI: 1,89 – 2,29) là các yếu tố nguy cơ liên quan đến TTHKTM [19].

Li YX at al (2016) Nghiên cứu trên 522 bệnh nhân đợt cấp COPD tại Trung Quốc (tỷ lệ TĐMP: 10,3%) ghi nhận: bất động ≥ 3 ngày (OR 25,4, 95%CI: 7,42- 86,7, $p < 0,001$), phù chi dưới (OR 7,34, 95% CI: 3,4 – 15,7, $p < 0,001$), nồng độ D-dimmer $\geq 2\ 000\mu\text{g/L}$ (OR 10,1, 95% CI: 2,3 – 45,4, $p = 0,003$) là các yếu tố nguy cơ TĐMP [81].

Từ kết quả nghiên cứu ở bảng 3.34, chúng tôi cho rằng nên tầm soát TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện trong các trường hợp: đợt cấp không do nguyên nhân nhiễm trùng, tiền sử HKTMS, thời gian mắc bệnh kéo dài, tắc nghẽn mức độ nặng. Theo Sin DD và CS (2006), tỷ lệ mắc và tử vong ở bệnh nhân COPD có TĐMP tương tự với COPD có suy tim sung huyết hoặc COPD có kèm theo nhồi máu cơ tim [25].

4.2.3. Kết quả thang điểm Padua trong đánh giá nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.

Thang điểm Padua được sử dụng để dự báo nguy cơ xuất hiện các biến cố TTHKTM và từ đó chỉ định các biện pháp dự phòng nếu điểm Padua ≥ 4 . Barbar

S và CS (2010), nghiên cứu 1.180 bệnh nhân nhập viện, xây dựng và đánh giá hiệu quả thang điểm Padua ở 2 mức nguy cơ trong dự phòng TTHKTM (nguy cơ thấp: Padua < 4, nguy cơ cao: Padua $\geq$ 4). Trong thời gian 2 năm theo dõi, 469 (39,7%) xuất hiện các biến cố TTHKTM. Tỷ lệ TTHKTM là 2,2% ở nhóm được dự phòng và 11% ở nhóm không được dự phòng (HR: 0,13; 95% CI: 0,04-0,4). Mặt khác, chỉ có 0,3% các biến cố TTHKTM gặp ở nhóm nguy cơ thấp, khả năng xuất hiện TTHKTM ở nhóm nguy cơ cao không được dự phòng với HR: 32 (95% CI: 4,1-251) [153].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm trung bình của thang điểm Padua trong đánh giá nguy cơ TĐMP ($X \pm SD$) là: $3,7 \pm 1,9$ (1-9). Phân tích đường cong ROC, xác định được AUC của thang điểm Padua: 0,61 (95% CI: 0,5-0,72), $p = 0,03$ (hình 3.1). Với kết AUC quả này, chúng tôi nhận thấy thang điểm Padua không có khả năng phân biệt có hay không TĐMP.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.35 cho thấy: trong nhóm Padua ≥ 4 , số trường hợp TĐMP (+) cao hơn TĐMP (-), OR: 3 (95% CI: 1,4 – 6,5), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. Giá trị của thang điểm Padua trong dự báo nguy cơ TĐMP như sau: Se 70,3%, PPV 25,5%, Sp 56,1%, NPV 89,8%, tỷ số khả dĩ (+): 1,6, tỷ số khả dĩ (-): 0,53. Chúng tôi nhận thấy Padua ≥ 4 có hiệu quả tốt trong dự báo nguy cơ TĐMP. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận vai trò qua trọng của thang điểm Padua trong dự báo nguy TTHKTM.

Nendaz M và CS (2014) tiến hành nghiên cứu ESTIMATE tại Thụy Sĩ, trên 1.478 bệnh nhân nhập viện, 637 (43%) bệnh nhân không nhận liệu pháp dự phòng huyết khối. So sánh vai trò của thang điểm Geneva cải tiến và thang điểm Padua trong dự báo xuất hiện các biến cố huyết khối và tử vong liên quan đến huyết khối tại thời điểm 90 ngày. Các tác giả nhận thấy đối với thang điểm Geneva, tỷ suất tích lũy là 3,2% (95% CI: 2,2 – 4,6%) ở 962 bệnh nhân nguy cơ cao và 0,6% (95% CI 0,2 – 1,9%) ở 516 bệnh nhân nguy cơ thấp ($p = 0,002$). Ở những bệnh nhân không dự phòng, tỷ lệ này là 3,5% và 0,8% ($p=0,029$) theo thứ

tự. Đối với thang điểm Padua, tỷ suất tích lũy 3,5% (95% CI 2,3 - 5,3%) ở 714 bệnh nhân nguy cơ cao và 1,1% (95% CI 0,6 – 2,3%) ở 764 bệnh nhân nguy cơ thấp ($p = 0,002$). Trong số bệnh nhân không được dự phòng, tỷ lệ này lần lượt là 3,2% vs 1,5% ($p=0,13$). Các tác giả kết luận thang điểm Geneva dự báo xuất hiện các biến cố TTHKTM và tử vong liên quan đến TTHKTM tốt hơn thang điểm Padua, đặc biệt độ chính xác cao hơn trong xác định nhóm nguy cơ thấp không cần các biện pháp dự phòng huyết khối [204].

Stuck AK và CS (2017) tiến hành một tổng quan hệ thống ghi nhận, các bảng điểm Kucher, Padua, Geneva được kiểm chứng từ nhiều nghiên cứu và có hiệu quả tốt trong dự báo nguy cơ xuất hiện các biến cố TTHKTM [205]. Chính vì vậy, ACCP 2012 (American College of Chest Physicians) khuyến cáo sử dụng thang điểm Padua để dự báo nguy cơ xuất hiện các biến cố huyết khối ở bệnh nhân nội khoa nhập viện, chỉ định sử dụng các biện pháp dự phòng huyết khối khi thang điểm Padua ≥ 4 [206].

4.3. Giá trị của xét nghiệm D-dimer và các thang điểm Wells, Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.

4.3.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer

4.3.1.1. Nồng độ D-dimer

Theo hướng dẫn của ESC 2014, lựa chọn giá trị điểm cắt của nồng độ D-dimer là 0,5mg/l FEU và hiệu chỉnh theo tuổi, nồng độ D-dimer (+) khi $\geq 0,5\text{mg/l FEU}$ đối với những bệnh nhân ≤ 50 tuổi và $> (\text{tuổi} \times 10)$ đối với những bệnh nhân > 50 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân đợt cấp COPD có nồng độ D-dimer $\geq 1\text{mg/l FEU}$ sau đó tiến hành chụp CT-PA để sàng lọc TĐMP. Lý do của sự lựa chọn này là: (1) nồng độ D-dimer tăng theo tuổi và đa số bệnh nhân COPD thường cao tuổi, (2) Nồng độ D-dimer có thể tăng trong một số trường hợp không do nguyên nhân huyết khối như hút thuốc lá, nhiễm trùng, suy hô hấp, suy tim, (3) dựa theo kết quả nghiên cứu của Akpınar EE và CS (2014) cho thấy giá trị điểm cắt của nồng

độ D-dimer trong chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân COPD là 0,95mg/l FEU [117], (4), chúng tôi tiến hành nghiên cứu thử 30 bệnh nhân có nồng độ D-dimer < 1mg/l FEU, kết quả chụp CT-PA không có bệnh nhân nào có TĐMP, (5) nhằm hạn chế chỉ định chụp CT-PA không cần thiết và giảm các nguy cơ cho bệnh nhân (suy hô hấp do vận chuyển bệnh nhân đi chụp, phản vệ do thuốc cản quang, phơi nhiễm tia x, suy thận do thuốc cản quang) và giảm chi phí (vì nếu chụp CT-PA hàng loạt sẽ có kết quả âm tính cao).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ D-dimer (mg/l FEU) trong nhóm nghiên cứu ($n = 210$): $3,29 \pm 3,44$ (1,01-21,89). Nồng độ D-dimer nhóm TĐMP (+): $5,17 \pm 3,93$ cao hơn nhóm TĐMP (-): $2,89 \pm 3,19$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Gunen H và CS với nồng độ D-dimer nhóm TĐMP (+): $5,2 \pm 4,5$ cao hơn nhóm TĐMP (-): $1,2 \pm 1,8$, $p = 0,001$ [80]. Nhiều nghiên cứu khác cũng ghi nhận kết quả tương tự. Akpinar EE và CS (2013) cho thấy nồng độ D-dimer trung bình trong nhóm TĐMP (+): $2,38 \pm 2,8$ cao hơn nhóm TĐMP (-): $1,06 \pm 1,51$, $p < 0,001$ [117]. Puolet C và CS cũng cho thấy nồng độ D-dimer trung bình trong nhóm TĐMP (+): $2,24 \pm 1,16$ cao hơn nhóm TĐMP (-): $1,5 \pm 0,98$, $p = 0,02$ [28]. Akgun M và CS ghi nhận nồng độ D-dimer trung bình trong nhóm TĐMP (+): $1,157 \pm 1,474$ cao hơn nhóm TĐMP (-): $0,536 \pm 0,89$, $p < 0,05$ [165].

4.3.1.2. Giá trị của xét nghiệm D-dimer trong chẩn đoán TĐMP

Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của nồng độ D-dimer.

Chúng tôi tiến hành phân tích đường cong ROC, xác định được diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của nồng độ D-dimer: 0,744 (95% CI: 0,66-0,83), $p < 0,001$ (hình 3.2). Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Akpinar EE và CS với AUC 0,752 (95% CI: 0,672- 0,831), $p < 0,001$.

Nghiên cứu của AbdelHalim HA và AboElNagab HH (2018) so sánh 83 bệnh nhân đợt cấp COPD (11 bệnh nhân có TĐMP) với 30 người khỏe mạnh

cho thấy AUC của D-dimer dưới đường cong ROC là 0,836, kết quả này cao hơn của chúng tôi là do tác giả so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh [207]. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn của Kampolis CF và CS (2015), nghiên cứu 50 bệnh nhân đợt cấp COPD (20% có TĐMP) ghi nhận diện tích dưới đường cong (AUC) ROC là 0,89, $p < 0,0001$, sự khác nhau là do nghiên cứu của chúng tôi đã loại ra những trường hợp có bệnh lý ác tính, phẫu thuật, chấn thương [208].

Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm D-dimer

Từ kết quả phân tích đường cong ROC, chúng tôi chọn giá trị điểm cắt nồng độ D-dimer là 2,1mg/l FEU. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.36 cho thấy số trường hợp có nồng độ D-dimer $> 2,1\text{mg/l FEU}$ trong nhóm TĐMP (+) (73%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (38,2%), OR 4,37 (95% CI: 1,99 – 9,62), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Giá trị của xét nghiệm D-dimer trong chẩn đoán TĐMP: Se 73%, Sp 61,8%, PPV: 29%, NPV: 91,5%, tỷ số khả dĩ (+): 1,91, tỷ số khả dĩ (-): 0,43. Như vậy, với điểm cắt 2,1mg/l FEU, chúng tôi thấy xét nghiệm D-dimer có khả năng loại trừ TĐMP khá tốt (NPV: 91,5%). Tuy nhiên xét nghiệm có Se 73% và PPV 29%, do vậy khi kết quả xét nghiệm (+), nên phối hợp với các thăm dò khác để chẩn đoán xác định TĐMP.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Kampolis CF và CS (2015) và AbdelHalim HA và AboElNagab HH (2018). Kampolis CF và CS ghi nhận với ngưỡng giá trị điểm cắt 2,19mg/l FEU, xét nghiệm D-dimer có Se 90%, Sp 78% trong chẩn đoán TĐMP [208]. AbdelHalim HA và AboElNagab HH ghi nhận giá trị của D-dimer trong chẩn đoán TĐMP có Se 90,9% và Sp 77,8% [207]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Akpinar EE và CS, giá trị của D-dimer trong chẩn đoán TĐMP có Se 70% và Sp 71%, sự phù hợp về kết quả có lẽ do thiết kế nghiên cứu tương tự nhau [117].

Ở những trường hợp không có COPD, giá trị của xét nghiệm D-dimer cũng có sự thay đổi tùy thuộc vào phương pháp xét nghiệm, bệnh nhân nội trú hay ngoại trú. Theo Bate SM (2012), độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm D-dimer theo các phương pháp xét nghiệm khác nhau như sau [209]: ELISA (Se 95%, Sp 50%), ELFA (Se 97%, Sp 43%), đo độ đục miễn dịch bằng ngưng kết latex (Se 95%, Sp 50%), ngưng kết latex bán định lượng (Se 88%, Sp 66%), ngưng kết latex định lượng (Se 75%, Sp 99%).

TĐMP có ảnh hưởng quan trọng đến kết quả điều trị và tiên lượng ở bệnh nhân đợt cấp COPD, tuy nhiên các triệu chứng của đợt cấp COPD và TĐMP rất khó phân biệt. Do đó phối hợp xét nghiệm D-dimer với các quy tắc dự báo lâm sàng đóng vai trò hết sức quan trọng. Sohne và CS cho rằng, phối hợp kết quả D-dimer bình thường (dưới giá trị điểm cắt) với khả năng lâm sàng thấp hoặc trung bình là an toàn để loại trừ TĐMP và không cần làm thêm bất kỳ các thăm dò chẩn đoán nào khác [210].

Giá trị loại trừ TĐMP khi phối hợp nồng độ D-dimer (-) ($< 2,1$ mg/l FEU) với thang điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng (Wells và Geneva cải tiến)

❖ ***Phối hợp với thang điểm Wells < 5***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.41 cho thấy trong nhóm D-dimer $\leq 2,1$ mg/l FEU kết hợp với thang điểm Wells < 5 , số trường hợp TĐMP (+) (56,8%) thấp hơn số trường hợp TĐMP (-) (87,9%), OR: 0,18 (0,08 – 0,4), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị trong loại trừ TĐMP như sau: Se 87,9%, Sp 43,2%, PPV 87,9%, NPV 43,2%. Tỷ số khả dĩ (+): 1,55; tỷ số khả dĩ (-): 0,28. Trong nhóm D-dimer $\leq 2,1$ mg/l FEU kết hợp với thang điểm Wells < 5 có 173 bệnh nhân, trong đó có 21 bệnh nhân TĐMP (+), chiếm tỷ lệ 12,1%, 152/173 bệnh nhân không có TĐMP (87,9%).

❖ ***Phối hợp với thang điểm Geneva cải tiến ≤ 6***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.46 cho thấy trong nhóm kết hợp nồng độ D-dimer $\leq 2,1\text{mg/l FEU}$ và Geneva ≤ 6 , số trường hợp TĐMP (-) (98,3%) cao hơn số trường hợp TĐMP (+) (59,5%); OR 0,026 (0,007 – 0,097), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị của việc phối hợp trong loại trừ TĐMP: Se 98,3%, Sp 40,5%, PPV 88,5%, NPV 83,3%. Tỷ số khả dĩ (+): 2,43; tỷ số khả dĩ (-): 0,042. Trong nhóm kết hợp D-dimer $\leq 2,1\text{mg/l FEU}$ và Geneva ≤ 6 có 22/192 bệnh nhân TĐMP (11,4%), 170/192 bệnh nhân không có TĐMP (88,6%).

Như vậy, từ kết quả bảng 3.41 và bảng 3.46 cho thấy tỷ lệ TĐMP trong nhóm phối hợp kết quả D-dimer (-) với Wells < 5 và Geneva ≤ 6 gần tương đương nhau (12,1% và 11,4%). Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy khi phối hợp D-dimer $\leq 2,1\text{mg/l FEU}$ và Geneva ≤ 6 cho độ nhạy và trị số dự báo âm (Se 98,3%, Sp 83,3%) cao hơn so với phối hợp D-dimer $\leq 2,1\text{mg/l FEU}$ và Wells < 5 (Se 87,9%, Sp 43,2%). Theo Righini M và CS (2014), trong số 673 bệnh nhân có khả năng lâm sàng thấp hoặc trung bình, nếu phối hợp với giá trị D-dimer (-) (giá trị điểm cắt $0,5\text{mg/l FEU}$ và hiệu chỉnh theo tuổi) sẽ giúp loại trừ TĐMP từ 6,4% (nếu chỉ sử dụng D-dimer (-)) tăng lên 29,7% mà không có trường hợp nào âm tính giả [100].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.36 cho thấy trong trường hợp nồng độ D-dimer $\leq 2,1\text{ mg/l FEU}$, có 107/210 bệnh nhân không có TĐMP, chiếm tỷ lệ 50,9%. Nếu phối hợp D-dimer $\leq 2,1\text{ mg/l FEU}$ với Wells < 5 (bảng 3.41), chúng tôi nhận thấy có 152/210 bệnh nhân không có TĐMP, chiếm tỷ lệ 72,4%. Nếu phối hợp D-dimer $\leq 2,1\text{ mg/l FEU}$ với Geneva ≤ 6 (bảng 3.46), chúng tôi nhận thấy có 170/210 bệnh nhân không có TĐMP, chiếm tỷ lệ 80,9%. Kết quả này một lần nữa cho thấy, phối hợp kết quả D-dimer (-) với nguy cơ lâm sàng không cao (Wells < 5 và Geneva ≤ 6) có hiệu quả tốt trong loại trừ TĐMP.

Nhiều nghiên cứu khác ghi nhận, đối với các trường hợp có khả năng lâm sàng thấp kết hợp với kết quả xét nghiệm D-dimer âm tính có thể loại trừ TĐMP hoặc HKTMS mà không cần chỉ định thêm các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh [211]. Tuy nhiên, xét nghiệm D-dimer không được chỉ định cho mục đích loại trừ TTHKTM ở những bệnh nhân có khả năng lâm sàng cao [212]. Tất cả bệnh nhân có khả năng lâm sàng cao cần phải chỉ định thêm các thăm dò chẩn đoán hình ảnh để khẳng định hoặc loại trừ chẩn đoán [119]. Có hai lý do chính để tránh làm xét nghiệm D-dimer trong loại trừ TTHKTM ở những bệnh nhân có khả năng lâm sàng cao: (1) xác suất cao xuất hiện huyết khối dựa trên kết quả thăm dò hình ảnh ở bất cứ nồng độ D-dimer nào. (2) kết quả xét nghiệm âm tính có tỷ lệ âm tính giả cao dẫn đến bỏ sót chẩn đoán [213].

Bởi vì dựa trên kết quả đánh giá khả năng lâm sàng sẽ quyết định việc có chỉ định xét nghiệm D-dimer hay là không. Nhiều tác giả chỉ sử dụng đánh giá khả năng lâm sàng bằng thang điểm hai mức [214]. Giá trị cao nhất của xét nghiệm D-dimer được ghi nhận trong các trường hợp tách động mạch chủ và TĐMP cấp [211]. Một giá trị D-dimer tăng cao $> 2\text{mg/l FEU}$ sẽ hữu ích trong chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân đau ngực [211].

4.3.2. Giá trị của thang điểm Wells

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.37 cho thấy tỷ lệ TĐMP trong nhóm nguy cơ thấp (**11,7%**), nguy cơ trung bình (**18,5%**), nguy cơ cao (**100%**). Chúng tôi thấy rằng tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ từ thấp đến cao. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Tillie-Leblond I và CS (2006) [71], Gunen H và CS (2010) [80]. Kết quả ở bảng 3.38 cho thấy trong nhóm TĐMP (-), số trường hợp có nguy cơ lâm sàng thấp (56,6%) cao hơn nhóm TĐMP (+) (35,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$. 100% các trường hợp TĐMP (+) thuộc nhóm nguy cơ lâm sàng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Một số nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự.

Ceriani E và CS (2010): tổng hợp 31.215 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP từ 29 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ TĐMP đối với thang điểm Wells 3 mức (thấp, trung bình, cao) theo thứ tự **6%** (1,3 - 27,9%) (95% CI: 4-8), **23%** (8,6 - 54,2%) (95% CI: 18-28), **49%** (33,3 - 100%) (95% CI: 43-56), tỷ lệ TĐMP cũng tăng dần theo các mức lâm sàng. Đối với thang điểm Wells 2 mức (không phù hợp và phù hợp TĐMP), tỷ lệ TĐMP theo thứ tự: 8% (3,4 - 12,1%) (95% CI: 6-11) và 34,4% (22,8 – 48,8%) (95% CI: 29-40) [106].

Chúng tôi tiến hành phân tích đường cong ROC, xác định được AUC của thang điểm Wells: 0,703 (95% CI: 0,59 – 0,82), $p < 0,001$ (Hình 3.3). Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.40 cho thấy, trong nhóm nguy cơ cao (Wells ≥ 5) tỷ lệ TĐMP (+) (29,7%) cao hơn tỷ lệ TĐMP (-) (0,6%), OR: 72,7 (95% CI: 9 – 587), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị của thang điểm Wells trong chẩn đoán TĐMP như sau: Se 29,7%, Sp 99,4%, PPV 91,7 %, NPV 86,9%. Tỷ số khả dĩ (+): 49,5; Tỷ số khả dĩ (-): 0,71. Chúng tôi nhận thấy thang điểm Wells có độ nhạy thấp nhưng có độ đặc hiệu cao (99,4%) và trị số dự báo âm cao (86,9%), chính vì vậy thang điểm này có giá trị cao trong loại trừ TĐMP. Tùy theo thiết kế và tiêu chuẩn lựa chọn quần thể nghiên cứu, các tác giả công bố các kết quả rất khác nhau:

Wong DD, Ramaseshan G, Mendelson RM (2011): nghiên cứu 98 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận AUC của Wells: 0,62 (95% CI: 0,52–0,72), $p < 0,05$. Calisir C và CS (2009): nghiên cứu 197 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận AUC của Wells là 0,823 [105]. Penaloza A và CS (2011): nghiên cứu 339 bệnh nhân cho thấy AUC đối với thang điểm Wells 0,85 (95% CI: 0,81-0,89) [215]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này không đánh giá Se, Sp, PPV, NPV của thang điểm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với Hoàng Bùi Hải và cộng sự (2013), ghi nhận giá trị của thang điểm Wells trong chẩn đoán TĐMP: Se: 64,9% (95% CI: 51,9-76); Sp: 67,9% (95% CI: 57,3-76,9); PPV (+): 57,8%

(95% CI: 45,6-69,1); NPV (-): 74% (95% CI: 63,3-82,5); OR: 3,9 (CI 95%: 1,9-7,9), AUC: 0,71, $p < 0,0001$ [216]. Sự khác nhau là do: (1) đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tập chung trong nhóm đợt cấp COPD, (2) thiết kế nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu sàng lọc, không đánh giá nguy cơ lâm sàng trước khi chọn đối tượng nghiên cứu. So sánh với nghiên cứu của Lê Thượng Vũ (2012): Wells : Se (51,5%), Sp (89,9%), tỷ số khả dĩ (+): 5,2, tỷ số khả dĩ (-): 0,54. AUC: $0,707 \pm 0,042$ (95% CI: 0,625 – 0,789), $p < 0,001$ [217]. Chúng tôi nhận thấy độ nhạy của chúng tôi thấp hơn nhưng giá trị AUC tương tự. Một số tác giả khác cũng ghi nhận kết quả tương tự.

Shen JH và CS (2015), phân tích gộp 12 nghiên cứu tiền cứu ghi nhận giá trị của thang điểm Wells như sau: AUC 0,778 (95 % CI: 0,74–0,818), Se: 63,8 – 79,3%, Sp: 48,8 – 90% [107].

Guo DJ và CS (2015) nghiên cứu 336 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP nhận thấy tỷ lệ TĐMP theo các mức nguy cơ và giá trị chẩn đoán của thang điểm Wells như sau: nguy cơ thấp (20,6 %), nguy cơ trung bình (42,4 %), nguy cơ cao (88,9 %). AUC 0,682 (0,612–0,746) [218].

Luo Q và CS (2014), nghiên cứu chẩn đoán TĐMP ở 57 bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ ghi nhận tỷ lệ TĐMP theo các mức nguy cơ và giá trị chẩn đoán của thang điểm Wells như sau: nguy cơ thấp (9,3%), nguy cơ trung bình (54,5 %), nguy cơ cao (66,7 %). AUC 0,72 (0,586-0,831) [219].

Penaloza A và CS (2013), nghiên cứu 1.038 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận tỷ lệ TĐMP theo các mức nguy cơ và giá trị chẩn đoán của thang điểm Wells như sau: nguy cơ thấp (12,6 %), nguy cơ thấp trung bình (42,6 %), nguy cơ thấp cao (58,1 %). AUC 0,71 (0,68–0,75) [220].

Chagnon I và CS (2002), nghiên cứu 277 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP nhập viện vào khoa cấp cứu tại 3 bệnh viện ghi nhận tỷ lệ TĐMP theo các mức nguy cơ và giá trị chẩn đoán của thang điểm Wells như sau: nguy cơ thấp (13 %), nguy cơ trung bình (38 %), nguy cơ cao (67 %). AUC 0,78 (0,72–0,84) [221].

4.3.3. *Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.42 cho thấy tỷ lệ TĐMP theo các nhóm: nguy cơ thấp (**6,9%**), nguy cơ trung bình (**17%**), nguy cơ cao (**100%**). Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ từ thấp đến cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Gunen H và CS (2010), tỷ lệ TĐMP theo các mức nguy cơ thấp (0%), nguy cơ trung bình (11,7%), nguy cơ cao (83,3%) [80]. Một số tác giả cũng ghi nhận kết quả tương tự.

Ceriani E và CS (2010): tổng hợp 31.215 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP từ 29 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ TĐMP đối với thang điểm Geneva cải tiến 3 mức (thấp, trung bình, cao) theo thứ tự: 9% (95% CI: 8-11), 26% (95% CI: 24-28), 76% (95% CI: 69-82), tỷ lệ TĐMP cũng tăng dần theo các mức lâm sàng [106]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.43 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ TĐMP (+) và TĐMP (-) ở các mức nguy cơ lâm sàng thấp và trung bình. Tuy nhiên, trong nhóm nguy cơ lâm sàng cao, tỷ lệ TĐMP 100%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Chúng tôi tiến hành phân tích đường cong ROC (Hình 3.4), xác định được AUC của thang điểm Geneva cải tiến: 0,719 (95% CI : 61,8 – 82,1), $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.45 cho thấy trong nhóm nguy cơ cao, tỷ lệ TĐMP (+) (40,5%) cao hơn TĐMP (-) (1,7%), OR 38,6 (95% CI: 10,3 - 144), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP: Se 40,5%, Sp 98,3%, PPV 83,3%, NPV 88,5%. Tỷ số khả dĩ (+): 23,82, tỷ số khả dĩ (-): 0,61. Chúng tôi nhận thấy thang điểm Geneva cải tiến có độ nhạy thấp nhưng độ đặc hiệu, trị số dự báo dương, trị số dự báo âm đều cao. Chúng tôi cho rằng thang điểm Geneva cải tiến có giá trị tốt trong loại trừ TĐMP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Calisir C và CS (2009) [104], Penaloza A và CS (2011) [215], tuy nhiên cả hai nghiên cứu này không tính các giá trị Se, Sp, PPV, NPV của thang điểm. Do khác nhau về thiết kế và cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu,

kết quả của chúng tôi khác với kết quả của Hoàng Bùi Hải và cộng sự (2013): giá trị của thang điểm Geneva: Se: 75,4% (95% CI: 62,9-84,8); Sp: 59,5% (95% CI: 48,8 - 69,4); PPV (+): 55,8% (95% CI: 44,7 - 66,4); NPV (-): 78,1% (95% CI: 66,6 – 86,5); OR: 4,5 (95% CI: 2,1 – 9,5); AUC: 0,69, $p < 0,0001$ [216].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu. Theo Calisir C và CS (2009): nghiên cứu 197 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, 148 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ TĐMP theo nguy cơ lâm sàng cao, trung bình, thấp của thang điểm Geneva cải tiến theo thứ tự: 83,3%, 25,6%, 0%. AUC của thang điểm Geneva cải tiến là 0,732 [104]. Penaloza A và CS (2011): nghiên cứu 339 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ TĐMP đối với khả năng lâm sàng thấp, trung bình, cao theo thang điểm Geneva cải tiến: 25% (95% CI: 20-32), 93% (95% CI: 70-99), 56% (95% CI: 27-81). AUC của thang điểm Geneva cải tiến: 0,76 (95% CI: 0,71-0,8) [215].

Shen JH và CS (2015), phân tích gộp 12 nghiên cứu tiến cứu ghi nhận giá trị của thang điểm Geneva cải tiến như sau: AUC 0,693 (95 % CI 0,653–0,736), Se: 55,3 – 73,6 %, Sp: 51,2 - 89 % [107]. Guo DJ và CS (2015) nghiên cứu 336 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP nhận thấy tỷ lệ TĐMP theo các mức nguy cơ và giá trị chẩn đoán của thang điểm Geneva cải tiến như sau: thấp (18,5 %), trung bình (31,2 %), cao (75 %). AUC 0,655 (0,584–0,772) [218]. Kết quả nghiên cứu của các tác giả Luo Q và CS (2014) [219], Penaloza A và CS (2013) [220], Chagnon I và CS (2002) [221] cũng cho kết quả tương tự (tỷ lệ TĐMP theo các nhóm nguy cơ: thấp: 8-13%, trung bình: 28 -40%, cao: 50-91%, AUC: 0,66 - 0,74).

4.3.4. So sánh mức độ phù hợp giữa thang điểm Wells và Geneva cải tiến trong đánh giá nguy cơ lâm sàng TĐMP

4.3.4.1. Trong quần thể nghiên cứu chung (n = 210)

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.47 cho thấy: trong nhóm nguy cơ thấp và cao, số trường hợp ở thang điểm Wells cao hơn thang điểm Geneva cải tiến,

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong nhóm nguy cơ trung bình, số trường hợp ở thang điểm Geneva cao hơn thang điểm Wells, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.48 cho thấy: ở mức nhiều khả năng TĐMP, số trường hợp ở thang điểm Wells chiếm tỷ lệ thấp hơn thang điểm Geneva cải tiến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Chúng tôi tiến hành đánh giá sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở 3 mức nguy cơ thông qua hệ số kappa, kết quả được chỉ ra ở bảng 3.49. Ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức trung bình ($k = 0,23$), $p < 0,001$. Tuy nhiên, ở mức nguy cơ cao, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức tốt ($k = 0,66$), $p < 0,001$. Tính chung cho cả 3 mức, sự phù hợp đạt mức trung bình ($k = 0,25$, $p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Penaloza A và CS (2013), nghiên cứu 1.033 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP (tỷ lệ TĐMP 31,3%) ghi nhận mức độ đồng thuận giữa 2 thang điểm Wells và thang điểm Geneva cải tiến ở 3 mức nguy cơ ở mức trung bình ($k = 0,26$; 95% CI: 0,21 - 0,31) [220].

Kết quả đánh giá sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở 2 mức nguy cơ (bảng 3.50) cho thấy sự phù hợp ở mức tốt ($k = 0,642$), $p < 0,001$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Shen JH và CS (2015), phân tích gộp 12 nghiên cứu tiền cứu ghi nhận AUC của thang điểm Wells: AUC 0,778 (95 % CI: 0,740–0,818), AUC của thang điểm Geneva cải tiến: 0,693 (95 % CI 0,653–0,736). Các tác giả kết luận thang điểm Wells chính xác hơn thang điểm Geneva cải tiến trong dự báo TĐMP. Tuy nhiên, khi tiến hành phân tích hồi quy gộp, các tác giả nhận thấy độ chính xác của 2 thang điểm Wells ($t = 0,29$, $p = 0,774$) và Geneva cải tiến ($t = 1,64$, $p = 0,13$) không liên quan đến tỷ lệ TĐMP [107].

4.3.4.2. Trong nhóm tắc động mạch phổi ($n = 37$)

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.51 cho thấy ở mức nguy cơ thấp và trung bình, sự phù hợp ở mức trung bình kém ($k = 0,2$ và $0,23$). Ở nhóm nguy cơ

cao, sự phù hợp giữa 2 thang điểm ở mức khá ($k = 0,6$), $p < 0,001$. Tính chung cho cả 3 mức, sự phù hợp ở mức trung bình ($k = 0,31$, $p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.52 cho thấy: ở thang điểm 2 mức, sự phù hợp ở mức khá ($k = 0,53$), $p < 0,001$.

Nhiều nghiên cứu cũng tiến hành so sánh giá trị của 2 thang điểm Wells và Geneva cải tiến, tuy nhiên kết quả rất khác nhau. Wong DD, Ramaseshan G, Mendelson RM (2011): nghiên cứu 98 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, tỷ lệ TĐMP theo khả năng lâm sàng thấp, trung bình, cao tương tự ở hai thang điểm Wells và Geneva cải tiến. So sánh với thang điểm Geneva cải tiến, thang điểm Wells có độ nhạy thấp hơn (46,7% và 80%, $p = 0,06$), độ đặc hiệu cao hơn 67,5% và 47%, $p = 0,002$), độ chính xác tương tự: Wells (0,62, 95% CI: 0,52–0,72) và Geneva cải tiến (0,65, 95% CI: 0,55–0,75) [105]. Tuy nhiên, kết quả 2 nghiên cứu của Calisir C và CS (2009) và Penaloza A và CS (2011) kết luận thang điểm Wells có giá trị cao hơn thang điểm Geneva cải tiến [104], [215].

Calisir C và CS (2009): nghiên cứu 197 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, 148 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ TĐMP theo khả năng lâm sàng cao, trung bình, thấp theo thang điểm Wells: 89,6; 26,4; 7,8 và Geneva cải tiến: 83,3; 25,6%. AUC của Wells (0,823) lớn hơn AUC của Geneva cải tiến (0,732) ($p = 0,004$) [104].

Penaloza A và CS (2011): nghiên cứu 339 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ TĐMP đối với khả năng lâm sàng thấp, trung bình, cao theo thang điểm Wells: 2% (95% CI: 1-6), 4% (95% CI: 2-10), 28% (95% CI: 22-35) và thang điểm Geneva cải tiến: 25% (95% CI: 20-32), 93% (95% CI: 70-99), 56% (95% CI: 27-81). AUC đối với thang điểm Wells 0,85 (95% CI: 0,81-0,89) và thang điểm Geneva cải tiến 0,76 (95% CI: 0,71-0,80). Các tác giả kết luận thang điểm Wells có độ chính xác hơn thang điểm Geneva cải tiến [215].

Klok FA và CS (2008), nghiên cứu 300 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP, tỷ lệ TĐMP là 16% ghi nhận hệ số đồng thuận giữa 2 thang điểm ở mức kém ($k = 0,16$). So sánh AUC của 2 thang điểm Geneva cải tiến 0,73 (95% CI 0,65–0,81) và Wells 0,79 (95% CI 0,72–0,87), không có sự khác biệt, $p = 0,1$ [222].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu chẩn đoán TĐMP ở 210 bệnh nhân đợt cấp COPD có nồng độ D-dimer $\geq 1\text{mg/l}$ FEU, từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018, tại Trung tâm Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra các kết luận sau.

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng TĐMP trong đợt cấp COPD

1.1. Đặc điểm lâm sàng:

- Tuổi ($X \pm SD$, năm): $69,3 \pm 9,6$; chủ yếu gặp > 60 tuổi.
- Giới: nam (86,5%) mắc bệnh nhiều hơn nữ (13,5%).
- Tiền sử hút thuốc (bao-năm): ($32,1 \pm 6,1$). 59,4% hút trên 30 bao – năm.
- Số đợt cấp/năm ($X \pm SD$): $2,1 \pm 1,1$
- Thời gian mắc bệnh ($X \pm SD$): $7,32 \pm 3,7$; mắc bệnh > 5 năm (83,8%).
- Phổ biến gặp tắc nghẽn mức độ nặng, GOLD nhóm D, nhiều triệu chứng.
- Ít gặp nguyên nhân đợt cấp COPD do nhiễm trùng.
- Bệnh đồng mắc thường gặp: suy tim (35,1%), tăng huyết áp (37,8%), đái tháo đường (27%).
- Triệu chứng lâm sàng thường gặp: đau ngực (43,2%), ho máu (18,9%), bất động tại giường > 3 ngày (70,3%), tiền sử HKTMS (13,5%), tâm phế mạn.

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng:

- X quang phổi: vòm hoành cao một bên, tim hình giọt nước, tổn thương dạng viêm phổi, giãn phế nang, giãn động mạch phổi trung tâm.
- CT-PA: huyết khối động mạch phổi phải gặp nhiều hơn phổi trái. 97,3% huyết khối mức thùy và phân thùy. 97,3% có chỉ số tắc nghẽn $< 40\%$.
- Điểm PESI: 97,3% thuộc nhóm 1 và 2.
- Siêu âm tim: tăng áp lực động mạch phổi, giãn thất phải (37,8%).
- Khí máu: pH $> 7,45$ (OR: 2,16; $p=0,03$). PCO₂ < 35 mmHg (OR: 3,9; $p=0,001$).
- Nồng độ D-dimer trong nhóm TĐMP cao hơn nhóm không TĐMP.
- Điện tim: thường gặp sóng p phế, block nhánh phải, S1Q3T3.

2. Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD

2.1. Tỷ lệ TĐMP: 17,6%

2.2. Yếu tố nguy cơ độc lập

Tiền sử HKTMS chi dưới, chẩn đoán COPD > 5 năm, tổn thương dạng viêm phổi, giãn phế nang, tắc nghẽn mức độ nặng, đợt cấp COPD không do nhiễm trùng, tăng huyết áp.

2.3. Thang điểm Padua ≥ 4 : tăng nguy cơ TĐMP với OR = 3.

3. Giá trị của xét nghiệm D-dimer, thang điểm Wells, thang điểm Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP

3.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer ở nồng độ $\geq 1\text{mg/l}$ FEU

- Nồng độ D-dimer (mg/l FEU): ($5,17 \pm 3,93$) trong nhóm TĐMP cao hơn nhóm không TĐMP ($2,89 \pm 3,19$), $p < 0,001$. Điểm cắt: $2,1\text{mg/l}$ FEU.

- Xét nghiệm D-dimer không có vai trò trong chẩn đoán xác định TĐMP (AUC: 0,744, $p < 0,001$; Se 73%, Sp 61,8%, PPV: 29%, NPV: 91,5%).

- Phối hợp D-dimer < $2,1\text{mg/l}$ FEU với thang điểm Wells < 5 có giá trị tốt trong loại trừ TĐMP (Se 87,9%, Sp 43,2%, PPV 87,9%, NPV 43,2%).

- Phối hợp D-dimer < $2,1\text{mg/l}$ FEU với thang điểm Geneva cải tiến ≤ 6 có giá trị tốt trong loại trừ TĐMP (Se 98,3%, Sp 40,5%, PPV 88,5%, NPV 83,3%).

3.2. Giá trị của thang điểm Wells và thang điểm Geneva cải tiến

- **Thang điểm Wells:** có vai trò tốt trong loại trừ TĐMP (AUC: 0,703, $p < 0,001$; Se 29,7%, Sp 99,4%, PPV 91,7 %, NPV 86,9%).

- **Thang điểm Geneva cải tiến:** có vai trò tốt trong loại trừ TĐMP (AUC: 0,719, $p < 0,001$; Se 40,5%, Sp 98,3%, PPV 83,3%, NPV 88,5%).

- **Thang điểm Geneva cải tiến** dễ áp dụng, khách quan hơn và có thể thay thế thang điểm Wells trong thực hành lâm sàng, đặc biệt khi phối hợp với xét nghiệm D-dimer trong loại trừ TĐMP.

KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu chẩn đoán TMĐP ở 210 bệnh nhân đợt cấp COPD có kết quả xét nghiệm D-dimer $\geq 1\text{mg/l FEU}$, chúng tôi đưa ra một số khuyến nghị sau:

1. Nên tầm soát TMĐP ở bệnh nhân đợt cấp COPD trong các trường hợp: đợt cấp không do nhiễm trùng, tiền sử HKTMS, thời gian mắc bệnh > 5 năm, bất động tại giường > 3 ngày, tắc nghẽn mức độ nặng, COPD nhóm D, kiểu hình nhiều đợt cấp, và nhiều bệnh đồng mắc.
2. Nên phối hợp thường quy xét nghiệm D-dimer ở ngưỡng điểm cắt $2,1\text{mg/l FEU}$ với thang điểm Wells < 5 hoặc thang điểm Geneva cải tiến ≤ 6 trong loại trừ TMĐP.
3. Cần có thêm các nghiên cứu theo dõi lâu dài TMĐP ở bệnh nhân đợt cấp COPD để đánh giá hiệu quả điều trị bằng thuốc chống đông, các biến cố chảy máu do thuốc cũng như đánh giá các tác động của TMĐP đến tiên lượng ở bệnh nhân COPD.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Quang Đợi, Hoàng Bùi Hải, Hoàng Hồng Thái, Chu Thị Hạnh (2017). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tắc động mạch phổi ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*; 1 (451): 141 – 145.
2. Nguyễn Quang Đợi, Hoàng Hồng Thái, Chu Thị Hạnh (2018). Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ tắc động mạch phổi trong đợt cấp bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*; 1(472): 89 - 93.
3. Nguyễn Quang Đợi, Hoàng Hồng Thái, Chu Thị Hạnh (2018). Giá trị của xét nghiệm D-dimer và thang điểm Wells trong chẩn đoán tắc động mạch phổi ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*; 1(472): 42 - 46.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vieg G, Pistelli F, Sherrill DL, et al. (2007). Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*; 30(5): 993-1013.
2. Donaldson GC, Wedzicha JA. (2006). COPD exacerbations.1: Epidemiology. *Thorax*; 61(2): 164-168.
3. D'Souza AO, Shah M, Dhamane AD, et al. (2014). Clinical and economic burden of COPD in a medicaid population. *COPD*; 11(2): 212-220.
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. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. (2017). Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet Respiratory Medicine*; 5(8): 619-626.
6. Sapey E, Stockley RA. (2006). COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*; 61(3): 250-258.
7. Burge S, Wedzicha JA. (2003). COPD exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal*; 21(Supplement 41): 46S-53S.
8. Wenzel RP, Fowler AA, Edmond MB. (2012). Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*; 367(4): 340-347.
9. Viniol C, Vogelmeier CF. (2018). Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*; 27(147): 1-9.
10. Fogarty AW, Lewis SA, McKeever TM, et al. (2010). The association between blood coagulation activity and lung function: a population-based study. *PLoS One*; 5(11): e15014.
11. Tapson V. (2005). The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*; 2(1): 71-77.

12. Pourmand A, Robinson H, Mazer-Amirshahi M, et al. (2018). Pulmonary Embolism Among Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications For Emergency Medicine.. *J Emerg Med*; 55(3): 339-346.
13. Moua T, Wood K. (2008). COPD and PE: a clinical dilemma. *International Journal of COPD*; 3(2): 277-284.
14. Cao YQ, Dong LX, Cao J. (2018). Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J*; 131(14): 1732-1737.
15. Chen WJ, Lin CC, Lin CY, et al. (2014). Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *COPD*; 11(4): 438-443.
16. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. (2009). Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*; 135(3): 786-793.
17. Carson J, Terrin M, Duff A, et al. (1996). Pulmonary Embolism and Mortality in Patients With COPD. *Chest*; 110(5): 1212-1219.
18. 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.
19. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, et al. (2012). Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J*; 39(4): 862-868.
20. 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.

21. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, et al. (2016). Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 11 Spec Iss: 21-30.
22. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. (2014). Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT). *Eur Respir J*; 43(3): 735-744.
23. O'Reilly J, Williams A, Holt K, et al. (2006). Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J*; 15(6): 346-353.
24. Anzueto A. (2010). Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*; 19(116): 113-118.
25. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. (2006). Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*; 28(6): 1245-1257.
26. Dhamane AD, Moretz C, Zhou Y, et al. (2015). COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 10: 2609-2618.
27. Connors A, Dawson N, Thomas C, et al. (1996). Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*; 154(4): 959-967.
28. 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.
29. Seemungal T, Donaldson G, Bhowmik A, et al. (2000). Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 161(5): 1608-1613.
30. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. (2002). Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*; 57(9): 759-764.

31. Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, et al. (2015). The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Radiol*; 22(3): 257-260.
32. Siddiqi A, Sethi S. (2008). Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 3(1): 31-44.
33. Voelkel NF, Cool CD. (2003). Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*; 22(Supplement 46): 28s-32s.
34. Silva DR, Coelho AC, Gazzana MB, et al. (2012). D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study. *COPD*; 9(4): 426-431.
35. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. (2010). The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*; 138(1): 47-51.
36. Undas A, Kaczmarek P, Sladek K, et al. (2009). Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb Haemost*; 102(6): 1176-1182.
37. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al. (2002). Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med*; 41(3): 181-185.
38. Pottier P, Fouassier M, Hardouin J, et al. (2009). D-dimers, thrombin-antithrombin complexes, and risk factors for thromboembolism in hospitalized patient. *Clin Appl Thromb Hemost*; 15(6): 666-675.
39. Polosa R, Malerba M, Cacciola R, et al. (2013). Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med*; 8(7): 567-574.
40. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. (2013). Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*; 22(130): 454-475.

41. Bansal R, Gupta H, Goel A, et al. (2002). Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive pulmonary Disease Clinical Implications. *IACM*; 3(2): 169-172.
42. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, et al. (2009). Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*; 124(3): 259-261.
43. Nenci GG, Berrettini M, Todisco T, et al. (1983). Exhausted Platelets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*; 44(1): 71-76.
44. Alessandri C, Basili S, Violi F, et al. (1994). Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. *Thromb Haemost*; 72(3): 343-346.
45. Lankeit M, Held M. (2016). Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis?. *Eur Respir J*; 47(2): 369-373.
46. Barbu C, Iordache M, Man M. (2011). Inflammation in COPD pathogenesis, local and systemic effects. *Rom J Morphol Embryol*; 52(1): 21-27.
47. Wedzicha J, Syndercombe-Court D, Tan K. (1991). Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax*; 46(7): 504-507.
48. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. (2008). Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*; 134(4): 808-814.
49. Stein PD, JW. H. (1995). Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*; 108(4): 978-981.
50. Laratta CR, van Eeden S. (2014). Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. *Biomed Res Int*; 2014: 528789.
51. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, et al. (1981). Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis*; 123(1): 32-36.

52. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. (2014). Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J COPD F*; 1(2): 239-249.
53. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. (2012). Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*; 10(10): 2068-2074.
54. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, et al. (1999). Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med*; 159(16): 1886-1890.
55. Smith MC, Wrobel JP. (2014). Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 9: 871-888.
56. Thomas B, Yuvarajan S. (2016). Plasma Fibrinogen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Cross Sectional Study Conducted in a Tertiary Care Hospital in Puducherry, India. *British Journal of Medicine and Medical Research*; 14(7): 1-8.
57. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. (2000). Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*; 84(2): 210-215.
58. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, et al. (2001). Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res*; 3(3): 249-255.
59. Fruzzetti F. (1999). Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*; 180(6): S369-S374.
60. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. (2002). Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*; 57(10): 847-852.

61. Børvik T, Brækkan S, Enga K, et al. (2016). COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J*; 47(2): 473-481.
62. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CJ, et al. (2005). COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*; 128(4): 2068-2075.
63. Kamel MM, Moussa H, Ismail A. (2013). Prevalence of venous thrombo-embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*; 62(4): 557-566.
64. Torres-Macho J, Mancebo-Plaza AB, Crespo-Giménez A, et al. (2013). Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*; 31(12): 1646-1650.
65. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. (2007). Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*; 120(10): 871-879.
66. Goldhaber S, Elliott C. (2003). Acute Pulmonary Embolism Part I Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation*; 108: 2726-2729.
67. Agnelli G, Becattini C. (2010). Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*; 363: 266-274.
68. Andrejak C, Poulet C, Hoguet E, et al. (2012). Prevalence Of Pulmonary Embolism In COPD Patients Hospitalized For An Unexplained Wheezing COPD Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*; 185: A5862.
69. Choi KJ, Cha SI, Shin KM, et al. (2013). Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*; 85(3): 203-209.
70. Lesser B, Leeper KJ, Stein P, et al. (1992). The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*; 102(1): 17-22.

71. 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.
72. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. (2012). Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*; 125(10): 1010 -1018.
73. Kummer F. (1998). Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): their veins and pulmonary embolization. *Respiration*; 65(3): 171-172.
74. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. (2005). National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat 13*; (158): 1.
75. Cushman M. (2007). Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*; 44(2): 62-69.
76. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, et al. (2003). Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res*; 112(4): 203-207.
77. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, et al. (2002). The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*; 96(7): 515-518.
78. Mispelaere D, Glerant J, Audebert M, et al. (2002). Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations [Article in French]. *Rev Mal Respir*; 19(4): 415-423.
79. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. (2007). Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease?. *Thorax*; 62(2): 121-125.

80. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. (2010). Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*; 35(6): 1243-1248.
81. Li YX, Zheng ZG, Liu N, et al. (2016). Risk factors for pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Article in Chinese]. *Chin J Tuberc Respir Dis*; 39(4): 298-303.
82. Andersson T, Söderberg S. (2017). Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord*; 17(1): 155-162.
83. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. (2013). Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*; 18(2): 129-138.
84. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. (2013). Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*; 41(2): 462-468.
85. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. (2013). Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*; 110(1): 83-91.
86. Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. (2012). Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 7: 653-661.
87. Yin HL, Yin SQ, Lin QY, et al. (2017). Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; 96(19): e6836.
88. Tapson V. (2008). Acute Pulmonary Embolism . *N Engl J Med*; 358: 1037-1052.
89. Kucher N, Goldhaber S. (2006). Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*; 32(8): 838-847.
90. Piazza G, Goldhaber SZ. (2006). Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*; 114(2): e28-e32.

91. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. (1971). Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism indications, techniques and results in 367 patients. *American Heart Journal*; 81(2): 175-185.
92. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. (2007). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*; 98(4): 756-764.
93. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. (1998). Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary: Embolism A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med*; 158(6): 585-593.
94. Anderson F, Wheeler H, Goldberg R, et al. (1991). A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*; 151(5): 933-938.
95. Dalen J. (2002). Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*; 122(4): 1440-1456.
96. Lopez-Candales L, Edelman K, Candales MD. (2010). Right ventricular apical contractility in acute pulmonary embolism: the McConnell sign revisited. *Echocardiography*; 27(6): 614-620.
97. Dupont MV, Dragean CA, Coche EE. (2011). Right ventricle function assessment by MDCT. *AJR Am J Roentgenol*; 196(1): 77-86.
98. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, et al. (2011). Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*; 97(6): 473-478.
99. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, et al. (2013). Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J*; 42(3): 681-688.
100. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*; 311(11): 1117-1124.

101. 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.
102. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. (2011). Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*; 57(6): 700-706.
103. El Wahsh R, Agha M. (2012). Clinical probability of pulmonary embolism: Comparison of different scoring systems. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*; 61(4): 419-424.
104. Calisir C, Yavas US, Ozkan I, et al. (2009). Performance of the Wells and Revised Geneva scores for predicting pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med*; 16(1): 49-52.
105. Wong D, Ramaseshan G, Mendelson R. (2011). Comparison of the Wells and Revised Geneva Scores for the diagnosis of pulmonary embolism: an Australian experience. *Intern Med J*; 41(3): 258-263.
106. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. (2010). Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*; 8(5): 957-970.
107. Shen JH, Chen HL, Chen JR, et al. (2016). Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*; 41(3): 482-492.
108. Gruettner J, Walter T, Lang S, et al. (2015). Importance of Wells score and Geneva score for the evaluation of patients suspected of pulmonary embolism. *In Vivo*; 29(2): 269-272.
109. Tapson VF. (2016). Diagnosis, prognosis and therapeutic management of acute pulmonary embolism. *Hosp Pract (1995)*; 44(3): 164-172.
110. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M. (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*; 353(9162): 1386-1389.

111. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. (2008). Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*; 117(13): 1711-1716.
112. Chan CM, Woods C, Shorr AF. (2010). The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost*; 8(7): 1509-1514.
113. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, et al. (2016). Prognostic models in acute pulmonary embolism a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*; 6(4): e010324.
114. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, et al. (2009). D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *Am J Roentgenol*; 193(2): 425-430.
115. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. (2009). D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*; 7(11): 1795-1801.
116. Olson JD. (2015). D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem*; 69: 1-46.
117. Akpinar EE, Hosgun D, Doganay B, et al. (2013). Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD?. *J Thorac Dis*; 5(4): 430-434.
118. Dinisio M, Squizzato A, Rutjes A, et al. (2007). Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism a systematic review. *J Thromb Haemost*; 5: 296-304.
119. Owaidah T, AlGhasham N, AlGhamdi S, et al. (2014). Evaluation of the usefulness of a D dimer test in combination with clinical pretest probability score in the prediction and exclusion of Venous Thromboembolism by medical residents. *Thrombosis Journal*; 12(28-34).

120. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. (2003). Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc*; 78(11): 1385-1391.
121. Coskun F, Yilmaz D, Ursavas A, et al. (2010). Relationship between disease severity and D-dimer levels measured with two different methods in pulmonary embolism patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*; 5(3): 168-172.
122. Gomez V, Miguel-Diez J, Portillo A, et al. (2014). D-Dimer Specificity for the Diagnosis of Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *J Hematol Thrombo Dis*; 2(6): 1-5.
123. Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH, et al. (2008). High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *J Intern Med*; 264(2): 195-200.
124. Araoz PA, Haramati LB, Mayo JR, et al. (2012). Panel discussion: pulmonary embolism imaging and outcomes. *AJR*; 198(6): 1313-1319.
125. Stein P, Fowler S, Goodman L, et al. (2006). Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*; 354: 2317-2327.
126. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. (2005). Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*; 352(17): 1760-1768.
127. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. (2006). Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*; 295(2): 172-179.
128. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, et al. (2012). Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*; 142(6): 1417-1424.

129. Palla A, Rossi G, Falaschi F, et al. (2012). Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest*; 30(2): 131-134.
130. Farrell C, Jones M, Girvin F, et al. (2010). Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol*; 65(1): 1-5.
131. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 142(2): e419S-e494S.
132. 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.
133. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. (2000). Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*; 118: 33-38.
134. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. (1993). Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism observations from the PIOPED Study. *Radiology*; 189: 133-136.
135. 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.
136. Ladeiras-Lopes R, Ayres Neto A, Costa C, et al. (2013). Hampton's Hump and Palla's Sign in Pulmonary Embolism. *Circulation*; 127: 1914-1915.
137. Cooksley T, Husein B, Iqbal J, et al. (2012). Fleischner's sign in a massive pulmonary embolism. *J Emerg Med*; 42(6): 698-699.
138. Goldhaber SZ. (2002). Echo Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*; 136: 691-700.

139. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. (2017). Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Cardiol Rev*; 25(6): 309-314.
140. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, et al. (2005). Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*; 96(3): 450-452.
141. Boey E, Teo SG, Poh KK. (2015). Electrocardiographic findings in pulmonary embolism. *Singapore Med J*; 56(10): 533-537.
142. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. (2000). Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*; 86(7): 807-809.
143. Ullman E, Brady WJ, Perron AD, et al. (2001). Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*; 19(6): 514-519.
144. Escobar C, Jiménez D, Martí a, et al. (2008). Prognostic Value of Electrocardiographic Findings in Hemodynamically Stable Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*; 61(3): 244-250.
145. Stein P, Goldhaber S, Henry J, et al. (1996). Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*; 109(1): 78-81.
146. Rodger M, Carrier M, Jones G, et al. (2000). Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*; 162: 2105-2108.
147. Calvo-Romero J, Lima-Rodriguez E. (2005). Electrocardiographic Abnormalities in Acute Pulmonary Embolism. *Eur J Gen Med*; 2(4): 150-152.
148. Carlo B, Francesco G, Gianfranco, et al. (2003). Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American Journal of Emergency Medicine*; 21(3): 180-183.

149. Hartmann I, Hagen P, Melissant C, et al. (2000). Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism.. Am J Respir Crit Care Med*; 162(6): 2232-2237.
150. Akpınar E, Hoşgün D, Akpınar S, et al. (2014). Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation.. *J Bras Pneumol*; 40(1): 38-45.
151. 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.
152. Celli BR, Barnes PJ. (2007). Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*; 29(6): 1224-1238.
153. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. (2010). A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*; 8(11): 2450-2457.
154. Nguyễn Lâm Việt và cộng sự (2007). *Thực hành bệnh tim mạch*, Tái bản lần thứ nhất, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
155. Bộ Y tế (2015). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch*, Tái bản lần thứ nhất, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
156. Huỳnh Văn Minh và cộng sự (2015). Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị & dự phòng tăng huyết áp. *Hội nghị khoa học tim mạch toàn quốc*, Ninh Bình ngày 6-8/11/2015, Hội tim mạch Việt Nam.
157. Phạm Nguyễn Vinh và cộng sự (2015). Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị suy tim cấp nhật 2015. *Hội nghị khoa học tim mạch toàn quốc*, Ninh Bình ngày 6-8/11/2015, Hội tim mạch Việt Nam.

158. Bộ Y tế (2015). Bệnh đái tháo đường typ 2. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết – chuyển hóa*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 174 – 177.
159. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. (2008). Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*; 246(3): 697-722.
160. Wittram C, Kalra MK, Maher MM, et al. (2006). Acute and chronic pulmonary emboli: angiography-CT correlation. *Am J Roentgenol*; 186(6 Suppl 2): S421- S429.
161. Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW Jr, et al. (2017). State-of-the-Art Pulmonary CT Angiography for Acute Pulmonary Embolism. *Am J Roentgenol*; 208(3): 495-504.
162. Qanadli S, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. (2001). New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR*; 176(6): 1415-1420.
163. Burns SK, Haramati LB. (2012). Diagnostic imaging and risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol Rev*; 20(1): 15-24.
164. Trần Đỗ Trinh, Trần Văn Đồng (2011). *Hướng dẫn đọc điện tim*, Tái bản lần thứ 11, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
165. Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. (2006). Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with COPD Exacerbation with or without Venous Thromboembolism. *Respiration*; 73: 428-433.
166. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. (2003). Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*; 97(2): 115-122.
167. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. (1997). A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*; 277(8): 642-645.

168. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. (2012). Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*; 67(11): 957-963.
169. Morgan AD, Herrett E, De Stavola BL, et al. (2016). COPD disease severity and the risk of venous thromboembolic events: a matched case-control study. *International Journal of COPD*; 11: 899-908.
170. Schneider C, Bothner U, Jick SS, et al. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*; 25(4): 253-260.
171. Almagro P, Martinez-Camblor P SJ, Marin JM, et al. (2014). Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: the COCOMICS study. *PLoS One*; 9(2): e89866.
172. Lee CH, Lee J, Park YS, et al. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test scores corresponding to modified Medical Research Council grades among COPD patients. *Korean J Intern Med*; 30(5): 629-637.
173. Kim S, Oh J, Kim YI, et al. (2013). Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*; 13(35-40).
174. Franssen FM, Rochester CL. (2014). Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter?. *Eur Respir Rev*; 23(131): 131-141.
175. Chen CY, Liao KM. (2015). The Incidence of Deep Vein Thrombosis in Asian Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)*; 94(44): e1741.
176. Beemath A, Stein PD, Skaf E, et al. (2006). Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol*; 98(6): 793-795.

177. Samama M. (2000). An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*; 160(22): 3415-3420.
178. Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, et al. (2008). Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination. *J Thromb Thrombolysis*; 26(1): 35-40.
179. Lê Thương Vũ, Đặng Vạn Phước. (2005). Ứng dụng chụp cắt lớp điện toán xoắn ốc vào chẩn đoán thuyên tắc phổi. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*; 9(1): 14-22.
180. Lê Thị Thu Hương, Nguyễn Ngọc Thụy. (2009). Báo cáo lâm sàng loạt ca thuyên tắc phổi do huyết khối được chẩn đoán tại Bệnh viện nhân dân Gia Định. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*; 13(6): 103 - 111.
181. Feldman C, Richards GA, Smilg J. (2015). The Findings on Initial Admission Chest Radiograph of Patients Presenting with an Acute Exacerbation of COPD – A South African Study. *Southern African Journal of Infectious Diseases*; 30(2): 57-60.
182. Mousavi AF, Zahirifard S, Marashian M, et al. (2008). Radiographic Patterns in Patients Diagnosed with Acute Pulmonary Embolism. *Tanaffos*; 7(4): 19-23.
183. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. (1999). Accuracy of Clinical Assessment in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*; 159: 864-871.
184. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. (2011). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*; 32(13): 1657-1663.
185. Bhaskar R, Singh S, Singh P. (2018). Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT and spirometric indices and its correlation to clinical characteristics. *Afr Health Sci*; 18(1): 90-101.

186. Araoz P, Gotway M, Harrington J, et al. (2007). Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology*; 242: 889 – 897
187. Yu T, Yuan M, Zhang Q, et al. (2011). Evaluation of computed tomography obstruction index in guiding therapeutic decisions and monitoring percutaneous catheter fragmentation in massive pulmonary embolism. *Journal of Biomedical Research*; 25(6): 431-437.
188. Kumar A, Gupta A, Gautam A, et al. (2017). Assessment of cardiovascular changes among chronic obstructive pulmonary disease patients at rural tertiary care center of Northern India. *International Journal of Medical Science and Public Health*: 1.
189. Jatav VS, Meena SR, Jelia S, et al. (2017). Echocardiographic findings in chronic obstructive pulmonary disease and correlation of right ventricular dysfunction with disease severity. *International Journal of Advances in Medicine*; 4(2): 476.
190. Freixa X, Portillo K, Pare C, et al. (2013). Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J*; 41(4): 784-791.
191. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, et al. (2011). Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India*; 28(2): 105-109.
192. Torbicki A. (2005). Echocardiographic diagnosis of pulmonary embolism: a rise and fall of McConnell sign?. *Eur J Echocardiogr*; 6(1): 2-3.
193. Đỗ Giang Phúc, Hoàng Bùi Hải. (2016). Đặc điểm của siêu âm tim trong tiên lượng bệnh nhân tắc động mạch phổi cấp. *TCNCYH*; 99(1): 64-72.
194. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, et al. (2016). Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. *Crit Care Med*; 44(6): 1206-1227.
195. Diel N, Lane A, Seppelt I. (2014). The use of echocardiography in diagnosis, risk stratification and management of. *JICS*; 5(3): 199-204.

196. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, et al. (1989). Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*; 18(5): 523-527.
197. Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, et al. (2013). Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*; 10(1): 62-71.
198. Chaudhari R, Shrimali L. (2018). Study of clinical, electrocardiographic and echocardiographic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Research in Medical Sciences*; 6(5): 1716.
199. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. (1997). The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest*; 111(3): 537-543.
200. Abarca E, Baddi A, Manrique R. (2014). ECG manifestations in submassive and massive pulmonary embolism. Report of 4 cases and review of literature. *J Electrocardiol*; 47(1): 75-79.
201. Stein P, Beemath A, Meyers F, et al. (2007). Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiovascular Medicine*; 8(4): 253-257.
202. Curkendall S, DeLuise C, Jones J, et al. (2006). Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*; 16(1): 63-70.
203. Goldhaber SZ. (2010). Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*; 56(1): 1-7.
204. Nendaz M, Spirk D, Kucher N, et al. (2014). Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. Explicit ASsessment of Thromboembolic RIsk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE). *Thromb Haemost*; 111(3): 531-538.

205. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, et al. (2017). Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost*; 117(4): 801-808.
206. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. (2012). Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141(2(suppl)): e195S-e226S
207. AbdelHalim HA, AboElNaga HH. (2017). Acute exacerbation of COPD with pulmonary embolism: A new D-dimer cut-off value. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*; 66: 227-230.
208. Kampolis CF, Moschos C, Loukeri AA, et al. (2015). D-dimer testing in patients with acute exacerbation of COPD and suspected pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*; 46: PA3772.
209. Bates SM. (2012). D-Dimer Assays in Diagnosis and Management of Thrombotic and Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost*; 38: 673–682.
210. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, et al. (2006). Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*; 4(5): 1042- 1046.
211. Pulivarthi S, Gurram MK. (2014). Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci*; 6(10): 491-499.
212. Bates S, Kearon C, Crowther M, et al. (2003). A Diagnostic Strategy Involving a Quantitative LatexD-Dimer Assay Reliably Excludes Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*; 138: 787-794.
213. Prisco D, Grifoni E. (2009). The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*; 35(1): 50-59.

214. Woller SC, Stevens SM, Adams DM, et al. (2014). Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted D-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism. *Chest*; 146(6): 1444-1451.
215. Penalzoza A, Melot C, Motte S. (2011). Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thromb Res*; 127(2): 81-84.
216. Hoàng Bùi Hải, Nguyễn Tuấn Đạt, Nguyễn Đạt Anh và CS. (2013). Thang điểm Geneva cải tiến so với thang điểm Wells trong chẩn đoán tắc mạch phổi cấp. *TCNCYH*; 81(1): 39-45.
217. Lê Thượng Vũ. (2012). Giá trị của các thang dự đoán xác suất mắc tiền test trong chẩn đoán thuyên tắc phổi. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*; 16(1): 71-77.
218. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, et al. (2015). Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chin Med J*; 128(8): 1052-1057.
219. Luo Q, Xie J, Han Q, et al. (2014). Prevalence of venous thromboembolic events and diagnostic performance of the wells score and revised geneva scores for pulmonary embolism in patients with interstitial lung disease: a prospective study. *Heart Lung Circ*; 23(8): 778-785.
220. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, et al. (2013). Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*; 62(2): 117-124.
221. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. (2002). Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med*; 113(4): 269-275.
222. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, et al. (2008). Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism.. *J Thromb Haemost*; 6(1): 40-44.

BỆNH ÁN MINH HỌA

Bệnh nhân nam 71 tuổi, vào viện ngày 31/7/2018; ID: 1802-35189

Lý do vào viện: khó thở, đau ngực, ho máu

Tiền sử: hút thuốc lá 32 bao-năm, chẩn đoán và điều trị COPD từ 2014, tắc nghẽn mức độ nặng, GOLD nhóm D, tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Ninh Bình. Hiện đang điều trị duy trì bằng Seretide dạng bột hít và Bambec đường uống.

Bệnh sử: bệnh diễn biến khoảng 1 tuần trước khi nhập viện, xuất hiện khó thở, đau ngực, sốt, đã vào điều trị tại bệnh viện tỉnh Ninh Bình 2 ngày, khó thở tăng, ho máu, mệt nhiều, bệnh nhân được chuyển đến bệnh viện Bạch Mai.

Khám lúc vào Trung tâm Hô Hấp: tỉnh, tiếp xúc được, khó thở cò cứng, co rút các cơ hô hấp, đau ngực, khạc đờm lẫn dây máu, tím tái, mạch 135 lần/phút, huyết áp 80/50mmHg, SpO₂ 88% (oxy kính 2 lít/phút), không phù, nhiệt độ 37°C. Bệnh nhân được chẩn đoán: Suy hô hấp – Đợt cấp COPD – Viêm phổi – Theo dõi Sốc nhiễm khuẩn. Bệnh nhân đã được điều trị bằng kháng sinh phối hợp, thở BiPAP, khí dung thuốc giãn phế quản. Sau khoảng 2h điều trị, suy hô hấp nặng hơn, huyết áp tụt, bệnh nhân được đặt nội khí quản và chuyển khoa Điều trị tích cực, thở máy xâm nhập.

Điểm Wells: 11,5. Điểm Geneva cải tiến: 15. Điểm Padua: 7

Xét nghiệm

- Công thức máu: Bạch cầu 3,25G/l, ĐNTT 70,3%; Hồng cầu 5T/l, Hemoglobin 151g/l, Tiểu cầu 161 G/l.
- Đông máu: PT 75%, APTT 39,2 giây, Fibrinogen 5,86g/l. D-dimer: 6,77 mg/l FEU. Khí máu (đang thở BiPAP): pH 7,52; PCO₂ 26 mmHg, PO₂ 67 mmHg, HCO₃⁻ 15,8 mmol/l, SaO₂ 96%.
- Xét nghiệm miễn dịch: Troponin T: 3 ng/l; Pro-calcitonin: 66,9 ng/ml, Pro-BNP 238 pmol/l. Xét nghiệm sinh hóa máu: 8,8mmol/l, Creatinin 71μmol/l, AST 33 U/l, ALT 43 U/l, Na⁺ 143 mmol/l, K⁺ 3,3 mmol/l.

- X quang phổi: phổi phải quá sáng, phổi trái mờ, đông đặc thùy dưới nhiều hơn thùy trên, vòm hoành trái cao.
- Kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (1/8/2018): hình ảnh huyết khối nhánh thùy dưới và thùy lingular phổi trái. Huyết khối nhánh thùy dưới phổi phải. Đông đặc phổi trái và thùy dưới phổi phải.
- Siêu âm tim: thất phải giãn, đường kính thất phải 25mm, áp lực động mạch phổi 70 mmHg.

Chỉ số tắc nghẽn (thang điểm Qanadli) 48%. Thang điểm PESI: nhóm 4

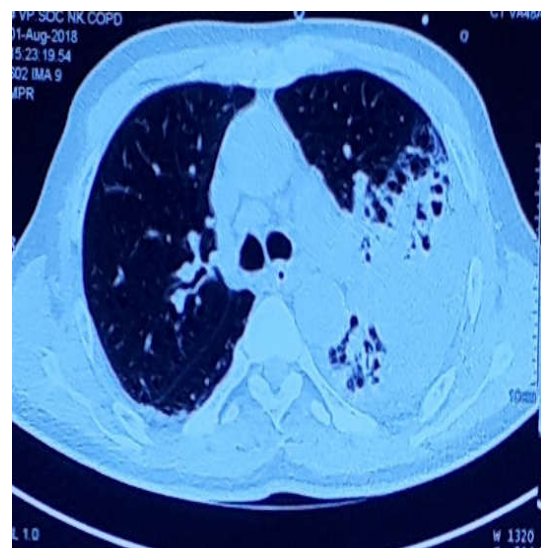
Chẩn đoán cuối cùng: Huyết khối động mạch phổi 2 bên - Suy hô hấp- Đợt cấp COPD- Viêm phổi- TD Sốc nhiễm khuẩn.

Xử trí: thở máy xâm nhập, kháng sinh phổi hợp, điều chỉnh rối loạn nước và điện giải, thăng bằng toan – kiềm, thuốc chống đông (Lovenox, Sintrom).

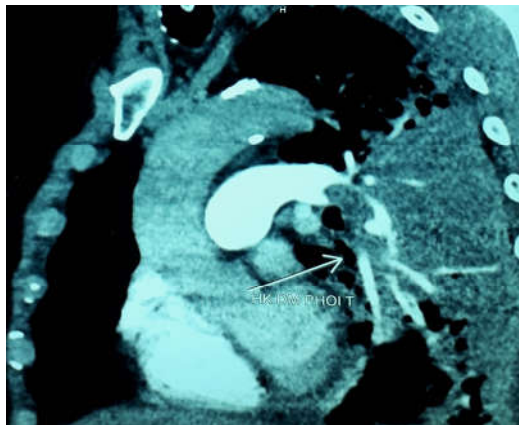
Kết quả: bệnh nhân ổn định, xuất viện sau 3 tuần điều trị.



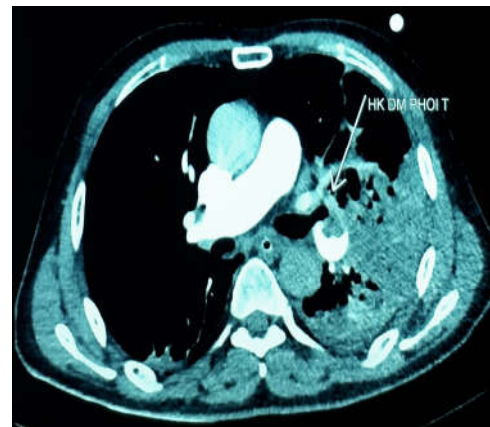
X quang phổi



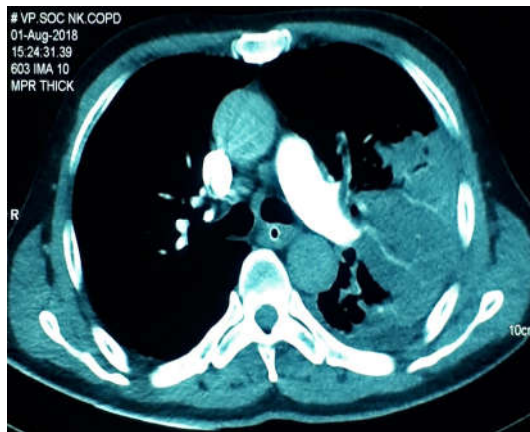
Hình ảnh chụp CLVT phổi



Huyết khối ĐMP thùy dưới trái



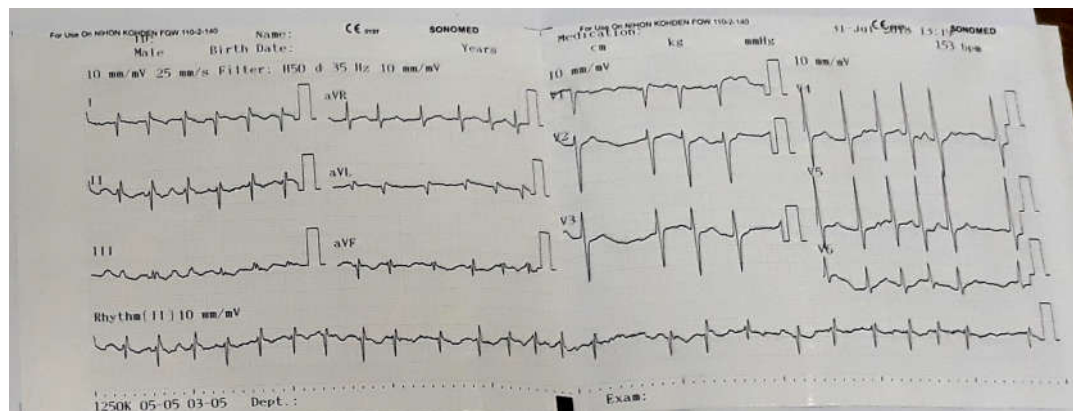
Huyết khối ĐMP thùy dưới trái



Huyết khối ĐMP thùy Lingular



Huyết khối thùy Lingular và dưới trái



Hình ảnh điện tim: nhanh xoang, ngoại tâm thu nhĩ

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU TẮC ĐỘNG MẠCH PHỔI TRONG ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

1. Mã bệnh án : Mã lưu trữ :
2. Họ và tên :Giới: (1: nam .2:nữ). Tuổi:.....
3. Nghề nghiệp: 1. Trí thức; 2. C. nhân; 3. Nông dân; 4. Hưu; 5. Tự do
4. Địa chỉ:
5. Vào viện ngày:tháng.....năm..... Tổng số ngày điều trị:ngày
6. Lý do vào viện: 1. Khó thở; 2. Đau ngực; 3. Sốt; 4. Ho đờm; 5. Ho khan; 6. Phù chi; 7. Mệt mỏi; 8. Loạn nhịp tim; 9. Ho máu; 10. Khác:.....
- 7.Thời gian biểu hiện triệu chứng.....năm; Thời gian được chẩn đoán COPD.....năm
- 8.Thời gian bị bệnh trước vào viện :ngày
9. Điều trị tại tuyến dưới: 1. Có; Thời gian.....ngày 2. Không
- 10.Chẩn đoán tuyến dưới: 1. COPD; 2. VPQ cấp; 3. VPQ mạn; 4. Tâm phế mạn; 5. Viêm phổi; 6. Giãn phế quản; 7. Lao phổi; 8. Khác:.....
11. Vào khoa từ: 1. Phòng khám; 2. Khoa cấp cứu; 3. Khoa khác:.....
12. Xử trí tại khoa cấp cứu:
13. Chẩn đoán lúc vào viện: 1. Đ/C COPD; 2. Viêm phổi; 3. Hen; 4. Tâm phế mạn; 5. U phổi; 6. Giãn phế quản; 7. Lao phổi; 8. Khác:.....
14. KQ điều trị COPD: 1. Khỏi ; 2.Đỡ, ra viện; 3. Không đỡ; 4. Chuyển khoa ĐTTC; 5. Chết; 6.Nặng hơn, xin về; 7. Khác:.....
15. Nguyên nhân gây đợt cấp COPD: 1. Nhiễm trùng hô hấp; 2. Thay đổi thời tiết; 3.Tắc mạch phổi; 4. TKMP; 5. Chấn thương ngực, xương sườn; 6. Dùng thuốc ngủ, an thần; 7. Dùng thuốc giảm ho; 8. Dùng thuốc chẹn beta giao cảm; 9. Thở oxy liều cao; 10. Suy tim nặng lên; 11. Rối loạn nhịp tim; 12. Tự ý bỏ thuốc; 13. Ko rõ NN; 14. Khác:.....
16. Phân loại mức độ nặng đợt cấp theo Anthonisen:

1. Type I;
2. Type II;
3. Type III;
17. Số đợt cấp năm trước: 0 1 2 3 4 Khác:.....
18. Tiền sử hút thuốc lá-lào (0. không; 1. có, 2: không rõ)

Số năm hút :năm
Số bao-năm:
19. Tiền sử bệnh tật : 0. không có; 1. COPD:.....năm; 2. HPQ; 3. Ung thư.....; 4. Bệnh tim mạch:; 5. Ho máu; 6. Nằm bất động.....ngày; 7. Huyết khối TM chi dưới.....; 8. Phẫu thuật.....; 9. Đau chi dưới.....

10. Tắc động mạch phổi; 11. Bệnh khác:.....

20. Các bệnh đồng mắc

1. Tăng huyết áp; 2. Đái tháo đường; 3. Suy tim sung huyết; 4. Rung nhĩ; 5. Suy vành; 6. Nhồi máu cơ tim; 7. Rối loạn Lipid máu; 8. Ung thư; 9. Đột quỵ; 10. Khác

21. Triệu chứng lâm sàng

1. Ho khan	2. RRFN giảm	3. LN hình thùng	4. Tần số tim
5. Ho đờm đục	6. Ran ẩm, ran nổ	7. Tam chứng Galliard	8. HA
9. Ho đờm xanh vàng	10. Ran rít, ran ngáy	11. Phù chi dưới	12. Loạn nhịp tim
13. Ho máu	14. HC 3 giảm	15. Đau chi dưới	16. Tím môi, đầu chi
17. Đau ngực	18. Co kéo cơ HH	19. Gan to, TM cổ nổi	20. Sốt.....
21. Khó thở, nhịp thở (L/p).....	22. Mồm tím đập mũi ứ	23. Khác	

22. Bộ câu hỏi CAT phiên bản tiếng Việt

Đối với mỗi mục dưới đây có điểm số từ 0 - 5, xin vui lòng mô tả đúng nhất tình trạng hiện tại của ông/bà.

Ví dụ: tôi rất hạnh phúc: 0 1 2 3 4 5 tôi rất buồn

Tôi hoàn toàn không ho	0	1	2	3	4	5	Tôi ho thường xuyên
Tôi không có chút đờm nào trong phổi	0	1	2	3	4	5	Trong phổi tôi có rất nhiều đờm
Tôi không có cảm giác nặng ngực	0	1	2	3	4	5	Tôi có cảm giác rất nặng ngực
Tôi không khó thở khi lên dốc hoặc lên một tầng lầu	0	1	2	3	4	5	Tôi rất khó thở khi lên dốc hoặc lên một tầng lầu
Tôi không bị hạn chế trong các hoạt động ở nhà	0	1	2	3	4	5	Tôi rất bị hạn chế trong các hoạt động ở nhà
Tôi yên tâm ra khỏi nhà dù tôi có bệnh phổi	0	1	2	3	4	5	Tôi không yên tâm ra khỏi nhà dù tôi có bệnh phổi
Tôi ngủ ngon giấc	0	1	2	3	4	5	Tôi không ngủ ngon giấc vì có bệnh phổi
Tôi cảm thấy rất khỏe	0	1	2	3	4	5	Tôi cảm thấy không còn chút sức lực nào
Tổng điểm:							

23. Thang điểm mMRC:

mMRC	Mức độ khó thở
mMRC 0	Tôi chỉ khó thở khi gắng sức nhiều
mMRC 1	Tôi khó thở khi đi bộ nhanh hoặc khi đi bộ lên dốc
mMRC 2	Tôi đi bộ chậm hơn người cùng tuổi bởi khó thở hoặc tôi phải dừng lại để thở khi đi bộ trên mặt đất bằng
mMRC 3	Tôi phải dừng lại để thở khi đi bộ khoảng 100m hoặc sau vài phút
mMRC 4	Tôi rất khó thở khi rời nhà hoặc tôi khó thở khi mặc hoặc cởi quần áo

24. Thang điểm Wells

Đặc điểm lâm sàng	Điểm dự báo
Tiền sử PE hoặc DVT từ trước	1.5
Nhịp tim > 100 lần/phút	1.5
Phẫu thuật hoặc bất động trong 4 tuần vừa qua	1.5
Ho máu	1
Ung thư tiến triển	1
Dấu hiệu lâm sàng của DVT	3
Chẩn đoán khác ít khả năng so với PE	3
Khả năng lâm sàng	
<i>Thang điểm 3 mức</i>	
Thấp	0 – 1
Trung bình	2 – 6
Cao	≥ 7
<i>Thang điểm 2 mức</i>	
Ít khả năng PE	0 – 4
Khả năng PE	≥ 5

25. Thang điểm Geneva cải tiến

Đặc điểm lâm sàng	Điểm dự báo
Tiền sử PE hoặc DVT từ trước	3
Nhịp tim	
75 – 94 lần/phút	3
≥ 95 lần/phút	5
Phẫu thuật hoặc gãy xương trong 1 tháng qua	2
Ho máu	2
Ung thư tiên triên	2
Đau chi dưới một bên	3
Đau khi ấn tĩnh mạch sâu chi dưới và phù một bên	4
Tuổi > 65	1
Khả năng lâm sàng	
Thang điểm 3 mức	
Thấp	0-3
Trung bình	4 – 10
Cao	≥ 11
Thang điểm 2 mức	
Ít khả năng PE	0-5
Nhiều khả năng PE	≥ 6

26. Thang điểm PADUA

Đặc điểm	Điểm
Ung thư hoạt động	3
Tiền sử TTHKTM (loại trừ huyết khối tĩnh mạch nông)	3
Bất động (do hạn chế của chính bệnh nhân hoặc do chỉ định của bác sĩ)	3
Tình trạng bệnh lý tăng đông đã biết	3
Mới bị chấn thương và/hoặc phẫu thuật (≤ 1 tháng)	2
Tuổi cao (≥ 70 tuổi)	1
Suy tim và/hoặc suy hô hấp	1
NMCT cấp hoặc nhồi máu não cấp	1
Nhiễm khuẩn cấp và/hoặc bệnh cơ xương khớp do thấp	1
Béo phì (BMI ≥ 30)	1
Đang điều trị Hormone	1
TỔNG ĐIỂM	
Nguy cơ TTHKTM: cao (Padua ≥ 4), thấp (Padua < 4)	

27. XN máu :

Loại XN	KQ	Loại XN	KQ
1. SL HC		20. PT%	
2. SLBC		21. PT-INR	
3. ĐNTT		22. APTTs	
7. TC		23. APTT- B/C	
8. Nhóm máu		24. Fibrinogen	
9. Glucose		25. Protein C	
10. Ure		26. Protein S	
11. Creatin		27.D-dimer	
12. ALT		28. CRP	
13. AST		29. Procalcitonin	
14. Natri		30. Pro BNP	
15. Kali		31. TNT-hs	
16. Clo		32. TC	
17. Canxi		33. TG	
18. CK		34. LDL	
19. CK-MB		35. HDL	

28. Khí máu động mạch:

1. pH		4. HCO ₃ ⁻	
2. PO ₂		5. SaO ₂	
3. PCO ₂		6. SPO ₂	

29. Hình ảnh tổn thương/xquang phổi:

1. Tổn thương dạng phổi bản	10. Đám mờ dạng viêm phổi
2. Tổn thương giãn phế nang	11. Biến đổi hình dạng cơ hoành
3. Cung Đm phổi nổi to	12. Giãn phế quản
4. Tim hình giọt nước	13. Xẹp phổi
5. Tim phải to	14. U phổi
6. Tim to toàn bộ	15. Vòm hoành cao (một bên)
7. Phù phổi	16. Dấu hiệu Fleishner (giãn ĐMP đầu gần)
8. Trần khí màng phổi	17. Dấu hiệu Westermarck (vùng giảm tưới máu)
9. Trần dịch màng phổi	18. Bướu Hampton (đám mờ tam giác ở ngoại vi)

30. CT Scan động mạch phổi (CT-PA):

1. Tổn thương dạng chấm, nốt mờ	16. Khác
2. Tổn thương mô kẽ	
3. U phổi:	17. Tỷ lệ ĐK thất phải/thất trái
4. Giãn phế nang: phải; trái; 2 bên; (1). TTTT (2). Cạnh vách, (3). Đa TT; (4). Thùy, (5) Khác.....	
5. Đám mờ dạng viêm phổi	18. HK thân chung động mạch phổi
6. Biến đổi hình dạng cơ hoành	19. HK thân động mạch phổi phải
7. Tràn khí màng phổi	20. HK ĐMP phải mức thùy: trên, giữa, dưới
8. Tràn dịch màng phổi	21. HK ĐMP phải mức phân thùy:
9. Thay đổi vòm hoành (lên cao)	22. Kích thước thất phải:mm
10. Dấu hiệu Fleishner (giãn ĐMP đầu gần)	23. Tính chất tắc mạch: Cấp, Mạn
11. Xếp phổi	24. HK thân động mạch phổi trái
12. Nốt phổi đơn độc	25. HK ĐMP trái mức thùy: trên, dưới
13. Giãn phế quản	26. HK ĐMP phải mức phân thùy:
14. Kén khí	27. Kích thước ĐMP.....mm
15. Đám mờ hình tam giác viêm phổi thùy	28. Khác:

31. Kết quả CNHH:

Results	Pred	Pre	% Prd	Post	% Prd	% Chg
VC (L)						
FVC (L)						
FEV1 (L)						
FEV1/FVC						
FEV6 (L)						
FEF 25-75						
PEFR (L/s)						

32. Điện tâm đồ và Siêu Doppler Âm tim

Các dấu hiệu Điện tâm đồ	Hình ảnh siêu âm Doppler tim
1. Dây nhĩ phải	1. Giãn buồng thất phải
2. Dây thất phải	2. Đường kính thất phải:mm
3. Block nhánh phải không hoàn toàn	3. Dịch màng tim:
4. Thiếu máu cơ tim, suy vành	4. Áp lực ĐM phổi:mmHg
5. Loạn nhịp tim (ghi rõ.....)	5. Chức năng thất trái (EF):
6. Dấu hiệu S1Q3T3: 1. Có; 2. Không	6. Huyết khối: ĐMP; nhĩ phải, thất phải
	7. Hở van 2 lá
	8. Hở van 3 lá
	9. Hở van động mạch chủ
	10. Giảm chức năng thất trái
7. Bình thường	11. Bình thường

35. Ghi chú

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the page.

PHỤ LỤC 1

BỘ CÂU HỎI CAT VÀ THANG ĐIỂM mMRC

1.1. Bộ câu hỏi CAT

Đối với mỗi mục dưới đây có điểm số từ **0 - 5**, xin vui lòng mô tả đúng nhất tình trạng hiện tại của ông/bà.

Ví dụ: *tôi rất hạnh phúc:* 0 1 2 3 4 5 *tôi rất buồn*

Tôi hoàn toàn không ho	0	1	2	3	4	5	Tôi ho thường xuyên
Tôi không có chút đờm nào trong phổi	0	1	2	3	4	5	Trong phổi tôi có rất nhiều đờm
Tôi không có cảm giác nặng ngực	0	1	2	3	4	5	Tôi có cảm giác rất nặng ngực
Tôi không khó thở khi lên dốc hoặc lên một tầng lầu	0	1	2	3	4	5	Tôi rất khó thở khi lên dốc hoặc lên một tầng lầu
Tôi không bị hạn chế trong các hoạt động ở nhà	0	1	2	3	4	5	Tôi rất bị hạn chế trong các hoạt động ở nhà
Tôi yên tâm ra khỏi nhà dù tôi có bệnh phổi	0	1	2	3	4	5	Tôi không yên tâm ra khỏi nhà dù tôi có bệnh phổi
Tôi ngủ ngon giấc	0	1	2	3	4	5	Tôi không ngủ ngon giấc vì có bệnh phổi
Tôi cảm thấy rất khỏe	0	1	2	3	4	5	Tôi cảm thấy không còn chút sức lực nào
Tổng điểm:							

1.2. Thang điểm mMRC

	Mức độ khó thở
mMRC 0	Tôi chỉ khó thở khi gắng sức nhiều
mMRC 1	Tôi khó thở khi đi bộ nhanh hoặc khi đi bộ lên dốc
mMRC 2	Tôi đi bộ chậm hơn người cùng tuổi bởi khó thở hoặc tôi phải dừng lại để thở khi đi bộ trên mặt đất bằng
mMRC 3	Tôi phải dừng lại để thở khi đi bộ khoảng 100m hoặc sau vài phút
mMRC 4	Tôi rất khó thở khi rời nhà hoặc tôi khó thở khi mặc hoặc cởi quần áo

PHỤ LỤC 2

TIÊU CHÍ XÁC ĐỊNH NGUYÊN NHÂN KHỞI PHÁT

ĐỢT CẤP COPD

- **Hít phải khói, bụi:** các triệu chứng của đợt cấp COPD (ho, khó thở, khạc đờm tăng) khi tiếp xúc khói thuốc lá, khói bếp củi, khói rơm-dạ, khói bếp than, bụi do ô nhiễm không khí (trong nhà, ngoài nhà).
- **Thay đổi thời tiết:** bệnh nhân xuất hiện triệu chứng của đợt cấp khi chuyển mùa, thay đổi nhiệt độ, độ ẩm.
- **Điều trị không thường xuyên:** bỏ điều trị, chỉ dùng thuốc khi có triệu chứng, điều trị không đủ liều lượng, chủng loại, số lần dùng thuốc. Điều trị không đúng phác đồ chuẩn theo đơn của bác sĩ chuyên khoa hô hấp (qua khai thác tiền sử, bệnh sử).
- **Nhiều nguyên nhân:** có bằng chứng về việc kết hợp các nguyên nhân như nhiễm trùng + thay đổi thời tiết + điều trị không thường xuyên.... Trên cùng một bệnh nhân.

PHỤ LỤC 3
THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ LÂM SÀNG
Bảng 3.1. Thang điểm Wells

Đặc điểm lâm sàng	Điểm dự báo
Tiền sử TĐMP hoặc HKTMS từ trước	1.5
Nhịp tim > 100 lần/phút	1.5
Phẫu thuật hoặc bất động trong 4 tuần vừa qua	1.5
Ho máu	1
Ung thư tiến triển	1
Dấu hiệu lâm sàng của HKTMS	3
Chẩn đoán khác ít khả năng so với TĐMP	3
Khả năng lâm sàng	
<i>Thang điểm 3 mức</i>	
Thấp	0 – 1
Trung bình	2 – 6
Cao	≥ 7
<i>Thang điểm 2 mức</i>	
Ít khả năng TĐMP	0 – 4
Khả năng TĐMP	≥ 5

Bảng 3.2. Thang điểm Geneva cải tiến

Đặc điểm lâm sàng	Điểm dự báo
Tiền sử TĐMP hoặc HKTMS từ trước	3
Nhịp tim	
75 – 94 lần/phút	3
≥ 95 lần/phút	5
Phẫu thuật hoặc gãy xương trong 1 tháng qua	2
Ho máu	2
Ung thư tiến triển	2
Đau chi dưới một bên	3
Đau khi ấn tĩnh mạch sâu chi dưới và phù một bên	4
Tuổi > 65	1
Khả năng lâm sàng	
<i>Thang điểm 3 mức</i>	
Thấp	0-3
Trung bình	4 – 10
Cao	≥ 11
<i>Thang điểm 2 mức</i>	
Ít khả năng TĐMP	0-5
Nhiều khả năng TĐMP	> 6

Bảng 3.3. Thang điểm PADUA

Đặc điểm	Điểm
Ung thư hoạt động	3
Tiền sử TTHKTM (loại trừ huyết khối tĩnh mạch nông)	3
Bất động (do hạn chế của chính bệnh nhân hoặc do chỉ định của bác sĩ)	3
Tình trạng bệnh lý tăng đông đã biết	3
Mới bị chấn thương và/hoặc phẫu thuật (≤ 1 tháng)	2
Tuổi cao (≥ 70 tuổi)	1
Suy tim và/hoặc suy hô hấp	1
NMCT cấp hoặc nhồi máu não cấp	1
Nhiễm khuẩn cấp và/hoặc bệnh cơ xương khớp do thấp	1
Béo phì ($BMI \geq 30$)	1
Đang điều trị Hormone	1
Nguy cơ TTHKTM: cao (Padua ≥ 4), thấp (Padua < 4)	

PHỤ LỤC 4

PHÂN TẦNG NGUY CƠ TÁC ĐỘNG MẠCH PHỔI

4.1. Bảng điểm PESI

Tham số	Điểm số	
	Phiên bản gốc	Phiên bản đơn giản
Tuổi (năm)	-	1 (nếu > 80 tuổi)
Giới: Nữ	10	-
Ung thư	30	1
Suy tim mạn	10	1
Bệnh phổi mạn tính	10	
Mạch > 110 lần/phút	20	1
Huyết áp tâm thu < 100mmHg	30	1
Nhịp thở > 30 lần/phút	20	-
Nhiệt độ < 36 ⁰ C	20	-
Thay đổi tri giác	60	-
SaO ₂ < 90%	20	1

Phiên giải kết quả: (1) *đối với phiên bản gốc:* **Nhóm I:** ≤ 65 điểm, nguy cơ tử vong 30 ngày rất thấp (0-1,6%). **Nhóm II:** 66-85 điểm, nguy cơ tử vong thấp (1,7-3,5%). **Nhóm III:** 86-105 điểm, nguy cơ tử vong trung bình (3,2-7,1%). **Nhóm IV:** 106-125 điểm, nguy cơ tử vong cao (4,1-11,4%). **Nhóm V:** > 125 điểm, nguy cơ tử vong rất cao (10-24,5%). (2) *đối với phiên bản đơn giản:* **0 điểm:** nguy cơ tử vong 30 ngày 1% (95% CI; 0.0% - 2.1%); **≥ 1 điểm:** nguy cơ tử vong 30 ngày 10,9% (95% CI; 8.5% - 13.2%).

4.2. Phân tầng nguy cơ dựa trên nguy cơ tử vong sớm

Nguy cơ tử vong		Tham số và thang điểm			
		Sốc/tụt HA	PESI 3,4 hoặc sPESI > 1	Rối loạn CNTP/ hình ảnh	Biomarker tim
Cao		+	+	+	+
Trung bình	Cao	-	+	+	
	Thấp	-	+	≤ 1 (+)	
Thấp		-	-	-	

PHỤ LỤC 5
TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN MỘT SỐ BẤT THƯỜNG
TRÊN ĐIỆN TIM

Tiêu chuẩn chẩn đoán rung nhĩ

- Sóng P và đường đồng điện đều biến mất và được thay thế bởi những sóng “f” là những sóng ngoằn ngoèo méo mó, to nhỏ, dài ngắn rất không đều, tần số khoảng 300-600 chu kỳ/phút.
- Các khoảng RR rất không đều: đó là hình ảnh “loạn nhịp hoàn toàn”.
- Hình dạng các phức bộ QRST trên cùng một chuyển đạo có thể có những chi tiết hơi khác nhau; cái này hơi cao hơn, có móc, cái hơi rộng hơn, trát đậm... do các sóng f chồng lên.

Tiêu chuẩn chẩn đoán suy vành

- ST chênh lên hoặc chênh xuống, đi ngang hoặc chệch xuống tại hai chuyển đạo liên tiếp (khi không có dày thất trái hoặc block nhánh trái):
 - + Ở chuyển đạo V2 hoặc V3 $\geq 0,5\text{mm}$
 - + Ở các chuyển đạo khác: $\geq 1\text{mm}$
- Dấu hiệu gợi ý khác:
 - + Mới xuất hiện hình ảnh đoạn ST chênh xuống $\geq 0,5\text{mm}$, đi ngang hoặc chệch xuống ở 2 chuyển đạo liên tiếp
 - + T âm sâu $\geq 1\text{mm}$ ở 2 chuyển đạo liên tiếp có $R/S > 1\text{mm}$

Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng gánh thất trái

Chuyển đạo V5, V6:

- Biên độ R cao lên và nhiều khi vượt quá 25mm ở người có thành ngực dày và quá 30mm ở người có thành ngực mỏng.
- Sóng Q hơi sâu nhưng không rộng.
- Sóng S không có hoặc rất nhỏ.
- Nhánh nội điện muộn tới $> 0,045$ giây.

Chuyển đạo V1, V2:

- Sóng R bé đi, có khi mất hẳn.
- Sóng S dài ra.
- Vùng chuyển tiếp dịch sang phải.

Các chỉ số:

- Sokolov – Lyon: $RV_5 + SV_2 \geq 35\text{mm}$.
- Du Shane: Q ở V5 hay V6 sâu hơn 4mm
- Trục trái, STT trái chiều QRS, QT dài

PHỤ LỤC 6

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN MỘT SỐ BỆNH ĐỒNG MẮC

6.1. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SUY TIM THEO KHUYẾN CÁO CỦA HỘI TIM MẠCH VIỆT NAM 2015

Tiêu chuẩn chính

- Con khó thở kịch phát về đêm hoặc khó thở phải ngồi
- Tĩnh mạch cổ nổi
- Ran ở phổi
- Giãn các buồng tim
- Phù phổi cấp
- Tiếng T3
- Áp lực tĩnh mạch hệ thống $> 16 \text{ cmH}_2\text{O}$
- Thời gian tuần hoàn > 25 giây
- Phản hồi gan – tĩnh mạch cổ dương tính

Tiêu chuẩn phụ

- Phù mu chân
- Ho về đêm
- Khó thở khi gắng sức
- Gan to
- Tràn dịch màng phổi
- Dung tích sống giảm 1/3 so với chỉ số tối đa
- Nhịp tim nhanh > 120 chu kỳ/phút

Tiêu chuẩn chính hoặc phụ

- Giảm 4,5kg/5 ngày điều trị suy tim

Chẩn đoán xác định suy tim: khi có 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ.

6.2. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN TĂNG HUYẾT ÁP THEO KHUYẾN CÁO CỦA HỘI TIM MẠCH VIỆT NAM 2015

Chẩn đoán tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu $\geq 140/90$ mmHg

6.3. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO HƯỚNG DẪN CỦA BỘ Y TẾ NĂM 2014

- Mức glucose huyết tương lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl).
Hoặc
- Mức glucose huyết tương $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống.
Hoặc
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol theo Liên đoàn sinh hóa lâm sàng quốc tế)
Hoặc
- Có các triệu chứng của đái tháo đường (lâm sàng); mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

PHỤ LỤC 7

BIỂU ĐỒ ROC, DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG BIỂU DIỄN (AUC), PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ ĐIỂM CẮT VÀ CÔNG THỨC TÍNH Se, Sp, PPV, NPV, TỶ SỐ KHẢ DĨ

Biểu đồ ROC (receiver operating characteristic): dùng để mô tả mối liên hệ giữa độ nhạy và đặc hiệu. Biểu đồ ROC có trục tung (y-axis) là tỉ lệ dương tính thật, và trục hoành (x-axis) là tỉ lệ dương tính giả (tức 1 trừ cho độ đặc hiệu). Cả hai tỉ lệ có giá trị dao động từ 0 đến 1. Hai tỉ lệ này được ước tính cho từng giá trị tham chiếu. Phương pháp xét nghiệm tốt sẽ có những điểm tham chiếu tập trung vào khu vực góc trên, bên trái của biểu đồ, nghĩa là có độ nhạy cao và độ dương tính giả thấp.

Diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC: area under the curve): chúng ta có hai chỉ số (độ dương tính giả và độ nhạy), và chúng biến thiên ngược chiều nhau. Do đó, cần một “chỉ số dung hòa” cả hai chỉ số này, tốt nhất là chỉ số AUC.

Xác định giá trị điểm cắt (cut-off): dùng chỉ số Youden (chỉ số J) để xác định theo công thức: $J = \max (Se+Sp - 1)$ (giá trị lớn nhất của tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ đi 1).

Công thức tính Se, Sp, PPV, NPV, tỷ số khả dĩ, độ chính xác

Xét nghiệm/thang điểm	Tắc động mạch phổi	
	Có	Không
Dương tính ($\geq$ cut-off)	a	c
Âm tính ($<$ cut-off)	b	d

- Độ nhạy (Se): $a/(a+b)$
- Độ đặc hiệu (Sp): $d/(d+c)$
- Trị số dự báo dương (PPV): $a/(a+c)$
- Trị số dự báo âm (NPV): $d/(d+b)$
- Tỷ lệ dương tính giả: $1-Sp$
- Tỷ lệ âm tính giả: $1-Se$
- Tỷ số khả dĩ dương: $Se/(1-Sp)$
- Tỷ số khả dĩ âm: $(1-Se)/Sp$
- Độ chính xác: $(a+d)/(a+b+c+d)$

PHỤ LỤC 8

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN CÁC TỔN THƯƠNG TRÊN X QUANG PHỔI VÀ CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH PHỔI THEO HƯỚNG DẪN CỦA HIỆP HỘI FLEISCHNER 2008

Tiêu chuẩn chẩn đoán giãn phế quản: phế quản giãn (dấu hiệu vòng tròn đeo nhẫn: signet-ring sign) đường kính lòng phế quản nhỏ hơn đường kính động mạch đi kèm, dày thành phế quản, phế quản không nhỏ dần, nhìn thấy phế quản cách bề mặt màng phổi $\leq 1\text{cm}$, ứ chất tiết trong lòng phế quản, kết hợp với xẹp phổi hoặc bẫy khí.

Tiêu chuẩn chẩn đoán kén khí: một vùng phổi giảm tỷ trọng, kích thước khoảng 1 cm, thành mỏng, chứa khí bên trong, thường xuất hiện và kết hợp với các tổn thương khí phế thũng của phổi (trung tâm tiểu thùy hoặc cạnh vách).

Tiêu chuẩn chẩn đoán khí phế thũng (giãn phế nang): giãn vĩnh viễn khu vực từ các túi phế nang đến các tiểu phế quản tận, là một vùng giảm tỷ trọng, thành bị phá hủy, là hậu quả của phá hủy nhu mô, có thể có hoặc không kèm theo sự xuất hiện của tổn thương xơ hóa. Thường được phân loại theo vị trí các chùm nang bị ảnh hưởng (gần: khí phế thũng trung tâm tiểu thùy, xa: khí phế thũng cạnh vách, toàn bộ chùm nang: khí phế thũng cạnh chùm nang hoặc toàn thùy).

Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương kính mờ: vùng tăng tỷ trọng dạng mờ đục của phổi, thường lan rộng, bờ mạch máu và phế nang còn nguyên vẹn, hình ảnh kính mờ được gây ra bởi lấp đầy một phần phế nang, dày tổ chức kẽ, xẹp một phần phế nang, thở ra bình thường, tăng thể tích máu mao mạch. Hình ảnh giống miếng kính bị hơi nước làm mờ đi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương mô kẽ: mô kẽ là một cấu trúc liên kết bao bọc toàn bộ phổi, chia thành 3 vùng nhỏ: (1) mô kẽ bao quanh trực

phế quản mạch máu (các phế quản, động mạch, tĩnh mạch từ rốn phổi tới ngang mức các tiểu phế quản hô hấp); (2) mô kẽ chùm nang (mô liên kết nằm giữa phế nang và màng đáy mao mạch); (3) mô liên kết dưới màng phổi, tiếp giáp với vách liên tiểu thùy. Khi các thành phần này dày lên bất thường sẽ tạo thành hình ảnh dạng đường (các đường Kerley A, B, C) trên x quang, hoặc dày vách liên tiểu thùy dạng lưới, dạng nốt, hoặc lưới – nốt trên phim chụp cắt lớp vi tính.

PHỤ LỤC 9

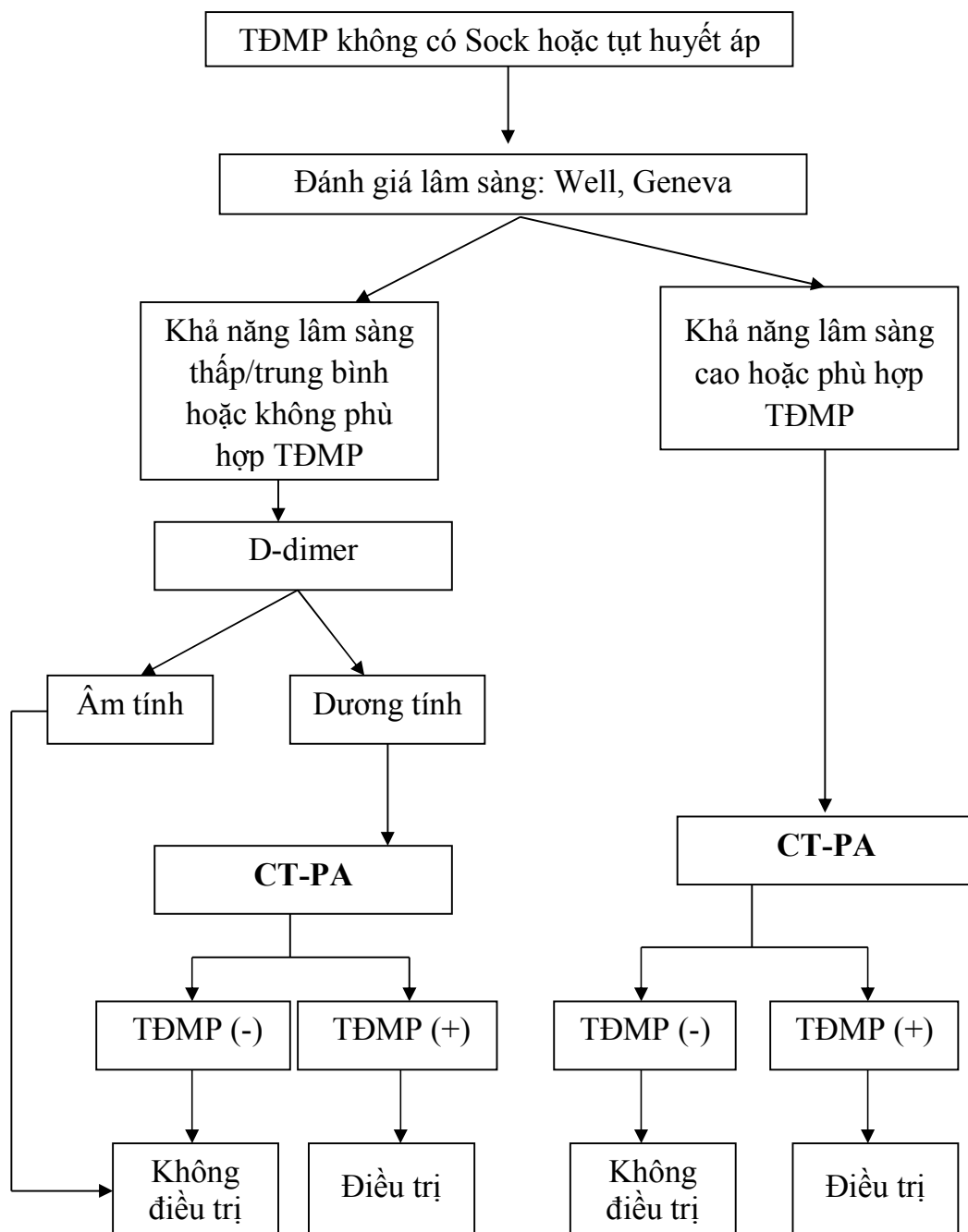
TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH TRÊN SIÊU ÂM DOPPLER TIM

Tiêu chuẩn chẩn đoán giảm chức năng thất trái: đo lường phân suất tống máu (EF: Ejection Fraction) bằng phương pháp Simpson cải tiến. Giảm chức năng thất trái khi $EF < 40\%$.

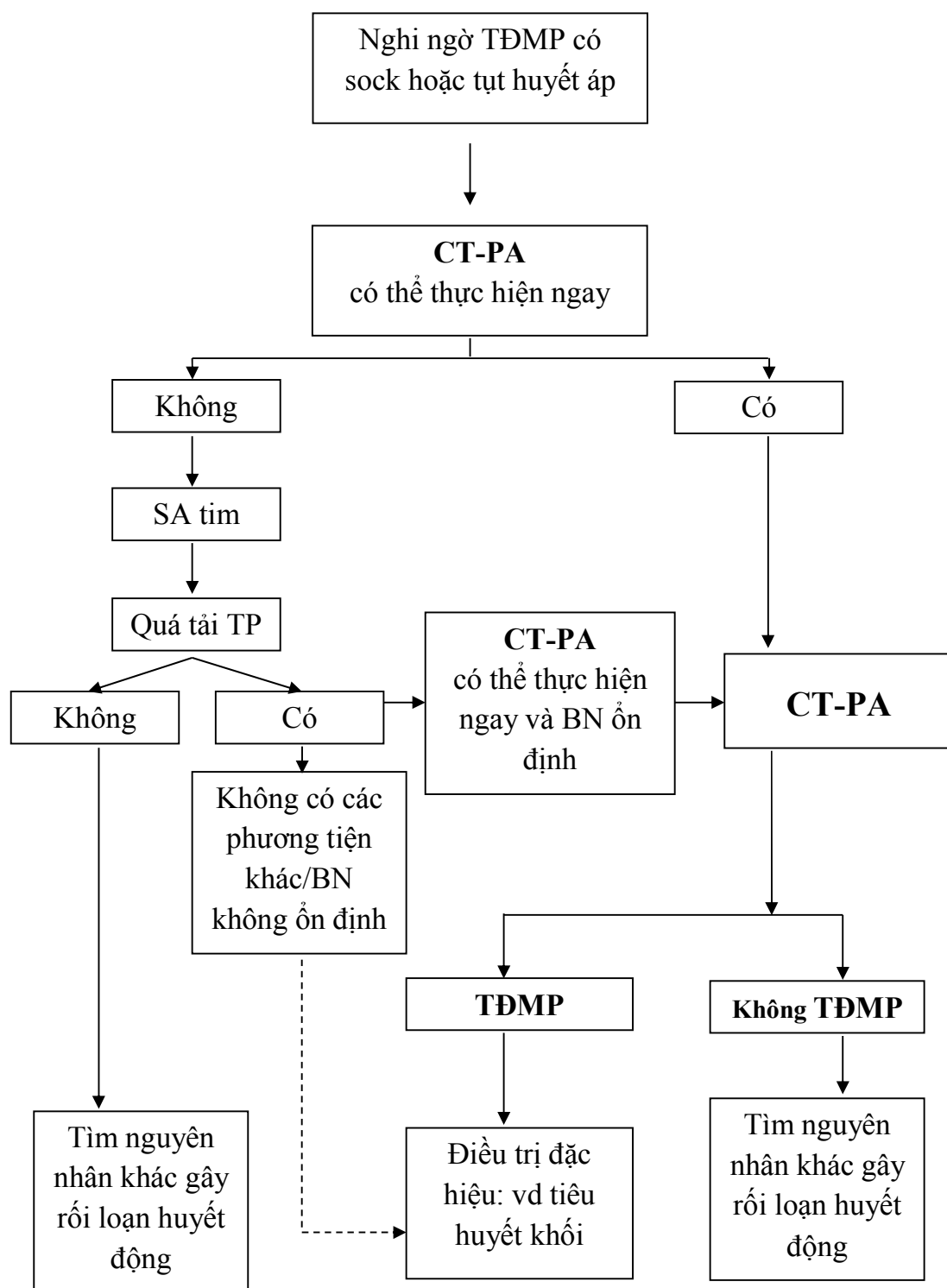
Tiêu chuẩn chẩn đoán giãn thất phải: tỷ lệ đường kính cuối tâm trương thất phải/đường kính cuối tâm trương thất trái > 1 . Đường kính ngang phần đáy thất phải $> 41\text{mm}$.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng áp động mạch phổi trên siêu âm doppler tim: thời gian gia tốc trên doppler mạch phổi (acceleration time) $< 90\text{ ms}$ hoặc áp lực động mạch phổi đo chênh áp qua van ba lá $> 30\text{ mmHg}$.

PHỤ LỤC 10
LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN TẮC ĐỘNG MẠCH PHỔI



***Lưu đồ 10.1. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp
nguy cơ không cao theo ESC 2014.***



**Lưu đồ 10.2. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp
nguy cơ cao theo ESC 2014**