

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. 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. 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. 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. Sapey và Stockley ước tính 50-70% nguyên nhân đợt cấp COPD do nhiễm trùng, 10% do ô nhiễm môi trường, khoảng 30% đợt cấp COPD không xác định được nguyên nhân rõ ràng. Đợt cấp COPD gây tăng nguy cơ xuất hiện tắc động mạch phổi (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 mạc mạch máu phổi. 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%. Nghiên cứu trên mô tử thi ở những bệnh nhân COPD tử vong ghi nhận tỷ lệ TĐMP từ 28 – 51%. Triệu chứng của TĐMP cấp như ho, khó thở, đau ngực giống với các biểu hiện của 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. Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD, 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.

2. Tính cấp thiết của đề tài

COPD thường kết hợp với các bệnh đồng mắc mạn tính, các bệnh đồng mắc có thể gây các biến cố cấp tính từ đó dẫn đến tăng bệnh suất và tử suất ở bệnh nhân đợt cấp COPD, đặc biệt là các bệnh lý tim mạch, trong đó có TĐMP. Biểu hiện triệu chứng lâm sàng của TĐMP như đau ngực,

khó thở, ho khạc đờm rất giống với triệu chứng đợt cấp COPD. Mặt khác, một số bệnh nhân COPD có kiểu hình nhiều đợt cấp, đợt cấp nặng, đợt cấp tái phát thường xuyên, đợt cấp dài hơn, đợt cấp đáp ứng kém với điều trị, do đó TĐMP có thể là nguyên nhân gây đợt cấp COPD.

Trong số các yếu tố kích hoạt đợt cấp, vai trò của TĐMP chưa được xác định rõ ràng. Tử vong ở nhóm COPD có TĐMP cao hơn nhóm COPD đơn thuần. COPD được ghi nhận là nguyên nhân dẫn đến chẩn đoán muộn TĐMP. TĐMP nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời sẽ dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong (10 – 65%), tăng áp động mạch phổi mạn tính, huyết khối tái phát, giảm hiệu quả điều trị và ảnh hưởng xấu đến tiên lượng ở bệnh nhân COPD.

Chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD hết sức khó khăn do sự chồng lấp triệu chứng giữa 2 bệnh. Thiết kế nghiên cứu khác nhau và số lượng bệnh nhân hạn chế trong những nghiên cứu trước đây không cho phép các tác giả đưa ra hướng dẫn về cách thức tiếp cận tối ưu chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD.

3. Những đóng góp mới của luận án

Kết quả của luận án đã xác định được một số đặc điểm lâm sàng (đau ngực, ho máu, hạn chế vận động, tiền sử bệnh lý huyết khối tĩnh mạch, tần suất đợt cấp COPD...), cận lâm sàng (điện tim, khí máu động mạch, x quang phổi...) của TĐMP cấp ở bệnh nhân đợt cấp COPD có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU. Xác định được tỷ lệ TĐMP là 17,6% và một số yếu tố nguy cơ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU. Bước đầu xác định được vai trò của xét nghiệm D-dimer, vai trò của các thang điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng (Wells, Geneva cải tiến) trong chẩn đoán TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.

4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 150 trang: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (41 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (24 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (40 trang), Chương 4: Bàn luận (40 trang), Kết luận (2 trang), Khuyến nghị (1 trang). Luận án có: 61 bảng, 18 biểu đồ, 16 hình, 1 sơ đồ. Luận án có 222 tài liệu tham khảo, trong đó 13 tài liệu tiếng Việt, 209 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1. Định nghĩa theo 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.

1.2. Gánh nặng của đợt cấp COPD

Đợt cấp COPD gây tăng tỷ lệ tử vong, tăng tốc độ suy giảm chức năng phổi, tăng nguy cơ đợt cấp tái phát, tăng chi phí điều trị và suy giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống.

1.3. 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. 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 dẫn đến phá hủy cấu trúc và chức năng tế bào nội mô, từ đó kích hoạt quá trình đông máu.

2. TĐMP trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Một số nguyên nhân gây tăng nguy cơ TĐMP trong đợt cấp COPD: nằm bất động tại giường, viêm toàn thân, đa hồng cầu, tình trạng tăng đông, phá hủy nhu mô phổi và tổn thương nội mô mạch máu phổi. Nghiên cứu trên mô tử thi ở bệnh nhân COPD ghi nhận tỉ lệ mới mắc TĐMP 28% - 51%. Một phân tích gộp từ 5 nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mới mắc TĐMP trong đợt cấp COPD dao động 3,3 – 29%.

3. Định nghĩa, phân loại tắc động mạch phổi

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. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung vào TĐMP do huyết khối.

3.2. Phân loại TĐMP

- Theo tính chất khởi phát: TĐMP cấp và TĐMP mạn
- Theo tình trạng huyết động: TĐMP huyết động ổn định và không ổn định.

4. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi cấp

4.1. Đặc điểm lâm sàng

TĐMP cấp là biểu hiện lâm sàng trầm trọng nhất của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM), hầu hết là hậu quả của huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS). 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. TĐMP có thể bị bỏ sót chẩn đoán do những dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Một nghiên cứu tại Châu Âu (2004) cho thấy đặc điểm của TĐMP: 34% tử vong đột ngột, 59% tử vong là hậu quả của TĐMP không được chẩn đoán, chỉ 7% TĐMP được chẩn đoán đúng trước tử vong. Nghĩ đến TĐMP khi bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và có các biểu hiện như: khó thở, đau ngực, choáng ngất và/hoặc ho máu.

4.2. Vai trò của các bảng điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng

Sử dụng các quy tắc dự báo nguy cơ lâm sàng giúp tăng khả năng chẩn đoán chính xác TĐMP. 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). Shen JH và CS (2015), phân tích gộp 12 nghiên cứu ghi nhận: (1) Thang điểm Wells: AUC 0,778 (95 % CI: 0,74–0,818), Se: 63,8 – 79,3%, Sp: 48,8 – 90%. (2) Thang điểm Geneva cải tiến: AUC 0,693 (95 % CI 0,653–0,736), Se: 55,3 – 73,6 %, Sp: 51,2 - 89 %.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

4.3.1. Xét nghiệm D-dimer

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. Nồng độ D-dimer tăng cao trong huyết thanh là bằng chứng cho thấy có huyết khối trong lòng mạch. Kết hợp giữa kết quả xét nghiệm D-dimer âm tính với khả năng lâm sàng thấp hoặc trung bình (bảng điểm Wells hoặc Geneva cải tiến) là an toàn để loại trừ chẩn đoán TĐMP. Theo Hội tim mạch Châu Âu (2014), xét nghiệm D-dimer âm tính khi (1) nồng độ < 0,5g/l FEU đối với những bệnh nhân ≤ 50 tuổi và (2) < giá trị (tuổi x 10) mg/l FEU đối với những bệnh nhân > 50 tuổi.

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

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 tới mức phân thùy. Nghiên cứu PIOPED II cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của kỹ thuật CT-PA tương ứng là 83% và 96%. Khi phối hợp với thang điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng cho trị số dự báo dương từ 92-96%. Chẩn đoán TĐMP dựa trên hình ảnh thiếu hụt lấp đầy thuốc cản quang trong lòng mạch.

4.4. Tiếp cận chẩn đoán tắc động mạch phổi

Theo hướng dẫn của Hội tim mạch Châu Âu năm 2014, chẩn đoán TĐMP dựa trên sự phối hợp các triệu chứng lâm sàng, các thang điểm đánh giá nguy cơ lâm sàng, xét nghiệm D-dimer và chụp CT-PA.

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. Sau khi lựa chọn theo tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi thu thập 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:

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

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.

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 ≥ 1 mg/l FEU. Chúng tôi lấy ngưỡng điểm cắt này dựa trên kết quả nghiên cứu của Akpınar 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%.

- Được chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi (CT-PA) bằng máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu (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 ml/phút hoặc Creatinin máu $> 115 \mu\text{mol/lit}$), 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 ≥ 1 mg/l FEU nhưng có chấn thương mới, các can thiệp phẫu thuật vùng chậu, khớp háng, khớp gối.

2.5. 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.

2.6. Phương pháp thu thập số liệu nghiên cứu

2.6.1. Thu thập số liệu cho mục tiêu 1

2.6.1.1. Đặc điểm lâm sàng

(1) Đặc điểm chung: tuổi, giới, nghề nghiệp, lý do vào viện. (2) Tiền sử: hút thuốc lá- thuốc lá, số bao-năm; tần suất đợt cấp, các bệnh khác. (3) Các bệnh đồng mắc: suy tim, tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý mạch vành. (4) Triệu chứng lâm sàng: đau ngực sau xương ức, đau ngực kiểu màng phổi, khó thở, ho khạc đờm, ho máu. (5) Nguyên nhân khởi phát đợt cấp.

2.6.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

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.

2.6.2. 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.

2.6.3. 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.

▪ 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.

2.7. Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 16.0 và các thuật toán thống kê y học phù hợp cho từng biến số theo mục tiêu nghiên cứu.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Tuổi ($X \pm SD$): 69,3 \pm 9,6. **Giới:** Nam (86,5%), Nữ (13,5%).

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 \pm 6,1) cao hơn nhóm TĐMP (-) (27 \pm 6,6), p < 0,001.

Số đợt cấp trung bình: 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 0,486 (95% CI: 0,2 - 1), p = 0,056.

Thời gian mắc bệnh trung bình (năm): nhóm TĐMP (+): 7,32 \pm 3,7, cao hơn nhóm TĐMP (-): 4,72 \pm 2,8, p < 0,001. 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.

Điểm CAT ($X \pm SD$): nhóm TĐMP (+) (22,3 \pm 8,5) cao hơn nhóm TĐMP (-) (17,2 \pm 8,1), p = 0,001.

Mức độ tắc nghẽn đường thở, phân nhóm GOLD và TĐMP: tắc nghẽn đường thở nặng trong nhóm TĐMP (+) (64,9%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (41,6%), p = 0,01. COPD nhóm D trong nhóm TĐMP (+) (70,3%) cao hơn nhóm TĐMP (-) (48%), p = 0,01.

Bảng 3.1. Liên quan giữa nguyên nhân đợt cấp COPD 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: Nguyên nhân đợt cấp COPD do nhiễm trùng trong nhóm TĐMP (+) (45,9%) thấp hơn nhóm TĐMP (-) (97,7%), 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%), p = 0,005.

Bảng 3.2. 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	0,6-12,9	0,1
Suy vành	1 (2,7)	5 (3,3)	0,9	0,1-8,2	0,9

Nhận xét: các bệnh đồng mắc: suy tim (35,1%), tăng huyết áp (37,8%), đái tháo đường (27%) trong nhóm TĐMP (+) cao hơn nhóm TĐMP (-), p < 0,05.

Bảng 3.3. 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 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), $p < 0,01$. Khạc đờm mù trong nhóm TĐMP (-) cao hơn nhóm TĐMP (+): OR 0,1 (95% CI: 0,1-0,5), $p < 0,001$.

Bảng 3.4. 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
Cơ 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, ngay	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
Tim 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 gặp phổ biến hơn nhóm TĐMP (-): cơ 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), $p = 0,001$.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.2.2.1. Đặc điểm tổn thương trên x quang phổi (n = 210)

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), tổn thương dạng 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) gặp tỷ lệ cao hơn nhóm TĐMP (-), $p < 0,05$. Các tổn thương khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

3.2.2.2. Đặc điểm tổn thương trên phim chụp cắt lớp vi tính (n = 210)

Các tổn thương trong nhóm TĐMP (+) gặp tỷ lệ cao hơn nhóm không 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.

3.2.2.3. Vị trí huyết khối (n = 37)

Huyết khối động mạch phổi bên phải (78,4%) gặp nhiều hơn bên trái (59,5%), $p = 0,01$. Huyết khối động mạch phổi hai bên (35,1%).

3.2.2.4. Vị trí huyết khối theo mức động mạch phổi (n = 37)

Vị trí huyết khối động mạch phổi mức phân thùy bên phải (41,4%) cao hơn phổi trái (27,3%), $p = 0,04$. Các vị trí khác không có sự khác biệt.

3.2.2.5. Mức độ nặng TĐMP theo Qanadli SD và CS (n = 37)

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 (64,8%). Chỉ có một trường hợp (2,7%) có chỉ số tắc nghẽn $\geq 40\%$.

3.2.2.6. Phân tầng nguy cơ TĐMP theo thang điểm PESI (n = 37)

Điểm PESI trung bình (X ± SD): $47,8 \pm 19,7$ (20 - 120). Tỷ lệ PESI nhóm 1 và nhóm 2 (97,3%). Chỉ có 1 trường hợp (2,7%) thuộc PESI nhóm 4.

3.2.2.7. Đặc điểm siêu âm tim (n = 140)

Tỷ lệ giãn thất phải trong nhóm TĐMP (+) (37,8%) gặp nhiều hơn nhóm TĐMP (-) (9,7%), 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 (-) ($43,5 \pm 14,9$), $p = 0,008$.

3.2.2.8. Kết quả khí máu (n = 210)

Trong nhóm TĐMP, tỷ lệ có pH $\leq 7,45$ (45,9%) thấp hơn nhóm không TĐMP (64,7%), OR: 2,16 (95% CI: 1-4,4), $p = 0,03$; Tỷ lệ có PaCO₂ < 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, OR: 1,4 (0,6-3,1), $p = 0,3$.

3.2.2.9. Kết quả điện tim (n = 210)

Trong nhóm TĐMP (+), các bất thường trên điện tim: sóng p phé (48,6%), block nhánh phải (29,7%), S1Q3T3 (8,1%) gặp nhiều hơn nhóm TĐMP (-), $p < 0,05$. Các bất thường khác không có sự khác biệt.

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, khẳng định 37/210 bệnh nhân có TĐMP, **chiếm tỷ lệ 17,6%**.

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

Phân tích hồi quy Logistic đa biến, 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), $p = 0,001$.

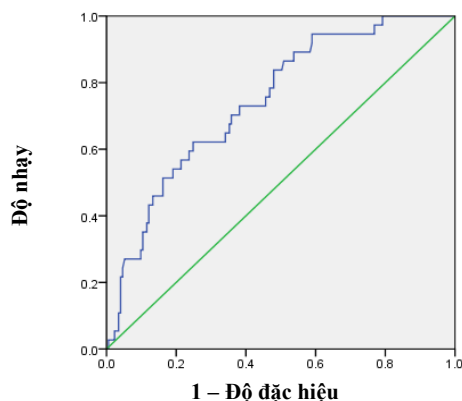
3.4. Giá trị của xét nghiệm D-dimer và các thang điểm Wells, thang điểm Geneva cải tiến trong chẩn đoán TĐMP.

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 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. Phân tích đường cong ROC kết quả xét nghiệm D-dimer



Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của nồng độ D-dimer: **0,744** (95% CI: 0,66 – 0,83), $p < 0,001$.

Điểm cắt: 2,1mg/l FEU

Hình 3.1. Đường cong ROC của nồng độ D-dimer (n = 210)

3.4.1.3. Xác định điểm cắt (cut-off) và giá trị của xét nghiệm 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, giá trị của xét nghiệm D-dimer như sau:

Bảng 3.5. 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: Tỷ lệ 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), $p < 0,001$. 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.

3.4.2. Giá trị của thang điểm Wells

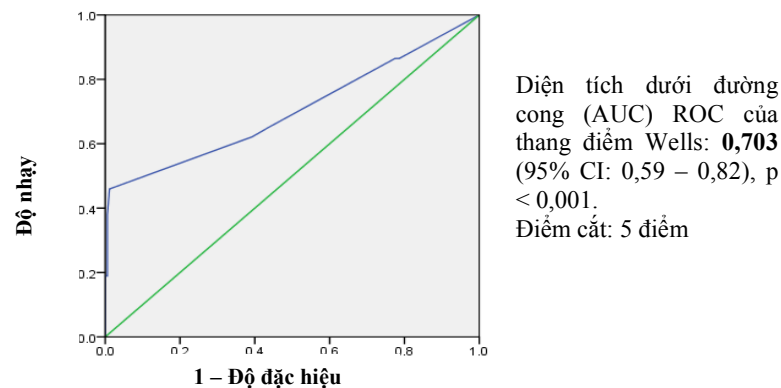
3.4.2.1. Giá trị của thang điểm Wells theo các mức nguy cơ

Bảng 3.6. 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 tăng dần theo các mức nguy cơ: thấp (11,7%), trung bình (18,5%), nguy cơ cao (100%).

3.4.2.2. Phân tích đường cong ROC của thang điểm Wells



Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của thang điểm Wells: **0,703** (95% CI: 0,59 – 0,82), $p < 0,001$.
Điểm cắt: 5 điểm

Hình 3.2. Đường cong ROC của thang điểm Wells (n = 210)

3.4.2.3. Giá trị thang điểm Wells trong chẩn đoán TĐMP

Bảng 3.7. 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), p < 0,001. Giá trị của thang điểm Wells trong chẩn đoán TĐMP: 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 (n = 210)

Bảng 3.8. 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 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), 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

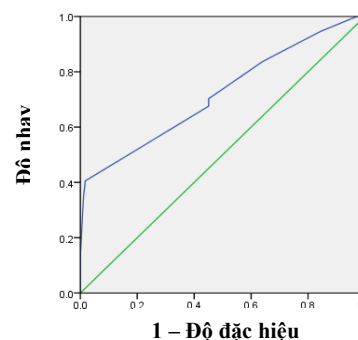
3.4.3.1. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến theo các mức nguy cơ

Bảng 3.9. 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.

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



Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC của thang điểm Geneva: AUC **0,719** (95% CI : 61,8 - 82,1), p < 0,001.
Điểm cắt: 6 điểm

Hình 3.3. 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 3.10. Thang điểm Geneva 2 mức với TĐMP (n = 210)

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

Nhận xét: tỷ lệ TĐMP (+) (40,5%) trong nhóm nguy cơ cao (Geneva > 6) cao hơn nhóm TĐMP (-) (1,7%), OR 38,6 (95% CI: 10,3 - 144), p < 0,001. Giá trị của thang điểm Geneva 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 ≤ 2,1mg/l FEU với thang điểm Geneva cải tiến ≤ 6 trong loại trừ TĐMP (n = 210)

Bảng 3.11. Kết hợp xét nghiệm D-dimer với thang điểm Geneva cải tiến trong loại trừ TĐMP (n = 210)

D-dimer ≤ 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 ≤ 2,1mg/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), 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.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

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

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Liên quan giữa tuổi và giới và TĐMP

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình ($X \pm SD$): $70,2 \pm 9,3$ (47 - 91), chủ yếu gặp bệnh nhân trên 60 tuổi. Tỷ lệ nam (91%) cao hơn nữ (9%). So sánh giữa 2 nhóm TĐMP (+) và TĐMP (-): không có sự khác biệt về đặc điểm tuổi và giới giữa 2 nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Poulet C và CS nghiên cứu 87 bệnh nhân đợt cấp COPD, 13 bệnh nhân có TĐMP: tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ, không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm TĐMP (+) ($70,77 \pm 12,33$) và nhóm TĐMP (-) ($66,5 \pm 11,1$), $p = 0,212$.

4.1.1.2. Liên quan giữa tiền sử hút thuốc và TĐMP

Nhiều yếu tố nguy cơ của COPD đã được xác định nhưng khói thuốc lá là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi 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 (số bao-năm) ở nhóm TĐMP (+) ($32,1 \pm 6,1$) cao hơn nhóm TĐMP (-) ($27 \pm 6,6$), $p < 0,001$. 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.

4.1.1.3. Liên quan giữa tần suất đợt cấp/năm và TĐMP

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. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về tần suất đợt cấp giữa 2 nhóm TĐMP và không TĐMP, tuy nhiên số đợt cấp trung bình trong nhóm TĐMP ($2,1 \pm 1,1$) cao hơn nhóm không TĐMP ($1,5 \pm 0,9$), $p = 0,001$. Theo Akgun M và CS cũng cho thấy số đợt cấp trung bình trong nhóm TTHKTM (+): ($4,2 \pm 3$) cao hơn nhóm TTHKTM (-): ($2,8 \pm 5$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,16$).

4.1.1.4. Liên quan giữa thời gian mắc bệnh và TĐMP

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 thì bệnh tiến triển nặng dần, tần suất đợt cấp nhiều hơn, chức năng phổi giảm dần, nhiều bệnh đồng mắc, thiếu oxy mạn tính, tăng quá trình viêm và tổn thương mạch máu phổi, dẫn đến tăng nguy cơ TĐMP.

4.1.1.5. Liên quan giữa nguyên nhân đợt cấp COPD và TĐMP

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy, tỷ lệ nhiễm trùng trong nhóm TĐMP (45,9%) thấp hơn nhóm không TĐMP (97,7%), $p < 0,001$. 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%. Tillie-Leblond và CS (2006), nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD nặng không rõ nguyên nhân, cho thấy tỷ lệ TĐMP là 25%.

4.1.1.6. Liên quan giữa bệnh đồng mắc và TĐMP

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 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 nhiều tác giả. Theo Beemath A và CS (2006), suy tim tăng nguy cơ TĐMP với OR: 2,15. Samama MM (2000) ghi nhận, suy tim tăng nguy cơ TĐMP với OR: 2,95. 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)

4.1.1.7. Mức độ tắc nghẽn đường thở, phân nhóm A,B,C,D và TĐMP

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tỷ lệ tắc nghẽn nặng trong nhóm TĐMP (64,9%) cao hơn nhóm không TĐMP (41,6%), $p = 0,01$. Các mức độ tắc nghẽn khác không có sự khác biệt. 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. 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. Kết quả nghiên cứu cũng 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 nhận thấy ở những bệnh nhân GOLD nhóm D thường có tắc nghẽn đường thở nặng, có nhiều triệu chứng và kiểu hình có nhiều đợt cấp là yếu tố dẫn đến tăng tăng nguy cơ TĐMP.

4.1.1.8. Liên quan giữa triệu chứng lâm sàng và TĐMP

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3 và bảng 3.4 cho thấy: trong nhóm TĐMP, một số triệu chứng gặp phổ biến hơn nhóm không TĐMP: đau ngực, khạc đờm trong, ho máu, bất động tại giường, tiền sử HKTMS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Tỷ lệ khạc đờm mù trong nhóm không TĐMP cao hơn nhóm TĐMP. Một số triệu chứng thực thể trong nhóm TĐMP gặp tỷ lệ cao hơn nhóm không TĐMP: co kéo cơ hô hấp, gan to – tĩnh mạch cổ nổi, phù hai chi dưới. Các triệu chứng khác

không có sự khác biệt. Chúng tôi nhận thấy các triệu chứng của TĐMP không đặc hiệu, rất khó để phân biệt với các triệu chứng của đợt cấp COPD.

Theo Poolack CV và CS, so sánh 1.880 bệnh nhân TĐMP (+) và 528 bệnh nhân TĐMP (-) ghi nhận không có sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng. 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. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và so sánh với nhiều nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy, mặc dù không đặc hiệu nhưng cần nghĩ đến TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD nếu có các triệu chứng: đau ngực, ho máu, khó thở, tiền sử HKTMS chi dưới và hạn chế vận động.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của TĐMP

4.1.2.1. Các tổn thương trên x quang phổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi 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. 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. 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 Westermark (3,5%), dấu hiệu Hampton's hump (3,5%). Độ nhạy: 70,2%; độ đặc hiệu: 32,1%; giá trị chẩn đoán dương tính: 41,2%; giá trị chẩn đoán âm tính: 61,4%. Chúng tôi cho rằng X quang phổi không giúp chẩn đoán xác định TĐMP, tuy nhiên x quang phổi có vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân biệt các tổn thương khác tại phổi.

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi 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). Các nghiên cứu cho thấy, tổn thương phổi ở bệnh nhân TĐMP có thể gặp là vùng giảm tưới máu, đám mờ hình tam giác ở ngoại vi. Tuy nhiên, từ kết quả nghiên cứu này cho thấy, ở bệnh nhân COPD thường có giãn phế nang, nhiễm trùng phổi.

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 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 cả 2 bên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng 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 gặp nhiều 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%. Theo Aleva FE và CS (2017), huyết khối ở gốc động mạch phổi (0,8%), thân (35,5%), thùy, liên thùy (31,7%), dưới phân thùy (32,5%).

4.1.2.4. Phân tầng nguy cơ tử vong do TĐMP

Theo phân loại Qanadli SD và CS: 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 (64,8%). 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. **Theo bảng điểm PESI:** kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 97,3% các trường hợp thuộc PESI nhóm 1 và nhóm 2, 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) cho thấy 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.

4.1.2.5. Đặc điểm siêu âm tim

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên hình ảnh siêu âm tim, dấu hiệu tìm 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 (-) ($43,5 \pm 14,9$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,008$. Theo Đỗ Giang Phúc, Hoàng Bùi Hải (2016, n = 85): 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.

4.1.2.6. Đặc điểm khí máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về

giá trị trung bình các thành phần khí máu giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, khi chúng tôi phân loại pH ở ngưỡng 7,45 và PaCO₂ ở ngưỡng 35mmHg, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có pH > 7,45 và PaCO₂ < 35 mmHg cao hơn ở nhóm TĐMP (+). 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 ≥ 7,45, PaO₂ ≤ 60mmHg, PCO₂ < 35mmHg). 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. 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.

4.1.2.7. Các bất thường trên điện tim

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong nhóm TĐMP (+), các dấu hiệu điện tim bất thường như sóng p phễu, 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. Năm 1940, Sokolow và cộng sự cho rằng không có bất thường duy nhất nào trên điện tim đặc trưng cho TĐMP. Các dấu hiệu S1Q3T3, nhịp tim nhanh xoang là dấu hiệu gặp phổ biến nhất, liên quan đến đáp ứng nhu cầu sinh lý của cung lượng tim do thất trái bị giảm thể tích đột ngột.

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

4.2.1. Tỷ lệ TĐMP trong đợt cấp COPD

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD có D-dimer ≥ 1mg/l FEU là 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%. Nghiên cứu mở tử thi ghi nhận tỉ lệ mới mắc TĐMP ở bệnh nhân COPD là 28% -51%. Phân tích gộp của Aleva FE và CS (2017) ghi nhận tỷ lệ TĐMP ở bệnh nhân đợt cấp COPD là 16,1%.

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

Chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến 15 yếu tố nguy cơ đã xác định được trong phân tích đơn biến, đưa biến theo phương pháp Backward Stepwise, chúng tôi xác định được 7 yếu tố nguy cơ TĐMP như sau: (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.

Tùy theo thiết kế nghiên cứu, tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu mà các tác giả xác định được các yếu tố nguy cơ khác nhau. Theo Tillie-Leblond I và CS nghiên cứu 197 bệnh nhân đợt cấp COPD (25% có TĐMP) ghi nhận một số yếu tố nguy cơ gây 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).

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 : 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).

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

4.3.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ D-dimer (mg/l FEU) trong nhóm TĐMP (+): 5,17 ± 3,93 cao hơn nhóm TĐMP (-): 2,89 ± 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 ± 4,5 cao hơn nhóm TĐMP (-): 1,2 ± 1,8, p = 0,001.

4.3.1.1. 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 3.1). Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Akpınar EE và CS với AUC 0,752 (95% CI: 0,672- 0,831), p < 0,001.

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

Từ kết quả phân tích đường cong ROC (hình 3.1), chúng tôi xác định được giá trị điểm cắt nồng độ D-dimer là 2,1mg/l FEU. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy số 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. 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 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.

4.3.1.3. Giá trị loại trừ TĐMP khi phối hợp nồng độ D-dimer < 2,1 mg/l FEU với thang điểm Wells và Geneva cải tiến

(1) Phối hợp với thang điểm Wells < 5 điểm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.8 cho thấy trong nhóm D-dimer \leq 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 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 2,1mg/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%).

(2) Phối hợp với thang điểm Geneva cải tiến \leq 6 điểm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.11 cho thấy trong nhóm kết hợp nồng độ D-dimer \leq 2,1mg/l FEU và Geneva \leq 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 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. Trong nhóm kết hợp D-dimer \leq 2,1mg/l FEU và Geneva \leq 6 có 22/192 bệnh nhân TĐMP (11,4%), 170/192 bệnh nhân không có TĐMP (88,6%).

Như vậy, từ kết quả bảng 3.8 và bảng 3.11 cho thấy tỷ lệ TĐMP trong nhóm phối hợp kết quả D-dimer (-) với Wells < 5 và Geneva \leq 6 gần tương đương nhau (12,1% và 11,4%). Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy khi phối hợp D-dimer \leq 2,1mg/l FEU và Geneva \leq 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 2,1mg/l FEU và Wells < 5 (Se 87,9%, Sp 43,2%).

4.3.2. Giá trị của thang điểm Wells

Kết quả nghiên cứu ở bản 3.6 cho thấy tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ: thấp (11,7%), trung bình (18,5%), cao (100%).

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 3.2). Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7 cho thấy, trong nhóm nguy cơ cao (Wells \geq 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.

Theo Calisir C và CS (2009): nghiên cứu 197 bệnh nhân nghi ngờ TĐMP ghi nhận AUC của Wells là 0,823. Penalzoa 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). Shen JH và CS (2015), phân tích gộp 12 nghiên cứu tiến 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%.

4.3.3. Giá trị của thang điểm Geneva cải tiến

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.9 cho thấy tỷ lệ TĐMP tăng dần theo các mức nguy cơ: thấp (6,9%), trung bình (17%), nguy cơ cao (100%).

Chúng tôi tiến hành phân tích đường cong ROC (Hình 3.3), 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 3.10 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 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.

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), Penalzoa A và CS (2011). Theo 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 %.

4.3.4. So sánh giá trị của thang điểm Wells và Geneva cải tiến

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi về giá trị của thang điểm Wells (hình 3.2 và bảng 3.7) và giá trị của thang điểm Geneva cải tiến (hình 3.3 và bảng 3.10), cũng như vai trò phối hợp của 2 thang điểm này với kết quả xét nghiệm D-dimer (bảng 3.8 và 3.11). Chúng tôi nhận thấy thang điểm Geneva cải tiến có giá trị cao hơn và khách quan hơn, ghi nhận này khác với một số tác giả. Gruettner J và CS (2015) và Klok FA và CS (2008) cho thấy thang điểm Wells và Geneva cải tiến có giá trị như nhau. Nhưng Shen JH và CS (2016) cho rằng thang điểm Wells chính xác hơn thang điểm Geneva cải tiến.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng TĐMP cấp ở bệnh nhân đợt cấp COPD có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU

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 có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.

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 ở bệnh nhân đợt cấp COPD có D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.

3.1. Giá trị của xét nghiệm D-dimer

- 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: 2,1mg/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 < 2,1mg/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 < 2,1mg/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** để 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

1. Nên tầm soát TĐMP 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 mg/l FEU với thang điểm Wells < 5, thang điểm Geneva cải tiến ≤ 6 trong loại trừ TĐMP.
3. Cần có thêm các nghiên cứu theo dõi lâu dài TĐMP 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 TĐMP đến tiên lượng ở bệnh nhân COPD.

INTRODUCTION

1. Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of global morbidity and mortality. Currently, It is the fourth leading cause of mortality, forecast to 2030, the third leading cause of death trailing only ischemic heart disease and stroke. Exacerbation leading to increased mortality in patients with COPD, accelerating increase lung function decline, adversely affecting quality of life and increasing treatment costs. Sapey and Stockley estimated that 50-70% of all COPD exacerbations are precipitated by an infectious process, while 10% are due to environmental pollution, Up to 30% of exacerbations are caused by an unknown etiology. Exacerbation of COPD causes an increased risk of pulmonary embolism (PE) from 2 to 4 times, some noted causes: smoking, high age, long-term immobilization, hypercoagulability, systemic inflammation status, increased levels of procoagulant factors (fibrinogen and factor XIII), pulmonary vascular endothelial injury. The prevalence of pulmonary embolism during COPD exacerbations varies widely between studies, with some meta-analyzes showing the prevalence of pulmonary embolism range from 3.3 to 29%. Autopsy studies have reported the incidence of PE in patients with COPD to be 28%–51%. Symptoms of acute pulmonary embolism such as cough, shortness of breath, chest pain are similar to those of COPD exacerbation. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with COPD exacerbations is very difficult due to nonspecific symptoms and overlap of symptoms between the two diseases, leading to misdiagnosis or late diagnosis. In Vietnam, there have been no studies to assess PE in patients with COPD exacerbation, so we have conducted this study with title “*Study on clinical and paraclinical characteristics and some risk factors for acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*”. The purposes this study were:

1. To investigate the clinical and paraclinical characteristics of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.
2. To determine of prevalence and some risk factors of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.
3. To evaluate the value of the D-dimer test, Wells scores, revised Geneva scores in the diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with D-dimer ≥ 1 mg/l FEU.

2. The necessity for the study

COPD is often associated with chronic co-morbidities, co-morbidities can cause acute events that resulting in increased morbidity and mortality in patients with COPD exacerbations, especially cardiovascular diseases, in which there is PE. Symptoms of PE are similar to those of COPD (chest pain, dyspnea, sputum). Clinical symptoms of PE such as chest pain, dyspnea, cough and sputum production is very similar to symptoms of COPD exacerbation. On the other hand, some COPD patients have many exacerbations phenotype, severe exacerbations, longer exacerbations, exacerbations are poor response to treatment, therefore PE may be one of all causes of COPD exacerbation.

Among the triggers for COPD exacerbations, the role of PE has not been clearly defined. Mortality in group of COPD with PE was higher the group of COPD only, and COPD was the cause of late diagnosis of PE. PE if not diagnosed and treated will lead to increased mortality (10 - 65%), chronic pulmonary hypertension, recurrent thrombosis, reduce treatment effectiveness and adversely affect prognosis in patients with COPD. Diagnosis of PE in patients with COPD exacerbations is very difficult due to the overlap of symptoms between the two diseases. The different study design and the limited number of patients in previous studies did not allow the authors to provide guidance on the optimal approach to diagnosing PE in patients with COPD exacerbations.

3. The new contributions from the thesis

The results of the thesis have identified some of clinical features (chest pain, blood cough, immobilization, history of venous thrombosis, frequency of COPD exacerbations...), paraclinical features (electrocardiography, arterial blood gas, chest x-ray...) of acute PE in patients with COPD exacerbation D-dimer level ≥ 1 mg/l FEU. Determining the rate of PE is 17.6% and some risk factors for PE in patients with COPD exacerbation that have D-dimer level ≥ 1 mg/l FEU. The original step is to determine the values of the D-dimer test, the values of clinical risk assessment scores (Wells scores, revised Geneva scores) in diagnosing PE in patients with COPD exacerbations that have D-dimer level ≥ 1 mg/l FEU.

4. Thesis outline

The thesis 150 pages include: Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (41 pages), Chapter 2: Subjects and methods (24 pages), Chapter 3: Results (40 pages) , Chapter 4: Discussion (40 pages), Conclusion (2 pages), Proposal (1 page). The thesis has: 61 tables, 18 charts, 16 figures, 1 flowcharts. The thesis was used 222 references, of which 13 are in Vietnamese and 209 are in English.

CHAPTER 1. OVERVIEW

1. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

1.1. Definition by GOLD 2015

An exacerbation of COPD is an acute event characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication.

1.2. The burden of COPD exacerbation

COPD exacerbation causes an increase in mortality, accelerates lung function decline, increases the risk of recurrent exacerbations, increases treatment costs and severely reduced the quality of life.

1.3. Disorders of coagulation in patients with COPD exacerbation

Specific lesions in COPD patients are expressed by chronic inflammatory processes of the airways, destruction of lung parenchyma, pulmonary vascular lesions with the participation of many cell types and mediators of inflammatory response. Prolonged hypoxia causes polycythemia, thereby increasing blood viscosity. Oxidative stress and hypercapnia can lead to destruction of the structure and function of endothelial cells, thereby activating blood clotting.

2. Pulmonary embolism in COPD exacerbation

Some causes increase the risk of PE during COPD exacerbation, such as: immobilization, systemic inflammation, polycythemia, hypercoagulability and pulmonary vascular injury. Autopsy studies have reported the incidence of PE in patients with COPD to be 28%–51%. A meta-analysis of five studies found that the incidence of PE during COPD exacerbations ranged from 3.3 to 29%.

3. Definition, classification of pulmonary embolism

3.1. Definition

Pulmonary embolism (PE) is a blockage of one or more branches of the pulmonary artery by various agents (thrombosis, tumor cells, gas or fat) originating from different locations of the body. In this study, we only focused on PE due to thrombosis.

3.2. Classification of pulmonary embolism

- According to the onset characteristics: acute and chronic PE
- According to hemodynamic condition: stable and unstable hemodynamic.

4. Approach to diagnosis of acute pulmonary embolism

4.1. Clinical characteristics

Acute PE is the most severe clinical manifestation of venous thromboembolism (VTE), mostly as a result of deep vein thrombosis (DVT). PE may not show any symptoms, or may be diagnosed very casually, in some cases the first manifestations of PE are sudden death. PE may be misdiagnosis due to nonspecific clinical signs and symptoms. A

study in Europe (2004) showed that the characteristics of PE: 34% sudden death, 59% mortality was the result of undiagnosed PE, only 7% of PE was correctly diagnosed before death. Thinking about PE when the patient is in a high-risk group and manifests as: dyspnea, chest pain, pre-syncope or syncope and / or hemoptysis.

4.2. The role of clinical risk assessment rules

Using clinical risk prediction rules increases the likelihood of accurate diagnosis of PE. The Wells score and the revised Geneva score have been standardized and widely used in assessing the clinical risk of PE. Both of these scales can simultaneously apply in two of classification levels: 3 levels score (low, Intermediate, high) and 2 levels score (like and unlike PE). Shen JH et al (2015), in a meta-analysis of 12 studies recorded the Wells score yield: AUC 0.778 (95% CI: 0.74-0.818), Se: 63.8-79.3%, Sp: 48.8 - 90% and revised Geneva score yield: AUC 0.693 (95% CI 0.653–0.736), Se: 55.3-73.6%, Sp: 51.2-89%.

4.3. Paraclinical characteristics

4.3.1. D-dimer test

D-dimer antigens are the only markers of fibrin degradation, formed by the sequential effects of three enzymes: thrombin, XIIIa factor, and plasmin. Elevated serum D-dimer levels are evidence show that blood clots are present intravascular. The combination of negative D-dimer test results with a low or moderate clinical ability (Wells or revised Geneva score) is safe to rule out PE diagnosis. According to guidelines of the European Society of Cardiology in 2014, the D-dimer test was negative when the concentration was <0.5g/l FEU for patients ≤ 50 years old and < (age x 10)mg/l FEU for patients > 50 years old.

4.3.2. Computed Tomography Pulmonary Angiography (CT-PA)

Computed tomographic pulmonary angiography (CT- PA) has become the method of choice in vascular exploration in patients with suspected acute PE. This method allows to clearly reveal the pulmonary arteries at the segmental level. The PIOPED II study on the 4 detectors computed tomograph showed that the sensitivity and specificity of CT-PA technique were 83% and 96%, respectively. When combined with a clinical evaluation rules for positive predictive values are 92-96%. Diagnosis of PE is based on an intraluminal contrast material filling defects imaging.

4.4. Diagnostic approach to pulmonary embolism

According to the guidelines of the European Society of Cardiology in 2014, diagnosis of PE is based on a combination of clinical symptoms, clinical risk assessment rules, D-dimer test and CT-PA.

CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS

2.1. Study population, setting, time

2.1.1. Study population

Screening of 1005 patients with COPD exacerbations. After selecting according to standards in this study, we collected 210 patients eligible for study.

2.1.2. Study setting

The study was conducted at the Respiratory Center - Bach Mai Hospital.

2.1.3. Study time

From May 2015 to September 2018.

2.2. Sample size of the study

Applying the formula for calculating the sample size for estimating a ratio:

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

Illustrate:

n: sample size needed for research.

$Z_{1-\alpha/2}$ (reliability coefficient) = 1.96; with statistical significance when $\alpha = 0.05$.

$p = 0.137$: the prevalence of pulmonary embolism in the COPD exacerbation is based on research by Gunen H et al (2010).

Choose $\delta = 0.05$: is the accepted error.

Applying the above formula, calculate $n \geq 182$ patients. In fact, we collected $n = 210$ patients eligible for study.

2.3. Study population inclusion criteria

The patients that were confirm the COPD exacerbation and satisfies the following simultaneously criteria:

- D- dimer test results $\geq 1\text{mg/l}$ FEU. We took this cut-off threshold based on the study results of Akpınar EE et al (in 2013), at this the cut-off threshold has AUC: 0.752 ± 0.04 (95% CI: 0.672-0.831; $p < 0.001$); Se 70%, Sp 71%.

- Underwent CT-PA with multi-detectors computerized tomography (64 and 128 detectors), with intravenous contrast materials injection.

- Underwent full tests: standard chest x-ray, electrocardiography, arterial blood gas, blood count, biochemistry, basal coagulation, respiratory function and some other routine tests.

2.4. Study population exclusion criteria

Rule out the study of patients with one of the following characteristics:

- Patients do not agree to participate in the study.

▪ Contraindications to CT-PA techniques: pregnancy, kidney failure (glomerular filtration rate $< 60\text{ml/min}$ or blood creatinine $> 115\mu\text{mol/liter}$), allergy to contrast material.

▪ Patients are taking anticoagulants.

▪ Lack of one of the informations to diagnose PE: clinical, paraclinical, D-dimer test results, CT-PA results.

▪ There is an vena cava filter.

▪ Acute myocardial infarction, cancer of organs

▪ Severe respiratory failure.

▪ Severe heart failure.

▪ Unstable hemodynamic: base on evidence of COPD, septic shock, heart failure, acute coronary syndrome.

▪ Patients with D-dimer results $\geq 1\text{mg/l}$ FEU but with new injury and pelvic, hip and knee joint surgery interventions.

2.5. Study Methods

▪ Descriptive Cross-Sectional and Prospective Study

▪ The Researcher directly examine and collect necessary data according to a medical record uniform.

2.6. Methods of study data collection

2.6.1. Data Collection for the 1st objective

2.6.1.1. Clinical characteristics

(1) General characteristics: age, gender, occupation, reasons for admission. (2) History: smoking and pipe tobacco, frequency of exacerbation, other diseases. (3) Co-morbidities: heart failure, hypertension, diabetes, coronary artery disease. (4) Clinical symptoms: post-sternum chest pain, pleuritis chest pain, dyspnea, cough, sputum production, hemotysis. (5) Causes of onset of exacerbation.

2.6.1.2. Paraclinical characteristics

Arterial blood gas, standard chest X-ray, respiratory function test results, electrocardiography, D-dimer test, CT-PA, doppler echocardiography, Related tests Other: coagulation, procalcitonin, NT-proBNP, troponin T, creatinine.

2.6.2. Data Collection for the 2nd objective

▪ Clinical and paraclinical characteristics as 1st objective.

▪ Number of cases with PE and no PE in the study population.

▪ Univariate and multivariate logistic regression analysis for independent variables.

▪ Results of the risk assessment of the PE base on the scale of Padua.

2.6.3. Data Collection for 3rd objective 3

▪ D-dimer test results, ROC curve analysis to determine AUC,

determine cut-off value, calculate the sensitivity and specificity, negative predictive value, positive predictive value, likelihood ratio, accuracy.

- Evaluation results of Wells score, ROC curve analysis to determine AUC, determine cut-off value, calculate the sensitivity and specificity, negative predictive value, positive predictive value, likelihood ratio, accuracy.

- Evaluation results of revised Geneva score, ROC curve analysis to determine AUC, determine cut-off value, calculate the sensitivity and specificity, negative predictive value, positive predictive value, likelihood ratio, accuracy.

- Use Kappa coefficient to evaluate consensus between two Wells and Geneva scores when assessing the clinical risk of PE.

2.7. Data analysis

By SPSS 16.0 software and appropriate medical statistical algorithms for each variable according to study purposes.

CHAPTER 3. RESULTS

3.2. Clinical and paraclinical characteristics of PE in patients with COPD exacerbation

3.2.1. Clinical characteristics

Age ($X \pm SD$): 69.3 ± 9.6 . **Gender**: Male (86.5%), Female (13.5%).

Smoking rate ≥ 30 pack-year: group of PE (+) (59.4%) is higher than that of the group of PE (-) (39%), OR 2.3 (95% CI: 1.05 - 4.9), $p = 0.03$, the mean number of smoking (pack-year) group of PE (+) (32.1 ± 6.1) is higher than that of the group of PE (-) (27 ± 6.6), $p < 0.001$.

The mean number of exacerbation: PE (+) (2.1 ± 1.1) is higher than that of the PE (-) (1.5 ± 0.9), $p = 0.001$. However, there was no difference between the two groups in the frequency of exacerbation, OR 0.486 (95% CI: 0.2 - 1), $p = 0.056$.

Mean duration of disease (year): group of PE (+): 7.32 ± 3.7 , higher than the group of PE (-): 4.72 ± 2.8 , $p < 0.001$. The group of PE (+) had a disease duration of more than 5 years (83.8%), higher than the group of PE (-), OR 5.3 (95% CI: 2.1-13.5), $p < 0.001$.

Mean CAT score ($X \pm SD$): group of PE (+) (22.3 ± 8.5) is higher than that of the group of PE (-) (17.2 ± 8.1), $p = 0.001$.

Airway obstructive degree, GOLD grouping and PE: severe airway obstruction in the PE (+) group (64.9%) is higher than that of the cgroup (-) cgroup (41.6%), $p = 0.01$. COPD of Group D in the group of PE (+) (70.3%) was higher than that of the group of PE (-) (48%), $p = 0.01$.

Table 3.1. Relationship between causes of COPD exacerbation and PE (n = 210)

Causes	PE (+) n = 37 (%)	PE (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Infection	17 (45.9)	169 (97.7)	0.02	0.006-0.06	< 0.001
Inhalation of smoke and dust	1 (2.7)	28 (16.2)	0.14	0.02-1.1	0.03
Weather change	5 (13.5)	26 (15)	0.9	0.3- 2.5	0.81
Irregular treatment	11 (29.7)	79 (45.7)	0.5	0.2 – 1.1	0.07
Causes combination	7 (18.9)	97 (56.1)	0.18	0.07-0.44	< 0.001
Unknown	5 (13.5)	3 (1.7)	8.9	2.1 – 38.9	0.005

Comment: The causes of COPD exacerbation due to infection in the PE (+) group (45.9%) was lower than that of the PE (-) group (97.7%), OR: 0.02 (95% CI: 0.006 – 0.06), $p < 0.001$. The rate of unknown COPD exacerbations in the group of PE (+) (13.5%) was higher than the group of the PE (-) (1.7%), $p = 0.005$.

Table 3.2. Relationship between comorbidities and PE (n = 210)

Comorbidities	PE (+) n = 37 (%)	PE (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Heart failure	13 (35.1)	17 (9.8)	4.97	2.1-11.5	<0.001
Hypertension	14 (37.8)	26 (15)	3.44	1.57-7.5	0.001
Diabetes mellitus	10 (27)	12 (6.9)	4.96	1.9-12.6	<0.001
Atrial fibrillation	3 (8.1)	5 (2.9)	2.96	0.67-12.9	0.1
Coronary syndrome	1 (2.7)	5 (83.3)	0.9	0.1-8.2	0.9

Comment: heart failure (35.1%), hypertension (37.8%), diabetes mellitus (27%) in PE (+) group higher than the PE (-) group, $p < 0.05$.

Table 3.3. Relationship between functional symptoms and PE (n = 210)

Functional symptoms	PE (+) n = 37 (%)	PE (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Dyspnea	37 (100)	171 (98.8)	-	-	0.51
Chest pain	21 (43.2)	39 (22.5)	4.5	2.1-9.5	< 0.001
Purulent Sputum	12 (32.4)	118 (68.2)	0.2	0.1-0.5	< 0.001
Clearly sputum	11 (29.7)	8 (4.6)	8.7	3.2-23.7	< 0.001

Dry cough	7 (18.9)	45 (26)	0.6	0.27-1.6	0.36
Hemotysis	7 (18.9)	2 (1.2)	19.9	3.9-100	<0.001
Fever	15 (40.5)	74 (42.8)	0.9	0.4-1.8	0.8
Immobilization in bed	26 (70.3)	76 (43.9)	3	1.4-6.5	0.004
History of DVT	5 (13.5)	2 (1.2)	13.3	2.5-71.8	0.002

Comment: in the group of PE (+), symptoms were more common than PE (-) group: chest pain OR 4.5 (95% CI: 2.1-9.5), clearly sputum: OR 8.7 (95% CI: 3.2-23.7), hemotysis OR 19.9 (95% CI: 3.9-100), Immobilization: OR 3 (95% CI: 1.4-6.5), history of DVT: OR 13.3 (95% CI: 2.5-71.8), p <0.01. Purulent Sputum in the PE (-) group is higher than that of the PE (+): OR 0.1 (95% CI: 0.1-0.5), p <0.001.

Table 3.4. Relationship between physical symptoms and PE (n = 210)

Physical symptoms	PE (+) n = 37 (%)	PE (-) n = 173 (%)	OR	95% CI	p
Respiratory muscle retractions	37 (100)	131 (75.7)	-	-	0.001
Heart rate (X ± SD)	107±17	102±18	-	-	0.1
Hepatomegaly, float jugular vein	12 (32.4)	26 (15)	2.7	1.2-6	0.01
Hyperresonance	2 (5.4)	32 (18.5)	0.25	0.06-1,1	0.051
Fine, coarse crackle	28 (75.7)	114 (65.9)	1.6	0.7-3.6	0.25
Wheezing, Rhonchus	30 (81.1)	133 (76.9)	1.3	0.5-3.1	0.58
Barrel chest	10 (27)	44 (25.4)	1.1	0.5-2.4	0.84
lower extremities edema	20 (54.1)	45 (26)	3.3	1.6-6.9	0.001
Cyanosis of nail beds and lips	28 (75.7)	122 (70.5)	1.5	0.6-3.5	0.3
Pleural effusion	4 (10.8)	6 (3.5)	3.3	0.9-12.6	0.07

Comment: in the group of PE (+), the physical symptoms are more common than the group of PE (-): respiratory muscle retractions (100% and 75.7%, p=0.001), hepatomegaly-floating jugular vein: OR 2.7 (95% CI:1.2-6), p= 0.01, lower extremities edema OR 3.3 (95% CI: 1.6 - 6.9), p=0.001.

3.2.2. Paraclinical characteristics

3.2.2.1. Characteristics of chest radiology (n = 210): In the PE (+) group, the lesions: diaphragmic is high on one side (OR: 6.5; 95% CI: 4.7-9.1), teardrop-shaped heart (OR: 2.1; 95% CI : 1-4.5), pneumonia-like lesions (OR: 3.2; 95% CI: 1.4-7.1), emphysema (OR: 6.7; 95% CI: 2.3 -19.9), central pulmonary artery dilatation (OR: 6.9; 95% CI: 4.9-9.7) had a higher rate than the group of PE (-), p <0.05. Other injuries have no difference between the two groups.

3.2.2.2. Characteristics of CT-PA (n = 210): The lesions in the PE (+) group had a higher rate than the PE (-) group: emphysema: OR 2.9 (95% CI: 1.1-8), p = 0.025; lesions of pneumonia: OR 4 (95% CI: 1.9-8.4), p <0.001; lung collapse: OR: 4.3 (95% CI: 1.2-15), p = 0.01. Other injuries have no difference between the two groups.

3.2.2.3. Thrombosis position (n = 37): Right pulmonary artery thrombosis (78.4%) is more common on the left (59.5%), p = 0.01. Bilateral pulmonary thrombosis (35.1%).

3.2.2.4. Thrombosis position according to pulmonary artery level (n = 37): Position of thrombosis in right lung segmental level (41.4%) is higher than left lung (27.3%), p = 0.04. Other positions have no difference.

3.2.2.5. The severity of thrombosis according to the Qanadli SD et al (n = 37): Index of mean pulmonary artery obstruction (%): 18.2 ± 10.8 (5 - 47.5). The level of obstruction from 10 to 30% accounted for the highest rate (64.8%). Only one case (2.7%) has a obstructive index ≥ 40%.

3.2.2.6. Stratification risk of PE based on PESI scale (n = 37): Mean PESI score (X ± SD): 47.8 ± 19.7 (20 - 120). PESI rates are group 1 and group 2 (97.3%). Only 1 case (2.7%) belongs to group 4 of PESI scale.

3.2.2.7. Echocardiography (n=140): The rate of right ventricular dilatation in the PE (+) group (37.8%) was higher than that of the PE (-) group (9.7%), OR: 5.6 (95% CI: 2,3 - 14,3), p <0.001. The mean pulmonary artery pressure in the PE (+) (51 ± 14) group was higher than that of the PE (-) group (43.5 ± 14.9), p = 0.008.

3.2.2.8. Blood gas results (n = 210): In the group of PE (+), the rate of pH ≤ 7.45 (45.9%) is lower than that of the PE (-) group (64.7%), OR: 2.16 (95% CI: 1-4.4), p = 0.03 and the rate of PCO2 <35 mmHg (35.1%) is higher than that of the PE (-) group (12.1%), OR: 3.9 (95% CI: 1.7-8), p = 0.001. There was no difference in PaO2 index between the two groups: OR: 1.4 (0.6-3.1), (p = 0.3).

3.2.2.9. Electrocardiographic (n = 210): In the group of PE (+), abnormalities in the ECG: pulmonale P wave (48.6%), right bundle branch block (29.7%), S1Q3T3 (8.1%) were more common than the group of PE (-), p <0.05. Other abnormalities have no difference between the two groups.

3.3. Prevalence and risk factors for PE during COPD exacerbation

3.3.1. The prevalence of PE during COPD exacerbation

A total of 210 patients with COPD exacerbation were taken CT-PA, confirming 37/210 patients with PE, accounting for 17.6%.

3.3.2. Independent risk factors for PE during COPD exacerbation

Multivariate logistic regression analysis, we identified 7 risk factors for PE: (1) History of DVT; OR:17.8 (95% CI:1 -322), p=0.005. (2) Diagnosis of COPD > 5 years: OR 41.6 (95% CI: 3.3-515.6), p=0.004. (3) Pneumonia-like lesions: OR 29.2 (95% CI: 4.5 - 189.3), p <0.001. (4) Emphysema: OR 17 (95% CI: 2 - 139.3), p = 0.008. (5) Severe airway obstructive: OR 6.4 (95% CI: 1.3-32.4), p = 0.024. (6) COPD exacerbation due to infection: OR 0.001 (95% CI: 0 - 0.002). (7) Hypertension: OR 32.6 (3.9 - 269.9), p = 0.001.

3.4. The value of the D-dimer test and the Wells score, the revised Geneva score in diagnosing PE.

3.4.1. Value of D-dimer test

3.4.1.1. D-dimer levels

D-dimer levels (mg/l FEU) in the PE group: 5.17 ± 3.93 was higher than that of the PE (-) group: 2.89 ± 3.19 . The difference is statistically significant, p <0.001.

3.4.1.2. Analysis the ROC curve of D-dimer test results

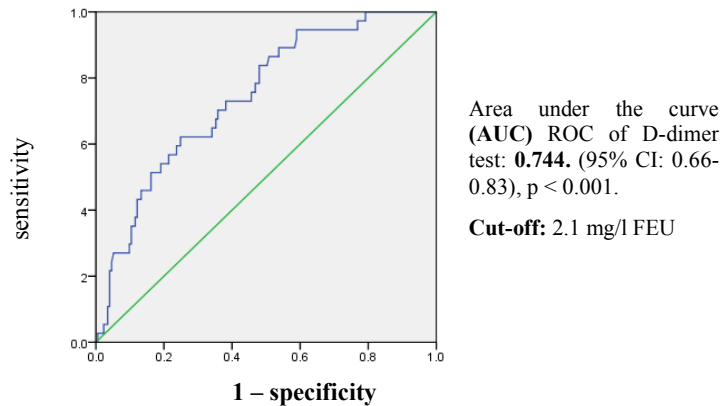


Figure 3.1. ROC curve of D-dimer test (n = 210)

3.4.1.3. Determine the cut-off value of the D-dimer test

Based on the ROC curve analysis results, select the cut-off value of D-dimer concentration of 2.1 mg/l FEU, the value of the D-dimer test is as follows:

Table 3.5. D-dimer concentrations at the threshold cut-off of 2.1 mg /l FEU (n = 210)

D-dimer (mg/l FEU)	PE (+) n = 37, (%)	PE (-) n = 173, (%)	OR	95% CI	p
> 2.1	27 (73)	66 (38.2)	4.37	1.99 – 9.62	< 0.001
≤ 2.1	10 (27)	107 (61.8)			

Comment: the proportion of cases with D-dimer concentrations > 2.1 mg/l FEU in the group of PE (+) (73%) was higher than that of the PE (-) group (38.2%), OR 4.37 (95% CI: 1.99 - 9.62), p <0.001. The value of D-dimer test in diagnosis of PE: Se 73%, Sp 61.8%, PPV: 29%, NPV: 91.5%, LR (+): 1.91, LR (-): 0.43

3.4.2. Value of Wells score

3.4.2.1. The value of the Wells score by risk levels

Table 3.6. Three - levels Wells score (n = 210)

Three - levels Wells score	PE (+) n = 37 (%)	PE (-) n = 173 (%)	Tổng (n = 210)
Low	13 (11.7)	98 (88.3)	111
Intermediate	17 (18.5)	75 (81.5)	92
High	7 (100)	0	7

Comment: the rate of PE increases gradually by risk levels: low (11.7%), intermediate (18.5%), high risk (100%).

3.4.2.2. Analysis the ROC curve of Wells score

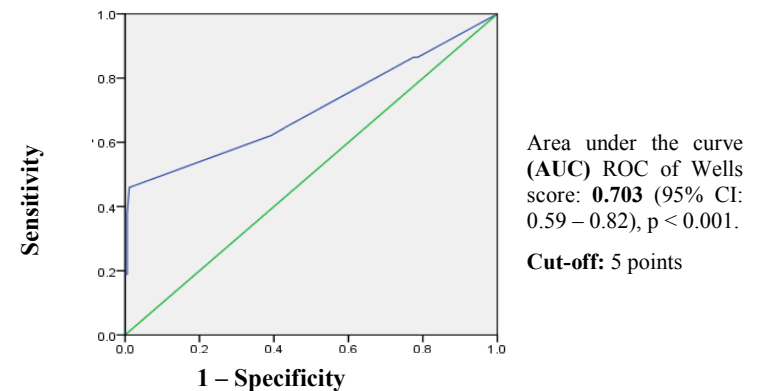


Figure 3.2. ROC curve of Wells score (n = 210)

3.4.2.3. Value of Wells score in diagnosing PE

Table 3.7. Two - levels Wells score (n = 210)

Two - levels Wells	PE (+) n = 37 (%)	TPE (-) 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)			

Comment: The number of cases of PE (+) in the high-risk group (Wells ≥ 5) is higher than that of the number of cases of PE (-), OR: 72.7 (95% CI: 9-587), p < 0.001. The value of Wells score in diagnosing PE: Se 29.7%, Sp 99.4%, PPV 91.7%, NPV 86.9%. LR (+): 49.5; LR (-): 0.71.

3.4.2.4. Combining D-dimer test ≤ 2.1mg/l FEU with Wells score < 5 in rule out PE (n = 210)

Table 3.8. Combining D-dimer test with Wells score in rule out PE (n = 210)

D-dimer ≤ 2,1 mg/l FEU + Wells < 5	PE (+) n = 37, (%)	PE (-) n = 173, (%)	OR	95% CI	p
Yes	21 (56.8)	152 (87.9)	0.18	0.08 - 0.4	< 0.001
No	16 (43.2)	21 (12.1)			

Comment: In the D-dimer group ≤ 2.1mg/l FEU combined with Wells score < 5, the number of cases of PE (+) (56.8%) is lower than the number of PE (-) (87.9%), OR: 0.18 (0.08 - 0.4), p < 0.001. The value of combination in the rule out PE are as follows: Se 87.9%, Sp 43.2%, PPV 87.9%, NPV 43.2%. LR (+): 1.55; LR (-): 0.28.

3.4.3. The value of revised Geneva score

3.4.3.1. The value of revised Geneva score by risk levels

Table 3.9. Three - levels revised Geneva score in study population

Three - levels revised Geneva	PE (+) n = 37 (%)	PE (-) n = 173 (%)	Total (n=210)
Low	2 (6.9)	27 (93.1)	29
Intermediate	30 (17)	146 (83)	176
High	5 (100)	0	5

Comment: Prevalence of PE in low-risk groups (6.9%), Intermediate risk (17%), high risk (100%). The rate of PE increases gradually by risk levels.

3.4.3.2. Analysis the ROC curve of revised Geneva score

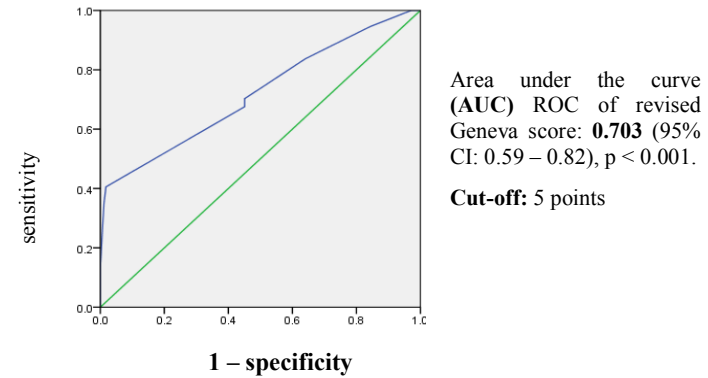


Figure 3.3. ROC curve of revised Geneva score (n = 210)

3.4.3.3. The value of the revised Geneva score in diagnosing PE

Table 3.10. 2-levels revised Geneva score with PE (n = 210)

revised Geneva score	PE (+) n = 37, (%)	PE (-) 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)			

Comment: the prevalence of PE (+) (40.5%) in the high-risk group (Geneva > 6) is higher than that of the PE (-) (1.7%), OR 38.6 (95% CI: 10.3 - 144), p < 0.001. The value of the Geneva score in diagnosing PE is as follows: Se 40.5%, Sp 98.3%, PPV 83.3%, NPV 88.5%. LR (+): 23.82, LR (-): 0.61.

3.4.3.4. Combining D-dimer test ≤ 2.1mg/l FEU with revised Geneva score ≤ 6 in rule out PE (n = 210)

Table 3.11. Combining D-dimer test with revised Geneva in rule out PE (n = 210)

D-dimer ≤ 2,1 mg/l FEU + Geneva ≤ 6	PE (+) n = 37, (%)	PE (-) 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)			

Comment: in the group combining D-dimer concentrations ≤ 2.1mg/l FEU with revised Geneva score ≤ 6, the number of cases of PE (-) (98%) (98.3%) is higher than the cases of PE (+)); OR 0.026 (0.007 - 0.097), p < 0.001. The combined values in rule out PE are: Se 98.3%, Sp 40.5%, PPV 88.5%, NPV 83.3%. The LR (+): 2.43; LR (-): 0.042.

CHAPTER 4. DISCUSSIONS

4.1. Clinical and paraclinical characteristics of PE in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

4.1.1. Clinical characteristics

4.1.1.1. Relation between age and gender and PE

The results of our study show that the mean age ($X \pm SD$): 70.2 ± 9.3 (47 - 91), common met patients over 60 years old. The rate of male (91%) is higher than female (9%). Comparison between 2 groups of PE (+) and PE (-): results showed that there was no difference in age and gender. The results of our study are similar to Poulet C et al, studied 87 patients with COPD exacerbation, 13 patients with PE: the morbidity rate in men is higher than that of women, there is no difference in age between PE (+) group (70.77 ± 12.33) and group of PE (-) (66.5 ± 11.1), $p = 0.212$.

4.1.1.2. Relation between smoking history and PE

Many risk factors for COPD have been identified, but cigarette smoke is the most important risk factor. The results of our study showed that smoking rate of ≥ 30 pack - years in the group of PE (+) (59.4%) was higher than that of the group PE (-) (39%), OR: 2.3 (95% CI: 1.05 - 4.96), $p = 0.03$. The mean number of smoking (pack-year) of the group of PE (+) (32.1 ± 6.1) is higher than that of the group of PE (-) (27 ± 6.6), $p < 0.001$. According to Tapson VF (2005), smoking is associated with an increase in procoagulant processes in COPD patients by various mechanisms.

4.1.1.3. Relation between frequency of exacerbation per year and PE

The exacerbation of COPD is an important event in the natural process in COPD patients because of negative effects on health status, hospital admission, re-admission and disease progression. The results of our study showed that there was no difference in the frequency of exacerbations between the 2 groups of PE and non-PE, but the mean number of exacerbation in the PE group (2.1 ± 1.1) was higher than the group non-PE (1.5 ± 0.9), $p = 0.001$. According to Akgun M et al, the mean number of exacerbations in VTE (+): (4.2 ± 3) is higher than that of the VTE (-): (2.8 ± 5), but the difference is not statistical significance ($p = 0.16$).

4.1.1.4. Relation between the duration of disease and PE

The mean duration of disease in the group of PE (+) (7.32 ± 3.7) is higher than that of the group of PE (-) (4.72 ± 2.8), $p < 0.001$. The number of patients in PE (+) group who have a disease duration of more than 5 years (83.8%) is higher than that of the PE (-) group, OR 5.3 (95% CI: 2.1-13.5), $p < 0.001$. We believe that the longer duration of the disease leading to be gradually severe progresses, the frequency of acute exacerbations, the lung function is decrease, many co-morbidities, chronic hypoxia, increase

the process of pulmonary vascular inflammation and damage, contribute to an increase in the risk of PE.

4.1.1.5. Relationship between causes of COPD exacerbation and PE

The results of the study in Table 3.1 showed that the rate of infection in the PE group (45.9%) was lower than that of the group with no PE (97.7%), $p < 0.001$. Our results are similar to those of Gunen H et al (2010), the rate of VTE in the group of non-infectious COPD exacerbations is 25%, in the group due to infection is 8.5%. Tillie-Leblond et al (2006), studied 197 patients with severe COPD exacerbations, indicating this rate is 25%.

4.1.1.6. Relationship between co-morbidities and PE

The results of the study in Table 3.2 shown that in the group of PE (+), the rate of heart failure, hypertension, and diabetes is higher than that of the PE (-) group. Our study results are similar to many authors. According to Beemath A et al (2006), heart failure increases the risk of PE with OR: 2.15. Samama MM (2000) noted that heart failure increased the risk of PE with OR: 2.95. Piazza G and CS (2012) studied 2,488 VTE patients, the rate of COPD in the study group was 19.5%. In the group of COPD patients: (1) the rate of heart failure (35.5%) was higher than that of the non-COPD group (12.9%), $p < 0.001$; (2) increased risk of death in hospital (OR: 3.02) and 30-day mortality (OR: 2.69).

4.1.1.7. Levels of airway obstruction, A,B,C,D groups and PE

The results of the our study shown that the rate of severe obstruction in the PE group (64.9%) is higher than that of the non-PE group (41.6%), $p = 0.01$. Other levels of obstructive are not different. Some studies have noted the level of obstruction related to the risk of cardiovascular disease occurrence, especially the events of the VTE. Morgan AD and CS (2016), studied 3,954 COPD patients with OA events noted, the degree of obstruction is related to an increased risk of occurrence of VTE events independent of age, gender, body mass index. and smoking status. The results of this study shown that the rate of COPD of D group in the group of PE (+) (70.3%) is higher than that of the group of PE (-) (48%), the difference has statistical significance with $p = 0.01$. We found that in patients with D-group GOLD often had severe airway obstruction, many symptoms and the phenotype have many exacerbations, which were factors that led to an increased risk of PE.

4.1.1.8. Relationship between clinical symptoms and PE

The results of our study in Table 3.3 and Table 3.4 shown that: in the group of PE, some symptoms are more common than non-PE group: chest pain, clearly sputum, hemotysis, immobility, history of DVT. The difference is statistically significant, $p < 0.01$. The rate of purulent sputum

in the non-PE group was higher than that of the PE group. Some physical symptoms in the PE group were higher than non-PE group: respiratory muscle contraction, hepatomegaly-float jugular vein; lower extremities edema, $p = 0.001$. Other symptoms did not differ between the two groups. We found that the symptoms of non-specific PE, so that are difficult to distinguish from the symptoms of COPD exacerbation.

According to Poolack CV et al, comparing 1,880 patients with PE (+) and 528 patients with PE (-) show that no difference in clinical symptoms. In Vietnam, Hoang Bui Hai - Nguyen Dat Anh (2015) analyzed 141 patients with suspected PE that show the rate of PE 57/141 (40.4%). In the PE group, the prevalence of hemorrhage and swelling of one side of the calf or thigh is higher than the non-PE group, the symptoms and other signs are not different. In summary, from the results of our study and comparing with many other studies, we found that, although not specific, but need to think of PE in patients with COPD exacerbation if symptoms: chest pain, hemotysis, dyspnea, history of DVT of lower limbs and immobility.

4.1.2. Paraclinical characteristics of PE

4.1.2.1. Lesions on the chest x-ray

The results of our study showed that: in the group of PE (+), one lateral high diaphragm (OR: 6.5; 95% CI: 4.7-9.1), teardrop-shaped heart (OR: 2.1; 95% CI: 1.4-5), pneumonia (OR: 3.2; 95% CI: 1.4-7.1), emphysema (OR: 6.7; 95% CI: 2.3-19.9), central pulmonary artery dilatation (OR: 6.9; 95% CI: 4.9-9.7) higher than the non-PE, the difference was statistically significant, $p < 0.05$. Other lesions are not different. According to Stein PD and CS (1991), the value of lung x-ray signs is highly sensitive but the rate of false positives is very high. The Study of Hoang Bui Hai and Nguyen Dat Anh (2015) indicated normal lung X-ray (29.8%); pleural effusion (24.6%), atelectasis (17.5%), advanced diaphragm (7%), pulmonary artery dilatation (10.5%), pulmonary parenchymal infiltration (10.5%), Westermark sign (3.5%), Hampton's hump sign (3.5%). Sensitivity: 70.2%; specificity: 32.1%; positive predictive value: 41.2%; Negative predictive value: 61.4%. We believe that chest radiographs do not help confirm PE, but the chest x-ray plays an important role in differential diagnosis of other lung lesions.

4.1.2.2. Lung lesions on computerized tomography images

The results of our study showed that in the group of PE (+), emphysema lesions: OR 2.9 (1.1-8), $p = 0.025$, pneumonia-like lesions: OR 4 (1.9 - 8.4), $p < 0.001$, atelectasis: OR 4.3 (1.2-15), $p = 0.01$ accounted for a higher rate than the non-PE, the difference was statistically significant with $p < 0.05$. Other lesions have no difference between the two groups.

Our results are similar to Araoz PA and CS (2007). Many studies shown that lung lesions in patients with PE may be seen as oligemia, peripheral wedge-shaped opacification (Hampton's hump). However, from this study results, in patients with COPD, emphysema and pneumonia are common.

4.1.2.3. Thrombotic characteristics detected on CT-PA

About thrombosis position. The results of our study showed that the right pulmonary thrombosis (78.4%) met more than the left lung (59.5%), the difference was statistically significant, $p = 0.01$. 35.1% of cases of thrombosis met both lungs. This result is also consistent with the results of Gunen H et al, the author found that the position of right thrombosis (38.9%) met more than the position of left lung thrombosis (11.1%), with 50% met thrombosis on both sides. The results of our study also showed that in both lungs, thrombosis is mainly found in the segmental and lobe levels. However, the position of right lung segmental level meet more than the left lung, the difference is statistically significant, $p = 0.04$. There was no difference in thrombotic position at the body and lobes level between the two groups. According to Tillie-Leblond I et al (2006), central thrombosis encountered 46%, 49% segmental thrombosis, 5% segmental solitary thrombosis. According to Aleva FE and CS (2017), thrombosis in the pulmonary artery root (0.8%), trunk (35.5%), lobe, interlobes (31.7%), segment (32.5%).

4.1.2.4. Stratification risk of death due to PE

According to Qanadli classification et al: mean pulmonary artery obstructive index (%): 18.2 ± 10.8 (5 - 47.5). The level of obstruction from 10 to 30% accounted for the highest prate (64.8%). Only one case (2.7%) has a obstructive index $\geq 40\%$. According to Qanadli SD and CS, obstructive index $> 40\%$ determines $> 90\%$ of right ventricular diation, so the 40% level is defined as the cut-off value to determine the severity level, risk stratification and treatment guide in patients with PE. **According to the PESI score:** the results of our study show that 97.3% of PESI cases in 1 and 2 group, in low risk groups can be discharged early and treat anticoagulants at home. Only 1 case (2.7%) belonged to group 4 of PESI scale. The mean PESI score was 47.8 ± 19.7 (20 - 120). A meta-analysis of Elias A et al (2016) based on 71 studies (44,298 patients) showed that the overall mortality rate at 30 days was 2.3% (1.7 - 2.9%) In the low-risk group and 11.4% (9.9 - 13.1%) in the high-risk group.

4.1.2.5. Echocardiography

The results of our study showed that on echocardiography images, the signs of right ventricle dilatation in the PE group were higher than that of the non-PE, OR 5.6 (95% CI: 2.3-14.3), $p < 0.001$. The mean pulmonary artery

pressure (mmHg) in the PE (+) group (51 ± 14) was higher than that of the PE (-) group (43.5 ± 14.9), the difference was statistically significant, $p = 0.008$. According to Do Giang Phuc, Hoang Bui Hai (2016, $n = 85$): pulmonary arterial hypertension (85.9%) right ventricular dilation (42.4%), 7% died within 1 month in the group with right ventricular dysfunction.

4.1.2.6. Blood gas results

The results of our study show that there is no difference in the mean value of blood gas components between the two groups. However, when we classify pH at the threshold of 7.45 and PaCO₂ at the threshold of 35mmHg, we found that the rate of patients with pH > 7.45 and PaCO₂ < 35 mmHg was higher than in the PE (+) group. Thus, the majority of patients with COPD exacerbation have respiratory acidosis, but some cases show blood gas shunt (pH \geq 7.45, PaO₂ \leq 60mmHg, PCO₂ < 35mmHg). According to Tillie-Leblond I et al (2006), in the PE (+) group, reducing PaCO₂ > 5mmHg was an independent risk factor for PE with OR 2.1 (95% CI: 1.23–3.58), $p = 0.034$. However, according to Stein PD and CS, the results from the PIOPED study shown that combining PaO₂ > 80 mmHg; PaCO₂ > 35 mmHg; P(A-a) O₂ < 20mmHg does not rule out PE.

4.1.2.7. Abnormalities on the electrocardiogram

The results of our study showed that in the group of PE (+), abnormal ECG signs such as pulmonale p-wave, right bundle branch block, S1Q3T3 were more common than the group of PE (-); $p < 0.05$. Data from many studies show a wide variation in the rate of abnormalities in ECG in patients with PE, but about 10-25% of patients with PE have a completely normal ECG. In 1940, Sokolow et al suggested that there was no single abnormality on ECG characteristic for PE. The common abnormal signs are S1Q3T3 and sinus tachycardia. These abnormalities are related to the physiological needs of cardiac output due to sudden loss of volume in the left ventricle.

4.2. Prevalence and risk factors for PE during COPD exacerbation

4.2.1. Prevalence of PE in COPD exacerbation

The results of our study showed that the prevalence of PE in patients with COPD exacerbation with D-dimer \geq 1mg/l FEU was 17.6%. For many years, there have been many studies determining the rate of PE in patients with COPD exacerbations, however due to differences in study design, study time, sample size, patient selection criteria, excluding standards and diagnostic methods, the published data are very different, the prevalence of PE ranges from 3.3 to 29.1%. The autopsy studies indicated the incidence of PE in patients with COPD was 28% -51%. A meta – analysis of Aleva FE et al (2017) found that the prevalence of PE in patients with COPD exacerbations was 16.1%.

4.2.2. Independent risk factors for PE in patients with COPD exacerbation

We conducted multivariate logistic regression analysis of 15 risk factors identified in the univariate analysis, taking the variable according to Backward Stepwise method, we identified the following 7 risk factors of PE: (1) History of DVT: OR: 17.8 (95% CI: 1-322), $p = 0.005$; (2) diagnosis of COPD > 5 years: OR: 41.6 (95% CI: 3.3-515.6), $p = 0.004$; (3) pneumonia-like lesions: OR: 29.2 (95% CI: 4.5-189.3), $p < 0.001$; (4) emphysema: OR: 17 (95% CI: 2 -139.3), $p = 0.008$; (5) severe obstruction: OR: 6.4 (95% CI: 1.3-32.4), $p = 0.024$; (6) COPD exacerbation due to infection: OR: 0.001 (95% CI: 0-0.002); (7) hypertension: OR: 32.6 (3.9-269.9), $p = 0.001$.

Depending on the design of the study, the criteria for selecting the study subjects for which the authors identified different risk factors. Tillie-Leblond I et al studied 197 patients with COPD exacerbation (25% with PE) recorded some risk factors for PE including: history of thrombosis (RR: 2.43; 95% CI: 1.49-3.94), malignancy (RR: 1.82; 95% CI: 1.13 - 2.92), reduce PaCO₂ > 5mm Hg (RR: 2.1; 95% CI: 1.2 – 3.6).

Kim V et al (2014) studied 3,690 patients with COPD exacerbations (210 patients with VTE events) after multivariate logistic regression analysis, he found that some risk factors for PE: BMI (OR: 1.03; 95% CI: 1.006-1.068), 6-minute walking distance (OR: 1.036; 95% CI: 1.009–1.064), pneumothorax (OR: 2.98; 95% CI: 1.47-6.029), myocardial infarction (OR: 1.721; 95% CI: 0.973–3.045), gastroesophageal reflux (OR: 1.468; 95% CI: 0.96–2.24), peripheral vascular disease (OR: 4.28; 95% CI: 2.17-8.442), congestive heart failure (OR: 2.048; 95% CI: 1.052 – 3.984).

4.3. The value of the D-dimer test and Wells score, the revised Geneva score in diagnosing PE in patients with COPD exacerbations.

4.3.1. Value of D-dimer test:

The results of our study showed that the concentration of D-dimer in PE (+) group: 5.17 ± 3.93 is higher than the PE (-) group: 2.89 ± 3.19 . The difference is statistically significant, $p < 0.001$. Our results are similar to those of Gunen H et al with the concentration of D-dimer PE (+) group: 5.2 ± 4.5 higher than that of the PE (-) group: 1.2 ± 1.8 , $p = 0.001$.

4.3.1.1. Area under the curve (AUC) ROC of D-dimer test:

We conducted to analyze the ROC curve, determine the area under the curve (AUC) ROC of D-dimer test: 0.744 (95% CI: 0.66- 0.83), $p < 0.001$ (Figure 3.1). Our results are similar to those of Akpinar EE et al with AUC 0.752 (95% CI: 0.672-0.831), $p < 0.001$.

4.3.1.2. Diagnostic value of D-dimer test

From the ROC curve analysis results (Figure 3.1), we determined the D-dimer cut-off value of 2.1mg/l FEU. The results of the study shown in Table

3.5, the number of cases with D-dimer concentrations > 2.1mg/l FEU in the PE (+) group (73%), higher than the group of PE (-) (38.2%), OR 4.37 (95% CI: 1.99 - 9.62), the difference was statistically significant, $p < 0.001$. The value of D-dimer test in PE diagnosis is as following: Se 73%, Sp 61.8%, PPV: 29%, NPV: 91.5%, LR (+): 1.91, LR (-): 0.43. Thus, with a cut-off of 2.1mg/l FEU, we found that D-dimer test has a good value in rule out PE (NPV: 91.5%). However, the test had Se 73% and PPV 29%, so when the test results (+), it should be combination with other surveys to diagnose the PE. The results of our study are similar to the results of Akpınar EE et al study, the value of D-dimer in diagnosing PE has Se 70% and Sp 71%, the similar of the result is probably due to study design is similar.

4.3.1.3. The value of rule out PE when combining D- <2.1 mg/l FEU with the Wells and revised Geneva score)

(1) Combination with Wells score <5 points

The results of our study in Table 3.8 showed that in the D-dimer group \leq 2.1mg / l FEU combined with Wells score <5 , the number of cases of PE (+) (56.8%) is lower than the number of cases of PE (-) (87.9%), OR: 0.18 (0.08 - 0.4), the difference was statistically significant with $p < 0.001$. The values in rule out PE is: Se 87.9%, Sp 43.2%, PPV 87.9%, NPV 43.2%. LR (+): 1.55; LR (-): 0.28. In the D-dimer group \leq 2.1mg/l FEU combined with Wells score <5 there are 173 patients, of which 21 patients with PE (+), accounting for 12.1%, 152/173 patients non-PE (87.9%).

(2) Combination with the revised Geneva score \leq 6 points

The results of our study in Table 3.11 showed that in the group combining D-dimer concentrations \leq 2.1mg/l FEU and Geneva \leq 6, the number of cases of PE (-) (98.3%) is higher than the number of cases of PE (+) (59.5%); OR 0.026 (0.007 - 0.097), the difference is statistically significant with $p < 0.001$. The value of combination in rule out PE is: Se 98.3%, Sp 40.5%, PPV 88.5%, NPV 83.3%. The LR (+): 2.43; LR (-): 0.042. In the D-dimer group \leq 2.1mg/l FEU and Geneva \leq 6, there were 22/192 patients with PE (11.4%), 170/192 patients non-PE (88.6%).

Thus, from the results of table 3.8 and table 3.11, the rate of the PE in the D-dimer (-) combination group with Wells <5 and Geneva \leq 6 is nearly equal (12.1% and 11.4%, respectively). However, we found that when combining D-dimer \leq 2.1mg/l FEU and Geneva \leq 6 for sensitivity and negative predictive value (Se 98.3%, NPV 83.3%) higher than D-dimer combination \leq 2.1mg/l FEU and Wells <5 (Se 87.9%, NPV 43.2%).

4.3.2. Value of Wells score

Study results in Table 3.6 showed that the rate of PE increases gradually with risk levels: low (11.7%), Intermediate (18.5%), high (100%). We

analyzed the ROC curve, determined the AUC of Wells score: 0.703 (95% CI: 0.59-0.82), $p < 0.001$ (Figure 3.2). Study results in Table 3.7 showed that, in the high risk group (Wells ≥ 5), the rate of PE (+) (29.7%) is higher than the rate of PE (-) (0.6%), OR: 7.7 (95% CI: 9-587), the difference is statistically significant with $p < 0.001$. The value of Wells score in diagnosing PE is as follows: Se 29.7%, Sp 99.4%, PPV 91.7%, NPV 86.9%. LR (+): 49.5; LR (-): 0.71. We found that Wells score has a low sensitivity but high specificity (99.4%) and high negative predictive value (86.9%), so this score has a high value in exclusion PE.

According to Calisir C et al (2009): 197 patients suspected of PE shown that AUC of Wells score: 0.823. Penalzoza A et al (2011): A study of 339 patients showed AUC for Wells score: 0.85 (95% CI: 0.81-0.89). Shen JH et al (2015), pooled 12 prospective studies that recorded the value of Wells score as follows: AUC 0.778 (95% CI: 0.74-0.818), Se: 63.8 - 79.3 %, Sp: 48.8 - 90%.

4.3.3. The value of the revised Geneva score

The results of the study in Table 3.9 show that the rate of PE increases gradually with risk levels: low (6.9%), Intermediate (17%), high risk (100%). We conducted a ROC curve analysis (Figure 3.3), which determined the AUC of the revised Geneva score: 0.719 (95% CI: 61.8-82.1), $p < 0.001$. Study results in table 3.10 showed that in high-risk group, the rate of PE (+) (40.5%) is higher than that of PE (-) (1.7%), OR 38.6 (95% CI: 10.3-144), the difference is statistically significant with $p < 0.001$.

The value of the revised Geneva score in diagnosing PE is as follows: Se 40.5%, Sp 98.3%, PPV 83.3%, NPV 88.5%. The LR (+): 23.82, the LR (-): 0.61. We found that the revised Geneva score has low sensitivity but specificity, positive predictive value, and high negative predictive values. We believe that the revised Geneva score have good role in rule out PE.

Our study results are similar to those of Calisir C et al (2009), Penalzoza A et al (2011). According to Shen JH et al (2015), a meta-analysis of 12 prospective studies noted the value of the revised Geneva score as follows: AUC 0.693 (95% CI 0.653-0.736), Se: 55.3 - 73.6 %, Sp: 51.2 - 89%.

4.3.4. Compare the value of the Wells and revised Geneva score

According to our study results on the value of Wells score (Figure 3.2 and Table 3.7) and the value of the revised Geneva score (Figure 3.3 and Table 3.10), as well as the combined role of these two scales with D-dimer test results (tables 3.8 and tables 3.11). We found that the revised Geneva score is more valuable and more objective, This results is different from some authors. Gruettner J et al (2015) and Klok FA et al (2008) showed that there is no difference in yield between the two scores ($p = 0.4$). However, Shen JH et al (2016) showed that Wells's score is more accurate than the revised Geneva score.

CONCLUSIONS

1. Clinical, paraclinical characteristics of PE in patients with COPD exacerbation with D-dimer ≥ 1 mg/l FEU

1.1. Clinical characteristics:

- **Age** ($X \pm SD$, year): 69.3 ± 9.6 ; common age > 60 years old.
- **Gender**: rate of men (86.5%) was high more than women (13.5%).
- **History of smoking** (packs-year): (32.1 ± 6.1). 59.4% smoking more than 30 packs - year.
- **Number of exacerbations per year** ($X \pm SD$): 2.1 ± 1.1
- **The duration of disease** ($X \pm SD$): 7.32 ± 3.7 ; the duration of disease > 5 years (83.8%).
- **Severe airway obstruction**, COPD of D-group, many symptoms.
- **The causes of COPD exacerbation** due to infection are less frequent.
- **Common co-morbidities**: heart failure (35.1%), hypertension (37.8%), diabetes (27%).
- **Common clinical symptoms**: chest pain (43.2%), hemotysis (18.9%), immobilization > 3 days (70.3%), history of DVT (13.5%), cor-pulmonale.

1.2. Paraclinical characteristics

- **Chest radiograph**: one lateral high diaphragm, teardrop-shaped heart, pneumonia-like lesions, emphysema, central pulmonary artery dilation.
- **CT-PA**: right pulmonary artery thrombosis is more common than the left lung. 97.3% of segmental and lobes levels. 97.3% have obstructive index $< 40\%$.
- **PESI score**: 97.3% belongs to groups 1 and 2.
- **Echocardiography**: increased pulmonary artery pressure, right ventricular dilatation (37.8%).
- **Blood gas results**: pH > 7.45 (OR: 2.16; $p = 0.03$). PCO₂ < 35 mmHg (OR: 3.9; $p = 0.001$).
- **The concentration of D-dimer**: in the PE group is high more than the non-PE group.
- **Electrocardiography**: pulmonale p-wave, right branch block, S1Q3T3.

2. Prevalence and risk factors for PE during COPD exacerbation have D-dimer ≥ 1 mg/l FEU

2.1. The prevalence of PE in COPD exacerbation: 17.6%

2.2. Independent risk factors of PE

History of DVT, diagnosis of COPD > 5 years, pneumonia-like lesions, emphysema, severe airway obstruction, non-infectious COPD exacerbation, hypertension.

2.3. Padua scale ≥ 4 : increased risk of PE with OR = 3.

3. The value of the D-dimer test, the Wells and revised Geneva score in diagnosing PE in patients with COPD exacerbation with D-dimer ≥ 1 mg/l FEU

3.1. The yield of D-dimer test

- D-dimer level (mg/l FEU): (5.17 ± 3.93) in the PE group was higher than the non-PE group (2.89 ± 3.19), $p < 0.001$. Cutting point: 2.1mg/l FEU.
- D-dimer test does not play a role in the positive diagnosis of PE (AUC: 0.744, $p < 0.001$; Se 73%, Sp 61.8%, PPV: 29%, NPV: 91.5%).
- Combination of D-dimer level < 2.1 mg/l FEU with Wells score < 5 has good value in excluding PE (Se 87.9%, Sp 43.2%, PPV 87.9%, NPV 43.2 %).
- Combination of D-dimer level < 2.1 mg/l FEU with revised Geneva score ≤ 6 has good value in excluding PE (Se 98.3%, Sp 40.5%, PPV 88.5%, NPV 83.3%).

3.2. The yield of Wells and revised Geneva scores

- Wells score: has a good role in excluding PE (AUC: 0.703, $p < 0.001$; Se 29.7%, Sp 99.4%, PPV 91.7%, NPV 86.9%).
- Revised Geneva score: has a good role in excluding PE (AUC: 0.719, $p < 0.001$; Se 40.5%, Sp 98.3%, PPV 83.3%, NPV 88.5%).
- The revised Geneva score is easy to apply, more objective and can replace Wells score in clinical practice, especially when combination with the D-dimer test in rule out PE.

PROPOSALS

1. It is recommended to routine screen for PE in patients with COPD exacerbations in the following cases: non-infectious exacerbations, history of DVT, duration of disease > 5 years, immobilization > 3 days, severe airway obstruction, COPD of Group D, frequency of exacerbation phenotype, and many co-morbidities.
2. It is recommended to routine combination D-dimer testing at the cut-off 2.1 mg/l FEU with Wells score < 5 and/or revised Geneva score ≤ 6 in the rule out of PE.
3. Need more long-term follow-up studies of PE in patients with COPD exacerbation to assess the effectiveness of treatment with anticoagulants, drug-related bleeding events, as well as assessing the impact of PE on prognosis in COPD patients.