

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG THÚY

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ MỘT SỐ CĂN NGUYÊN VI KHUẨN TRONG ĐỢT CẤP
CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG THỦY

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ MỘT SỐ CĂN NGUYÊN VI KHUẨN TRONG ĐỢT CẤP
CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

Chuyên ngành: Lao

Mã số: 9720109

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

- 1. PGS.TS. Nguyễn Việt Nhung**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Đình Tiến**

HÀ NỘI – 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hoàng Thủy, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Lao, xin cam đoan:

- Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Nguyễn Viết Nhung và Thầy PGS.TS. Nguyễn Đình Tiến.

- Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

- Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 05 tháng 10 năm 2023

Người viết cam đoan

Hoàng Thủy

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

ATS	: American Thoracic Society - Hiệp hội lồng ngực Mỹ
AUC	: Area under curve - Diện tích dưới đường cong
BA	: Blood agar - Thạch máu
BCAT	: Bạch cầu ái toan
BCĐNTT	: Bạch cầu đa nhân trung tính
BMI	: Body mass index - Chỉ số khối cơ thể
BPTNMT	: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CA	: Chocolate agar - Thạch Chocolate
CAT	: (COPD Assessment Test) Bộ câu hỏi về BPTNMT ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.
CFU	: Colony forming unit - Đơn vị khuẩn lạc
CLSI	: Clinical & Laboratory Standards Institute - Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ
CNHH	: Chức năng hô hấp.
CRP	: C reactive protein - protein phản ứng C
Cs	: cộng sự
DNA	: Deoxyribonucleic acid - Vật liệu di truyền
ERS	: European Respiratory Society - Hội hô hấp Châu Âu
FEV1	: Forced expiratory volume on second - thể tích khí thở ra tối đa trong giây đầu tiên
FVC	: Forced vital capacity - dung tích sống thở gắng sức
GOLD	: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease - sáng kiến toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
ICS	: Inhaled corticosteroids - Corticoid đường phun hít
IL-6	: Interleukin-6
IDSA	: Infectious Diseases Society of America - Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ
LABA	: Long-acting beta2-agonist bronchodilators - Thuốc giãn phế quản cường beta2 tác dụng kéo dài

LAMA	: Long-acting anticholinergic bronchodilators - Thuốc giãn phế quản kháng Cholinergic tác dụng kéo dài
LTB4	: Leukotrien B4
MAC,MC	: Mac Conkey agar - Thạch Mac Conkey
mMRC	: (Modified Medical Research Council Scale) Thang điểm khó thở của Hội nghiên cứu y khoa Anh có cải biên
MPO	: Myeloperoxidase
NHLBI	: National Heart Lung and Blood Institute - Viện Quốc gia tim phổi và huyết học
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence - Viện Chăm sóc sức khỏe quốc gia Anh
PaCO ₂	: Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood - phân áp CO ₂ động mạch
PaO ₂	: Partial pressure of oxygen in arterial blood - phân áp oxy động mạch
PCR	: Polymerase chain reaction - Phản ứng chuỗi polymerase
PCT	: Procalcitonin
SABA	: Short-acting beta2-agonist bronchodilators - Thuốc giãn phế quản cường beta2 tác dụng ngắn
SAMA	: Short-acting anticholinergic bronchodilators - Thuốc giãn phế quản kháng Cholinergic tác dụng ngắn
SpO ₂	: Arterial oxygen saturation - độ bão hòa oxy trong máu mao mạch
TBBM	: Tế bào biểu mô
VK	: Vi khuẩn
WHO	: World Health Organization - Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Gánh nặng của đợt cấp BPTNMT	5
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của đợt cấp BPTNMT.....	6
1.1.4. Nguyên nhân đợt cấp BPTNMT	10
1.1.5. Lâm sàng đợt cấp BPTNMT ⁷⁰	16
1.1.6. Các thăm dò trong đợt cấp BPTNMT	18
1.1.7. Chẩn đoán xác định đợt cấp BPTNMT	21
1.1.8. Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT	21
1.1.9. Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	26
1.2. Các phương pháp xác định căn nguyên vi khuẩn trong đợt cấp BPTNMT	28
1.2.1. Các phương pháp lấy bệnh phẩm đường hô hấp:	28
1.2.2. Nuôi cấy đờm phân lập vi khuẩn ^{96,97,98}	31
1.2.3. Phương pháp realtime PCR phân lập vi khuẩn không điển hình.....	33
1.3. Một số nghiên cứu liên quan về vi sinh trong đợt cấp BPTNMT	36
1.3.1. Trên thế giới.....	36
1.3.2. Tại Việt Nam	39
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	42
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	42
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu	42
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	43
2.2. Nội dung nghiên cứu	43

2.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu	43
2.2.2. Đặc điểm tác nhân vi khuẩn phân lập và mối liên quan giữa vi khuẩn với lâm sàng, cận lâm sàng trong đợt cấp BPTNMT	44
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	45
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	45
2.3.2. Cỡ mẫu.....	45
2.3.3. Nghiên cứu lâm sàng.....	46
2.3.4. Nghiên cứu cận lâm sàng.....	46
2.3.5. Các biến số nghiên cứu	47
2.3.6. Các chỉ tiêu đánh giá.....	54
2.3.7. Phương pháp thu thập, phân tích và xử lý số liệu	64
2.3.8. Đạo đức nghiên cứu	65
2.3.9. Sơ đồ nghiên cứu.....	66
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	67
3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....	67
3.1.1. Đặc điểm về tuổi.....	67
3.1.2. Đặc điểm về giới	67
3.1.3. Tiền sử hút thuốc	68
3.1.4. Tiền sử bệnh đồng mắc	68
3.2. Đặc điểm lâm sàng.....	69
3.2.1. Thời gian mắc bệnh BPTNMT và số đợt cấp	69
3.2.2. Yếu tố khởi phát đợt cấp	70
3.2.3. Phân loại mức độ nặng của BPTNMT	70
3.2.4. Triệu chứng cơ năng, toàn thân	71
3.2.5. Triệu chứng thực thể	72
3.2.6. Phân loại mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT	72
3.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	73

3.3.1. Số lượng bạch cầu máu ngoại vi	73
3.3.2. Kết quả nồng độ CRP	73
3.3.3. Kết quả định lượng Procalcitonin.....	74
3.3.4. Kết quả khí máu động mạch.....	74
3.3.5. Kết quả điện tâm đồ	75
3.3.6. Kết quả Xquang phổi	76
3.3.7. Đánh giá mức độ tắc nghẽn theo kết quả đo chức năng hô hấp.....	76
3.4. Mối liên quan giữa mức độ nặng đợt cấp BPTNMT và các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng	77
3.5. Liên quan giữa chỉ định dùng kháng sinh và các đặc điểm trong đợt cấp BPTNMT.....	79
3.6. Đặc điểm vi khuẩn học ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng	82
3.6.1. Kết quả chung các vi khuẩn phân lập được ở đờm bằng cả 2 phương pháp nuôi cấy và realtime PCR.....	82
3.6.2. Kết quả các loài vi khuẩn phân lập được ở đờm bằng cả 2 phương pháp nuôi cấy và realtime PCR	83
3.6.3. Kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn phân lập được bằng cấy đờm ..	84
3.6.4. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn chung với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	89
3.6.5. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn phân lập được ở đờm với một số đặc điểm cận lâm sàng	94
3.6.6. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	98
3.6.7. Khả năng dự đoán nhiễm khuẩn của triệu chứng lâm sàng, bạch cầu, Protein C phản ứng, Procalcitonin.	102
Chương 4: BÀN LUẬN.....	106

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	106
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	106
4.1.2. Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào.....	107
4.1.3. Đặc điểm về tiền sử các bệnh đồng mắc.....	108
4.1.4. Thời gian mắc bệnh BPTNMT và số đợt cấp BPTNMT/năm	109
4.1.5. Yếu tố khởi phát đợt cấp.....	111
4.1.6. Phân loại mức độ nặng của BPTNMT theo GOLD	111
4.2. Đặc điểm lâm sàng.....	112
4.2.1. Triệu chứng cơ năng, toàn thân	112
4.2.2. Triệu chứng thực thể	114
4.2.3. Mức độ nặng đợt cấp BPTNMT	115
4.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	116
4.3.1. Số lượng bạch cầu	116
4.3.2. Nồng độ CRP và Proclitonin (PCT) máu	116
4.3.3. Khí máu động mạch.....	118
4.3.4. Đo chức năng hô hấp	119
4.3.5. Xquang phổi	120
4.3.6. Điện tâm đồ.....	121
4.4. Liên quan mức độ nặng đợt cấp BPTNMT với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	121
4.4.1. Các yếu tố liên quan với mức độ nặng đợt cấp BPTNMT.....	121
4.4.2. Các yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ nặng đợt cấp BPTNMT	123
4.5. Các yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh trong đợt cấp của BPTNMT	125
4.5.1. Liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.....	125
4.5.2. Phân tích đa biến dự đoán các yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.....	127

4.6. Vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT	127
4.6.1. Kết quả vi khuẩn phân lập ở đờm	127
4.6.2. Kết quả phân lập các loài vi khuẩn ở đờm.....	129
4.6.3. Tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được	133
4.6.4. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm lâm sàng...137	
4.6.5. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm cận lâm sàng	139
4.6.6. Mối liên quan giữa kết quả nuôi cấy vi khuẩn không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	141
4.6.7. Khả năng định hướng nhiễm khuẩn của các triệu chứng và dấu ấn sinh học	143
KẾT LUẬN	146
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các tác nhân vi sinh thường gặp trong đợt cấp	11
Bảng 1.2.	Thang điểm đánh giá đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT	17
Bảng 1.3.	Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp theo ATS/ERS	22
Bảng 1.4.	Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT	23
Bảng 1.5.	Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo đề xuất ROME 2021	25
Bảng 1.6.	Khuyến cáo sử dụng kháng sinh theo giá trị CRP	28
Bảng 2.1.	Trình tự môi và probe cho phản ứng realtime PCR phát hiện Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila và nội chuẩn Betaglobulin	53
Bảng 2.2.	Thang điểm mMRC	54
Bảng 2.3.	Mức độ nặng đợt cấp BPTNMT	56
Bảng 2.4.	Giá trị các thành phần bạch cầu	58
Bảng 2.5.	Phân loại mức độ tắc nghẽn đường thở	62
Bảng 3.2.	Tiền sử hút thuốc	68
Bảng 3.4.	Tỷ lệ các yếu tố khởi phát đợt cấp	70
Bảng 3.5.	Phân loại mức độ nặng của BPTNMT	70
Bảng 3.6.	Các triệu chứng cơ năng	71
Bảng 3.7.	Các triệu chứng toàn thân	71
Bảng 3.8.	Triệu chứng thực thể	72
Bảng 3.9.	Mức độ đợt cấp BPTNMT	72
Bảng 3.10.	Phân bố số lượng bạch cầu máu ngoại vi	73
Bảng 3.11.	Kết quả nồng độ CRP	73
Bảng 3.12.	Kết quả định lượng PCT	74

Bảng 3.13.	Kết quả khí máu động mạch của BN nhóm nghiên cứu.....	74
Bảng 3.14.	Đánh giá tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch	75
Bảng 3.15.	Kết quả điện tim.....	75
Bảng 3.16.	Xquang phổi.....	76
Bảng 3.17.	Phân loại mức độ tắc nghẽn theo FEV ₁	76
Bảng 3.18.	Các yếu tố độc lập dự báo mức độ nặng đợt cấp BPTNMT	77
Bảng 3.19.	Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến liên quan mức độ nặng đợt cấp với một số yếu tố	78
Bảng 3.20.	Liên quan giữa chỉ định dùng kháng sinh và các đặc điểm.....	79
Bảng 3.21.	Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến liên quan chỉ định dùng kháng sinh với một số yếu tố	81
Bảng 3.22.	Kết quả tìm vi khuẩn trong đờm.....	82
Bảng 3.23.	Các loài vi khuẩn phân lập được trong đờm.....	83
Bảng 3.24.	Kết quả kháng sinh đồ của <i>Streptococcus pneumoniae</i>	86
Bảng 3.25.	Kết quả kháng sinh đồ của <i>Acinetobacter baumannii</i>	86
Bảng 3.26.	Kết quả kháng sinh đồ của <i>Moraxella catarrhalis</i>	87
Bảng 3.27.	Kết quả kháng sinh đồ của một số chủng vi khuẩn còn lại	88
Bảng 3.28.	Liên quan giữa vi khuẩn học và thời gian mắc bệnh.....	89
Bảng 3.29.	Liên quan giữa vi khuẩn học và yếu tố khởi phát đợt cấp.....	90
Bảng 3.30.	Liên quan giữa vi khuẩn học và số đợt cấp trong 12 tháng trước	91
Bảng 3.31.	Liên quan giữa vi khuẩn học và bệnh đồng mắc	91
Bảng 3.32.	Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm lâm sàng	92
Bảng 3.33.	Liên quan giữa vi khuẩn học và mức độ nặng của đợt cấp theo Anthonisen	92
Bảng 3.34.	Liên quan giữa vi khuẩn học và triệu chứng thực thể	93

Bảng 3.35.	Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm cận lâm sàng	94
Bảng 3.36.	Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số chỉ tiêu khí máu động mạch.....	95
Bảng 3.37.	Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch.....	96
Bảng 3.38.	Liên quan giữa vi khuẩn học và kết quả Xquang phổi	97
Bảng 3.39.	Liên quan giữa các nhóm vi khuẩn gram (+), gram (-), vi khuẩn không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng	98
Bảng 3.41.	Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn gram (+), gram (-), vi khuẩn không điển hình với một số đặc điểm BC, CRP, PCT ..	99
Bảng 3.42.	Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm BC, CRP, PCT	100
Bảng 3.43.	Liên quan giữa vi khuẩn gram (+), gram (-), vi khuẩn không điển hình phân lập được ở đờm và mức độ tắc nghẽn đường thở	101
Bảng 3.44.	Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến	105

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Đường khuếch đại ghi nhận cường độ huỳnh quang phát ra trong phản ứng khi nhận được ánh sáng kích thích tương ứng với từng chu kỳ nhiệt.....	35
Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo giới	67
Biểu đồ 3.2.	Thời gian mắc bệnh BPTNMT	69
Biểu đồ 3.3.	Tiền sử số đợt cấp trong 12 tháng trước	69
Biểu đồ 3.4.	Kết quả kháng sinh đồ của <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	84
Biểu đồ 3.5.	Kết quả kháng sinh đồ của <i>Haemophilus influenzae</i>	85

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Tình trạng viêm gia tăng ở bệnh nhân BPTNMT so với người hút thuốc lá không bị BPTNMT hay không hút thuốc lá	8
Hình 1.2.	Vai trò của vi rút trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	15
Hình 2.1.	Thang điểm CAT	55
Hình 2.2.	Chạy realtime PCR phát hiện <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> và nội chuẩn Betaglobulin.....	64
Hình 3.1.	Đường cong ROC và điểm cắt của bạch cầu máu trong xác định khả năng phân lập vi khuẩn dương tính trong đờm.....	102
Hình 3.2.	Đường cong ROC và điểm cắt của CRP máu trong xác định khả năng phân lập vi khuẩn dương tính trong đờm.....	103
Hình 3.3.	Đường cong ROC và điểm cắt của PCT máu trong xác định khả năng phân lập vi khuẩn dương tính trong đờm.....	104

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh phổ biến trên thế giới và ngày càng gia tăng. Theo Tổ chức Y Tế thế giới, sáu mươi lăm triệu người trên toàn thế giới mắc BPTNMT từ trung bình đến nặng, là nguyên nhân hàng thứ ba gây tử vong trên toàn thế giới, dự kiến sẽ ảnh hưởng đến hơn 210 triệu người vào năm 2030¹. Đây là một bệnh nặng, gây tàn phế và tạo ra gánh nặng cho bệnh nhân cũng như hệ thống chăm sóc sức khỏe của toàn xã hội².

Trong các quốc gia ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, Việt Nam có tỉ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cao. Theo Ngô Quý Châu và cộng sự (cs) nghiên cứu dịch tễ học BPTNMT trong cộng đồng dân cư có tuổi từ 40 trở lên của thành phố Hà Nội thấy tỷ lệ mắc chung cho cả 2 giới là 2%³. Theo Đinh Ngọc Sỹ và cs trong điều tra dịch tễ BPTNMT toàn quốc năm 2006 cho biết tỷ lệ BPTNMT trong cộng đồng dân cư từ 40 tuổi trở lên có tỷ lệ mắc BPTNMT là 4,2%⁴.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một bệnh được đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp dai dẳng và hạn chế luồng khí. Yếu tố chính góp phần vào mức độ nặng chung của BPTNMT và gánh nặng liên quan đến các hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới là các đợt cấp của BPTNMT. Đợt cấp của BPTNMT dẫn đến suy giảm nghiêm trọng chức năng phổi, giảm đáng kể chất lượng cuộc sống, là nguyên nhân làm cho bệnh nhân phải nhập viện, thúc đẩy nhanh bệnh tiến triển tới giai đoạn nặng và tăng tỷ lệ tử vong⁵.

Có nhiều nguyên nhân gây ra đợt cấp, trong đó nhiễm trùng đường hô hấp là nguyên nhân phổ biến nhất của BPTNMT. Nhiễm khuẩn phổi phế quản tái diễn là yếu tố làm nặng thêm rối loạn thông khí tắc nghẽn và cũng làm tăng mức độ trầm trọng của bệnh^{6, 7}. Căn nguyên vi sinh thường gặp trong đợt cấp BPTNMT là do các loài vi khuẩn phổ biến như *Haemophilus*

influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*... và có thể do một số loài virus đường hô hấp. Ngoài các tác nhân trên, các loài vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*,... cũng là những tác nhân vi khuẩn cần được quan tâm mặc dù ít gặp hơn, tỷ lệ mắc bệnh không điển hình ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT thay đổi đáng kể giữa các nghiên cứu^{8,9}.

Trong thực hành lâm sàng kết quả vi khuẩn có thể là bằng chứng để bác sĩ sử dụng trong xây dựng phác đồ kháng sinh bước đầu để điều trị, tránh lạm dụng các kháng sinh phổ rộng và mạnh ngay từ đầu, nhờ đó hạn chế được sự phát triển đề kháng các kháng sinh này. Ngoài xét nghiệm vi sinh truyền thống là nuôi cấy thì rất cần thiết phải sử dụng kỹ thuật vi sinh hiện đại hiện nay, đó là kỹ thuật realtime PCR để phát hiện DNA của một số vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* trong các mẫu đờm, đây có thể sẽ là một giải pháp hữu dụng vì độ nhạy cao, kết quả nhanh¹⁰. Bộ mặt vi khuẩn luôn thay đổi trong đợt cấp BPTNMT tại những thời điểm khác nhau. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu áp dụng kỹ thuật realtime PCR xác định căn nguyên vi khuẩn, vi khuẩn không điển hình trong đợt cấp BPTNMT. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số căn nguyên vi khuẩn trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”** với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

2. Mô tả đặc điểm vi khuẩn học được xác định bằng nuôi cấy đờm, kỹ thuật realtime PCR định lượng vi khuẩn không điển hình và mối liên quan của chúng với lâm sàng, cận lâm sàng trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.1. Định nghĩa

1.1.1.1. Định nghĩa BPTNMT

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một bệnh hô hấp phổ biến có thể phòng và điều trị được. Bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp dai dẳng và giới hạn luồng khí, là hậu quả của phản ứng viêm bất thường của đường thở và phế nang do phơi nhiễm với các hạt hoặc khí độc hại mà trong đó khói thuốc lá, thuốc láo là yếu tố nguy cơ chính tuy nhiên ô nhiễm không khí và khói chất đốt cũng là yếu tố nguy cơ gây bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính quan trọng. Các bệnh đồng mắc và các đợt kịch phát làm nặng thêm tình trạng bệnh¹¹.

1.1.1.2. Định nghĩa đợt cấp của BPTNMT

Nhiều định nghĩa về đợt cấp BPTNMT được dựa trên sự hiện diện của các triệu chứng (định nghĩa dựa trên triệu chứng), các dữ liệu chăm sóc sức khỏe được sử dụng (định nghĩa dựa trên chăm sóc sức khỏe), hoặc kết hợp cả hai. Hiện nay, trong hầu hết các hướng dẫn quốc tế, chẩn đoán đợt cấp BPTNMT chỉ dựa vào biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân về những thay đổi cấp tính của các triệu chứng hô hấp diễn biến xấu đi so với triệu chứng BPTNMT ổn định và cần có sự thay đổi so với điều trị hàng ngày của bệnh nhân, không có dấu ấn sinh học hoặc bảng ghi nhận dấu ấn sinh học nào giúp chẩn đoán chính xác hơn. Các điểm này được thể hiện rõ trong các định nghĩa về đợt cấp BPTNMT như sau:

- Định nghĩa về đợt cấp BPTNMT của Anthonisen và cs (1987): “Đợt cấp BPTNMT được biểu hiện bởi ba triệu chứng chính: khó thở tăng, số lượng đờm tăng và đờm nhầy mủ”. Định nghĩa này được phát triển để nghiên

cứu việc sử dụng kháng sinh trong các đợt cấp BPTNMT dựa trên sự hiện diện của một hoặc nhiều trong ba triệu chứng cơ bản (khó thở tăng hoặc khởi phát mới, tăng số lượng đờm và chuyển màu sắc đờm) ¹².

- Hội Hô hấp Châu Âu (2004) định nghĩa đợt cấp BPTNMT là tình trạng biến đổi từ giai đoạn ổn định của bệnh trở nên xấu đi đột ngột vượt quá những những giao động hàng ngày của các triệu chứng: ho, khó thở, khạc đờm đòi hỏi bệnh nhân phải thay đổi cách điều trị thường ngày ¹³.

Hướng dẫn của Tây Ban Nha (2012) về chẩn đoán và điều trị BPTNMT định nghĩa đợt cấp BPTNMT là “một giai đoạn lâm sàng xảy ra trong quá trình mắc BPTNMT, được đặc trưng bởi các triệu chứng xấu đi đột ngột hoặc dần dần vượt quá khả năng thay đổi hàng ngày và không thể được quy cho các rối loạn khác” ¹⁴.

- GOLD (2015): đợt cấp BPTNMT 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 ¹⁵.

- Hiệp hội Hô hấp Châu Âu /Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ERS/ATS - 2017) về quản lý các đợt cấp BPTNMT đã đề xuất một định nghĩa khác dựa trên triệu chứng về đợt cấp: “các đợt gia tăng các triệu chứng hô hấp, đặc biệt là khó thở, ho và tiết đờm, và tăng tiết đờm nhày mù ” ¹⁶.

- GOLD (2017): Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một diễn biến thường gặp của BPTNMT và để lại nhiều hậu quả nặng nề cho người bệnh như suy giảm chất lượng cuộc sống, sụt giảm nhanh chức năng hô hấp, tăng tỷ lệ nhập viện, chiếm phần lớn chi phí điều trị bệnh và là nguyên nhân gây tử vong chính cho bệnh nhân. Những thay đổi này góp phần làm tăng tình trạng khó thở là triệu chứng chính của đợt cấp. Các triệu chứng khác bao gồm tăng đờm mù và số lượng đờm, cùng với ho và thở khò khè. Khi bệnh nhân mắc đợt cấp cần phải được phân biệt phân biệt lâm sàng với các biến cố khác như hội chứng mạch vành cấp, suy tim sung huyết xấu đi, thuyên tắc phổi và viêm phổi ¹¹.

- Đồng thuận Rome gần đây (2021) định nghĩa đợt cấp BPTNMT là: "một sự kiện đặc trưng bởi khó thở và/hoặc ho và đờm xấu đi trong dưới 14 ngày, có thể đi kèm với thở nhanh và/hoặc nhịp tim nhanh và thường liên quan đến tăng viêm cục bộ và toàn thân do nhiễm trùng đường thở, ô nhiễm, hoặc tác động khác đến đường thở" ¹⁷.

1.1.2. Gánh nặng của đợt cấp BPTNMT

Đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đặt ra gánh nặng đáng kể cho các hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới; chúng là nguyên nhân chính gây ra bệnh tật, tử vong và giảm tình trạng sức khỏe, những bệnh nhân BPTNMT thường bị các đợt cấp phải nhập viện ¹⁸. Tại Anh, chi phí hàng năm cho quản lý bệnh nhân BPTNMT khoảng 8 triệu bảng, trong đó chi phí cho đợt cấp chiếm > 60%. Tử vong tại bệnh viện dao động 2,5 - 25%, trong số những bệnh nhân sống sót, 25 - 55% sẽ tái nhập viện và tỷ lệ tử vong sau 1 năm khoảng 25 - 50% ^{19, 20}.

Tại Mỹ, ước tính đợt cấp BPTNMT gây 110.000 trường hợp tử vong và >500.000 trường hợp nhập viện mỗi năm, chi phí trực tiếp khoảng 18 tỷ đô la ²¹. Thêm vào đó, các gánh nặng tài chính khác để chăm sóc cho những bệnh nhân này, chẳng hạn số ngày nghỉ việc, giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống ^{22, 23}.

Cùng với diễn tiến tự nhiên của BPTNMT, đợt cấp xảy ra thường xuyên hơn, Donaldson và cs (2006) ghi nhận các bệnh nhân đợt cấp mức độ nặng có 3,43 đợt cấp/năm so với 2,68 đợt cấp/năm ở nhóm đợt cấp mức độ trung bình²⁴. Nghiên cứu SUPPORT thu thập các bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng có biểu hiện suy hô hấp tăng CO₂ cấp, ghi nhận tỷ lệ tử vong tại bệnh viện khoảng 11%, tử vong sau 180 ngày khoảng 33% và sau 2 năm là 49% ²⁵.

Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận tử vong tại bệnh viện dao động 11 - 24%, sau 1 năm là 22% và sau 2 năm là 35,6%²⁶. Đợt cấp BPTNMT là một biến cố quan trọng trong diễn tiến của bệnh vì ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống, ảnh hưởng đến triệu chứng và chức năng phổi mất nhiều tuần để hồi phục, đẩy nhanh tốc độ suy giảm chức năng phổi, chi phí tốn kém²⁷. Tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có tăng CO₂ máu gây toan hô hấp chiếm khoảng 10%, khoảng 40% sau 1 năm ở những bệnh nhân cần thông khí nhân tạo, tử vong do tất cả các nguyên nhân sau 3 năm khoảng 49%²⁸. Việc phát hiện, điều trị phù hợp và phòng ngừa có thể giảm gánh nặng đợt cấp do nhiều yếu tố²⁴.

BPTNMT gây ra gánh nặng kinh tế đáng kể cho xã hội, và một phần đáng kể liên quan đến các đợt cấp của BPTNMT. Một đánh giá tài liệu về chi phí trực tiếp và gián tiếp của đợt cấp BPTNMT đã được thực hiện có hệ thống cơ sở dữ liệu MEDLINE từ năm 1998 - 2008. Chi phí ước tính của các đợt cấp rất khác nhau giữa các nghiên cứu: 88 US \$ đến 7.757 US \$ cho mỗi đợt cấp năm 2007. Thành phần lớn nhất trong tổng chi phí của đợt cấp BPTNMT thường là chi phí trực tiếp nhập viện. Chi phí có mối tương quan cao với mức độ nghiêm trọng của đợt cấp nhưng chi phí gián tiếp hiếm khi được đo lường. Sự khác biệt lớn trong ước tính chi phí phản ánh sự khác biệt giữa các nghiên cứu chéo về vị trí địa lý, mô hình điều trị và dân số bệnh nhân. Các đợt cấp không được báo cáo là phổ biến và có thể ảnh hưởng đến chi phí dài hạn của đợt cấp. Việc đo lường các chi phí gián tiếp sẽ cung cấp một bức tranh toàn cảnh hơn về gánh nặng các đợt cấp của bệnh²⁹.

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của đợt cấp BPTNMT

Các đợt cấp của BPTNMT được cho là do tương tác phức tạp giữa vật chủ, vi khuẩn, vi rút và ô nhiễm môi trường. Những yếu tố này làm tăng gánh nặng viêm nhiễm ở đường hô hấp dưới, lấn át hệ thống phòng thủ chống viêm

dẫn đến tổn thương mô. Các đợt cấp thường xuyên có liên quan đến gia tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, suy giảm chức năng phổi nhanh hơn và tình trạng sức khỏe kém hơn, vì vậy việc phòng ngừa hoặc điều trị tối ưu các đợt cấp là ưu tiên toàn cầu. Để phát triển các chiến lược điều trị mới, người ta đã rất quan tâm đến bệnh nguyên và sinh lý bệnh của đợt cấp, cơ sở viêm của nó và tầm quan trọng của đợt cấp đối với sự tiến triển của bệnh ³⁰.

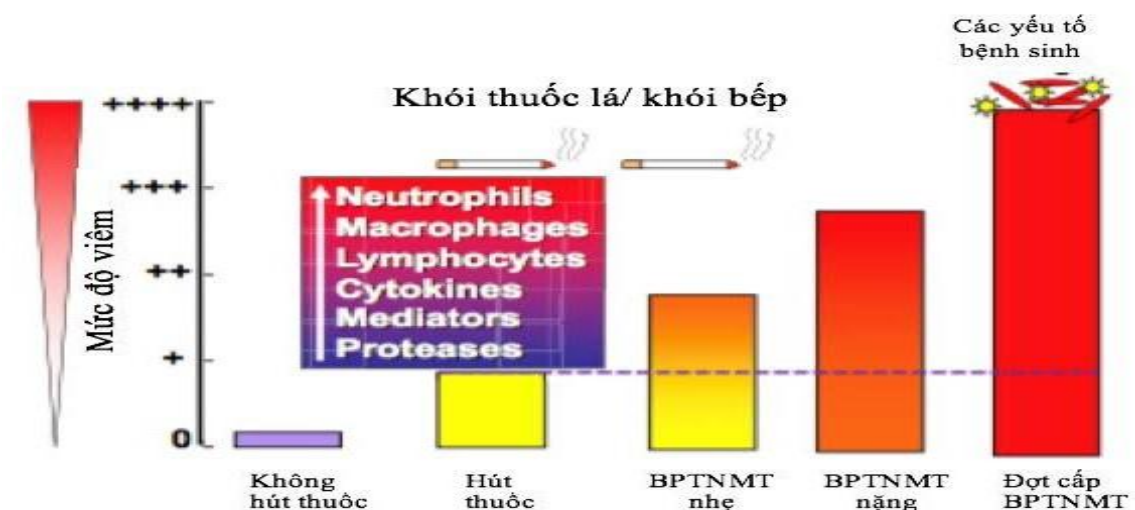
Cơ chế bệnh sinh trong BPTNMT khá phức tạp và bao gồm nhiều yếu tố liên quan. Khi đợt cấp xảy ra, quá trình viêm trong đường hô hấp và viêm toàn thân diễn ra mạnh mẽ hơn với nhiều thay đổi so với giai đoạn ổn định. Mặc dù phản ứng viêm được xem là một đặc tính chính trong đợt cấp và corticoid đường toàn thân luôn được khuyến cáo sử dụng trong đợt cấp để khống chế tình trạng viêm này nhưng hầu như không có định nghĩa đợt cấp nào có đề cập đến tình trạng viêm. Gần đây đã có tác giả cố gắng sử dụng biomarker viêm của đường hô hấp để xác định đợt cấp BPTNMT và cho thấy CRP máu kết hợp với một triệu chứng lâm sàng chính có thể hữu ích để xác định đợt cấp ³¹.

Đợt cấp gây ra nhiều hệ lụy cho người bệnh và có liên quan chặt chẽ với tính viêm của đường hô hấp cũng như viêm toàn thân nên cơ chế viêm cần được chú trọng trong quản lý đợt cấp. Khi các hạt bụi và khí độc có trong khói thuốc lá hay vài chất khác tiếp xúc với niêm mạc đường hô hấp, nó sẽ khởi động một quá trình viêm chuyên biệt ở đường dẫn khí nhỏ và nhu mô phổi với nhiều loại tế bào khác nhau tham gia bao gồm các tế bào viêm mà đặc biệt bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) và đại thực bào ^{32, 33}. Quá trình viêm làm thay đổi cấu trúc và chức năng đường hô hấp qua 4 cơ chế chính:

- Tăng mức độ dày của thành phế quản.
- Tăng trương lực cơ trơn phế quản.
- Tăng tiết nhày.
- Mất các cấu trúc đàn hồi.

Các cơ chế này hình thành nên cơ chế bệnh sinh của BPTNMT và biểu hiện thành các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân.

Các nghiên cứu cho thấy quá trình viêm bắt đầu xảy ra ở người hút thuốc lá và tăng dần ở khi người đó mắc BPTNMT (bệnh càng nặng viêm càng nhiều) và đặc biệt là tăng cao trong đợt cấp (hình 1). Những người hút thuốc và mắc BPTNMT giai đoạn ổn định sẽ viêm mạn tính và tiến triển ảnh hưởng đến toàn bộ đường hô hấp và đặc trưng bởi sự gia tăng các đại thực bào và các tế bào lympho T CD8 trong thành đường hô hấp và bạch cầu đa nhân trung tính trong lòng đường hô hấp. Đặc điểm về tế bào này thay đổi trong đợt cấp, khi bạch cầu ái toan và bạch cầu trung tính trở thành thành phần chính trong các đáp ứng viêm^{34, 35}. Bất kỳ kích thích nào làm tăng viêm đường hô hấp cấp tính đều có thể dẫn đến tăng trương lực phế quản, tăng phù nề thành phế quản và tăng tạo chất nhầy. Các quá trình này cũng có thể làm trầm trọng thêm sự mất cân bằng giữa thông khí - tưới máu và hạn chế thông khí thở ra. Các biểu hiện lâm sàng tương ứng sẽ bao gồm trao đổi khí khó khăn hơn, khó thở tăng, ho và tăng tiết đờm hay xuất hiện đờm nhầy mủ; đây là các biểu hiện chủ yếu của một đợt cấp.



Hình 1.1. Tình trạng viêm gia tăng ở bệnh nhân BPTNMT so với người hút thuốc lá không bị BPTNMT hay không hút thuốc lá³³

Khi đã hình thành, quá trình viêm sẽ tiếp diễn dù ngưng hút thuốc lá và viêm xảy ra nhiều hơn khi bệnh nhân có đợt cấp do vi khuẩn hay vi rút.

Nhiều tế bào viêm như BCĐNTT, lymphocyte và bạch cầu ái toan (BCAT) gia tăng trong đợt cấp và các chất trung gian viêm như các chất hoá hướng động của BCĐNTT (IL-8, và leukotriene-B4), các sản phẩm ly giải hạt của BCĐNTT (bao gồm myeloperoxidase) và các marker viêm hệ thống (IL-6, CRP) cũng như chemokine (eotaxin và RANTES-Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted) cũng gia tăng so với BPTNMT giai đoạn ổn định³⁶. Dù tương đối phức tạp trong cơ chế viêm khi bệnh nhân BPTNMT vào đợt cấp nhưng có 2 kiểu viêm chính cần phân biệt trong giai đoạn này là viêm theo hướng tăng bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophilic inflammation) và viêm theo hướng tăng bạch cầu ái toan (eosinophilic inflammation)^{37, 38}.

Viêm theo hướng tăng bạch cầu đa nhân trung tính (Neutrophilic inflammation):

Một phát hiện quan trọng khác trong chất tiết đường hô hấp và mẫu sinh thiết phế quản ở đợt cấp BPTNMT là tăng BCĐNTT. Sự gia tăng này liên quan đến việc tạo đờm hay tăng độ đặc của đờm³⁹. Các BCĐNTT phóng thích hạt tạo ra các elastase và proteinases có thể gây tổn thương biểu mô, giảm cử động các vi nhung mao, kích thích các tế bào đài tăng tiết nhầy và tăng tính thấm của niêm mạc phế quản gây ra phù đường thở và xuất tiết protein vào đường thở⁴⁰. Những thay đổi này đặc biệt ở đường dẫn khí nhỏ sẽ làm tăng tình trạng khó thở, tăng lượng đờm cũng như thay đổi màu sắc (tính chất) đờm trong đợt cấp. Tầm quan trọng của bạch cầu trung tính trong đợt cấp BPTNMT cũng được nhấn mạnh bởi việc phát hiện tỷ lệ bạch cầu trung tính ở vùng phổi ngoại vi có tương quan tuyến tính nghịch với mức độ nặng của tắc nghẽn đường hô hấp và sự thay đổi của số lượng BCĐNTT ở đờm trong đợt cấp (so với giai đoạn ổn định) tỷ lệ thuận với mức sụt giảm chức năng hô hấp trong đợt cấp³⁸.

Một trong những vai trò quan trọng của BCDNTT là diệt khuẩn. Để tiêu diệt vi khuẩn, các BCDNTT phóng thích hoạt, giải phóng myeloperoxidase là một chất có tính oxy hóa cao gia tăng ở đờm và máu trong đợt cấp BPTNMT⁴¹. Nếu đợt cấp BPTNMT do vi khuẩn thì sẽ có sự gia tăng BCDNTT trong đờm và tạo ra đáp ứng viêm toàn thân biểu hiện bằng các marker viêm của BCDNTT trong máu như CRP, fibrinogen và IL-6 tăng trong đợt cấp⁴².

Viêm theo hướng tăng bạch cầu ái toan (Eosinophilic inflammation):

Một kiểu viêm có thể giải thích được nhiều đặc tính của đợt cấp BPTNMT là tình trạng viêm theo kiểu tăng BCAT. Các nghiên cứu về sinh thiết niêm mạc đường hô hấp cho thấy BCAT ở niêm mạc phế quản tăng 30 lần trong đợt cấp⁴³ và một sản phẩm của BCAT là eosinophilic cationic protein (ECP) - protein tích điện dương của BCAT - cũng tăng trong máu khi bệnh nhân vào đợt cấp⁴⁴. Mặc dù điều này gợi ý “biểu hiện của hen” nhưng trong bệnh cảnh này các BCAT không phóng hạt (như trong bệnh hen) và không kèm theo tăng IL-5⁴⁵.

Sự gia tăng BCAT trong đợt cấp gợi ý rằng có một nhóm bệnh nhân có BCAT gia tăng trong đường thở. Sự gia tăng này trong đợt cấp BPTNMT có thể có liên quan đến nguyên nhân là vi rút gây ra đợt cấp⁴⁶.

BCAT liên quan nhiều đến đợt cấp và đây là tế bào nhạy cảm nhất với corticoid trong đường thở do vậy hiệu quả điều trị của corticoid trong đợt cấp chủ yếu liên quan đến nhóm tế bào này. Trong BPTNMT giai đoạn ổn định, số lượng tế bào BCAT cao có liên quan đến đáp ứng với corticoid cả đường toàn thân hay đường hít (ICS)³⁹ và trong giai đoạn cấp, nhiều bằng chứng cho thấy prednisolone và phối hợp ICS/LABA (LABA là thuốc dẫn phế quản tác dụng kéo dài) giảm được BCAT trong đờm⁴⁷.

1.1.4. Nguyên nhân đợt cấp BPTNMT

Trong đợt cấp BPTNMT, phần lớn là do yếu tố nhiễm trùng đường thở (vi khuẩn, vi rút) và ô nhiễm môi trường. Người ta ước tính rằng 70 đến 80 phần trăm các đợt cấp của BPTNMT là do nhiễm trùng đường hô hấp, 20 đến 30 phần trăm còn lại là do viêm BCAT⁴⁸. Tuy nhiên cũng có đến 1/3 trường hợp

không xác định được nguyên nhân. Có thể nguyên nhân của các trường hợp này là do yếu tố môi trường hoặc do thứ phát sau các bệnh khác như viêm phổi, suy tim, chấn thương, sau phẫu thuật⁴⁹.

1.1.4.1. Nguyên nhân do nhiễm trùng

Các nghiên cứu về vi sinh của bệnh phẩm đường hô hấp dưới đã phát hiện ra mối liên hệ giữa vi khuẩn và đợt cấp với khoảng 30% bệnh phẩm đờm và 50% bệnh phẩm dịch tiết phế quản được nuôi cấy có sự hiện diện của vi khuẩn gây bệnh. Trong đợt cấp nặng cần hỗ trợ thở máy, tỷ lệ này thậm chí còn cao hơn (trên 70%). Các vi khuẩn thường phân lập được bao gồm *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*. Nhiễm *Pseudomonas spp*, *Stenotrophomonas spp* và vi khuẩn Gram âm thường xảy ra trong các đợt cấp mức độ nặng hơn, chủ yếu xuất hiện trên những bệnh nhân suy nhược³⁰.

Bảng 1.1. Các tác nhân vi sinh thường gặp trong đợt cấp

Tác nhân vi sinh	Tỷ lệ trong đợt cấp
Vi khuẩn	
<i>Haemophilus influenzae</i>	20-30%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-15%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10-15%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5-10%
Virus	
<i>Rhinovirus (RHV)</i>	10-25%
<i>Parainfluenza virus</i>	5-10%
<i>Influenza virus</i>	5-10%
<i>Respiratory syncytial virus (RSV)</i>	5-10%
<i>Adenovirus</i>	3-5%
<i>Coronavirus</i>	3-5%
<i>Human metapneumovirus</i>	3-5%
Vi khuẩn không điển hình	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3-5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-2%

Nguồn: theo Queshi H. và cs (2014)⁵⁰; Sethi S. và cs (2008)⁵¹

* *Vai trò của vi khuẩn trong đợt cấp*

Nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT gây nên nhiều thay đổi quan trọng trong cơ chế bệnh sinh.

- Trong đợt cấp, tác động của vi khuẩn ảnh hưởng đến sự xuất hiện của triệu chứng bằng nhiều cơ chế khác nhau như: (i) *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* gây tăng tiết nhầy, làm giảm tần số chuyển động của nhung mao; (ii) *H. influenzae* gây tổn thương tế bào biểu mô khi tiếp cận và kết dính; (iii). Các vi khuẩn thúc đẩy quá trình viêm tại phổi do sự huy động bạch cầu và phóng thích enzyme protease phá huỷ nhu mô phổi. Điều này được chứng minh bởi sự phân lập được vi khuẩn trong dịch rửa phế quản-phế nang có liên quan đến sự hiện diện đáng kể bạch cầu đa nhân và TNF- α ^{38, 52}. Vi khuẩn trong đường thở của người lớn bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giải phóng các kháng nguyên bao gồm nội độc tố, các mảnh peptidoglycan, lipoprotein và các phân tử khác vào đường thở. Các kháng nguyên vi khuẩn này gây ra các hiệu ứng viêm mạnh trong đường thở. Các đợt cấp của vi khuẩn có liên quan đến tình trạng viêm nhiễm toàn thân.

Các nghiên cứu về *H. influenzae*, vi khuẩn phổ biến nhất gây ra đợt cấp, cho thấy rằng các chủng liên quan đến đợt cấp gây ra viêm nhiều hơn so với các chủng quần cư đường hô hấp⁵³. Nhiễm *H. influenzae* ở đường thở gây viêm đường thở, và việc phân lập các chủng vi khuẩn này có liên quan đến tăng nguy cơ đợt cấp ở bệnh nhân BPTNMT. *H. influenzae* liên quan đến đợt cấp gây ra nhiều bạch cầu trung tính ở đường thở hơn so với các chủng vi khuẩn khác. Các chủng *H. influenzae* phân lập được từ bệnh nhân trong đợt cấp BPTNMT thường gây viêm đường thở nhiều hơn và có thể có sự khác biệt về độc lực so với các chủng vi khuẩn cư trú. Những phát hiện này ủng hộ quan điểm cho rằng vi khuẩn xâm nhập vào đường thở trong đợt cấp BPTNMT làm tăng tình trạng viêm đường thở và góp phần làm giảm chức năng đường thở⁵⁴. Một nghiên cứu thuần tập trên 118 bệnh nhân BPTNMT nặng và đợt cấp nhiễm

trùng cấp tính đã được thu nhận và theo dõi trong hơn 1 năm. *H. influenzae* và *S. pneumoniae* đạt mức CRP cao nhất lần lượt là 74,5 mg/L (IQR 23,9–167,9) và 74,1 mg/L (IQR 42,0–220,7)⁵⁵.

Sau nhiễm *H. influenzae*, sự phóng thích IL-6, CXCL-8 và TNF- α tăng cao và nồng độ cao của TNF- α trong đờm ở những bệnh nhân có kết quả cấy khuẩn dương tính. Số lượng neutrophil và nồng độ MPO (chất chỉ điểm của neutrophil và LTB4) tăng trong đờm gây thay đổi màu sắc đờm^{38,56}. Nồng độ MPO tương ứng với lượng vi khuẩn và khả năng phân lập được vi khuẩn. Hơn nữa, sự thải trừ vi khuẩn có mối liên quan song hành đến giải quyết quá trình viêm. Sự tồn tại của vi khuẩn kéo dài làm chậm giải quyết quá trình viêm. Điều này càng khẳng định giả thuyết vi khuẩn gây đợt cấp và số lượng vi khuẩn quyết định mức độ viêm³⁵.

- Sau đợt cấp do nhiễm khuẩn, hiện tượng hình thành dòng kháng thể chuyên biệt mới đối với các chủng mới nhiễm được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu. Sự xuất hiện các kháng thể đặc hiệu trình diện phần kháng nguyên ở bề mặt sau nhiễm *H. influenzae*, có hoạt tính diệt khuẩn trên 11 trong số 90 chủng khác nhau⁵⁷.

Một nghiên cứu khác ghi nhận miễn dịch dòng đặc hiệu sau nhiễm *M. catarrhalis*. Gần đây *M. catarrhalis* mới được xem là tác nhân gây bệnh quan trọng ở người và hiện nay vi khuẩn này được biết là vi khuẩn có tầm quan trọng chỉ sau *H. influenzae* trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính⁵⁹. Nhiều nghiên cứu cho thấy có khoảng 10-15% nguyên nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là do *M. catarrhalis*. Nghiên cứu của Murphy TF và cs trên 560 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT ghi nhận *M. catarrhalis* có khả năng gây ra khoảng 10% các đợt cấp của BPTNMT. Hiện tượng đáp ứng miễn dịch mới đã củng cố giả thuyết vi khuẩn là tác nhân gây ra đợt cấp. Tính chuyên biệt của đáp ứng này đã giải thích cho sự tái nhiễm các chủng mới hay do nhiễm cùng loại vi khuẩn nhưng khác về chuỗi gen⁵⁸.

** Tác nhân không điển hình*

Các tác nhân không điển hình cũng có vai trò nhất định trong đợt cấp. *C. pneumoniae* và *M. pneumoniae* là những vi khuẩn nội bào có một số đặc điểm của vi rút. Những nghiên cứu gần đây nhấn mạnh *M. pneumoniae* có thể làm tăng sản xuất mucin và 14% bệnh nhân vào đợt cấp BPTNMT có liên quan đến tác nhân này⁵⁹. Bằng phương pháp chẩn đoán huyết thanh và sinh học phân tử, Meloni F. và cs (2004) phát hiện tỉ lệ nhiễm *C. pneumoniae* là 8,9% ở những bệnh nhân vào đợt cấp BPTNMT⁶⁰. Trên thực nghiệm, tác nhân này gây đợt cấp bằng tăng tiết IL-1 β và giảm bài tiết các chất có hoạt tính kháng viêm, thúc đẩy thụ thể IL-1, tăng biệt lập tế bào viêm vào đường thở.

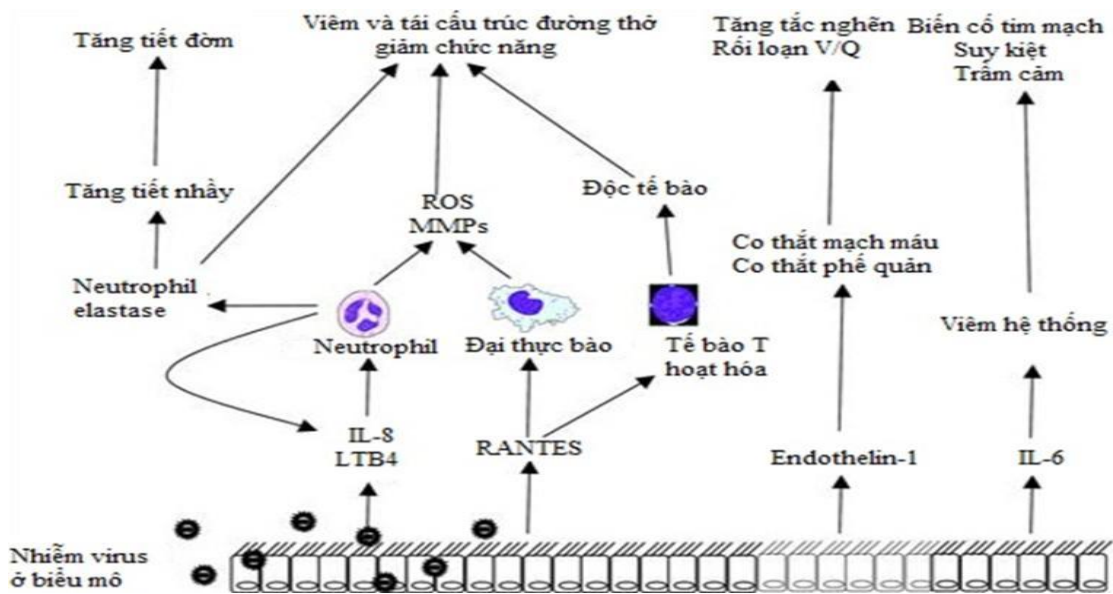
Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự xâm nhập của vi khuẩn là phổ biến trong BPTNMT và có liên quan đến tình trạng viêm đường thở nặng hơn và tăng nguy cơ đợt cấp. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ ràng từ những nghiên cứu này liệu các đợt cấp xảy ra do nhiễm các chủng vi khuẩn mới hay sự bùng phát của vi khuẩn có sẵn⁶¹.

** Vai trò của nhiễm vi rút trong đợt cấp*

Nhiễm vi rút đường hô hấp cũng là nguyên nhân phổ biến gây đợt cấp BPTNMT. Tỉ lệ phát hiện vi rút trong các đợt cấp BPTNMT thay đổi từ 22% đến khoảng 64% tùy theo phương pháp xác định vi rút^{62, 63, 64}.

Nhiễm vi rút đường hô hấp dưới gây ra những thay đổi trong cơ chế bệnh sinh đợt cấp BPTNMT như sau:

- Vi rút làm tổn thương biểu mô, mất tế bào nhung mao, tăng rỉ dịch huyết tương và tăng tiết đờm. Vi rút hô hấp có thể làm tăng sự biểu hiện của RANTES dẫn đến sự tăng huy động eosinophil vào đường thở, giải phóng yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF), protein nền chủ yếu (MBP), cysteinyl leukotrienes và eosinophil peroxidase^{65, 66, 67}.



Hình 1.2. Vai trò của vi rút trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

* Nguồn: theo Mallia P. và cs (2006) ⁶⁶

- *Rhinovirus* gắn với tế bào biểu mô đường thở thông qua phân tử bám dính nội bào (ICAM-1), dẫn đến trình diện ICAM-1 điều khiển sự huy động bạch cầu đa nhân và gây viêm. Trên thực nghiệm, quá trình nhiễm *Rhinovirus* làm trình diện CXCL10, một chất nối (ligand) gây hoạt hóa tế bào lympho T và những tế bào giết tự nhiên (Natural killer). Trên cơ thể sống, giá trị CXCL10 liên quan đến độ nặng triệu chứng và số lượng vi khuẩn trong dịch tiết đường thở. Nhiễm *Rhinovirus* còn làm tăng sản xuất các sản phẩm của quá trình oxy hóa và hoạt hóa nuclear factor- κ B, chất quan trọng trong việc điều hòa sản xuất CXCL8 ^{66, 56, 68, 69}.

- Nhiễm vi rút và *C. pneumoniae* liên quan đến tăng nồng độ endothelin-1 trong đờm. Đây là một chất co thắt phế quản được tạo ra từ tế bào biểu mô phế quản, sản xuất ra IL-6. Interleukin-6 là cytokine tiền viêm gây hoạt hóa tế bào lympho và thúc đẩy sản xuất endothelin-1, gây ra vòng feedback dương giữa 2 protein này. Nhiễm vi rút có thể giải phóng acetylcholine nhờ hoạt hóa thụ thể muscarinic M2, gây co thắt phế quản ^{66, 68}.

- Ngoài ra, nhiễm vi khuẩn có thể thứ phát sau nhiễm vi rút trên đường hô hấp. Nghiên cứu của Singanayagam A. và cs cho thấy khả năng phân lập được *H. influenzae* và *S. pneumoniae* trong đờm ở bệnh nhân có sự chuyển đổi huyết thanh vi rút dương tính cao, giúp gợi ý nhiễm vi rút là nền tảng và đồng nhiễm vi khuẩn sau đó ⁶⁸.

1.1.4.2. Các nguyên nhân khác

- Căn nguyên ô nhiễm môi trường: Sự gia tăng các chất dạng hạt khối đen, lưu huỳnh dioxyd (SO_2), ôzôn (O_3) và nitơ dioxyd (NO_2) có liên quan đến sự gia tăng các triệu chứng hô hấp, nhập viện do đợt cấp và tử vong. Các biến cố bất lợi này đã được mô tả rõ ràng nhất với ô nhiễm không khí dạng hạt bao gồm 50% chất hữu cơ và 50% chất vô cơ có đường kính $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM10) và với nồng độ ôzôn cao dẫn đến tăng nguy cơ nhập viện do đợt cấp BPTNMT. Tăng tiết chất nhầy và tổn thương biểu mô là những đặc điểm của BPTNMT và có thể làm giảm khả năng thanh thải các hạt bị hít vào vào hoặc khí hòa tan. Hậu quả là làm cho bệnh nhân dễ bị ảnh hưởng bởi tác dụng gây viêm của các chất ô nhiễm hít phải, do đó sẽ dẫn đến tiết nhiều chất nhầy hơn, phù nề đường thở, kích hoạt và tăng bạch cầu trung tính, đều là đặc điểm của đợt cấp BPTNMT ³⁰.

- Các căn nguyên khác có thể gây đợt cấp BPTNMT bao gồm: (1) Thay đổi nhiệt độ môi trường (trong và ngoài nhà) đợt ngột; (2) Dùng thuốc an thần, thuốc ngủ ⁷⁰. Huyết khối tĩnh mạch ⁷¹.

1.1.5. Lâm sàng đợt cấp BPTNMT ⁷⁰

Triệu chứng lâm sàng BPTNMT giai đoạn sớm thường không đặc hiệu nên bệnh nhân thường được chẩn đoán muộn. Vì thế, cần nghĩ đến BPTNMT nếu bệnh nhân trên 40 tuổi có tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ (đặc biệt là hút thuốc lá) và các triệu chứng hô hấp mạn tính (ho, khạc đờm, khó thở).

- Triệu chứng hô hấp: Ho tăng, khó thở tăng, khạc đờm tăng và/hoặc thay đổi màu sắc đờm.

- Nghe phổi thấy rì rào phế nang giảm, có thể thấy ran rít, ngáy, ran ẩm, ran nổ.

- Các biểu hiện khác có thể có hoặc không có tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh:

+ Tim mạch: nặng ngực, nhịp nhanh, loạn nhịp. Các dấu hiệu của tâm phế mạn (phù, tĩnh mạch cổ nổi, gan to...).

+ Toàn thân: sốt, rối loạn tri giác, trầm cảm, mất ngủ, giảm khả năng gắng sức...

+ Trường hợp nặng có dấu hiệu suy hô hấp cấp: thở nhanh nông hoặc thở chậm, tím môi đầu chi, nói ngắt quãng, co kéo cơ hô hấp phụ, vã mồ hôi...

+ Các dấu hiệu của khí phế thũng: lồng ngực hình thùng, liên sườn giãn rộng, xương sườn nằm ngang, tim đập ở mũi ức, vùng trước tim gõ trong.

Bảng 1.2. Thang điểm đánh giá đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT (theo Giusti. M - 2016) ⁷²

Tiêu chí	Đặc điểm	Điểm
Màu sắc đờm	Nhày trắng hoặc xám	0
	Nhày mũ vàng	1
	Mũ xanh	2
	Mũ nhiều màu nâu	3
Thể tích đờm (đánh giá trong vòng 1 giờ sau khi ngủ dậy vào buổi sáng)	Không có đờm	0
	Ít đờm (dưới 1 thìa cafe)	1
	Đờm ở mức độ trung bình (1-2 thìa cafe)	2
	Nhiều đờm (>2 thìa cafe)	3
Khó thở	Không khó thở	0

Tiêu chí	Đặc điểm	Điểm
	Khó thở nhẹ (khó thở khi đi nhanh trên đường bằng phẳng hoặc hơi dốc)	1
	Khó thở vừa (cần dừng lại để thở khi đi trên đường bằng phẳng)	2
	Khó thở nặng (cần dừng lại để thở khi đi 150m hoặc vài phút sau khi trên đường bằng phẳng)	3
Ho	Không ho	0
	Ho nhẹ (chỉ ho vào buổi sáng)	1
	Ho vừa (ho cả ngày và đêm nhưng không ảnh hưởng đến giấc ngủ)	2
	Ho nhiều (ho gây ảnh hưởng đến giấc ngủ)	3
Sốt	$<37^{\circ}\text{C}$	0
	$37^{\circ}\text{C}-37,5^{\circ}\text{C}$	1
	$37,5^{\circ}\text{C}-38^{\circ}\text{C}$	2
	38°C	3
Tổng		15

1.1.6. Các thăm dò trong đợt cấp BPTNMT

1.1.6.1. Các xét nghiệm máu:

- Công thức máu có thể thấy đa hồng cầu (Hct $> 55\%$), BC tăng $> 10 \text{ G/L}$.
- Sinh hóa máu có thể chỉ ra các rối loạn thường gặp trong một đợt cấp như rối loạn điện giải (hạ natri và kali máu), suy dinh dưỡng (protein máu

thấp) và các rối loạn toan kiềm, các bệnh chuyển hoá khác (đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipit, loãng xương),....

- CRP là một chỉ điểm của phản ứng viêm cấp, nồng độ CRP máu có thể tăng ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT⁷³. Khi có tình trạng viêm cấp thì tăng nồng độ CRP ≥ 10 mg/l⁷⁴.

1.1.6.2. Khí máu

Rất quan trọng để đánh giá mức độ nặng của một đợt cấp gồm: đánh giá chính xác mức độ giảm oxy máu, giúp kiểm chứng biện pháp đánh giá gián tiếp không xâm lấn pulseoxymetry (SpO₂), đánh giá mức độ tăng CO₂ máu và nhất là mức độ toan hô hấp cấp góp phần quyết định chỉ định thông khí nhân tạo⁴⁹.

- Nhiễm toan hô hấp: pH < 7,35 và PaCO₂ > 45 mmHg.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán suy hô hấp⁷⁵.

+ Suy hô hấp typ I khi: PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ bình thường (< 45 mmHg).

+ Suy hô hấp typ II khi: PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ ≥ 45 mmHg

1.1.6.3. Xquang phổi

Xquang phổi nên là một xét nghiệm thường quy khi bắt đầu đánh giá bệnh nhân đợt cấp nhằm phát hiện những bất thường có ý nghĩa tại phổi giúp ích cho những can thiệp điều trị, nhiều nghiên cứu cho thấy có tới 16% - 21% bệnh nhân đợt cấp có bất thường trên phim Xquang lồng ngực, mặt khác còn giúp chẩn đoán phân biệt các trường hợp giống một đợt cấp như: tắc động mạch phổi, tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi, suy tim ứ huyết⁴⁹.

- Hình ảnh dày thành phế quản

- Khi có bội nhiễm phế quản, trên Xquang phổi chuẩn thấy hình ảnh viêm xung quanh phế quản (các nốt mờ theo trục phế quản, bờ phế quản mạch máu mờ).

- Hình ảnh nét mạch máu tăng đậm: mạng lưới mạch máu tăng đậm khắp cả 2 phổi.

- Phổi bẩn (dirty lung): có 3 tiêu chuẩn của phổi bẩn: Dày thành phế quản; viêm xung quanh phế quản; hình ảnh nét mạch máu tăng đậm.
- Hình ảnh khí phế thũng.
- Hội chứng mạch máu: Hình ảnh cao áp động mạch phổi.

1.1.6.4. Điện tâm đồ:

Đánh giá các chỉ số: tần số nhịp tim, các rối loạn về tăng gánh nhĩ phải, thất phải, block nhánh phải, ngoại tâm thu thất ⁷⁶.

1.1.6.5. Các xét nghiệm vi sinh:

Xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn, phương pháp realtime PCR tìm căn nguyên vi sinh như vi khuẩn, vi khuẩn không điển hình, vi rút, nấm,...trong bệnh phẩm đờm. Một điểm cần lưu ý là các hướng dẫn điều trị hiện nay không khuyến cáo thực hiện xét nghiệm nuôi cấy trên tất cả các đối tượng bệnh nhân. Theo hướng dẫn của GOLD 2021, chỉ tiến hành xét nghiệm nuôi cấy bệnh phẩm đờm hoặc bệnh phẩm khác từ phổi đối với những bệnh nhân thường xuyên gặp đợt cấp, có mức độ tắc nghẽn đường thở nặng và/hoặc yêu cầu phải thở máy trong đợt cấp hiện tại ⁷⁷. Hướng dẫn của NICE 2018 khuyến cáo chỉ nuôi cấy đờm khi có dấu hiệu đờm mủ và nuôi cấy bệnh phẩm máu nếu bệnh nhân có sốt ⁷⁸.

1.1.6.6. Thông khí phổi

Đo thông khí phổi có vai trò trong chẩn đoán xác định BPTNMT, xác định giai đoạn, theo dõi kết quả điều trị, tiến triển và tiên lượng bệnh. Cần đánh giá các thông số cơ bản như dung tích sống gắng sức (FVC), thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên (FEV_1), chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC) hoặc chỉ số Tiffeneau (FEV_1/VC). Theo GOLD 2020, chẩn đoán BPTNMT khi $FEV_1 < 80\%$ giá trị lý thuyết và $FEV_1/FVC < 70\%$ sau test hồi phục phế quản ⁷⁹. Tuy nhiên, đo thông khí phổi không được khuyến cáo trong suốt đợt cấp BPTNMT, chỉ tiến hành đo khi tình trạng BPTNMT ổn định hết đợt cấp.

1.1.7. Chẩn đoán xác định đợt cấp BPTNMT

Hiện nay chẩn đoán đợt cấp dựa hoàn toàn vào biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân, đó là những thay đổi cấp tính các triệu chứng hàng ngày (khó thở, ho, khạc đờm). Trong tương lai một dấu ấn sinh học hoặc bộ dấu ấn sinh học sẽ cho phép chẩn đoán căn nguyên chính xác hơn ¹¹.

Bệnh nhân đã được chẩn đoán BPTNMT và có triệu chứng đợt cấp theo tiêu chuẩn Anthonisen (1987) ⁸⁰:

- Khó thở tăng.
- Khạc đờm tăng.
- Thay đổi màu sắc của đờm.

1.1.8. Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT

Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính có liên quan đến các giai đoạn triệu chứng xấu đi được gọi là đợt cấp ¹⁸. Đợt cấp của BPTNMT là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất khiến bệnh nhân phải nhập viện. Bệnh nhân bị đợt cấp thường xuyên suy giảm chức năng phổi nhanh hơn, có nguy cơ mắc các biến cố tim mạch cao hơn và có tỷ lệ tử vong cao hơn ⁵. Chẩn đoán mức độ nặng của đợt cấp là một bước quan trọng để phân loại và chọn lựa các phương pháp điều trị. Tuy nhiên, việc chẩn đoán này khá phức tạp do sự tương tác giữa bệnh lý nền tảng và yếu tố khởi phát đợt cấp.

1.1.8.1. Phân loại mức độ nặng theo tiêu chuẩn Anthonisen ⁸⁰

- Mức độ nặng: khó thở tăng, số lượng đờm tăng và đờm chuyển thành đờm mủ.
- Mức độ trung bình: có 2 trong số 3 triệu chứng của mức độ nặng.
- Mức độ nhẹ: có 1 trong số triệu chứng của mức độ nặng và có các triệu chứng khác: ho, tiếng rít, sốt không vì một nguyên nhân nào khác, có nhiễm khuẩn đường hô hấp trên 5 ngày trước, nhịp thở, nhịp tim tăng > 20% so với ban đầu.

1.1.8.2. Phân loại mức độ nặng của đợt cấp theo ATS/ERS sửa đổi⁸¹

Bảng 1.3. Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp theo ATS/ERS

Yếu tố đánh giá nặng	Mức độ I	Mức độ II	Mức độ III
Tiền sử lâm sàng:			
- Bệnh đồng mắc kết hợp	+	+++	+++
- Tiền sử có nhiều đợt cấp	+	+++	+++
- Mức độ nặng	Nhẹ/trung bình	Trung bình/nặng	Nặng
Khám thực thể:			
- Huyết động	Ổn định	Ổn định	Ổn định/không ổn định
- Thở nhanh, co kéo cơ hô hấp phụ	-	++	++
Triệu chứng còn sau xử trí ban đầu	-	++	++

- Mức độ nhẹ: có thể kiểm soát bằng việc tăng liều các thuốc điều trị hàng ngày.

- Mức độ trung bình: cần điều trị corticosteroid toàn thân hoặc kháng sinh.

- Mức độ nặng: cần nhập viện hoặc khám cấp cứu.

Lưu ý: chỉ định nhập viện điều trị với tất cả những trường hợp đợt cấp BPTNMT mức độ nặng, rất nặng hoặc có đe dọa cuộc sống hoặc có yếu tố nguy cơ gây đợt cấp nặng.

1.1.8.3. Đánh giá mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo Bộ Y tế (2018) ⁷⁰

Bảng 1.4. Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT

Các tiêu chuẩn	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Rất nặng
Khó thở	Đi nhanh, leo cầu thang	Khi đi chậm ở trong phòng	Khi nghỉ ngơi	Khó thở dữ dội, thở ngáp
Lời nói	Bình thường	Từng câu	Từng từ	Không nói được
Tri giác	Bình thường	Có thể kích thích	Thường kích thích	Ngủ gà, lẫn lộn, hôn mê
Nhịp thở	Bình thường	20 - 25 lần/phút	25 - 30 lần/phút	>30 lần/phút hoặc chậm, ngừng thở
Co kéo cơ hô hấp và hõm ức	Không có	Thường có	Co kéo rõ	Chuyển động ngực- bụng nghịch thường
- Đổi màu sắc đờm - Tăng lượng đờm - Sốt - Tím và/ hoặc phù mới xuất hiện hoặc nặng lên	Có 1 trong 4 điểm này	Có 2 trong 4 điểm này	Có 3 trong 4 điểm này	Có thể có cả 4 điểm này nhưng thường bệnh nhân không ho khạc được nữa
Mạch (lần/phút)	60 - 100	100 - 120	> 120	Chậm, rối loạn
SpO ₂ %	> 90%	88 - 90%	85 - 88%	< 85%
PaO ₂ mmHg	> 60	50 - 60	40 - 50	< 40
PaCO ₂ mmHg	< 45	45 - 54	55 - 65	> 65
pH máu	7,37 - 7,42	7,31 - 7,36	7,25 - 7,30	< 7,25

Chú ý: Chỉ cần 2 tiêu chuẩn trở lên ở một mức độ là đủ xác định mức độ đó. Những trường hợp đợt cấp BPTNMT phải thở máy thường có suy hô hấp mức độ nặng, rất nặng.

1.1.8.4. Phân loại mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo hướng dẫn NICE 2018⁸²

- Đợt cấp nhẹ: người bệnh có nhu cầu sử dụng thuốc tăng lên mà họ có thể tự quản lý tại nhà.

- Mức độ trung bình: người bệnh có tình trạng hô hấp xấu đi kéo dài cần điều trị bằng corticosteroid toàn thân và/hoặc kháng sinh.

- Mức độ nặng: người bệnh bị suy giảm nhanh chóng tình trạng hô hấp cần phải nhập viện.

1.1.8.5. Phân loại đợt cấp theo GOLD (2020):

- Không suy hô hấp: nhịp thở 20 - 30 lần/phút; không co kéo cơ hô hấp phụ; không rối loạn ý thức; tình trạng oxy hoá máu được cải thiện khi được thở oxy với FiO_2 : 28 - 35%; không tăng $PaCO_2$;

- Suy hô hấp cấp - Không có dấu hiệu đe dọa tính mạng: nhịp thở > 30 lần/phút; co kéo cơ hô hấp; không rối loạn ý thức; tình trạng giảm oxy máu cải thiện khi thở oxy với FiO_2 : 35 - 40%; $PaCO_2$: 50 - 60 mmHg;

- Suy hô hấp cấp - Có dấu hiệu đe dọa tính mạng: nhịp thở > 30 lần/phút; co kéo cơ hô hấp phụ; rối loạn ý thức cấp tính; tình trạng giảm oxy máu cải thiện khi được thở oxy với FiO_2 > 40%; $PaCO_2$ > 60mmHg, hoặc có toan hoá máu ($pH < 7,25$)⁷⁹.

1.1.8.6. Đề xuất Rome về định nghĩa cấp nhật và phân loại mức độ nghiêm trọng của đợt cấp BPTNMT¹⁷.

Dựa trên việc xem xét kỹ lưỡng các tài liệu có sẵn và sử dụng cách tiếp cận, đề xuất của Rome đề nghị sử dụng các đặc điểm lâm sàng để xác định mức độ nghiêm trọng của đợt cấp (nhẹ, trung bình hoặc nặng) tại cơ sở chăm sóc sức khỏe. Mức độ nặng đợt cấp có thể được xác định với mức độ khó thở của bệnh nhân BPTNMT (sử dụng thang đo khó thở VAS 0 đến 10 với số 0 tương ứng không bị khó thở và 10 là mức khó thở nhất của người bệnh), nhịp

thở, nhịp tim và mức bão hòa oxy. Nếu có, khuyến nghị xét nghiệm đo nồng độ protein phản ứng C trong máu (CRP). Để xác định nhu cầu thở máy (thường là trong phòng cấp cứu hoặc môi trường bệnh viện) cần làm khí máu động mạch.

Bảng 1.5. Đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo đề xuất ROME 2021

Mức độ	Tiêu chuẩn
Nhẹ	<ul style="list-style-type: none"> - Khó thở VAS < 5 - Nhịp thở < 24 lần/phút - Nhịp tim < 95 ck/phút - SaO₂ ≥ 92% ở khí phòng lúc nghỉ (hoặc người bệnh thường sử dụng oxy) và thay đổi ≤ 3% nếu biết SaO₂ nền
Trung bình (ít nhất 3/5 triệu chứng)	<ul style="list-style-type: none"> - Khó thở VAS ≥ 5 - Nhịp thở ≥ 24 lần/phút - Nhịp tim ≥ 95 ck/phút - SaO₂ ≤ 92% ở khí phòng lúc nghỉ (hoặc người bệnh thường sử dụng oxy) và thay đổi ≥ 3% nếu biết SaO₂ nền. - CRP > 10 mg/L - Khí máu động mạch cho thấy tình trạng giảm oxy máu (PaO₂ ≤ 60 mmHg và/hoặc tăng CO₂ (PaCO₂ > 45 mmHg) nhưng không toan.
Nặng	<ul style="list-style-type: none"> - Khó thở, nhịp thở, nhịp tim, SaO₂, CRP như mức trung bình. - Khí máu động mạch cho thấy tăng CO₂ và toan mới xuất hiện/tiến triển (PaCO₂ > 45mmHg và pH < 7,35)

*1.1.8.7. Các yếu tố làm tăng mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT*¹¹

- Rối loạn ý thức;
- Đợt cấp đã thất bại với điều trị ban đầu;
- Có ≥ 3 đợt cấp BPTNMT trong năm trước;
- Đã được chẩn đoán BPTNMT mức độ nặng hoặc rất nặng;
- Đã từng phải đặt ống nội khí quản vì đợt cấp;
- Đã có chỉ định thở oxy dài hạn tại nhà;
- Bệnh mạn tính kèm theo (bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim sung huyết, viêm phổi, đái tháo đường, suy thận, suy gan);
- Chỉ số khối cơ thể (BMI) ≤ 20 ;
- Không có trợ giúp của gia đình và xã hội.

1.1.9. Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong đợt cấp BPTNMT có tăng tiết đờm mủ và 50 - 70% thường do bội nhiễm vi khuẩn. Do đó, điều trị kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT giúp cải thiện triệu chứng và bảo tồn chức năng phổi, phòng ngừa biến chứng nhiễm khuẩn toàn thân⁸³. Việc chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT vẫn còn là vấn đề được tranh luận trong thời gian dài bởi những khó khăn trong việc xác minh đợt cấp do căn nguyên vi khuẩn. Một phân tích hồi cứu của Roede BM (2009) trên 84.621 bệnh nhân nhập viện được điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT cho thấy kháng sinh làm tăng tỷ lệ thành công trong điều trị, có liên quan đến việc kéo dài thời gian xảy ra đợt cấp tiếp theo và cải thiện khả năng sống sót ở những bệnh nhân được dùng kháng sinh ngay từ ngày đầu tiên⁸⁴. Kết quả tổng hợp của bốn thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trong phân tích tổng hợp Cochrane của Vollenweider DJ và cs năm 2018 không cho thấy rằng các loại kháng sinh hiện đang được sử dụng làm giảm đáng kể nguy cơ thất bại điều trị, thời gian nhập viện hoặc tử vong ở bệnh nhân nhập viện, ngoại trừ bệnh nhân được chăm sóc đặc biệt⁸⁵. Trong phân tích tổng hợp bao gồm 118 nghiên cứu của Moghoofei M và cs (2020)

đã chứng minh rằng khoảng 50% bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là do vi khuẩn và có thể điều trị kháng sinh tích cực⁸⁶. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Dobler và cộng sự được thực hiện năm 2019 cũng cho thấy hiệu quả của kháng sinh qua việc giải quyết các triệu chứng của đợt cấp khi kết thúc điều trị và giảm thất bại điều trị ở cả bệnh nhân nội trú, ngoại trú, không phụ thuộc vào mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT⁸⁷.

Có nhiều các nghiên cứu và tổ chức đưa ra các hướng dẫn điều trị trong đó đều đề cập đến vấn đề sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT như GOLD, ATS/ERS, Viện Chăm sóc sức khỏe quốc gia Anh (National Institute for Health and Care Excellence - NICE), Bộ Y tế Việt Nam (2018):

- GOLD 2018 khuyến cáo việc sử dụng kháng sinh nên được quyết định dựa trên đặc điểm lâm sàng của đợt cấp BPTNMT⁸⁸. Các bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nên được chỉ định kháng sinh bao gồm:

- + Bệnh nhân có cả 3 triệu chứng: tăng khó thở, tăng thể tích đờm và tăng đờm mủ.

- + Bệnh nhân có 2 triệu chứng nêu trên, trong đó một triệu chứng là tăng đờm mủ.

- + Bệnh nhân thở máy (xâm lấn hoặc không xâm lấn).

- Năm 2018, Bộ Y tế ban hành hướng dẫn điều trị đợt cấp BPTNMT nằm trong Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị BPTNMT, trong đó khuyến cáo: Chỉ định kháng sinh khi bệnh nhân có chẩn đoán đợt cấp Anthonisen mức độ nặng hoặc trung bình (có dấu hiệu đờm mủ)⁷⁰.

- Phân tầng nguy cơ sử dụng kháng sinh trong nghiên cứu của Jacobs (2019): lớn tuổi (> 65 tuổi), BPTNMT nặng (được định nghĩa là FEV₁ dự đoán <50%), mắc đợt cấp thường xuyên (≥ 2 đợt cấp trong vòng 12 tháng qua), mắc kèm bệnh tim, nhập viện vì đợt cấp trong vòng 12 tháng qua và cần hỗ trợ hô hấp bằng oxy liên tục⁸⁹.

- Nghiên cứu của Janie Bates (2017) đã đề xuất vai trò của kháng sinh trong đợt cấp tùy theo kết quả xét nghiệm CRP như sau⁹⁰:

Bảng 1.6. Khuyến cáo sử dụng kháng sinh theo giá trị CRP

CRP (mg/L)	Khuyến cáo sử dụng kháng sinh
< 20	Sử dụng kháng sinh sẽ không có lợi và không nên sử dụng kháng sinh.
20 - 40	Sử dụng kháng sinh sẽ có hiệu quả khi bệnh nhân có đờm mủ. Quyết định sử dụng kháng sinh dựa trên tình trạng của bệnh nhân.
> 40	Sử dụng kháng sinh sẽ có hiệu quả. Nên sử dụng kháng sinh trừ khi bệnh nhân ít có nguy cơ biến chứng hoặc không có dấu hiệu nhiễm khuẩn như không có đờm mủ và không có dấu hiệu mắc đợt cấp.

Nguồn: Bates J và cs (2017) ⁹⁰

Tuy nhiên trong năm 2020, nghiên cứu của tác giả Janie Bates cùng với Nick A Francis và cs có kết quả đờm mủ là chỉ số dự đoán tốt nhất cho biết nhiễm khuẩn trong đợt cấp, chỉ số CRP tăng liên quan đến nhiễm khuẩn nhưng không thay thế được cho chỉ số đờm mủ ⁹¹. Vì sự không đồng nhất trong các kết quả nghiên cứu, việc áp dụng các chỉ số này trong thực hành lâm sàng như thế nào hiện vẫn còn đang được bàn luận.

- Procalcitonin (PCT) thường chỉ tăng trong nhiễm khuẩn và giữ ở mức thấp trong nhiễm virus hay viêm do các nguyên nhân khác. Nghiên cứu của Ergan và cs cho thấy ngưỡng nồng độ PCT để xác định nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT là > 0,25ng/ml ⁹².

1.2. Các phương pháp xác định căn nguyên vi khuẩn trong đợt cấp BPTNMT

1.2.1. Các phương pháp lấy bệnh phẩm đường hô hấp:

Việc xem xét đánh giá và so sánh kết quả vi khuẩn phải luôn gắn liền với kỹ thuật lấy bệnh phẩm. Hiện tại trên thế giới áp dụng nhiều phương pháp để lấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới như bệnh phẩm đờm và dịch phế quản.

1.2.1.1. Cây đờm

- Khi lấy đờm để xét nghiệm, việc lấy bệnh phẩm cần thực hiện tốt nhất trước khi sử dụng kháng sinh. Đờm lấy buổi sáng sớm sau khi ngủ dậy, sau khi đã đánh răng, súc miệng nhiều lần bằng nước sạch, ho khạc mạnh vào lọ vô khuẩn và phải được chuyển đến phòng xét nghiệm sớm trước 3 giờ và việc phân tích cần phải dựa trên nhiều bằng chứng: nhận xét đại thể đờm để xác định đờm hay nước bọt⁹³.

- Chỉ nuôi cấy phân lập đờm khi mẫu bệnh phẩm có mủ hoặc nhầy mủ.

- Nếu bệnh nhân khó khạc đờm có thể tiến hành các biện pháp sau: vỗ rung, dẫn lưu tư thế, hướng dẫn bệnh nhân ho khạc mạnh hoặc khí dung các dung dịch kích thích ho và khạc đờm (nước muối sinh lý 0,9%).

- Phân tích sơ bộ mẫu đờm qua nhuộm soi đờm: mẫu đờm đủ tiêu chuẩn nuôi cấy phân lập vi khuẩn khi có ít hơn 10 tế bào biểu mô miệng và trên 25 bạch cầu đa nhân trong 1 vi trường.

1.2.1.2. Cấy dịch phế quản lấy qua nội soi phế quản

Thường áp dụng các biện pháp:

* *Chải phế quản qua ống nội soi ống mềm:*

- Được thực hiện nhờ một bàn chải đặc biệt, bàn chải này được che kín trong catheter hai nòng được bảo vệ đầu bằng một cái nút polyethylene glycol. Khi lấy bệnh phẩm, toàn bộ catheter bàn chải được đẩy vào trong kênh trung tâm của ống soi, đi đến vùng đã được lựa chọn (vùng phổi bị tổn thương). Tiếp theo bàn chải được đẩy ra ngoài catheter và được chải một cách nhẹ nhàng để tránh chảy máu niêm mạc sau đó được rút vào trong catheter. Cuối cùng toàn bộ catheter bàn chải được đưa ra ngoài. Người ta cắt 10 cm cuối catheter để nuôi cấy tìm vi khuẩn⁹⁴.

- Đánh giá kết quả của phương pháp: Theo tiêu chuẩn CDC dương tính khi mật độ vi khuẩn (VK) $\geq 10^4/\text{mL}$ ⁹⁴.

** Rửa phế quản bằng ống nội soi ống mềm*

- Phương pháp này rất có lợi cho các trường hợp viêm phổi kẽ, nhiễm khuẩn phổi ở bệnh nhân giảm miễn dịch.

- Đánh giá kết quả của phương pháp ⁹⁴: Dịch rửa phế quản phế nang có thể dùng làm các xét nghiệm về vi khuẩn và tế bào học. Lượng dịch cần thiết ít nhất phải lấy là 5ml. Ngưỡng dương tính khi mật độ vi khuẩn $\geq 10^4$ /mL.

** Lấy đờm bằng ống hút dịch phế quản xa:*

- Dùng một ống hút đờm dùng một lần có độ dài đủ vượt qua hết ống nội khí quản và vào đến phế quản xa để lấy bệnh phẩm bằng hệ thống hút áp lực âm một chiều. Bệnh phẩm được hút vào lọ đựng đờm vô khuẩn.

- Đánh giá kết quả của phương pháp ⁹⁴: Ngưỡng kết quả dương tính khi mật độ vi khuẩn $\geq 10^4$ VK/ml.

- Hầu hết giá trị dương tính thấp do dễ bị nhiễm tạp khuẩn.

- Đa số kết quả vi khuẩn của các tác giả nghiên cứu thường gặp nhiều vi khuẩn và chủ yếu là các vi khuẩn Gram (-) đường ruột, *P. aeruginosa* và cầu khuẩn Gram (+).

** Lấy đờm bằng catheter có đầu bảo vệ*

Phương pháp lấy đờm bằng catheter có đầu bảo vệ, sẽ không định hướng được vị trí tổn thương muốn lấy đờm. Tuy nhiên các nghiên cứu cho rằng, không có sự khác biệt giữa phương pháp nội soi phế quản và catheter có đầu bảo vệ về kết quả vi khuẩn nuôi cấy được ⁹⁴. Nghiên cứu của Rouby và cộng sự thấy rằng, phương pháp không dùng ống soi mềm để soi phế quản thì 95% ống hút được đưa vào phổi phải và trong đó 86% nằm ở thùy dưới phổi phải, đây là vị trí thường gặp của viêm phổi ⁹⁴.

** Lấy bệnh phẩm bằng chọc hút qua màng nhĩ giáp khí quản*

- Phương pháp lấy bệnh phẩm này có độ nhạy 75 - 90% và độ đặc hiệu cao 79 - 100% ⁹⁵. Tuy nhiên các nguy cơ chảy máu, tràn khí dưới da làm hạn chế chỉ định của kỹ thuật này.

- Đánh giá kết quả của phương pháp ⁹⁴: Kết quả được gọi là dương tính khi mật độ vi khuẩn $\geq 10^3$ VK/ml.

1.2.2. Nuôi cấy đờm phân lập vi khuẩn^{96, 97, 98}

Trên cơ sở tổng quan hệ thống các nghiên cứu so sánh các kỹ thuật cấy định lượng và cấy bán định lượng các bệnh phẩm xâm nhập và không xâm nhập đường hô hấp dưới, nhận thấy không có bằng chứng cho thấy có sự khác nhau về kết quả lâm sàng khi áp dụng các mẫu bệnh phẩm xâm nhập với kỹ thuật cấy định lượng và khi áp dụng các mẫu bệnh phẩm không xâm nhập với kỹ thuật cấy định lượng hoặc cấy bán định lượng. Thu thập các mẫu bệnh phẩm không xâm nhập được thực hiện nhanh hơn, ít biến chứng hơn và ít đòi hỏi nguồn lực hơn so với các mẫu bệnh phẩm xâm nhập. Kỹ thuật cấy bán định lượng có thể được thực hiện nhanh hơn, ít đòi hỏi điều kiện về nhân lực, trang thiết bị hơn so với kỹ thuật cấy định lượng. Năm 2016, Hội đồng xây dựng Hướng dẫn quản lý viêm phổi bệnh viện của ATS và IDSA đã khuyến cáo sử dụng kỹ thuật cấy bán định lượng bệnh phẩm không xâm nhập trong chẩn đoán căn nguyên vi sinh⁹⁹.

1.2.2.1. Lấy bệnh phẩm đờm:

- Thời điểm đờm khạc: Tốt nhất là lấy đờm vào buổi sáng sau khi bệnh nhân ngủ dậy hoặc khi bệnh nhân đến khám. Tốt nhất là cho bệnh nhân súc miệng bằng nước muối sinh lý vô trùng, không súc miệng bằng nước có chất sát trùng.

- Quan sát bệnh phẩm: Bệnh phẩm tốt nhất là có trạng thái nhầy mù, số lượng 2ml. Tất cả các mẫu đờm nếu đảm bảo tiêu chuẩn và đủ tin cậy mới đem nuôi cấy. Mẫu tin cậy để cấy là mẫu có nhiều tế bào bạch cầu (≥ 25), ít tế bào vảy (≤ 10), tỷ lệ tế bào bạch cầu/vảy tốt nhất là $\geq 2,5$ (thang điểm Barlett).

1.2.2.2. Nuôi cấy:

Mỗi mẫu bệnh phẩm phải tiến hành nuôi cấy 3 chiều trên các môi trường phân lập đủ khả năng để cấy ra được các vi khuẩn gây bệnh dù khó mọc. Hay dùng 3 môi trường: thạch máu, thạch Socola, thạch Mac Conkey.

1.2.2.3. Ủ ấm

- Ủ ấm thạch BA và CA ở 35 - 37⁰C trong khí trường 5% CO₂/48 - 72 giờ.
- Ủ ấm thạch MAC ở 35 - 37⁰C trong khí trường thường/48 - 72 giờ.

1.2.2.4. Đọc đĩa thạch sau khi ủ ấm:

- Quan sát bằng mắt thường sự phát triển của vi khuẩn sau 24 giờ trên tất cả các đĩa thạch.

- Nếu thấy vi khuẩn phát triển:

+ Chẩn đoán sơ bộ vi khuẩn vật dựa vào hình thái và khuẩn lạc (khóm).

+ Tiến hành định danh vi sinh vật.

- Ước tính số lượng vi khuẩn gây bệnh (bán định lượng)

+ Nếu mọc ở vùng thứ 1 thì số lượng vi khuẩn 1+: vi khuẩn mọc rất ít

+ Nếu mọc ở vùng thứ 2 thì số lượng vi khuẩn 2+: vi khuẩn mọc ít

+ Nếu mọc ở vùng thứ 3 thì số lượng vi khuẩn 3+: vi khuẩn mọc nhiều

+ Nếu mọc ở vùng thứ 4 thì số lượng vi khuẩn 4+: vi khuẩn mọc rất nhiều

1.2.2.5. Diễn giải kết quả

Vi khuẩn mọc với số lượng được coi là gây bệnh khi:

- Khuẩn lạc (khóm) của vi khuẩn gây bệnh mọc tương đối nhiều và rất nhiều ở vùng thứ 2, và/hoặc vùng thứ 3, và/hoặc vùng thứ 4.

- Khuẩn lạc (khóm) của vi khuẩn gây bệnh mọc ở vùng 1 nhưng phù hợp với hình ảnh trên tiêu bản nhuộm Gram và có BCDNTT. Hoặc trên tiêu bản nhuộm Gram có rất ít hoặc không có các vi hệ của đường hô hấp nhưng có rất nhiều tế bào mũ.

1.2.2.6. Kỹ thuật kháng sinh đồ khoanh giấy khuếch tán

- Nguyên lý: Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng vi khuẩn thử nghiệm được đánh giá dựa vào vùng ức chế tạo ra xung quanh khoanh giấy thấm kháng sinh. Khi đặt khoanh giấy kháng sinh trên bề mặt thạch, kháng sinh sẽ khuếch tán vào trong thạch; càng xa khoanh giấy, nồng độ

kháng sinh càng giảm. Sự phát triển của vi khuẩn sẽ bị ức chế khi kháng sinh đạt đến một nồng độ nhất định. Dựa vào đường kính vùng ức chế và điểm gãy trong tài liệu hướng dẫn phiên giải kết quả kháng sinh đồ, mức độ nhạy cảm có thể phân chia thành phân loại **S** (susceptible - nhạy cảm), **I** (intermediate - trung gian), **R** (resistant - đề kháng) hoặc **NS** (non-susceptible - không nhạy cảm).

- S (Susceptibility) - Nhạy cảm: Một vi khuẩn được coi là nhạy cảm với một kháng sinh nào đó có nghĩa là khi nhiễm trùng do vi khuẩn này gây ra sẽ đáp ứng với điều trị bằng kháng sinh thử nghiệm với liều lượng được khuyến cáo.

- I (Intermediate) - Trung gian: Khái niệm trung gian có thể được hiểu ở hai tình huống sau:

+ Khi áp dụng cho một chủng vi khuẩn coi là nhạy cảm trung bình với một kháng sinh nào đó có nghĩa là kháng sinh này có thể sử dụng cho điều trị nhưng với liều lượng cao hơn để kháng sinh có thể tập trung nhiều hơn đến ổ nhiễm trùng hoặc do độc tính thấp của kháng sinh nên tương đối an toàn khi sử dụng liều cao.

+ Khi áp dụng cho chủng vi khuẩn có độ nhạy cảm trung bình với một kháng sinh có độc tính cao có nghĩa là không thể sử dụng kháng sinh này ở liều cao hơn cho điều trị. Trong trường hợp này, phân loại trung gian được hiểu là ranh giới của nhạy cảm và đề kháng.

- R (Resistant) - Đề kháng: Vi khuẩn không đáp ứng với kháng sinh này khi điều trị cho dù liều lượng như thế nào hay vị trí ổ nhiễm trùng ở đâu.

1.2.3. Phương pháp realtime PCR phân lập vi khuẩn không điển hình

Phản ứng chuỗi (Polymerase Chain Reaction- PCR) là một kỹ thuật sinh học phân tử, phản ứng khuếch đại một hoặc vài bản sao của một đoạn DNA tạo ra hàng ngàn đến hàng triệu bản sao của một chuỗi DNA cụ thể. Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý tổng hợp DNA trong tế bào, trong đó DNA được

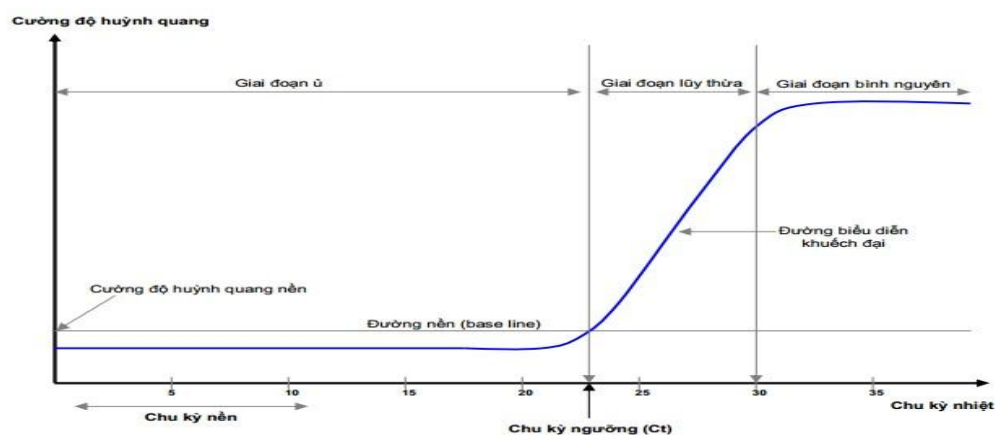
nhân lên theo cơ chế bán bảo tồn. Về nguyên tắc để bắt đầu quá trình tổng hợp DNA, hai sợi DNA làm khuôn mẫu bị tách ra dưới tác dụng của nhiệt độ. Hai đoạn mồi oligonucleotide từ 20 - 40 nucleotide sẽ gắn vào các vị trí bổ sung trên đoạn DNA mẫu. Trong điều kiện của PCR, hai mồi sẽ được kéo dài về hai phía, tạo ra đoạn DNA mới bổ sung với đoạn khuôn mẫu. Quá trình khuếch đại xảy ra dưới sự xúc tác của enzym Taq polymerase, với một cặp mồi đặc hiệu một đoạn DNA nào đó sẽ được tổng hợp sau mỗi chu kỳ của PCR^{100, 101}.

Realttime PCR là kỹ thuật PCR mà kết quả khuếch đại DNA đích hiển thị được ngay sau mỗi chu kỳ nhiệt của phản ứng và kết quả cuối cùng của phản ứng khuếch đại cũng được hiển thị ngay khi hoàn tất phản ứng. Phương pháp này tuân thủ nguyên lý tổng hợp DNA của PCR kết hợp với việc sử dụng các phân tử phát huỳnh quang^{100, 102}. Chìa khóa kỹ thuật chính của hóa chất và thuốc thử có trong ống phản ứng realtime PCR đó là chất huỳnh quang được thêm vào hỗn hợp phản ứng.

Realttime PCR sử dụng TaqMan probe dựa trên hai hoạt tính ngược nhau của *Taq* polymerase, hoạt tính tổng hợp DNA và hoạt tính thủy giải. Bên cạnh các “mồi” (primer) của PCR truyền thống, người ta còn sử dụng thêm mẫu dò (Taqman probe) là một đoạn DNA ngắn có thể bắt cặp với trình tự DNA mục tiêu ở một vị trí nằm giữa hai “mồi”. Mẫu dò được đánh dấu một đầu bằng nhóm phát huỳnh quang (reporter dye), và đầu kia bằng nhóm dập tắt huỳnh quang (quencher dye). Nhóm “dập” sẽ ngăn sự phát huỳnh quang của nhóm “phát” khi mẫu dò ở trạng thái nguyên vẹn. Trong quá trình tổng hợp mạch mới, hoạt tính thủy giải của *Taq* polymerase cắt rời nhóm “phát” khỏi mẫu dò khiến nó không còn chịu tác động của nhóm “dập” và sẽ phát tín hiệu huỳnh quang. Như vậy, cường độ huỳnh quang phát ra tỉ lệ thuận với lượng sản phẩm đích được nhân bản trong phản ứng.

Định lượng DNA là ứng dụng mạnh nhất của phương pháp này. Realtime PCR thường được ứng dụng để đồng thời phát hiện và định lượng các tác nhân gây bệnh ở người như virus, vi khuẩn, nấm, ... phục vụ cho chẩn đoán và theo dõi điều trị. “Chu kỳ ngưỡng” (cycle threshold – Ct) là khái niệm cơ bản trong realtime PCR định lượng. Trong phản ứng PCR, đó là chu kỳ mà ở đó tín hiệu huỳnh quang do sự nhân bản đặc hiệu trình tự DNA mục tiêu bắt đầu vượt khỏi tín hiệu nền. Số lượng trình tự mục tiêu trong mẫu ban đầu càng cao thì số chu kỳ cần để tín hiệu đặc hiệu vượt khỏi tín hiệu nền càng thấp, nghĩa là giá trị Ct càng thấp. Để định lượng một trình tự DNA mục tiêu, người ta xây dựng một đường chuẩn với một dãy nồng độ của một trình tự DNA chứng đã biết cùng với các giá trị Ct tương ứng. Giá trị Ct của mẫu nhận được từ phản ứng realtime PCR sẽ được áp vào đường chuẩn, từ đó suy ra được lượng trình tự mục tiêu có trong mẫu ban đầu.

Đến nay, đã có nhiều chất huỳnh quang được sử dụng trong kỹ thuật realtime PCR và phổ biến nhất là sử dụng *probe* làm chỉ thị tín hiệu. *Probe* được dịch là “đoạn dò”, đó là những đoạn oligonucleotide sợi đơn có trình tự có thể bắt cặp bổ sung với một trình tự đặc hiệu trên DNA đích. Nguyên tắc *probe* sẽ bắt cặp với sản phẩm khuếch đại đặc hiệu trong ống phản ứng và sẽ có sự phát huỳnh quang từ ống phản ứng khi nó nhận được nguồn sáng kích thích¹⁰⁰.



Biểu đồ 1.1: Đường khuếch đại ghi nhận cường độ huỳnh quang phát ra trong phản ứng khi nhận được ánh sáng kích thích tương ứng với từng chu kỳ nhiệt¹⁰⁰.

Ưu điểm của kỹ thuật realtime PCR là dựa vào lượng huỳnh quang giải phóng ra trong phản ứng realtime PCR có thể biết được lượng sản phẩm PCR sau mỗi một chu kỳ phản ứng của quá trình khuếch đại. Độ đặc hiệu của realtime PCR cao hơn rất nhiều so với PCR cổ điển do sử dụng các mẫu dò đặc hiệu phát hiện các sản phẩm khuếch đại. Realtime PCR không cần điện di, nhuộm gel sau khi phản ứng kết thúc, do đó tiết kiệm được thời gian và hóa chất. Thời gian cho phản ứng realtime PCR chỉ mất 1- 2 giờ, trong khi PCR cổ điển phải mất 3- 5 giờ. Đặc biệt realtime PCR là hệ thống kín, ít có nguy cơ bị tạp nhiễm làm sai lệch kết quả.

Phương pháp realtime PCR được sử dụng để phát hiện DNA của các vi khuẩn gây bệnh viêm phổi không điển hình bao gồm *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, và *C. pneumoniae* trong mẫu bệnh phẩm đờm vì chúng đều thuộc nhóm vi khuẩn khó nuôi cấy. Kỹ thuật này sử dụng công nghệ TaqMan/MGB probe giúp phát hiện đoạn gen 16sRNA đặc hiệu của từng vi khuẩn trên hệ thống máy Realtime PCR, ABI 7500, ABI 7500 Fast và RotoGen-Q6000.

1.3. Một số nghiên cứu liên quan về vi sinh trong đợt cấp BPTNMT

1.3.1. Trên thế giới

Hầu hết các nghiên cứu đều đánh giá đặc điểm vi sinh từ mẫu bệnh phẩm đờm được nuôi cấy. Căn nguyên vi sinh thường gặp trong đợt cấp BPTNMT trong các nghiên cứu rất đa dạng và không đồng nhất. Căn nguyên gây đợt cấp thường do nhiễm vi rút đường hô hấp, tuy nhiên nhiễm vi khuẩn, ô nhiễm môi trường và nhiệt độ xung quanh có thể khởi phát và/hoặc khuếch đại các đợt cấp này¹⁰³. Vi rút thường gặp nhất là *rhinovirus* (nguyên nhân gây cảm lạnh thông thường) và có thể tìm thấy trong vòng 1 tuần sau khởi phát đợt cấp^{103,104}. Nhiễm vi rút làm đợt cấp thường nặng hơn, kéo dài hơn, tăng tỉ lệ nhập viện, xảy ra trong mùa lạnh.

- Trong đợt cấp của BPTNMT Eller J và cs¹⁰⁵ phân nhóm theo xét nghiệm chức năng phổi chia thành 3 nhóm: nhóm 1 ($FEV_1 \geq 50\%$ mức dự đoán), nhóm 2 ($35\% < FEV_1 < 50\%$ mức dự đoán) và nhóm 3 ($FEV_1 \leq 35\%$ mức dự đoán)

+ Vi khuẩn được phân loại thành ba nhóm: nhóm 1 có *S. pneumoniae* và các cầu khuẩn Gram dương khác; nhóm 2: *H. influenzae* và *M. catarrhalis*; và nhóm 3: *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas spp.* Vi khuẩn phân lập thường xuyên nhất là các vi khuẩn nhóm 3 (*Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas spp.*, 48,2%), tiếp theo là các vi khuẩn nhóm 1 (*S. pneumoniae* và các cầu khuẩn Gram dương khác, 30,4%) và vi khuẩn nhóm 2 (*H. influenzae*) và *M. catarrhalis*, 21,4%).

+ Có sự tương quan giữa sự suy giảm chức năng phổi và vi khuẩn phân lập được từ bệnh nhân có các đợt cấp của BPTNMT. Trong đợt cấp tính nhiễm trùng, *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas spp.* là vi khuẩn chiếm ưu thế ở những bệnh nhân có $FEV_1 < \text{hoặc} = 35\%$ giá trị dự đoán.

- Sethi và cộng sự (2001): 40 - 60% bệnh nhân đợt cấp của BPTNMT và viêm phế quản mạn tính có phân lập được vi khuẩn, và các vi khuẩn phổ biến nhất được phân lập bao gồm: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*¹⁰⁶.

- Nguyên nhân đợt cấp BPTNMT theo Soto F.J. và cs (2003) bao gồm các nhóm nguyên nhân sau¹⁰⁷:

+ Do nhiễm trùng: chiếm 80%, vi khuẩn 40-50%, virus 30%, vi khuẩn không điển hình 5-10%.

▸ Vi khuẩn: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*.

▸ Virus: *Rhinovirus*, *Influenza*, *Parainfluenza*, *Coronavirus*, *Adenovirus*, *Respiratory syncytial virus*.

▸ Vi khuẩn không điển hình: *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

+ Không nhiễm trùng: suy tim, loạn nhịp, tắc mạch phổi, tràn khí màng phổi, điều trị oxy không đúng, dùng thuốc ngủ, an thần, lợi tiểu, các bệnh chuyển hoá phổi hợp (tiểu đường...), dinh dưỡng kém, hít các khí, bụi...

- Nhiễm vi khuẩn: là nguyên nhân chính và có vai trò quan trọng nhất trong các đợt cấp của bệnh. Nhiều nghiên cứu cho thấy có khoảng 50 - 70% nguyên nhân đợt cấp BPTNMT là do nhiễm vi khuẩn, các tác nhân thường gặp nhất chiếm từ 85-95% là *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* và *H. influenzae*, ngoài ra có thể gặp các loại vi khuẩn gram âm, trực khuẩn mũ xanh (*P. aeruginosa*)¹⁰⁸.

- Nghiên cứu của Celli B.R và cs (2007) thấy nguyên nhân của đợt cấp BPTNMT gồm: Vi khuẩn (30%), vi rút (23%), vi khuẩn và vi rút (27%) và các nguyên nhân khác (20%)¹⁰⁹.

- Trong một nghiên cứu khác ở Hồng Kông (2007) từ 262 mẫu dịch phế quản của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT làm PCR và nuôi cấy tìm vi rút có 58 mẫu kết quả PCR dương tính (22,1%), trong đó vi rút cúm A và B chiếm 10%, *Coronavirus* 4,6%, *Rhinovirus* 3,1%, và các virus khác là 2,3%¹¹⁰.

- Nhiễm vi rút: Nhiễm vi rút là yếu tố khởi động quan trọng đối với các đợt cấp BPTNMT. Theo Fernando J. Martinez (2009) thì các vi rút chiếm tới 48% căn nguyên gây ra đợt cấp BPTNMT, các chủng vi rút thường gặp là: *Rhinovirus*, vi rút cúm A và B, virus Á cúm, *Coronavirus*, *Adenovirus*, vi rút hợp bào hô hấp¹¹¹. Một phân tích hệ thống liên quan đã chỉ ra tỷ lệ đợt cấp BPTNMT gây ra do vi rút là 34,1%, trong đó tỷ lệ cao nhất được ghi nhận tại Châu Âu¹¹². Vi rút gây bệnh theo khu vực địa lý. Trong khi vi rút *influenza* là vi rút gây bệnh phổ biến nhất ở châu Á thì ở Úc, Châu Âu và Bắc Mỹ căn nguyên chính là *picornavirus*. Các loại vi rút gây bệnh tương đối phổ biến khác bao gồm vi rút hợp bào hô hấp, *coronavirus*, *parainfluenza*, *adenovirus* và virus

gây viêm phổi ở người (*human metapneumovirus*)¹¹². Đợt cấp do vi rút có diễn biến lâm sàng nghiêm trọng hơn, thời gian nằm viện dài hơn, suy giảm chức năng phổi và giảm oxy máu nặng hơn mặc dù số đợt cấp ít hơn¹¹³.

- Bafadhel và cs (năm 2011) cũng theo hướng phân tích cặp biomarker máu, huyết thanh ở giai đoạn ổn định và trong đợt cấp theo dõi trong 1 năm để xác định vi khuẩn, vi rút hoặc có tăng bạch cầu ái toan (BCAT) đã cho thấy 55% các đợt cấp có kết hợp với nhiễm khuẩn, 29% với vi rút và 28% với tăng BCAT trong đờm¹¹⁴.

- Trong nghiên cứu của Seung Won Ra và cs (2017) Trong 342 bệnh nhân ngoại trú với đợt cấp của BPTNMT, các tác giả so sánh tỷ lệ phát hiện *H. influenzae* và *S. pneumoniae* trong sử dụng nuôi cấy đờm truyền thống so với PCR. Các tiện ích của một trong hai kỹ thuật để dự đoán điều trị lâm sàng hoặc thất bại sau khi kháng sinh hiệu quả đã được đánh giá. Kết quả cấy đờm 132 trường hợp dương tính với vi khuẩn đã được phát hiện. Vi khuẩn chiếm ưu thế là *H. influenzae* (40,9%) và *S. pneumoniae* (19,7%)¹¹⁵.

1.3.2. Tại Việt Nam

Ở Việt Nam, trước đây có ít các nguyên cứu về vi khuẩn trong BPTNMT, nhất là trong đợt cấp BPTNMT. Trong những năm gần đây đã có một số nghiên cứu về vi khuẩn trong nhiễm khuẩn phổi cấp tính và trong đợt cấp BPTNMT. Các nghiên cứu về vi khuẩn trong đợt cấp của BPTNMT cho thấy tần suất gặp các vi khuẩn trong đợt cấp là khác nhau.

Theo nghiên cứu của Trần Tuấn Đắc năm 1996 trên 32 bệnh nhân suy hô hấp cấp do đợt cấp BPTNMT tại khoa Hồi sức cấp cứu-Bệnh viện Bạch Mai, cho thấy tỉ lệ cấy dịch phế dương tính với nhóm không đặt nội khí quản là 50%, nhóm có đặt nội khí quản thở máy là 71,4%. Các vi khuẩn thường gặp trong nhóm không đặt nội khí quản là: *S. pneumoniae* 20%, *M. catarrhalis* 40%, *E.coli* 40%, và nhóm có đặt nội khí quản là *P.aeruginosa*

29,4%, *Citrobacter* 17,6%, *E.coli* 5,8% ¹¹⁶.

- Theo Nguyễn Thanh Hồi trong nghiên cứu năm 2003 tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỉ lệ dương tính trong cấy đờm ở 38 bệnh nhân là 78,9% ¹¹⁷.

- Theo các báo cáo nghiên cứu của Nguyễn Minh Hải (2006) vi khuẩn hay gặp trong đợt cấp của BPTNMT là *M. catarrhalis* 51,6%, *K. pneumoniae* 17,5% ¹¹⁸. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Bích (2007) vi khuẩn đờm phân lập được chủ yếu là *K. pneumoniae* 21,9%, *Acinetobacter* 14,6%, *E. coli* và *Enterobacter* đều chiếm tỷ lệ 10,9% ¹¹⁹.

- Theo nghiên cứu của Lê Tiến Dũng và cs (2007) tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương trên 161 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT cấy đờm dương tính thấy vi khuẩn gram âm chiếm đa số (76%) so với vi khuẩn gram dương (24%), thường gặp nhất là *P.aeruginosa* (29%), *S.pneumoniae* (17%), *K. pneumoniae* (8%), *H.influenzae* (8%), *M.catarrhalis* (8%), *Proteus mirabilis* (7%), *S. aureus* (7%), *Acinobacter spp* (5,5%) ¹²⁰.

- Theo kết quả báo cáo vào năm 2009 của Trần Hoàng Thành nghiên cứu trên 30 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại khoa Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, kết quả cấy dịch phế quản dương tính là 23,8% các vi khuẩn thường gặp là: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. baumannii*, *S. Maltophilia* ¹²¹.

- Nghiên cứu của Nguyễn Trung Kiên (2012) ở những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT điều trị tại khoa Hồi sức tích cực thì vi khuẩn phân lập được chủ yếu là nhóm vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện (77,8%), trong đó: *A. baumannii* 27,8%, *P. aeruginosa* 16,7%, *S. aureus* 5,6%, *K. pneumoniae* 27,7%. *H. influenzae* 11,6%, *S. marcesceus* 5,6%, *E.coli* 5,6% ¹²².

Nghiên cứu REAL của Phạm Hùng Vân và cs (2016-2017) trên 126 bệnh nhân nhiễm trùng đợt cấp BPTNMT được sử dụng phương pháp nuôi cấy vi sinh truyền thống và phương pháp multiplex realtime PCR để phát hiện

các tác nhân vi sinh gây bệnh hiện diện trong mẫu đờm hay dịch rửa khí phế quản. Kết quả tỷ lệ cấy dương tính gặp 49,21%, trong đó: *P. aeruginosa* 11.90% (15/126), *A. baumannii* 7.94% (10/126), *K. pneumoniae* 7.94% (10/126), *viridans streptococci* 7.14% (9/126), *H. parainfluenzae* 4.76% (6/126), các trực khuẩn Gram (-) khác 3.97% (5/126), *E. coli* 3.17% (4/126), *H. influenzae* 2.38% (3/126). Phát hiện được các tác nhân vi khuẩn không điển hình như *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* trong đợt cấp BPMT là rất thấp (1/126 mẫu dương tính *M. pneumoniae* và 1/126 mẫu dương tính *L. pneumophila*)¹²³.

Như vậy, cho đến nay còn ít các nghiên cứu đề cập đến vai trò vi khuẩn không điển hình trong đợt cấp của BPTNMT.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT, điều trị nội trú tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2016 - 06/2021, không phân biệt giới tính.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán BPTNMT tại Bệnh viện Phổi Trung ương, vào viện có các tiêu chuẩn của đợt cấp.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2.1. Tiêu chuẩn BPTNMT theo GOLD 2015¹⁵

- Bệnh nhân trên 40 tuổi.

- Có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào, ho, khạc đờm nhiều năm, khó thở tăng dần, hay có nhiễm khuẩn hô hấp tái diễn.

- Lâm sàng: nghe phổi có rì rào phế nang giảm, có ran rít, ran ngáy, ran nổ. Lồng ngực căng giãn, gõ vang.

- Cận lâm sàng:

+ Hình ảnh Xquang phổi: có hội chứng phế quản, hội chứng mạch máu, hội chứng khí phế thũng.

+ Đo thông khí phổi: Tác nghẽn lưu lượng khí thở không hồi phục hoặc hồi phục một phần, $FEV_1/FVC < 70\%$ sau test giãn phế quản.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT theo GOLD 2015

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

2.1.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen (1987) ¹²

- Tăng số lượng đờm.
- Đờm nhày mù hoặc đờm mù.
- Tăng mức độ khó thở.

Một trường hợp có đợt cấp BPTNMT khi:

- Có từ hai triệu chứng kể trên: khó thở tăng lên, lượng đờm tăng lên và đờm chuyển màu (đờm vàng, xanh).

- Hoặc khi có một triệu chứng kể trên nhưng kèm theo ít nhất một trong các triệu chứng sau: sốt không do nguyên nhân nào khác, thở khò khè tăng lên, ho tăng lên, nhịp thở và nhịp tim tăng trên 20% so với trước khi có đợt cấp.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Lao phổi và các bệnh phổi khác như hen phế quản, giãn phế quản, phổi xơ hóa kén,... dựa vào lâm sàng, kết quả xét nghiệm đờm, Xquang phổi, thông khí phổi.

- Có bệnh lý tim mạch nặng: tăng huyết áp không được kiểm soát, cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Nội dung nghiên cứu

2.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

2.2.1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Đặc điểm chung: tuổi, giới; tiền sử hút thuốc lá/thuốc lào; mức độ khó thở theo mMRC, thang điểm CAT; giai đoạn bệnh và thể bệnh theo GOLD.

- Đặc điểm tiền sử của bệnh nhân theo nhóm tần suất đợt cấp.

- Đặc điểm triệu chứng lâm sàng của đợt cấp BPTNMT:

+ Triệu chứng cơ năng như sốt, tím tái, khó thở, tăng ho, khạc đờm, đờm đục.

+ Triệu chứng thực thể tại phổi: lồng ngực hình thùng, co kéo cơ hô hấp, ran ở phổi.

2.2.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đợt cấp BPTNMT

- Số lượng và thành phần hồng cầu, bạch cầu trong máu ngoại vi.
- Nồng độ CRP, Procalcitonin (PCT), khí máu động mạch của đợt cấp.
- Hình ảnh Xquang ngực của bệnh nhân trong đợt cấp.
- Điện tâm đồ.
- Chức năng thông khí phổi của đối tượng nghiên cứu.

2.2.1.3. Mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT

- Liên quan giữa mức độ nặng đợt cấp BPTNMT với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Các yếu tố nguy cơ có ý nghĩa tiên lượng độc lập với mức độ nặng đợt cấp BPTNMT.

- Phân tích hồi qui đa biến của các tổ hợp đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dự đoán mức độ nặng đợt cấp BPTNMT.

2.2.1.4. Đặc điểm nhóm bệnh nhân bệnh nhân chỉ định điều trị kháng sinh và nhóm không điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.

- Phân tích hồi qui đơn biến giá trị của các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chỉ định sử dụng kháng sinh đợt cấp BPTNMT.

- Phân tích hồi qui đa biến giá trị của các tổ hợp đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chỉ định sử dụng kháng sinh đợt cấp BPTNMT.

2.2.2. Đặc điểm tác nhân vi khuẩn phân lập và mối liên quan giữa vi khuẩn với lâm sàng, cận lâm sàng trong đợt cấp BPTNMT

2.2.2.1. Đặc điểm tác nhân vi khuẩn phân lập trong đợt cấp BPTNMT

- Đặc điểm chung của vi khuẩn trong đợt cấp phân lập bằng 2 phương pháp: cấy đờm bán định lượng và realtime PCR.

- Đặc điểm phân bố các loài vi khuẩn phân lập bằng nuôi cấy đờm và tính đề kháng kháng sinh.

- Đặc điểm phân bố các loài vi khuẩn không điển hình ở đờm phân lập bằng phương pháp realtime PCR.

2.2.2.2. Mối liên quan giữa tác nhân vi khuẩn với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đợt cấp BPTNMT

- Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn theo thời gian mắc bệnh, yếu tố khởi phát, tần suất đợt cấp trong năm, mức độ nặng của đợt cấp, bệnh đồng mắc, đợt cấp nhiễm trùng, chỉ định dùng kháng sinh trong đợt cấp.

- Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với các triệu chứng cơ năng, toàn thân như sốt, tím tái, khó thở, tăng ho, khạc đờm, đờm đục, triệu chứng thực thể tại phổi.

- Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với đặc điểm cận lâm sàng: bạch cầu, CRP, PCT, khí máu động mạch, điện tim, Xquang tim phổi, chức năng thông khí phổi.

2.2.2.3. So sánh khả năng xác định nhiễm khuẩn của các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

- Phân tích khả năng xác định nhiễm khuẩn của bạch cầu, CRP, PCT.

- Phân tích hồi qui đa biến giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn của các tổ hợp lâm sàng, cận lâm sàng dự đoán tác nhân nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh, tiến cứu.

2.3.2. Cỡ mẫu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT, điều trị nội trú tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2016 - 06/2021, không phân biệt giới tính và có đủ các tiêu chuẩn lựa chọn.

Áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng tỷ lệ tác nhân vi khuẩn thường gặp ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT:

$$n = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times \frac{p(1-p)}{(\epsilon p)^2}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu.

$$Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} = 1,96$$

: Giá trị Z tương ứng với ngưỡng $\alpha = 0,05$, với hệ số tin cậy là 95%.

p: Ước tính tỷ lệ tác nhân vi khuẩn thường gặp ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT¹²³: lấy $p = 0,5$.

ϵ : Hệ số tương đối (chọn $\epsilon = 0,15$).

Thay vào công thức ta tính được $n = 170$ người bệnh.

Trên thực tế chúng tôi đã thu thập được 180 người bệnh đủ điều kiện tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

2.3.3. Nghiên cứu lâm sàng

- Nghiên cứu sinh trực tiếp hỏi bệnh, khám lâm sàng cho tất cả bệnh nhân, theo dõi việc thực hiện các xét nghiệm trong nghiên cứu.

- Thu thập các thông tin nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu.

2.3.4. Nghiên cứu cận lâm sàng

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu, CRP, PCT, khí máu động mạch được thực hiện khi bệnh nhân vào viện.

- Cây đờm phân lập vi khuẩn và kỹ thuật realtime PCR định danh vi khuẩn không điển hình được thực hiện trong vòng 24 giờ vào viện.

- Đo chức năng thông khí phổi được thực hiện khi tình trạng lâm sàng ổn định và/hoặc khí máu ổn định khi bệnh nhân hết đợt cấp.

- Chụp Xquang phổi, điện tim được thực hiện trong vòng 24 giờ nhập viện.

2.3.5. Các biến số nghiên cứu

2.3.5.1 . Nghiên cứu lâm sàng

- Thời gian mắc bệnh: dựa vào hỏi bệnh, chia bệnh nhân nghiên cứu thành 3 nhóm: < 5 năm, 5 - 10 năm, > 10 năm.

- Số đợt cấp/năm gần nhất.

- Thời gian đợt cấp.

- Triệu chứng cơ năng hô hấp: khó thở, ho khạc đờm, số lượng đờm.

- Triệu chứng toàn thân: tím tái, sốt, phù, mệt, gày sút cân, giảm khả năng hoạt động thể lực.

- Khám phát hiện triệu chứng thực thể hô hấp: co kéo cơ hô hấp, lồng ngực hình thùng, ran phổi.

- Tiền sử: hút thuốc lá, thuốc lào, thời gian hút thuốc, số lượng điều thuốc trong một ngày.

- Phân loại mức độ nặng đợt cấp.

- Đánh giá đợt cấp do nhiễm trùng.

- Phân loại mức độ nặng của BPTNMT, thang điểm CAT, chỉ số khối cơ thể (BMI).

- Đánh giá chỉ định dùng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.

2.3.5.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm công thức máu: (số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu), lấy máu tĩnh mạch làm xét nghiệm tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Phổi trung ương.

- Xét nghiệm sinh hóa máu: ure, creatinin, glucose, triglyceride, cholesterol, SGOT, SGPT, điện giải đồ, CRP, Procalcitonin (PCT), khí máu động mạch, làm xét nghiệm tại Khoa Hóa sinh miễn dịch - Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Xquang phổi: tất cả bệnh nhân được chụp Xquang phổi chuẩn tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Làm điện tâm đồ cho tất cả bệnh nhân tại Khoa Thăm dò và phục hồi chức năng - Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Đo thông khí phổi được thực hiện tại Khoa Thăm dò và phục hồi chức năng - Bệnh viện Phổi Trung ương.

2.3.5.3. Xác định căn nguyên vi khuẩn ở đờm của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

a. Lấy đờm và xử lý bệnh phẩm.

Nghiên cứu sinh trực tiếp hướng dẫn bệnh nhân thực hiện kỹ thuật lấy đờm. Quy trình như sau:

- Bệnh phẩm đờm được lấy trong vòng 24h nhập viện, đờm lấy buổi sáng sớm, sau khi ngủ dậy, vệ sinh răng miệng. Mẫu được lấy bằng cách vỗ lưng và hướng dẫn bệnh nhân ho khạc đờm vào cốc vô trùng miệng rộng. Đối với những bệnh nhân khó khạc do đờm đặc, cho bệnh nhân khí dung 5ml Natrichlorua 9‰ trước khi lấy mẫu. Đánh giá đại thể mẫu đờm đạt chuẩn (nhầy, mũ) được đem đi làm xét nghiệm.

- Mẫu bệnh phẩm được gửi ngay đến Khoa Vi sinh Bệnh viện Phổi Trung ương để cấy khuẩn, làm kháng sinh đồ và Khoa Sinh học phân tử Bệnh viện Trung ương quân đội 108 làm xét nghiệm realtime PCR phân lập vi khuẩn không điển hình.

b. Nuôi cấy vi khuẩn

Phân lập vi khuẩn ở đờm bằng phương pháp cấy bán định lượng được thực hiện tại Khoa Vi sinh Bệnh viện Phổi Trung ương⁹⁸.

* Trang thiết bị: tủ an toàn sinh học, tủ ủ, máy sấy, máy Vortex, kính hiển vi điện tử.

- Dụng cụ: Vòng cấy, kim cấy, đèn cồn, lame.

- Các môi trường: BA, CAHI, MC, KIA, SIM, Citrate, Ure, MR-VP, MSA, huyết tương, đĩa kháng sinh các loại, thuốc nhuộm Gram.

* Làm tiêu bản nhuộm Gram từ mẫu đờm đã được xử lý.

* Sử dụng que cấy vô trùng cấy bệnh phẩm lần lượt vào đĩa thạch Thạch Chocolate, Thạch máu, Thạch Mac Conkey.

- Cách cấy phân vùng thành 4 vùng:

+ Vùng 1: Ria cấy ¼ thứ nhất của đĩa thạch, đốt ăng.

+ Vùng 2: Ria từ ¼ thứ nhất sang ¼ thứ 2 của đĩa thạch, đốt ăng.

+ Vùng 3: Ria từ ¼ thứ 2 sang ¼ thứ 3 của đĩa thạch, đốt ăng.

+ Vùng 4: Ria từ ¼ thứ 3 sang ¼ thứ 4 của đĩa thạch, đốt ăng.

- Phát hiện sơ bộ nhanh *Haemophilus* bằng cách cấy thêm một nốt *S. aureus* ATCC 25922 vào đĩa thạch máu để làm thử nghiệm vệ tinh.

- Phát hiện sơ bộ nhanh *S. pneumoniae* bằng cách đặt thêm 1 khoanh giấy optochin vào đĩa thạch máu để làm thử nghiệm optochin.

- Phát hiện sơ bộ nhanh *S. pyogenes* bằng cách đặt thêm 1 khoanh giấy bacitracin 10-U vào đĩa thạch máu để làm thử nghiệm bacitracin.

* Ủ ấm:

- Ủ ấm thạch BA và CA ở 35-37⁰C trong khí trường 5% CO₂/48-72 giờ.

- Ủ ấm thạch MAC ở 35-37⁰C trong khí trường thường/48-72 giờ.

* Đọc đĩa thạch sau khi ủ ấm:

- Quan sát bằng mắt thường sự phát triển của vi sinh vật sau 24 giờ trên tất cả các đĩa thạch.

- Nếu thấy vi khuẩn phát triển:

+ Chẩn đoán sơ bộ vi khuẩn dựa vào hình thái và khuẩn lạc (khóm).

+ Tiến hành định danh vi sinh vật.

- Ước tính số lượng vi khuẩn gây bệnh (bán định lượng)

+ Nếu mọc ở vùng thứ 1 thì số lượng vi khuẩn 1+: vi khuẩn mọc rất ít

+ Nếu mọc ở vùng thứ 2 thì số lượng vi khuẩn 2+: vi khuẩn mọc ít

+ Nếu mọc ở vùng thứ 3 thì số lượng vi khuẩn 3+: vi khuẩn mọc nhiều

+ Nếu mọc ở vùng thứ 4 thì số lượng vi khuẩn 4+: vi khuẩn mọc rất nhiều

- Nếu không thấy vi khuẩn phát triển, tiếp tục ủ ấm thêm.
- + Quan sát đĩa môi trường hàng ngày trong 4 ngày.
- + Nếu kết quả nhuộm Gram từ bệnh phẩm có vi khuẩn nhưng không thấy mọc khuẩn lạc (khóm), ủ ấm tất cả các đĩa thạch ít nhất 1 tuần.

c. Phương pháp làm kháng sinh đồ

Thực hiện thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh tại Khoa Vi sinh Bệnh viện Phổi Trung ương bằng phương pháp khuếch tán trên thạch Mueller Hinton: Kháng sinh từ khoanh giấy đặt trên mặt thạch sẽ khuếch tán ra môi trường thạch xung quanh khoanh giấy. Qui trình gồm các bước như sau:

** Chuẩn bị:*

- Đĩa thạch thử nghiệm kháng sinh đồ: Đặt các đĩa thạch phù hợp cho loại vi khuẩn cần thử nghiệm kháng sinh đồ ổn định ở nhiệt độ phòng khoảng 2 tiếng trước khi làm xét nghiệm.

- Khoanh giấy kháng sinh: Sử dụng khoanh giấy kháng sinh các loại đủ tiêu chuẩn để thử tính nhạy cảm với kháng sinh của hãng BIO-RAD. Lấy khoanh giấy kháng sinh ra khỏi tủ lạnh, không được mở nắp, để ổn định ở nhiệt độ phòng khoảng 15 phút trước khi sử dụng.

- Chủng vi khuẩn làm kháng sinh đồ: Chủng vi khuẩn thử nghiệm phải đảm bảo độ tuổi 18 - 24 tiếng sau nuôi cấy.

** Pha huyền dịch vi khuẩn:*

- Trên mặt thạch cấy chuyển vi khuẩn (thạch thường hoặc thạch máu) sau ủ qua đêm ở tủ ấm 37⁰C, lựa chọn ít nhất 3 - 5 khuẩn lạc vi khuẩn thuần khiết giống nhau và riêng rẽ.

- Dùng que cấy vô trùng chạm vào đầu mỗi khuẩn lạc vi khuẩn rồi hòa tan vào tuýp chứa 2 ml nước muối sinh lý. Lắc trên máy Vortex để hòa đều vi khuẩn.

- Điều chỉnh độ đục của tuýp vi khuẩn đạt ống chuẩn Mac-Farland số 0,5.

- Nếu huyền dịch vi khuẩn không cùng độ đục với độ đục chuẩn 0,5 Mac-Farland, điều chỉnh độ đục bằng cách cho thêm nước muối sinh lý hoặc cho thêm vi khuẩn.

** Rìa huyền dịch vi khuẩn trên mặt thạch:*

- Dùng tăm bông vô khuẩn nhúng vào huyền dịch vi khuẩn sao cho huyền dịch thấm đều vào tăm bông. Vắt bớt huyền dịch vào thành bên trong ống nghiệm.

- Rìa đều tăm bông có chứa vi khuẩn lên toàn bộ bề mặt đĩa thạch.

** Đặt khoanh giấy kháng sinh:*

- Khoanh giấy kháng sinh được đặt càng sớm càng tốt, trong vòng 15 phút sau khi rìa vi khuẩn lên đĩa thạch.

- Đặt các khoanh giấy theo bảng danh sách kháng sinh cho từng loại vi khuẩn theo khuyến cáo của WHO 2003 ¹²⁴.

- Sử dụng kẹp đầu nhọn vô trùng (hoặc kim tiêm vô trùng) để đặt từng khoanh giấy kháng sinh lên đĩa thạch.

- Không đặt quá 6 khoanh giấy lên đĩa thạch 90mm.

- Không di chuyển khoanh giấy khi đã tiếp xúc với mặt thạch để tránh các vòng ức chế chồng chéo lên nhau và có thể gây sai số khi đo vòng ức chế.

- Giữ các đĩa thạch ở nhiệt độ phòng 30 phút cho kháng sinh từ các khoanh giấy khuếch tán trên mặt thạch.

** Ủ ấm đĩa thạch*

- Lộn ngược các đĩa thạch và ủ ấm 37⁰C trong vòng 18-24 tiếng.

- Sử dụng tủ ấm CO₂ cho *S. pneumoniae* hoặc *H. influenzae*.

- Các vi khuẩn khác đặt ở tủ ấm thường, không đặt vào tủ ấm CO₂.

** Đọc và đánh giá kết quả*

- Quan sát sự phát triển của vi khuẩn xung quanh khoanh giấy kháng sinh.

Vùng ức chế là vùng mà không nhìn thấy sự phát triển vi khuẩn:

+ Nếu vi khuẩn mọc sát xung quanh khoanh giấy, đánh giá là đề kháng.

+ Nếu có vòng vô khuẩn xung quanh khoanh giấy, sử dụng thước đo để đo chính xác vòng vô khuẩn của từng loại kháng sinh.

- So sánh kết quả với bảng giới hạn vòng ức chế cho từng loại kháng sinh theo tiêu chuẩn của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (CLSI) để đánh giá các mức độ: nhạy cảm, trung gian hoặc đề kháng ¹²⁵.

- Kiểm tra chất lượng: dùng các chủng vi khuẩn chuẩn quốc tế đã biết trước độ nhạy cảm kháng sinh thử nghiệm hàng ngày song song với các chủng vi khuẩn phân lập được trên lâm sàng. Sử dụng các chủng vi khuẩn chuẩn quốc tế để kiểm chứng (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, ...).

d. Quy trình realtime PCR xác định vi khuẩn không điển hình ở bệnh phẩm đờm ¹²⁶

- Thực hiện tại Khoa Sinh học phân tử Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

- Nguyên lý: Realtime PCR là kỹ thuật nhân bản DNA đích trong ống nghiệm thành hàng tỷ bản sao dựa vào các chu kỳ nhiệt và kết quả khuếch đại trong ống phản ứng được hiển thị cùng lúc với phản ứng khuếch đại xảy ra để người làm thí nghiệm có thể thấy được.

- Quy trình xử lý mẫu, tách DNA từ mẫu và chạy realtime PCR:

+ Xử lý mẫu đờm: Mẫu đờm được xử lý thô bằng cách cho thêm 5 - 10 ml dung dịch N-acetyl-L-cysteine và được đánh tan bằng máy rung để tách đờm ra khỏi nước bọt và chất nhày (chưa tách DNA).

+ Tách DNA (sử dụng kit tách chiết QIAgen hoặc Sepagene) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

+ Chương trình PCR đa môi: biến tính: 95⁰C x 15 phút; gắn môi và kéo dài: [95⁰C x 15 giây; 62⁰C x 1 phút] x 45 chu kì; giữ mẫu 4⁰C.

+ Phản ứng realtime PCR chạy trên hệ thống AB7500 FAST

Bảng 2.1. Trình tự môi và probe cho phản ứng realtime PCR phát hiện *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* và nội chuẩn *Betaglobulin*

Tên môi	Trình tự (5'-3')	Target
Myco pneu F	ATGTA CTATCAGCAA AAGCTCAGTATGG	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Myco pneu R	CCACATA CCGCTTTAAGTTAGCAA	
Myco pneu Probe (Fam)	CTAACCAA AACAGCCCTTCAACGGCA	
Chla pneu F	AAGGGCTATAAAGGCGTTGCT	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Chla pneu R	TGGTCGCAGACTTTGTTCCA	
Chla pneu Probe (cy5)	TCCCCTTGCCAACAGACGCTGG	
IC F	GGTTGGGATAAGGCTGGATTATT	BG
IC R	CAGGAGCTGTGGGAGGAAGA	
IC probe (Joe)	CAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTCA	
Legio pneu F	CAAAGGGCGTTACAGTCAAACC	<i>Legionella pneumophila</i>
Legio pneu R	CAAACACCCCAACCGTAATCA	
Legio pneu Probe (Joe)	TCTTGGGATTGGGTTGGGTTATTTAACTCCT	

- Đọc kết quả realtime PCR qua biểu đồ khuếch đại. Chỉ ghi nhận kết quả của mẫu khi tất cả đối chứng âm và đối chứng dương đều đạt. Mẫu được nhận định là âm tính khi không có đường cong đồ thị (không có tín hiệu huỳnh quang) hoặc đường cong đồ thị vượt qua tín hiệu nền ở sau chu kỳ 40. Mẫu được xác định là dương tính khi đường cong khuếch đại vượt qua tín hiệu nền trước hoặc tại chu kỳ 40 của phản ứng. Tương ứng với ba tác nhân *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* và *L. pneumophila* là ba kênh huỳnh quang khác nhau. Mẫu dương tính với tác nhân nào khi có đường cong khuếch đại ở kênh huỳnh quang tương ứng của tác nhân đó.

2.3.6. Các chỉ tiêu đánh giá

2.3.6.1. Các chỉ tiêu về lâm sàng

* Đánh giá mức độ khó thở theo thang điểm mMRC

Bảng 2.2. Thang điểm mMRC

Bảng điểm đánh giá khó thở mMRC	Điểm
Khó thở khi gắng sức mạnh	0
Khó thở khi đi vội trên đường bằng hay đi lên dốc nhẹ	1
Đi bộ chậm hơn người cùng tuổi vì khó thở hoặc phải dừng lại để thở khi đi cùng tốc độ của người cùng tuổi trên đường bằng.	2
Phải dừng lại để thở khi đi bộ khoảng 100m hay vài phút trên đường bằng	3
Khó thở nhiều đến nỗi không thể ra khỏi nhà, khi thay quần áo	4

* Đánh giá mức độ khó thở theo thang điểm CAT, gồm 8 câu hỏi, cho bệnh nhân tự đánh giá mức độ từ nhẹ tới nặng

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

Hình 2.1. Thang điểm CAT

* Tiêu chuẩn đánh giá mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen 1987¹²

Bảng 2.3. Mức độ nặng đợt cấp BPTNMT

Mức độ	Dấu hiệu lâm sàng
I: (Nặng)	Có tất cả các triệu chứng cơ năng chính: + Tăng khó thở + Tăng số lượng đờm + Đờm mủ
II: (Trung bình)	Có 2 trong 3 triệu chứng cơ năng chính
III: (Nhẹ)	Có 1 trong 3 các triệu chứng cơ năng chính và có 1 trong các triệu chứng phụ sau: + Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên 5 ngày trước đó. + Sốt không có liên quan đến nguyên nhân khác + Tăng số lượng ran rít + Tăng ho + Tăng tần số hô hấp hay tần số tim trên 20% so với tần số lúc bệnh nhân ổn định

* Tiêu chuẩn đánh giá mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo hướng dẫn của GOLD 2015¹⁵, những dấu hiệu nặng của đợt cấp BPTNMT bao gồm: (1) sử dụng các cơ hô hấp phụ, (2) vận động thành ngực nghịch thường, (3) xanh tím nặng hơn hoặc khởi phát mới, (4) xuất hiện phù ngoại vi, (5) huyết động không ổn định, (6) suy giảm tri giác.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT do nhiễm trùng: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đợt cấp BPTNMT và có các một trong dấu hiệu: sốt, đau rát họng, ho khạc đờm đục hoặc thay đổi màu sắc đờm (vàng, xanh), số lượng bạch cầu tăng > 10G/l, bạch cầu đa nhân trung tính > 75%, tốc độ máu lắng tăng, CRP > 0,5 mg/dl, procalcitonin tăng > 0,25ng/ml, thâm nhiễm mới trên Xquang phổi¹²⁷.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT không do nhiễm trùng: là đợt cấp BPTNMT do các nguyên nhân khác: tràn khí màng phổi, suy tim sung huyết, tiếp xúc với các hạt hoặc khí độc hại gây kích ứng đường hô hấp, thay đổi thời tiết, thiếu tuân thủ điều trị, do dùng một số thuốc (ví dụ: chẹn beta, an thần...), ho khạc đờm trong ¹²⁸.

- Đợt cấp BPTNMT do thay đổi thời tiết: các biểu hiện của đợt cấp xuất hiện khi chuyển mùa, khi thay đổi nhiệt độ, độ ẩm.

- Đợt cấp BPTNMT do ô nhiễm môi trường: các biểu hiện của đợt cấp xuất hiện khi bệnh nhân hít phải khói, bụi.

- Đợt cấp BPTNMT do nhiều nguyên nhân phối hợp: có bằng chứng xuất hiện các nguyên nhân phối hợp như nhiễm trùng, ô nhiễm môi trường, thay đổi thời tiết, dùng thuốc chẹn beta, an thần...

* Chỉ định dùng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT ^{12, 70, 89}.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra những bệnh nhân có những đặc điểm: thuộc nhóm I, II theo phân loại của Anthonisen; xuất hiện đờm mủ; suy hô hấp cần thở máy hoặc đặt nội khí quản; có FEV₁ dự đoán <50%; nồng độ PCT huyết thanh > 0,25 µg/L hoặc nồng độ CRP huyết thanh > 50 mg/L thường được chỉ định kháng sinh hoặc có nguy cơ cao nhiễm khuẩn.

* Đánh giá về mức độ BPTNMT theo nhóm ABCD (GOLD - 2015) dựa vào các tiêu chuẩn: mức độ triệu chứng (mMRC, CAT), tiền sử đợt cấp 12 tháng qua và mức độ nặng tắc nghẽn (FEV₁). Khi đánh giá nguy cơ, chọn nguy cơ cao nhất theo mức độ tắc nghẽn của GOLD hoặc tiền sử đợt cấp (≥ 2 đợt cấp hoặc ≥ 1 đợt cấp phải nhập viện, được xếp vào nhóm nguy cơ cao) ¹⁵.

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

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

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

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

2.3.6.2. Các chỉ tiêu về cận lâm sàng

* Công thức máu

Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Phổi Trung ương lúc vào viện.

Đánh giá các chỉ số huyết học phân loại theo hằng số sinh học người Việt Nam của Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2005) ¹²⁹.

- Bạch cầu:

+ Bình thường: Nam: $7 \pm 0,7$ G/l. Nữ: $6,2 \pm 0,55$ G/l.

+ Tăng khi > 10 G/l, giảm khi < 4 G/l

+ Thành phần bạch cầu:

Bảng 2.4. Giá trị các thành phần bạch cầu

Thành phần	Bình thường
Trung tính	56 - 72%
Ái toan	1 - 3,0%
Monocyt	1 - 4%
Lymphocyt	24 - 37%

* Tiêu chuẩn đánh giá nồng độ CRP (C-reactive protein), Procalcitonin (PCT).

- Lấy máu tĩnh mạch làm xét nghiệm, thực hiện trên máy AU 400 của hãng Olympus tại Khoa Hóa sinh - Miễn dịch Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Khi có tình trạng viêm thì tăng nồng độ CRP ≥ 10 mg/l^{74, 73}.

- Nồng độ PCT: Ergan và cộng sự (2016), ngưỡng nồng độ để xác định nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT là $> 0,25$ ng/ml⁹².

* Khí máu động mạch

- Lấy máu động mạch bệnh nhân bằng ống mao quản có tráng Heparin làm xét nghiệm tại Khoa Hóa sinh miễn dịch - Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Đánh giá kết quả tại thời điểm ngay lúc nhập viện.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm toan hô hấp: pH $< 7,35$ và PCO₂ > 45 mmHg¹³⁰.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán suy hô hấp¹³⁰

+ Suy hô hấp do giảm oxy máu: PaO₂ < 60 mmHg

+ Suy hô hấp do tăng CO₂ máu: PaCO₂ > 50 mmHg

+ Suy hô hấp thể hỗn hợp khi có kèm theo cả giảm PaO₂ và tăng PaCO₂ máu

* Xét nghiệm sinh hóa máu

- Lấy máu tĩnh mạch bệnh nhân làm xét nghiệm tại Khoa Hóa sinh miễn dịch - Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Đánh giá rối loạn theo hàng số sinh học người Việt Nam của Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2005)¹²⁹, tại thời điểm vào viện.

* Xquang phổi thường quy

Tất cả bệnh nhân được chụp Xquang phổi thẳng, nghiêng thường quy tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Phổi Trung ương. Học viên đọc và phân tích tổn thương trên Xquang cùng bác sĩ chẩn đoán hình ảnh.

Trên phim Xquang phổi chuẩn phát hiện các tổn thương ¹⁰⁷.

- Hội chứng giãn phế nang: Có 3 triệu chứng chính.

+ Căng giãn phổi: Trên phim thẳng có hình ảnh phổi tăng sáng, đỉnh phổi tròn, các khoang gian sườn giãn rộng, xương sườn nằm ngang, dẹt hay hạ thấp vòm hoành. Phim nghiêng thấy góc ức hoành $> 90^0$, xương ức bị đẩy ra trước, khoảng sáng sau xương ức giãn rộng, khoảng cách ức - quai động mạch chủ $> 3\text{cm}$.

+ Giảm tuần hoàn phổi: Giảm số lượng các mạch máu giảm ở các đoạn xa. Các dấu hiệu khác như mạch máu bị đẩy ép, cắt cụt... gián tiếp cho biết sự hiện diện của các khoảng khí thũng không nhìn thấy được.

+ Hình ảnh các bóng khí: Là các khoảng khí thũng, dạng nang khí, có đường kính trên 1cm, đơn độc hay nhiều bóng khí. Thành bóng khí thường mỏng nhẵn.

- Hội chứng phế quản: Hình ảnh dày thành phế quản tạo thành các ổ sáng hình ống hay hình tròn ở vùng cạnh tim, tạo thành các hình ảnh đường ray hoặc dải ruban.

- Hội chứng mạch máu: gồm các hình ảnh:

+ Động mạch phổi ngoại vi thưa thớt tạo nên vùng giảm mạch máu kết hợp với hình ảnh căng giãn phổi.

+ Hình ảnh động mạch phổi tăng nét đậm: mạch máu nhìn rõ, bờ không đều khó xác định

+ Tăng đường kính động mạch phổi thùy dưới phải gợi ý có tăng áp động mạch phổi (bình thường đường kính động mạch phổi thùy dưới phải là 16 mm ở nam và 15 mm ở nữ).

- Hình ảnh phổi bản: Hình ảnh mạch máu và phế quản trở nên chiếm ưu thế tăng đậm. Các nốt mờ nhỏ, bờ không rõ có thể thấy bất kỳ nơi nào ở phổi.

* Điện tâm đồ

Đánh giá các chỉ số: tần số nhịp tim, các rối loạn về tăng gánh nhĩ phải, thất phải, block nhánh phải, ngoại tâm thu thất theo Trần Đỗ Trinh (2011) ⁷⁶.

- Tần số tim: Bình tim thường: 50 - 90 chu kỳ/phút.

+ Nhịp tim chậm: < 50 chu kỳ/phút.

+ Nhịp tim nhanh: > 90 chu kỳ/phút.

- Tăng gánh nhĩ phải:

+ P cao, tiêu biểu là P ở DII, $V_1 > 2,5\text{mm.}$, có thể hai pha +/- hay âm hẵn. Trục AP hơi lệch phải, giữa +600 và +900.

+ Phức bộ QRS ở V_1 có dạng QR.

- Tăng gánh thất phải:

+ Ở V_3R , V_1 : R lên cao với biên độ $\geq 7\text{mm}$ và có thể bằng S (dạng RS) hay lớn hơn S (dạng R_s) hay dạng mất hẵn S (dạng R).

+ Nhánh nội điện muộn tới trên 0,03 hay 0,035s.

+ Ở V_5 , V_6 : Sóng S sâu hơn bình thường. Vùng chuyển tiếp dịch sang trái. Chỉ số: $RV_1 + SV_5 > 11\text{mm.}$

- Block nhánh phải:

+ Block hoàn toàn: QRS giãn rộng $\geq 0,11\text{s.}$

+ Block nhánh không hoàn toàn: QRS giãn rộng từ 0,08 - 0,10s.

* Chức năng hô hấp

Trong nghiên cứu này chúng tôi không thực hiện đo chức năng hô hấp được cho tất cả đối tượng nghiên cứu do các bệnh nhân đã được chẩn đoán BPTNMT có hồ sơ bệnh án lưu trữ ngoại trú theo dõi điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Chúng tôi thực hiện đo chức năng hô hấp được 82 bệnh nhân, tất cả đều có chỉ số $FEV_1/FVC < 70\%$ sau test hồi phục phế quản, những bệnh nhân này được đo chức năng hô hấp tại Khoa Thăm dò chức năng - Bệnh viện Phổi Trung ương khi hết đợt cấp, tình trạng ổn định.

- Rối loạn thông khí tắc nghẽn: $FEV_1/FVC < 70\%$ sau test hồi phục phế quản.

- Phân loại mức độ tắc nghẽn đường thở (GOLD 2015):

Bảng 2.5. Phân loại mức độ tắc nghẽn đường thở

Giai đoạn	Chức năng hô hấp	
	FEV ₁ /FVC	FEV ₁ (%SLT)
GOLD I: Nhẹ	< 70%	> 80 %
GOLD II: Trung bình	< 70%	50 – 80 %
GOLD III: Nặng	< 70%	30 – 50 %
GOLD IV: Rất nặng	< 70%	< 30%

2.3.6.3. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả vi khuẩn trong đờm

* Kết quả nuôi cấy vi khuẩn trong đờm và kết quả kháng sinh đồ ¹²⁴:

- Đọc, nhận định kết quả: Nhận định hình thái các khuẩn lạc của từng loại vi khuẩn trên môi trường thạch máu, thạch Mac-Conkey và thạch chocolate.

+ Đĩa thạch máu: Quan sát các vi khuẩn tan máu anpha hoặc beta, các khuẩn lạc trắng, khô trợt trên môi trường...

+ Đĩa thạch Mac-Conkey: Quan sát hình thái và tính chất lên men đường lactose của các khuẩn lạc phát triển trên vùng cấy thứ hai trở đi. Khuẩn lạc lên men lactose có màu tím đỏ, không lên men lactose có màu vàng nhạt.

+ Nhuộm gram: Nhuộm gram để xác định hình thể, cách sắp xếp, tính chất bắt màu của vi khuẩn và có định hướng làm xét nghiệm định danh.

- Định danh vi khuẩn: Dựa vào hình thể khuẩn lạc, tính chất trên tiêu bản Gram để thực hiện các xét nghiệm định danh vi khuẩn bằng máy Vitex. Sử dụng các kit định danh API 20E, API 20NE, API Staph và thuốc thử các loại. Phần mềm định danh của hãng BIO- MERIEUX.

- Vi khuẩn mọc với số lượng được coi là gây bệnh khi:

+ Khuẩn lạc (khóm) của vi khuẩn gây bệnh mọc tương đối nhiều và rất nhiều ở vùng thứ 2, và/hoặc vùng thứ 3, và/hoặc vùng thứ 4.

+ Khuẩn lạc (khóm) của vi khuẩn gây bệnh mọc ở vùng 1 nhưng phù hợp với hình ảnh trên tiêu bản nhuộm Gram và có bạch cầu đa nhân trung tính. Hoặc trên tiêu bản nhuộm Gram có rất ít hoặc không có các vi thể của đường hô hấp nhưng có rất nhiều tế bào mỡ.

- Ghi kết quả mức độ bán định lượng tùy thuộc theo vùng mọc vi khuẩn như sau:

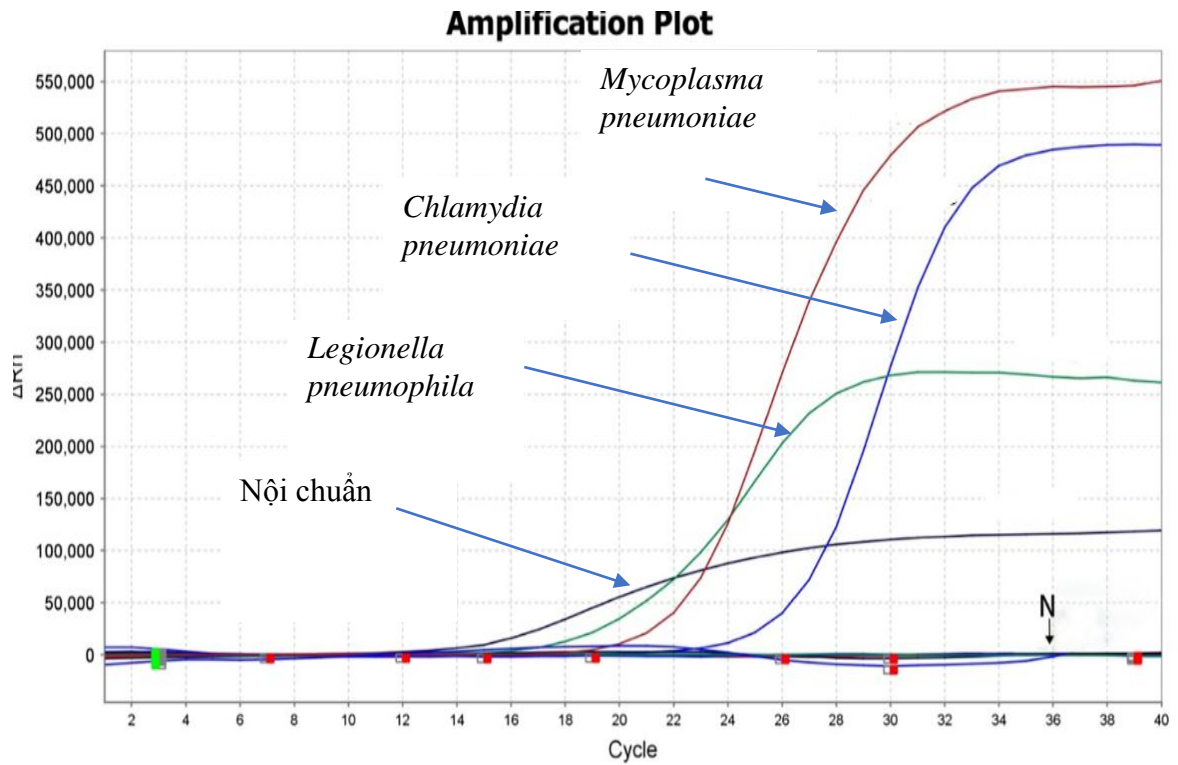
Tiêu chuẩn	Kết quả	Định lượng (cfu/ml)
VK mọc ở 1/4 thứ nhất của đĩa thạch.	1+	$< 10^4$
VK mọc ở 2/4 đĩa thạch (1/4 thứ nhất và thứ 2)	2+	10^4
VK mọc ở 3/4 đĩa thạch (1/4 thứ nhất, thứ 2 và thứ 3)	3+	$10^5 - 10^6$
VK mọc ở 4/4 đĩa thạch	4+	$> 10^6$

- Kết quả kháng sinh đồ: Đánh giá mức độ kháng khuẩn của kháng sinh bằng đĩa kháng sinh BD BBMTM Sensi- DiscTM (hãng sản xuất: BIO-RAD) và đường kính vòng kháng khuẩn của đĩa kháng sinh được tính theo khuyến cáo của hãng BIO-RAD. Đọc kết quả phương pháp khuếch tán kháng sinh trong thạch bằng cách đo vòng vô khuẩn ghi nhận bằng mm tròn, sau đó xác định mức kháng (R), nhạy (S) hay trung gian (I).

* Kết quả vi khuẩn không điển hình:

Đọc kết quả realtime PCR qua biểu đồ khuếch đại. Chỉ ghi nhận kết quả của mẫu khi tất cả đối chứng âm và đối chứng dương đều đạt. Mẫu được nhận định là âm tính khi không có đường cong đồ thị (không có tín hiệu huỳnh quang) hoặc đường cong đồ thị vượt qua tín hiệu nền ở sau chu kỳ 40. Mẫu được xác định là dương tính khi đường cong khuếch đại vượt qua tín hiệu nền trước hoặc tại chu kỳ 40 của phản ứng. Tương ứng với ba tác nhân *M.*

pneumoniae, *C. pneumoniae* và *L. pneumophila* là ba kênh huỳnh quang khác nhau. Mẫu dương tính với tác nhân nào khi có đường cong khuếch đại ở kênh huỳnh quang tương ứng của tác nhân đó.



Hình 2.2. Chạy realtime PCR phát hiện *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* và nội chuẩn *Betaglobulin*¹²⁶

2.3.7. Phương pháp thu thập, phân tích và xử lý số liệu

* Thu thập số liệu

Bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp của BPTNMT khi vào viện được làm hồ sơ bệnh án theo quy định của bộ y tế, làm hồ sơ lưu trữ và hồ sơ thu thập dữ liệu nghiên cứu riêng. Số liệu hai hồ sơ hoàn toàn trùng khớp.

* Xử lý số liệu

- Các thuật toán: Tính số trung bình (\bar{X}) và độ lệch chuẩn (SD), so sánh các tỷ lệ bằng nghiệm pháp T- Student, test khi bình phương (χ^2).

- Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng các phần mềm thống kê STATA.

2.3.8. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành đảm bảo đầy đủ các nguyên tắc về đạo đức nghiên cứu, được Hội đồng đạo đức Bệnh viện Phổi Trung ương và Trường Đại học Y Hà Nội cho phép.

- Tiến hành chọn vào nghiên cứu khi có sự đồng ý của đối tượng nghiên cứu.

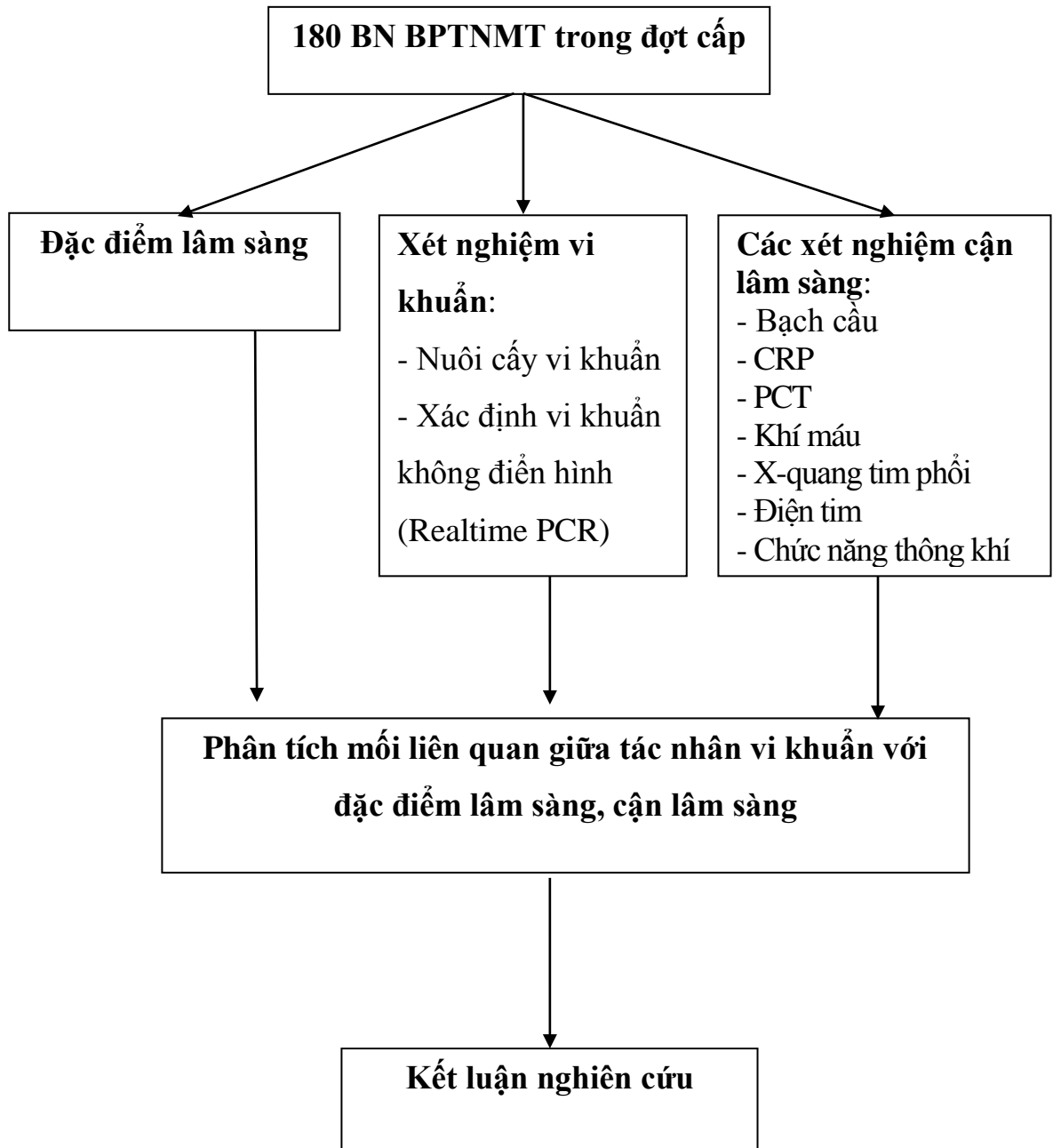
- Tôn trọng quyền lợi và quyết định của người tham gia nghiên cứu

- Nghiên cứu không gây nên các nguy cơ có hại cho đối tượng nghiên cứu và cộng đồng.

- Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

2.3.9. Sơ đồ nghiên cứu

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về tuổi

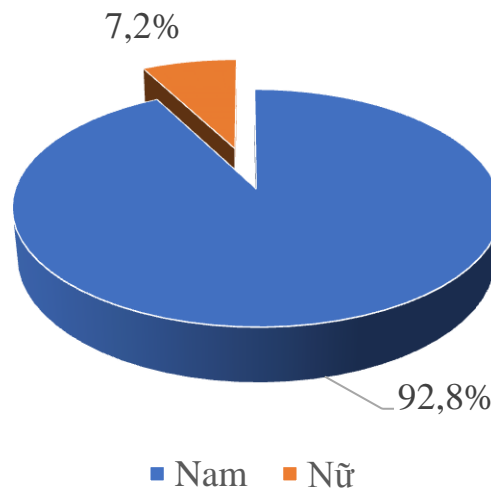
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi (n = 180)

Tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
41 - 49 tuổi	4	2,2
50 - 59 tuổi	18	10,0
60 - 69 tuổi	73	40,6
≥ 70 tuổi	85	47,2
Tổng số	180	100
Tuổi trung bình của bệnh nhân	69,38 ± 9,40 (41 - 92)	

Nhận xét:

Hầu hết bệnh nhân ở trên độ tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ 47,2% và 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ 40,6. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 69,38 ± 9,40. Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 41 tuổi, cao nhất là 92 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm về giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới (n=180)

Nhận xét: Đa số là nam giới với 167 trường hợp, chiếm tỷ lệ 92,8%. Tỷ lệ nam/nữ là ~ 13/1.

3.1.3. Tiền sử hút thuốc

Bảng 3.2. Tiền sử hút thuốc (n=180)

Đặc điểm hút thuốc	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không hút	12	6,7
< 20 bao-năm	34	18,8
20 - < 40 bao-năm	69	38,3
40 - < 60 bao-năm	46	25,6
≥ 60 bao-năm	19	10,6
Tổng số	180	100
Trung bình số bao-năm	27,7 ± 14,5	

Nhận xét:

Số bệnh nhân hút thuốc chiếm 93,3%. Số bệnh nhân hút từ 20 - 40 bao-năm chiếm tỷ lệ cao nhất (38,3%), hút 40 - 60 bao-năm chiếm (25,6%), dưới 20 bao-năm chiếm (18,8%). Số bao-năm trung bình là 27,7 ± 14,5 bao-năm.

3.1.4. Tiền sử bệnh đồng mắc

Bảng 3.3. Bệnh đồng mắc (n=180)

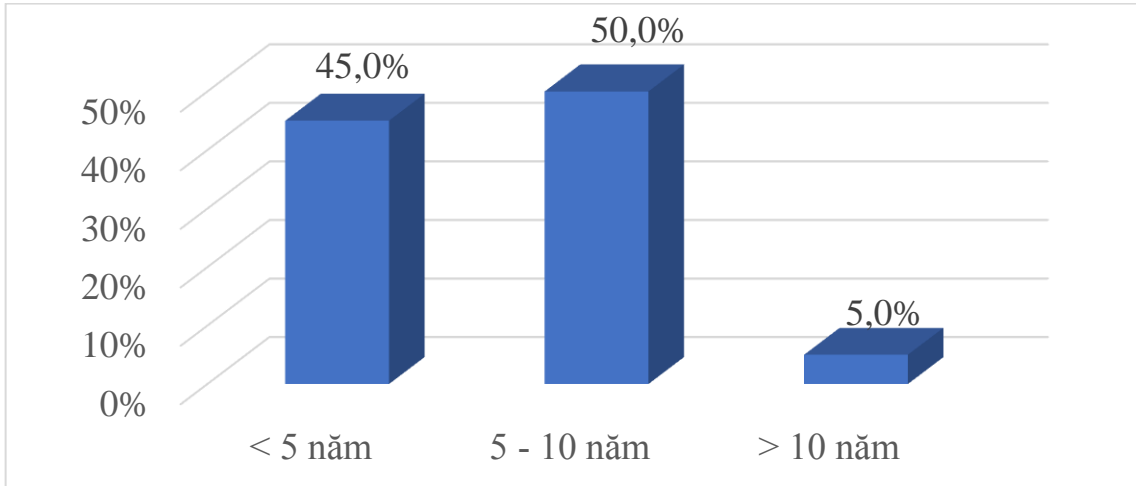
Bệnh đồng mắc	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tăng huyết áp	78	43,3
Đái tháo đường	47	26,1
Suy thận	15	8,3
Suy tim	5	2,8
Loãng xương	4	2,2
Lao phổi cũ	4	2,2
Không	27	15,0

Nhận xét:

Trong các bệnh đồng mắc tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất (43,3%), tiếp đó là đái tháo đường (26,1%), suy thận (8,3%). Những bệnh ít gặp hơn là suy tim (2,8%), loãng xương (2,2%), lao phổi cũ (2,2%). Số bệnh nhân không có bệnh đồng mắc chiếm (15,0%).

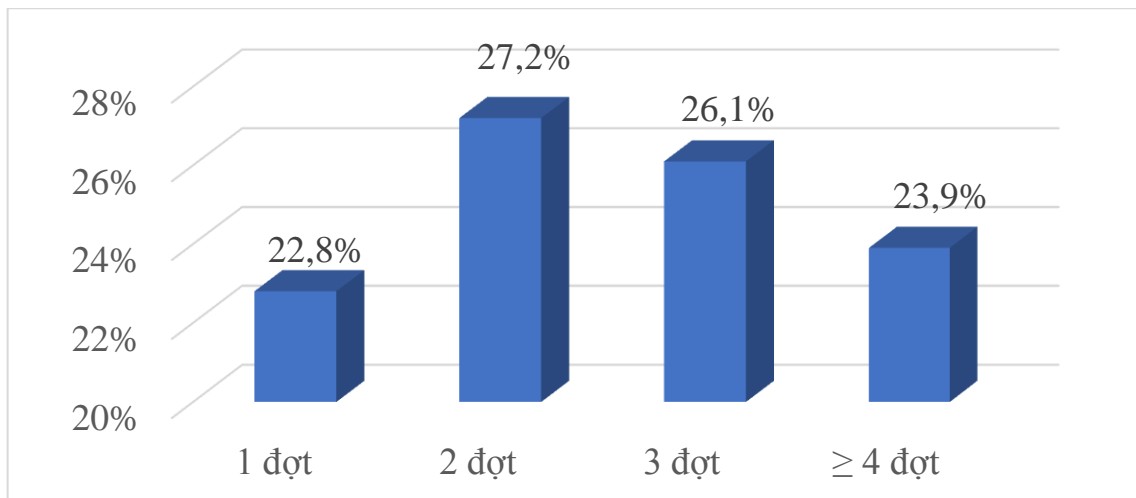
3.2. Đặc điểm lâm sàng

3.2.1. Thời gian mắc bệnh BPTNMT và số đợt cấp



Biểu đồ 3.2. Thời gian mắc bệnh BPTNMT

Nhận xét: Thời gian mắc bệnh trung bình (năm) $5,78 \pm 3,96$ (1 - 20). Thời gian mắc bệnh < 5 năm (45,0%), thời gian mắc bệnh 5 - 10 năm (50,0%), thời gian mắc bệnh > 10 năm (5,0%).



Biểu đồ 3.3. Tiền sử số đợt cấp trong 12 tháng trước (n=180)

Nhận xét:

Trong 12 tháng trước, bệnh nhân có 2 đợt cấp chiếm tỷ lệ 27,2%, 3 đợt cấp 26,1% và 1 đợt cấp chiếm tỷ lệ 22,8%.

Có 23,9% bệnh nhân có từ 4 đợt cấp trở lên trong một năm.

Số đợt cấp trung bình là $2,76 \pm 1,63$ đợt cấp/năm.

3.2.2. Yếu tố khởi phát đợt cấp

Bảng 3.4. Tỷ lệ các yếu tố khởi phát đợt cấp (n=180)

Yếu tố khởi phát đợt cấp	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Hít phải khói, bụi	91	50,6
Thay đổi thời tiết	120	66,7
Gắng sức	98	54,4

Nhận xét:

Trong số các yếu tố khởi phát đợt cấp, thay đổi thời tiết chiếm tỷ lệ cao nhất 66,7%, tiếp theo là các hoạt động gắng sức gặp 54,4%, hít phải khói, bụi chiếm tỷ lệ 50,6%.

3.2.3. Phân loại mức độ nặng của BPTNMT

Bảng 3.5. Phân loại mức độ nặng của BPTNMT

Mức độ nặng đợt cấp	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm A	0	0
Nhóm B	10	5,5
Nhóm C	14	7,8
Nhóm D	156	86,7
Tổng số	180	100

Nhận xét: Phân loại bệnh nhân có mức độ nặng của BPTNMT theo GOLD: nhóm D chiếm tỷ lệ cao nhất 86,7%; nhóm C chiếm 7,8% và nhóm B ít gặp nhất chiếm 5,5%.

3.2.4. Triệu chứng cơ năng, toàn thân

Bảng 3.6. Các triệu chứng cơ năng (n=180)

Triệu chứng		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Khó thở tăng		176	97,8
Ho tăng		154	85,6
Khạc đờm tăng		144	80,0
Đờm mủ	Đờm đục	86	47,8
	Đờm xanh	43	23,9
	Đờm vàng	15	8,3

Nhận xét:

Những triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là khó thở (97,8%), ho (85,6%), khạc đờm (80,0%). Thay đổi màu sắc đờm hay gặp đờm đục (47,8%), đờm xanh (23,9%), đờm vàng (8,3%).

Bảng 3.7. Các triệu chứng toàn thân (n=180)

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tím môi, đầu chi	62	34,4
Sốt	51	28,3
Đau ngực	19	10,6
Gầy sút cân	79	43,9

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có tím môi đầu chi chiếm 34,4%, sốt (28,3%), đau ngực (10,6%) và gầy sút cân (43,9%).

3.2.5. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.8. Triệu chứng thực thể (n=180)

Triệu chứng		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Rì rào phế nang giảm		152	84,4
Ran rít, ran ngáy		133	73,9
Ran ẩm, ran nổ		80	44,4
Lồng ngực hình thùng		120	66,7
Co kéo cơ hô hấp		75	41,7
Dấu hiệu tâm phế mạn	Phù chi dưới	30	16,7
	Gan to	16	8,9
	Dấu hiệu Harzer	16	8,9
	Tĩnh mạch cổ nổi	15	8,3

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng rì rào phế nang giảm chiếm tỷ lệ 84,4%, ran rít, ran ngáy (73,9%), ran ẩm, ran nổ (44,4%), lồng ngực hình thùng (66,7%), co kéo cơ hô hấp (41,7%), phù chi dưới (16,7%), gan to (8,9%), dấu hiệu Harzer (8,9%), tĩnh mạch cổ nổi (8,3%).

3.2.6. Phân loại mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT

Bảng 3.9. Mức độ đợt cấp BPTNMT (n=180)

Týp đợt cấp	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Týp 1 (nặng)	142	78,9
Týp 2 (trung bình)	38	21,1
Tổng số	180	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có mức độ nặng đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen (1987): Týp 1 chiếm cao nhất 78,9%, týp 2 chiếm 21,1%.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.3.1. Số lượng bạch cầu ngoại vi

Bảng 3.10. Phân bố số lượng bạch cầu ngoại vi (n = 180)

Bạch cầu		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng bạch cầu	< 4 G/l	7	3,9
	4 -10 G/l	55	30,6
	> 10 G/l	118	65,5
	Tổng số	180	100
	Trung bình	13,08 ± 4,25 G/l	
Bạch cầu ái toan (E - eosinophil)	$E \geq 300$	59	32,8
	$E < 300$	121	67,2
	Tổng số	180	100
	Trung bình	172,65 ± 342,80	

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân có bạch cầu tăng trên 10 G/l chiếm tỷ lệ 65,5%, tỷ lệ bạch cầu dưới 10 G/l là 34,5%. Số lượng bạch cầu trung bình là 13,08 ± 4,25 G/l.

Chỉ số bạch cầu ái toan $E \geq 300$ có 59 trường hợp, chiếm tỷ lệ 32,8%.

3.3.2. Kết quả nồng độ CRP

Bảng 3.11. Kết quả nồng độ CRP (n=180)

Nồng độ CRP	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 10 mg/L	34	18,9
≥ 10 mg/L	146	81,1
Tổng số	180	100

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân có tăng nồng độ CRP máu ≥ 10 mg/L trong máu với 146 trường hợp chiếm tỷ lệ 81,1%.

3.3.3. Kết quả định lượng Procalcitonin

Bảng 3.12. Kết quả định lượng PCT (n=51)

Định lượng PCT	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 0,25 ng/mL	39	76,5
≥ 0,25 ng/mL	12	23,5
Tổng số	51	100

Nhận xét:

Trong số 51 trường hợp làm định lượng Procalcitonin (PCT), tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số PCT máu $\geq 0,25$ ng/mL chiếm 23,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số PCT máu $< 0,25$ ng/mL chiếm 76,5%.

3.3.4. Kết quả khí máu động mạch

Bảng 3.13. Kết quả khí máu động mạch của BN nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 180)	Tỷ lệ (%)
pH	Bình thường (7,35-7,45)	138	76,7
	Nhiễm kiềm (> 7,45)	15	8,3
	Nhiễm toan (< 7,35)	27	15,0
	$\bar{X} \pm SD$	7,40 \pm 0,05	
PaCO ₂ (mmHg)	Bình thường (35-45)	66	36,7
	Tăng PaCO ₂ (> 45)	97	53,9
	Giảm PaCO ₂ (< 35)	17	9,4
	$\bar{X} \pm SD$	46,04 \pm 11,84	
PaO ₂ (mmHg)	Bình thường (80-100)	70	38,9
	Giảm PaO ₂ (< 80)	110	61,1
	$\bar{X} \pm SD$	82,27 \pm 20,18	
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	Bình thường (24-26)	85	47,2
	Giảm HCO ₃ ⁻ (< 24)	32	17,8
	Tăng HCO ₃ ⁻ (> 26)	63	35,0
	$\bar{X} \pm SD$	27,34 \pm 5,11	

Nhận xét: Đa số (61,1%) số bệnh nhân có giảm PaO₂ và 53,9% bệnh nhân có tăng PaCO₂. Giá trị trung bình của một số chỉ tiêu khí máu: pH 7,34 \pm 0,05, PaO₂ 82,27 \pm 20,18, PaCO₂ 46,04 \pm 11,84, HCO₃⁻ 27,34 \pm 5,11.

Bảng 3.14. Đánh giá tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Không suy hô hấp		70	38,9
Suy hô hấp	Giảm oxi máu ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)	8	4,4
	Tăng CO_2 máu ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)	97	53,9
	Hỗn hợp	5	2,8
Tổng		180	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có suy hô hấp với 110 bệnh nhân (61,1%) có tình trạng suy hô hấp biểu hiện trên khí máu động mạch. Trong đó tỷ lệ suy hô hấp tăng CO_2 chiếm 53,9%; PaO_2 giảm chiếm 4,6% và hỗn hợp là 2,8%.

3.3.5. Kết quả điện tâm đồ

Bảng 3.15. Kết quả điện tim (n=180)

Điện tâm đồ		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhịp nhanh xoang (tần số > 100 lần/phút)		125	69,4
Dày nhĩ phải		43	23,9
Dày thất phải		16	8,9
Rung nhĩ		7	3,9
Ngoại tâm thu	Ngoại tâm thu thất	5	2,8
	Ngoại tâm thu nhĩ	1	0,6

Nhận xét:

Hay gặp nhất là nhịp nhanh xoang chiếm (69,4%), dày nhĩ phải chiếm (23,9%), dày thất phải (8,9%), ít gặp hơn là rung nhĩ (3,9%), ngoại tâm thu (3,4%).

3.3.6. Kết quả Xquang phổi

Bảng 3.16. Xquang phổi (n=180)

X.quang phổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vòm hoành bậc thang, phẳng dẹt, hạ thấp	125	69,4
Hình phổi bản	78	43,3
Phổi tăng sáng	106	58,9
Dày thành phế quản	43	23,9
Tim to toàn bộ	3	1,7

Nhận xét:

Vòm hoành bậc thang, phẳng dẹt, hạ thấp chiếm (69,4%), hình phổi bản chiếm (43,3%), phổi tăng sáng chiếm (58,9%), dày thành phế quản (23,9%), có 3 bệnh nhân tim to toàn bộ chiếm (1,7%).

3.3.7. Đánh giá mức độ tắc nghẽn theo kết quả đo chức năng hô hấp

Bảng 3.17. Phân loại mức độ tắc nghẽn theo FEV₁ (n = 82)

FEV ₁	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
GOLD II ($50\% \leq FEV_1 \leq 80\%$)	14	17,0
GOLD III ($30\% \leq FEV_1 \leq 50\%$)	44	53,7
GOLD IV ($FEV_1 \leq 30\%$)	24	29,3
Tổng số	82	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân ở GOLD III gặp chủ yếu chiếm (53,7%), GOLD IV (29,3%), GOLD II (17,0%).

3.4. Mối liên quan giữa mức độ nặng đợt cấp BPTNMT và các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.18. Các yếu tố độc lập dự báo mức độ nặng đợt cấp BPTNMT

Mức độ nặng đợt cấp BPTNMT Đặc điểm	Týp 1 (nặng)		Týp 2 (trung bình)		OR KTC 95%	p
	n	%	n	%		
Thời gian mắc bệnh 5 – 10 năm	77	85,6	13	14,4	OR = 2,49 (1,10 – 5,79)	0,02
Số đợt cấp/năm: ≥ 4 đợt	39	90,7	4	9,3	OR = 3,22 (1,04 – 13,23)	0,03
Có bệnh đồng mắc	126	82,4	27	17,6	OR = 3,21 (0,28 – 1,77)	0,001
Có sốt	39	76,5	12	23,5	OR = 0,82 (0,36 – 1,97)	0,49
Khó thở tăng	141	80,1	35	19,9	OR = 12,09	0,001
Khạc đờm tăng	119	82,6	25	17,4	OR = 2,69 (1,09 – 6,41)	0,02
Rì rào phế nang giảm	125	82,2	27	17,8	OR=3 (1,12 – 7,65)	0,01
Ran rí, ran ngáy	110	82,7	23	17,3	OR = 2,24 (0,96 – 5,09)	0,03
Ran ẩm, ran nổ	67	83,8	13	16,3	OR = 1,72 (0,77 – 3,96)	0,01
Nhóm D	129	88,4	17	11,6	OR = 11,4 (2,36 – 59,06)	0,001
FEV ₁ <30% (GOLD IV)	22	91,7	2	8,3	OR = 6,11 (0,78 – 71,47)	0,001
CAT: 21 - 30	46	92,0	4	8,0	OR = 9,2 (1,92 – 48,35)	0,001
Số lượng BC > 10 G/l	98	83,1	20	16,9	OR = 4,41 (1,83 – 10,5)	0,04

Nhận xét: Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng đợt cấp BPTNMT, chúng tôi xác định được 12 yếu tố nguy cơ đợt cấp BPTNMT mức độ nặng trong kết quả bảng 3.18.

Bảng 3.19. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến liên quan mức độ nặng đợt cấp với một số yếu tố

Triệu chứng	OR	KTC 95%	p
Thời gian mắc bệnh (> 5 năm)	1,77	0,84 - 3,74	0,13
Số đợt cấp (> 4 đợt cấp)	1,84	0,55 - 6,09	0,32
BMI < 20	2,79	1,02 - 7,62	0,03
Hít phải khói bụi	1,30	0,56 - 3,00	0,54
Thay đổi thời tiết	1,10	0,48 - 2,53	0,82
Gắng sức	0,97	0,44 - 2,19	0,95
Bệnh đồng mắc	3,95	1,71 - 10,11	0,02
Sốt	0,93	0,21 - 2,12	0,51
Màu sắc đờm (trắng)	0,97	0,19 - 2,75	0,22
Khó thở tăng	14,83	1,37 - 160,84	0,03
Ho tăng	1,19	0,35 - 5,19	0,55
Khạc đờm tăng	3,13	1,19 - 7,19	0,02
Rì rào phế nang giảm	4,11	1,71 - 7,54	0,01
Ran rít, ran ngáy	2,70	1,12 - 6,53	0,03
Ran âm, ran nổ	1,51	0,66 - 3,48	0,33
BC \geq 10 G/L	4,79	2,11 - 9,15	0,02
CRP \geq 40 mg/l	1,12	0,19 - 3,11	0,31
PCT \geq 0,25 ng/mL	0,39	0,04 - 1,79	0,07
CAT >10	1,86	0,95 - 3,67	0,08
GOLD nhóm D	9,75	2,11 - 61,74	0,001
FEV ₁ < 30% (GOLD IV)	7,51	1,02 - 69,75	0,001

Nhận xét: sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố nguy cơ, chúng tôi xác định được 7 yếu tố nguy cơ: bệnh đồng mắc; khó thở tăng; khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm; ran rít ran ngáy; BC \geq 10 G/L; GOLD nhóm D và mức độ tắc nghẽn FEV₁ < 30% (GOLD IV) trong phân tích hồi quy logistic đa biến là những dấu hiệu có ý nghĩa thống kê giúp dự đoán xác định được liên quan đến mức độ nặng đợt cấp BPTNMT ($p < 0,05$).

3.5. Liên quan giữa chỉ định dùng kháng sinh và các đặc điểm trong đợt cấp BPTNMT

Bảng 3.20. Liên quan giữa chỉ định dùng kháng sinh và các đặc điểm

Sử dụng kháng sinh Đặc điểm	Có		Không		OR KTC 95%	p
	n	%	n	%		
Thời gian mắc bệnh: 5-10 năm	83	92,2	7	7,8	OR = 3,39 (1,25 - 10,14)	0,008
Số đợt cấp: ≥ 4 đợt/năm	39	90,7	4	9,3	OR=1,77 (0,57 - 5,49)	0,32
Có bệnh đồng mắc	140	91,5	13	8,5	OR=8,62 (2,96 - 24,51)	0,001
Có sốt	46	90,2	5	9,8	OR=1,69 (0,57 - 6,09)	0,32
Ho tăng	137	89,0	17	11,0	OR=3,58 (1,16 - 10,29)	0,01
Khạc đờm tăng	134	93,1	10	6,9	OR = 9,57 (3,44 - 26,84)	0,001
Rì rào phế nang giảm	137	89,0	17	11,0	OR=3,00 (1,12 - 7,65)	0,01
Ran rít, ran ngáy	110	82,7	23	17,3	OR=2,24 (0,96 - 5,09)	0,03
Ran ẩm, ran nổ	67	83,8	13	16,3	OR=1,72 (0,77 - 3,96)	0,01
GOLD: Nhóm D	142	91,0	14	9,0	OR=10,14 (2,01 - 48,90)	0,001
GOLDIV: FEV ₁ < 30%	22	91,7	2	8,3	OR=8,3 (1,10 - 93,66)	0,01
BC > 10 G/l	126	88,7	16	11,3	OR=2,44 (0,86 - 6,55)	0,04

Nhận xét: Tỷ lệ có chỉ định sử dụng kháng sinh ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 5 - 10 năm là 92,2%, nhóm dưới 5 năm là 77,8%. Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 5 - 10 năm có khả năng cần chỉ định kháng sinh cao gấp 3,39 lần so với nhóm dưới 5 năm (OR=3,39; KTC 95%: 1,25 - 10,14; p=0,008).

Nhóm bệnh nhân có bệnh đồng mắc có khả năng cần chỉ định dùng kháng sinh cao gấp 8,62 lần so với nhóm không có bệnh đồng mắc. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê (OR = 8,62; KTC 95%: 2,96 - 24,51; p=0,001).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về chỉ định dùng kháng sinh với các triệu chứng: Khạc đờm tăng; Rì rào phế nang giảm; Ran rít, ran ngáy; Ran ẩm, ran nổ (p < 0,05).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về chỉ định dùng kháng sinh với số lượng bạch cầu tăng (p<0,05).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về chỉ định dùng kháng sinh với phân loại bệnh theo GOLD, cụ thể nhóm D có tỷ lệ chỉ định dùng kháng sinh cao gấp 10,14 lần so với nhóm B (OR=10,14; KTC 95%: 2,01 - 48,90; p < 0,05).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ định dùng kháng sinh với mức độ tắc nghẽn theo FEV₁, cụ thể nhóm GOLD IV có tỷ lệ dùng kháng sinh cao gấp 8,3 lần so với nhóm GOLD II (OR=8,3; KTC 95%: 1,10 - 93,66; p < 0,05).

Bảng 3.21 . Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến liên quan chỉ định dùng kháng sinh với một số yếu tố

Triệu chứng	OR	KTC 95%	p
Thời gian mắc bệnh (> 5 năm)	2,88	1,01 - 7,66	0,04
Số đợt cấp (>4 đợt cấp)	0,99	0,28 - 3,49	0,99
BMI < 20	1,27	0,48 - 3,73	0,63
Hít phải khói bụi	1,75	0,64 - 4,75	0,27
Thay đổi thời tiết	1,07	0,41 - 2,82	0,89
Gắng sức	0,55	0,21 - 1,44	0,22
Bệnh đồng mắc	7,91	1,99 - 17,55	0,001
Sốt	1,12	0,12 - 5,66	0,07
Màu sắc đờm (trắng)	0,81	0,29 - 289	0,11
Khó thở tăng	2,34	0,07 - 21,79	0,62
Ho tăng	2,19	1,34 - 9,51	0,03
Khạc đờm tăng	7,61	(2,12 - 28,71)	0,01
Rì rào phế nang giảm	4,19	(1,79 - 9,52)	0,01
Ran rít, ran ngáy	2,04	0,76 - 5,49	0,16
Ran ẩm, ran nổ	1,20	0,46 - 3,10	0,71
BC \geq 10 G/L	2,51	1,01 - 5,79	0,03
CRP \geq 40 mg/l	0,69	0,22 - 4,55	0,61
PCT \geq 0,25 ng/mL	0,54	0,19 - 4,12	0,54
Phân nhóm CAT (>10)	1,43	0,69 - 2,97	0,33
GOLD nhóm D	11,51	1,78 - 51,92)	0,001
FEV1 < 30% (GOLD IV)	6,91	(2,17 - 74,93)	0,01

Nhận xét: Thời gian mắc bệnh (>5 năm); có bệnh đồng mắc; ho tăng; khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm; BC \geq 10 G/L; GOLD 2017 (nhóm D); Mức độ tắc nghẽn theo FEV₁ (GOLD IV) trong phân tích hồi quy logistic đa biến là những dấu hiệu có ý nghĩa thống kê giúp dự đoán xác định được liên quan đến chỉ định dùng kháng sinh trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ($p < 0,05$).

3.6. Đặc điểm vi khuẩn học ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng

3.6.1. Kết quả chung các vi khuẩn phân lập được ở đờm bằng cả 2 phương pháp nuôi cấy và realtime PCR

Bảng 3.22. Kết quả tìm vi khuẩn trong đờm (n=180)

Kết quả nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Dương tính	Vi khuẩn Gram dương	11	6,1
	Vi khuẩn Gram âm	44	24,4
	Vi khuẩn không điển hình	12	6,7
Âm tính		113	62,8
Tổng số		180	100

Nhận xét:

Kết quả tìm vi khuẩn trong đờm bằng cả 2 phương pháp nuôi cấy và realtime PCR: tỷ lệ dương tính chiếm 37,2%, âm tính chiếm tỷ lệ 62,8%. Đa số là vi khuẩn gram âm 44/67 trường hợp cấy đờm dương tính. Nhóm vi khuẩn không điển hình có 12 trường hợp (6,7%).

3.6.2. Kết quả các loài vi khuẩn phân lập được ở đờm bằng cả 2 phương pháp nuôi cấy và realtime PCR

Bảng 3.23. Các loài vi khuẩn phân lập được trong đờm (n=67)

Vi khuẩn		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		14	20,9
<i>Haemophilus influenzae</i>		12	17,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		8	11,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>		7	10,4
<i>Moraxella catarrhalis</i>		6	9,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		4	6,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2	3,0
<i>Staphylococcus aureus</i>		2	3,0
Vi khuẩn không điển hình	<i>Legionella pneumophila</i>	8	11,9
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	4,5
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	1,5
Tổng số		67	100

Nhận xét:

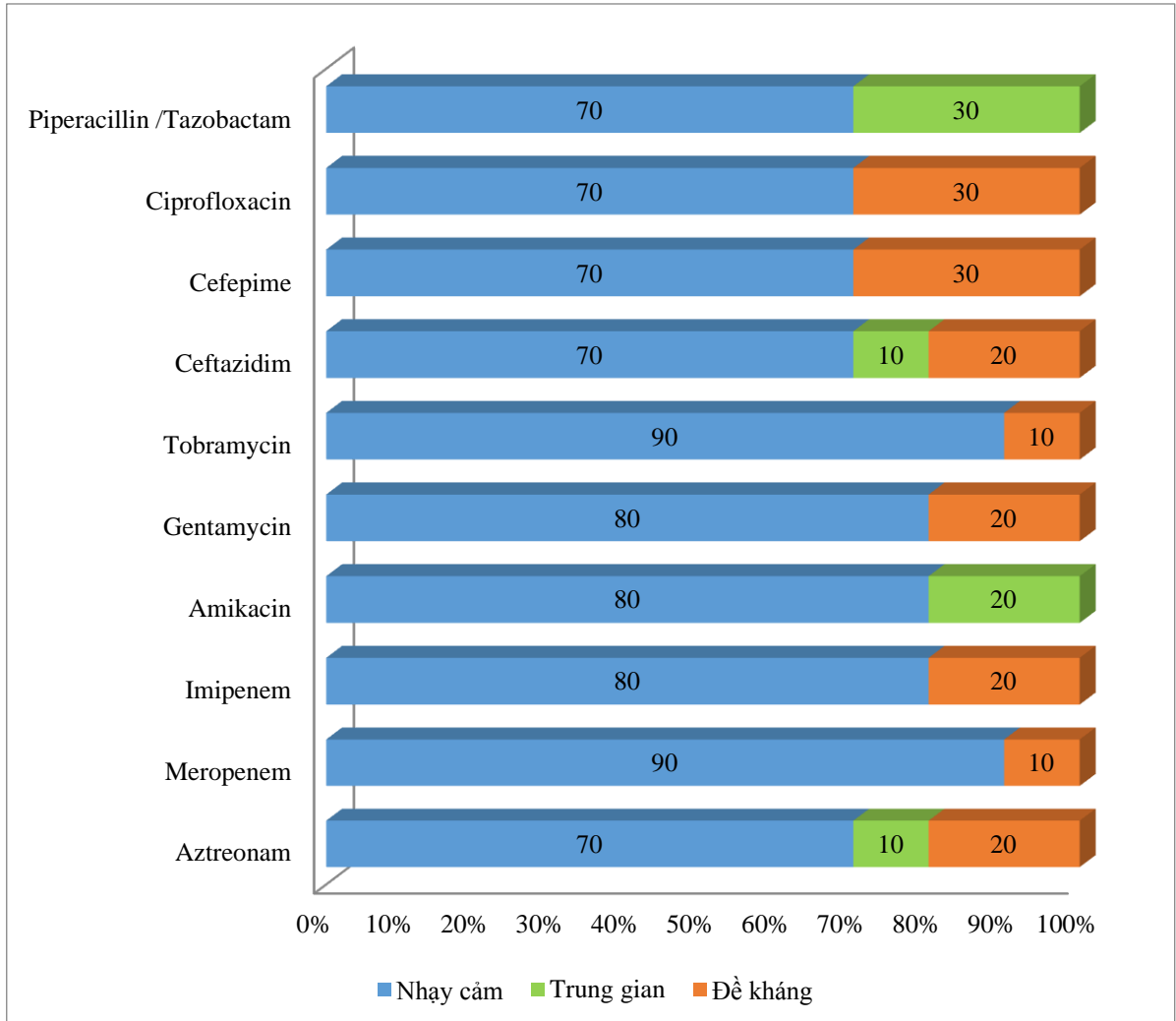
Trong 67 mẫu bệnh phẩm đờm dương tính:

- Nhóm vi khuẩn cấy đờm dương tính: *P. aeruginosa* chiếm tỷ lệ cao nhất (20,9%), *H. influenzae* (17,9%), *S. pneumoniae* (11,9%), *A. baumannii* (10,4%), *M. catarrhalis* (9,0%), *K. pneumoniae* (6,0%), *S. maltophilia* (3,0%), *S. aureus* (3,0%).

- Nhóm vi khuẩn không điển hình xác định bằng kỹ thuật realtime PCR: *L. pneumophila* chiếm tỷ lệ 11,9%, *M. pneumoniae* chiếm tỷ lệ 4,5% và *C. pneumoniae* (1,5%).

3.6.3. Kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn phân lập được bằng cây đờm

3.6.3.1. Kết quả kháng sinh đồ của *Pseudomonas aeruginosa*

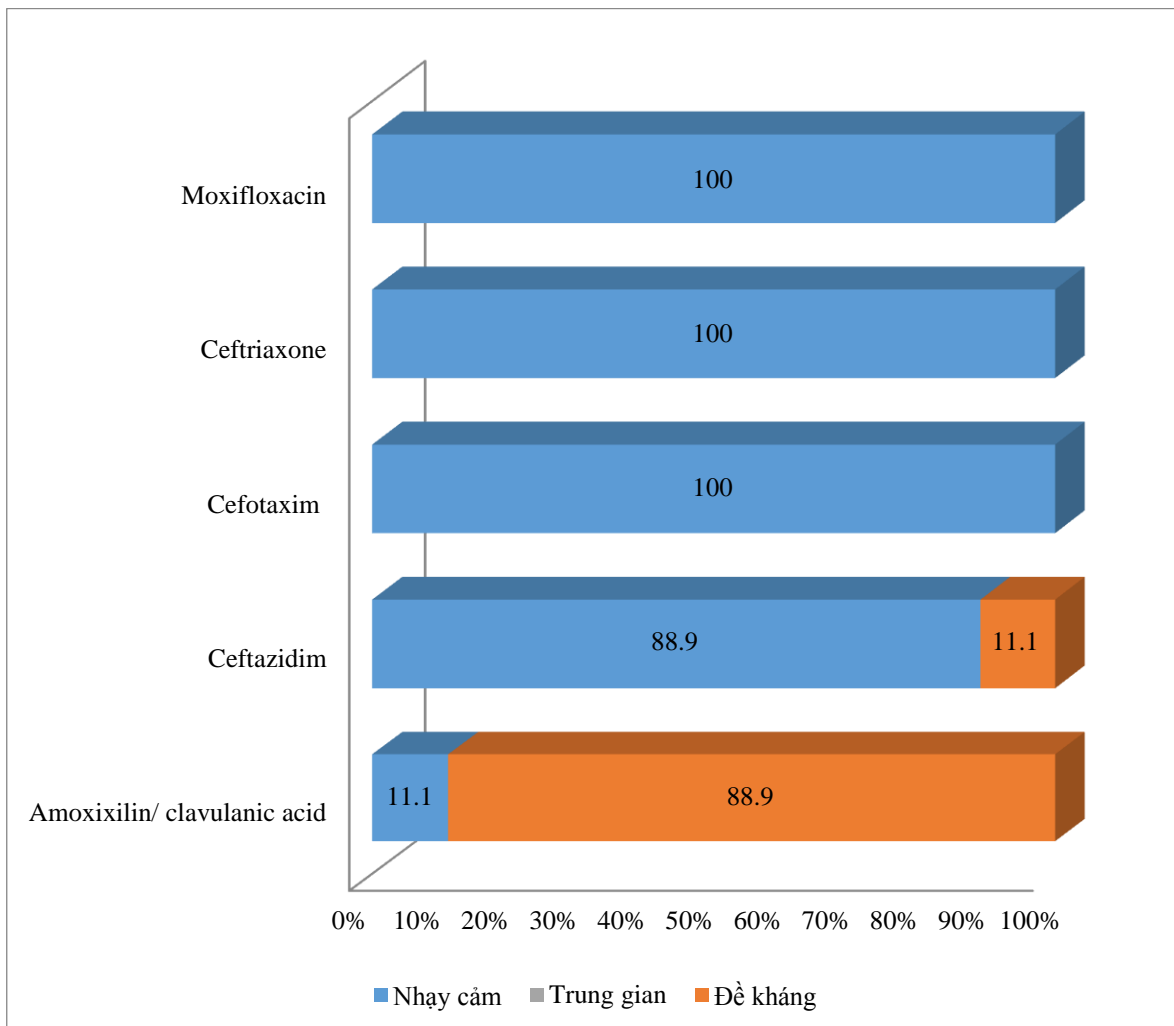


Biểu đồ 3.4. Kết quả kháng sinh đồ của *Pseudomonas aeruginosa* (n=14)

Nhận xét:

P. aeruginosa còn khá nhạy cảm với các kháng sinh: Meropenem (90%), Tobramycin (90%), Imipenem (80%), Amikacin (80%), Gentamycin (80%), Aztreonam (70%), Ceftazidim (70%), Ciprofloxacin (70%), Piperacillin/Tazobactam (70%).

3.6.3.2. Kết quả kháng sinh đồ của *Haemophilus influenzae* (n=12)



Biểu đồ 3.5. Kết quả kháng sinh đồ của *Haemophilus influenzae*

Nhận xét:

H. influenzae còn nhạy cảm cao với các kháng sinh: Moxifloxacin (100%), Ceftriaxone (100%), Cefotaxim (100%), Ceftazidim (88,9%). Tỷ lệ kháng Amoxicilin/clavulanic acid chiếm đến 88,9%.

3.6.3.3. Kết quả kháng sinh đồ của *Streptococcus pneumoniae* (n=8)**Bảng 3.24. Kết quả kháng sinh đồ của *Streptococcus pneumoniae***

Kháng sinh	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng
Clindamycin	5/8	0	3/8
Cefotaxim	5/8	0	3/8
Penicillin G	4/8	0	4/8
Erythromycin	3/8	0	5/8
Levofloxacin	6/8	0	2/8
Moxifloxacin	6/8	0	2/8

Nhận xét:

S. pneumoniae nhạy cảm với các loại kháng sinh: Moxifloxacin (6/8 trường hợp), Levofloxacin (6/8 trường hợp), Clindamycin (5/8 trường hợp), Cefotaxim (5/8 trường hợp), ít nhạy cảm với Penicillin G (4/8 trường hợp). Tỷ lệ kháng Erythromycin (5/8 trường hợp).

3.6.3.4. Kết quả kháng sinh đồ của *Acinetobacter baumannii* (n=7)**Bảng 3.25. Kết quả kháng sinh đồ của *Acinetobacter baumannii***

Kháng sinh	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng
Meropenem	5/7	0	2/7
Imipenem	5/7	0	2/7
Amikacin	2/7	0	5/7
Gentamycin	2/7	0	5/7
Tobramycin	2/7	0	5/7
Doxycycline	5/7	0	2/7
Ceftazidim	1/7	1/7	5/7
Ciprofloxacin	2/7	0	5/7
Minocycline	1/7	1/7	5/7
Ampicillin /Sulbactam	2/7	0	5/7
Trimethoprim/Sultamethoxazole	0	2/7	5/7
Piperacillin /Tazobactam	1/7	1/7	5/7

Nhận xét:

A. baumannii còn nhạy cảm với các kháng sinh: Meropenem (5/7 trường hợp), Imipenem (5/7 trường hợp), Doxycycline (5/7 trường hợp), Amikacin (2/7 trường hợp), Gentamycin (2/7 trường hợp), Tobramycin (2/7 trường hợp), Ciprofloxacin (2/7 trường hợp), Ampicillin/Sulbactam (2/7 trường hợp).

Tỷ lệ kháng Amikacin (5/7 trường hợp), Gentamycin (5/7 trường hợp), Tobramycin (5/7 trường hợp), Ceftazidim (5/7 trường hợp), Minocycline (5/7 trường hợp), Piperacillin/Tazobactam (5/7 trường hợp), Ampicillin/Sulbactam (5/7 trường hợp), với Trimethoprim/Sulfamethoxazole (5/7 trường hợp).

3.6.3.5. Kết quả kháng sinh đồ của *Moraxella catarrhalis* (n=6)

Bảng 3.26. Kết quả kháng sinh đồ của *Moraxella catarrhalis*

Kháng sinh	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng
Amoxicilin/clavulanic acid	4/6	1/6	1/6
Cefotaxim	3/6	1/6	2/6
Ceftriaxon	4/6	0	2/6
Ceftazidim	5/6	0	1/6
Penicillin G	2/6	1/6	3/6
Erythromycin	1/6	0	5/6
Clarythromycin	2/6	0	4/6
Amikacin	3/6	0	3/6
Gentamycin	2/6	1/6	3/6
Levofloxacin	5/6	0	1/6

Nhận xét:

Vi khuẩn *Moraxella catarrhalis* nhạy cảm với kháng sinh: Amoxicilin/clavulanic acid (4/6), Ceftriaxon (4/6), Ceftazidim (5/6), Levofloxacin (5/6), Amikacin (3/6); Kháng các kháng sinh gentamycin (3/6), Clarythromycin (4/6) và Erythromycin (5/6).

3.6.3.6. Kết quả kháng sinh đồ của một số chủng vi khuẩn còn lại

Bảng 3.27. Kết quả kháng sinh đồ của một số chủng vi khuẩn còn lại

Vi khuẩn	Kết quả kháng sinh đồ		
	Nhạy	Trung gian	kháng
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=4)	Amikacin Fosfomycin	Imipenem	Meropenem Levofloxacin Ciprofloxacin Ceftazidim Cefuroxime Piperacillin Tazobactam Tobramycin
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=2)	Vancomycin		Trimethoprim/Sulfamet haxazole Cefotaxim Levofloxacin Moxifloxacin Clindamycin
<i>Stenotrophomana maltophilia</i> (n = 2)	Levofloxacin Minocycline Trimethoprim/Sul famethozole	Piperacillin /Tazobactam Tobramycin	

Nhận xét:

Các vi khuẩn phân lập được *Stenotrophomanas maltophilia* đều nhạy cảm với kháng sinh đặc hiệu. *S. aureus* đề kháng với Trimethoprim/Sulfamethaxazole, *K. pneumoniae* đề kháng với nhóm Cephalosporin, Quinolon, Carbapenems.

3.6.4. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn chung với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.6.4.1. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm và thời gian mắc bệnh

Bảng 3.28. Liên quan giữa vi khuẩn học và thời gian mắc bệnh

KQ vi khuẩn Thời gian mắc bệnh	Dương tính		Âm tính		OR	p
	n	%	n	%	KTC 95% CI	
< 5 năm	22	27,2	59	72,8	1	0,01
5 – 10 năm	43	47,8	47	52,2	OR = 2,45 (1,23 - 4,92)	
> 10 năm	2	22,2	7	77,8	OR = 0,77	
Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,07 - 4,47)	

Nhận xét:

Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 5 - 10 năm là 47,8%, nhóm dưới 5 năm là 27,2% và nhóm có thời gian mắc bệnh trên 10 năm là 22,2%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.6.4.2. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm và yếu tố khởi phát đợt cấp

Bảng 3.29. Liên quan giữa vi khuẩn học và yếu tố khởi phát đợt cấp

KQ vi khuẩn		Dương tính		Âm tính		OR	p
		n	%	n	%		
Yếu tố khởi phát						KTC 95% CI	
Hít phải khói, bụi	Không	28	31,5	61	68,5	1	0,11
	Có	39	42,9	52	57,1	OR = 1,63	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,85 - 3,15)	
Thay đổi thời tiết	Không	24	40,0	36	60,0	1	0,59
	Có	43	35,8	77	64,2	OR = 0,84	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,42 - 1,67)	
Gắng sức	Không	30	36,6	52	63,4	1	0,87
	Có	37	37,8	61	62,2	OR = 1,05	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,55 - 2,02)	

Nhận xét:

Tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có yếu tố khởi phát hít phải khói bụi là 42,9%, thay đổi thời tiết 35,8%, gắng sức 37,8%. Tỷ lệ này không khác biệt với kết quả ở nhóm vi khuẩn âm tính (với $p > 0,05$).

3.6.4.3. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm và số đợt cấp trong 12 tháng trước

Bảng 3.30. Liên quan giữa vi khuẩn học và số đợt cấp trong 12 tháng trước

Số đợt cấp \ KQ vi khuẩn	Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
	n	%	n	%		
1 đợt	6	14,6	35	85,4	1	0,01
2 đợt	17	34,7	32	65,3	OR = 3,10 (1,00 - 10,70)	
3 đợt	18	38,3	29	61,7	OR = 3,62 (1,16 - 12,48)	
≥ 4 đợt	26	60,5	17	39,5	OR = 8,92	
Tổng số	67	37,2	113	62,8	(2,82 - 30,83)	

Nhận xét:

Tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có số đợt cấp ≥ 4 đợt/năm là 60,5%, cao hơn nhóm có 3 đợt cấp/năm với 38,3%, nhóm có 2 đợt cấp/năm với 34,7% và nhóm có 1 đợt cấp/năm là 14,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.6.4.4. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm và bệnh đồng mắc

Bảng 3.31. Liên quan giữa vi khuẩn học và bệnh đồng mắc

Bệnh đồng mắc \ KQ vi khuẩn	Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
	n	%	n	%		
Không	12	44,4	15	55,6	1	0,40
Có	55	36,0	98	64,0	OR = 0,70	
Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,28 - 1,77)	

Nhận xét:

Tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có bệnh đồng mắc là 36,0%, tỷ lệ này ở nhóm không có bệnh đồng mắc là 44,4%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.6.4.5. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm với một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm lâm sàng

KQ vi khuẩn Đặc điểm LS		Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
		n	%	n	%		
Nhiệt độ	Không sốt	46	35,7	83	64,3	1	0,49
	Có sốt	21	41,2	30	58,8	OR = 1,26	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,61 - 2,58)	
Màu sắc đờm	Đờm mũ	50	34,7	94	65,3	1	0,17
	Đờm trắng	17	47,2	19	52,8	OR = 1,68	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,75 - 3,75)	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả vi khuẩn và đặc điểm nhiệt độ, màu sắc đờm ($p > 0,05$).

3.4.4.6. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm và mức độ nặng của đợt cấp theo Anthonisen

Bảng 3.33. Liên quan giữa vi khuẩn học và mức độ nặng của đợt cấp theo Anthonisen

KQ vi khuẩn Týp đợt cấp		Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
		n	%	n	%		
Týp 1 (nặng)		51	35,9	91	64,1	1	0,48
Týp 2 (trung bình)		16	42,1	22	57,9	OR = 1,30	
Tổng số		67	37,2	113	62,8	(0,58 - 2,85)	

Nhận xét:

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Không nhận thấy sự liên quan giữa kết quả giữa kết quả vi khuẩn và mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen.

3.6.4.7. Liên quan giữa vi khuẩn phân lập được ở đờm và triệu chứng thực thể

Bảng 3.34. Liên quan giữa vi khuẩn học và triệu chứng thực thể

KQ vi khuẩn Triệu chứng		Dương tính		Âm tính		OR	p
		n	%	n	%	KTC 95%	
Khó thở tăng	Không	2	50,0	2	50,0	1	0,06
	Có	65	85,5	111	14,5	OR = 0,59	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,04 - 8,28)	
Ho tăng	Không	12	46,2	14	53,8	1	0,31
	Có	55	35,7	99	64,3	OR = 0,65	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,26 - 1,66)	
Khạc đờm tăng	Không	15	41,7	21	58,3	1	0,54
	Có	52	36,1	92	63,9	OR = 0,78	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,35 - 1,81)	
Rì rào phế nang giảm	Không	8	28,6	20	71,4	1	0,30
	Có	59	38,8	93	61,2	OR = 1,59	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,62 - 4,43)	
Ran rít, ran giấy	Không	10	21,3	37	78,7	1	0,01
	Có	57	42,9	76	57,1	OR = 2,78	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(1,22 - 6,76)	
Ran ẩm, ran nổ	Không	22	22,0	78	78,0	1	0,01
	Có	45	56,3	35	43,8	OR = 4,56	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(2,28 - 9,19)	

Nhận xét:

Tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có triệu chứng ran rít, ran ngón là 42,9% cao hơn ở nhóm không có triệu chứng này với 21,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có triệu chứng ran ẩm, ran nõ là 56,3% cao hơn ở nhóm không có triệu chứng này với 22,0%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt giữa kết quả vi khuẩn ở nhóm bệnh nhân có triệu chứng khó thở tăng, ho tăng, khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm so với nhóm không có triệu chứng này ($p > 0,05$).

3.6.5. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn phân lập được ở đờm với một số đặc điểm cận lâm sàng

3.6.5.1. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn phân lập được ở đờm với BC, CRP, PCT.

Bảng 3.35. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm		KQ vi khuẩn		Âm tính		OR KTC 95%	p
		Dương tính					
		n	%	n	%		
Số lượng bach cầu (n=180)	≤ 10 G/l	17	27,4	45	72,6	1	0,04
	> 10 G/l	50	46,3	68	53,7	OR = 1,95	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,96 - 4,06)	
Nồng độ CRP (n=180)	< 20 mg/l	19	24,1	60	75,9	1	0,001
	20 - 40 mg/l	17	45,9	20	54,1	OR = 2,68 (1,37 - 6,45)	
	> 40 mg/l	31	48,4	33	51,6	OR = 2,97	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(1,07 - 6,65)	
PCT (n=51)	< 0,25 ng/mL	31	79,5	8	20,5	1	0,01
	≥ 0,25 ng/mL	4	33,3	8	66,7	OR = 0,13	
	Tổng số	35	70,6	16	29,4	(0,02 - 0,66)	

Nhận xét:

Kết quả cấy vi khuẩn dương tính ở nhóm bạch cầu > 10G/l, cao hơn nhóm có kết quả bạch cầu ≤ 10 G/l. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ người bệnh có nồng độ CRP > 40 mg/l và kết quả vi khuẩn dương tính là 48,4%. Tỷ lệ này cao hơn so với nhóm 20 - 40 mg/l mà có kết quả vi khuẩn dương tính là 45,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ người bệnh có nồng độ Procalcitonin > 0,25 ng/mL và kết quả vi khuẩn dương tính là 33,3%, tỷ lệ người bệnh có kết quả vi khuẩn dương tính ở nhóm PCT < 0,25 ng/mL là 79,5%.

3.6.5.2. *Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn phân lập được ở đờm với khí máu động mạch*

Bảng 3.36. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số chỉ tiêu khí máu động mạch

Khí máu động mạch	KQ vi khuẩn	Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
		n	%	n	%		
pH	Bình thường	46	33,3	92	66,7	1	0,09
	Nhiễm kiềm	9	60,0	6	40,0	OR = 3,0 (0,88 - 10,82)	
	Nhiễm toan	12	44,4	15	55,6	OR = 1,60 (0,63 - 4,00)	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8		
PaCO ₂ (mmHg)	Bình thường	17	25,8	49	74,2	1	0,01
	Tăng	39	40,2	58	59,8	OR = 1,94 (0,93 - 4,12)	
	Giảm	11	64,7	6	35,3	OR = 5,28 (1,48 - 19,85)	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8		
PaO ₂ (mmHg)	Bình thường	24	28,2	61	71,8	1	0,11
	Giảm	43	39,1	67	60,9	OR = 1,63 (0,85 - 3,15)	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8		
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	Bình thường	17	20,0	68	80,0	1	0,01
	Tăng	15	46,9	17	53,1	OR = 3,53 (1,34 - 9,22)	
	Giảm	35	55,7	28	44,4	OR = 5,0 (2,28 - 11,09)	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8		

Nhận xét:

Kết quả cấy vi khuẩn dương tính không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số pH, PaO₂ ($p > 0,05$).

Các trường hợp có chỉ số PaCO₂, HCO₃⁻ bất thường (tăng hoặc giảm) đều có tỷ lệ kết quả vi khuẩn dương tính cao hơn so với nhóm bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.6.5.3. *Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn phân lập được ở đờm với tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch*

Bảng 3.37. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch

KQ vi khuẩn	Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
	n	%	n	%		
Tình trạng suy hô hấp						
Bình thường	29	41,4	41	58,6	1	0,35
Suy hô hấp	38	34,5	72	65,5	OR = 0,75	
Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,39 - 1,45)	

Nhận xét:

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Không nhận thấy sự liên quan giữa kết quả giữa kết quả vi khuẩn và tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch.

3.6.5.4. *Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn phân lập được ở đờm với Xquang phổi*

Bảng 3.38. Liên quan giữa vi khuẩn học và kết quả Xquang phổi

KQ vi khuẩn X.quang phổi		Dương tính		Âm tính		OR KTC 95%	p
		n	%	n	%		
Vòm hoành bậc thang, phẳng dẹt, hạ thấp	Không	19	34,6	36	65,5	1	0,62
	Có	48	38,4	77	61,6	OR = 1,18	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,58 - 2,44)	
Hình phổi bản	Không	26	25,5	76	74,5	1	0,01
	Có	41	52,6	37	47,4	OR = 3,24	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(1,65 - 6,39)	
Phổi tăng sáng	Không	22	29,7	52	70,3	1	0,08
	Có	45	42,5	61	57,5	OR = 1,74	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(0,89 - 3,46)	
Dày thành phế quản	Không	22	17,3	105	82,7	1	0,01
	Có	35	81,4	8	18,6	OR = 20,88	
	Tổng số	67	37,2	113	62,8	(7,97 - 58,10)	

Nhận xét:

Kết quả Xquang phổi với đặc điểm hình ảnh phổi bản và dày thành phế quản là hai yếu tố liên quan đến kết quả vi khuẩn ($p < 0,05$).

3.6.6. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.6.6.1. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.39. Liên quan giữa các nhóm vi khuẩn gram (+), gram (-), vi khuẩn không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Gram (-)	Gram (+)	Vi khuẩn không điển hình	p
Thời gian mắc bệnh (năm)		5,59 ± 2,84	5,81 ± 2,71	5,95 ± 2,82	>0,05
Số đợt cấp trong năm (đợt)		2,57 ± 1,63	3,31 ± 2,91	2,60 ± 1,81	>0,05
Mức độ nặng đợt cấp	Typ 1	29 (65,9%)	7 (63,6%)	8 (66,7%)	>0,05
	Typ 2	15 (34,1%)	4 (36,4%)	4 (33,3%)	

Nhận xét: Trung bình thời gian mắc bệnh của nhóm BN có kết quả cấy VK Gram âm là 5,59 ± 2,84 (năm); của nhóm Gram dương là 5,81 ± 2,71 (năm); của nhóm VK không điển hình là 5,95 ± 2,82 (năm). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.40. Liên quan giữa các nhóm vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		VK điển hình (Gr +, Gr -)	VK không điển hình	p
Thời gian mắc bệnh (năm)		5,66 ± 2,79	5,95 ± 2,82	>0,05
Số đợt cấp trong năm (đợt)		2,93 ± 1,97	2,60 ± 1,81	>0,05
Mức độ nặng đợt cấp	Týp I	36 (65,5%)	8 (66,7%)	>0,05
	Týp II	19(34,5%)	4 (33,3%)	

Nhận xét: Trung bình thời gian mắc bệnh của nhóm BN có kết quả cấy VK Gram âm và Gram dương là $5,66 \pm 2,79$ (năm); của nhóm VK không điển hình là $5,95 \pm 2,82$ (năm). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.6.6.1. *Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm cận lâm sàng*

Bảng 3.41. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn gram (+), gram (-), vi khuẩn không điển hình với một số đặc điểm BC, CRP, PCT

KQ vi khuẩn		Gram (-)	Gram (+)	Vi khuẩn không điển hình	p
Đặc điểm					
BC (G/L)	>10G/L	30 (68,2%)	9 (81,8%)	12 (100%)	>0,05 (fisher exact test)
	< 10 G/L	14 (31,8%)	2 (18,2%)	0 (0%)	
CRP (mg/L)	< 10 mg/L	6 (13,6%)	1 (9,0%)	0 (0%)	>0,05 (fisher exact test)
	10 - <20	8 (18,2%)	3 (27,3%)	5 (41,7%)	
	20 – 50	14 (31,8%)	3 (27,3%)	4 (33,3%)	
	>50	16 (36,4%)	4 (36,4%)	3 (25,0%)	
PCT (ng/mL)	$\leq 0,25$ ng/L	18 (64,3%)	8 (72,7%)	8 (66,7%)	>0,05 (fisher exact test)
	>0,25ng/L	10 (35,7%)	3 (27,7%)	4 (33,3%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mức tăng BC, CRP, PCT giữa các nhóm BN có kết quả cấy VK Gram âm, Gram dương hay VK không điển hình ($p > 0,05$).

Bảng 3.42. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn điển hình, không điển hình với một số đặc điểm BC, CRP, PCT

Đặc điểm \ KQ vi khuẩn		VK điển hình (Gr +, Gr -)	VK không điển hình	p
BC (G/l)	> 10G/L	39 (70,9%)	12 (100%)	<0,05 (fisher exact test)
	< 10 G/L	16 (29,1%)	0 (0%)	
CRP (mg/l)	< 10 mg/L	7 (12,7%)	0 (0%)	>0,05 (fisher exact test)
	10 - <20	11 (20,0%)	5 (41,7%)	
	20 - 50	17 (30,9%)	4 (33,3%)	
	>50	20 (36,4%)	3 (25,0%)	
PCT (ng/mL)	≤ 0,25 ng/L	26 (66,7%)	8 (66,7%)	>0,05 (fisher exact test)
	>0,25ng/L	13 (33,3%)	4 (33,3%)	

Nhận xét: Tỷ lệ bạch cầu tăng ở nhóm BN có kết quả cấy đờm VK Gram âm + Gram dương là 70,9%. Tỷ lệ này thấp hơn ở nhóm VK không điển hình (100%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ CRP, PCT giữa các nhóm BN có kết quả cấy VK Gram âm + Gram dương so với nhóm VK không điển hình ($p > 0,05$).

Bảng 3.43. Liên quan giữa vi khuẩn gram (+), gram (-), vi khuẩn không điển hình phân lập được ở đờm và mức độ tắc nghẽn đường thở

Đặc điểm		Gram (-) (n=44)	Gr (+) (n=11)	VK không điển hình (n=12)	P (fisher exact test)
Mức độ tắc nghẽn đường thở	GOLD II ($50\% \leq FEV_1 \leq 80\%$)	7 (15,9%)	3 (27,3%)	4 (33,3%)	0,54
	GOLD III ($30\% \leq FEV_1 \leq 50\%$)	22 (50,0%)	3 (27,3%)	4 (33,3%)	
	GOLD IV ($FEV_1 \leq 30\%$)	15 (34,1%)	5 (45,4%)	4 (33,3%)	

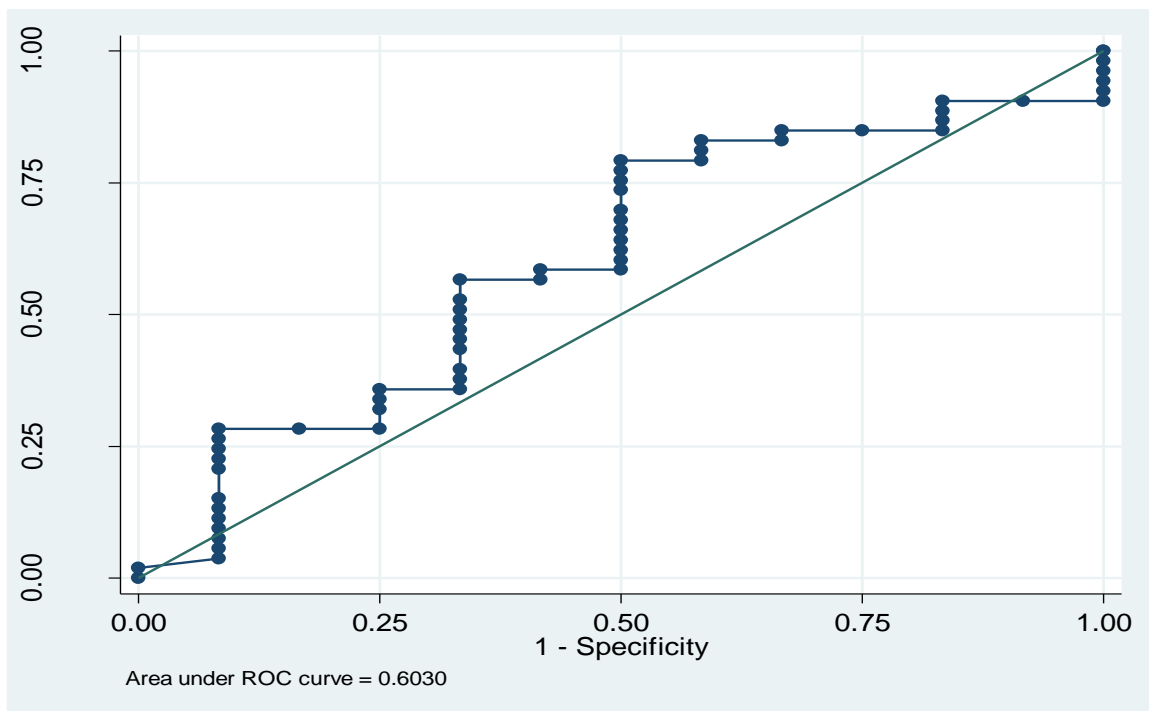
Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ mức độ tắc nghẽn đường thở (FEV_1) giữa các nhóm bệnh nhân: Gram âm, Gram dương hay VK không điển hình ($p > 0,05$).

3.6.7. Khả năng dự đoán nhiễm khuẩn của triệu chứng lâm sàng, bạch cầu, Protein C phản ứng, Procalcitonin.

3.6.7.1. Khả năng xác định phân lập được vi khuẩn ở đờm của bạch cầu, Protein C phản ứng và Procalcitonin.

(a) Khả năng xác định căn nguyên vi khuẩn của bạch cầu.

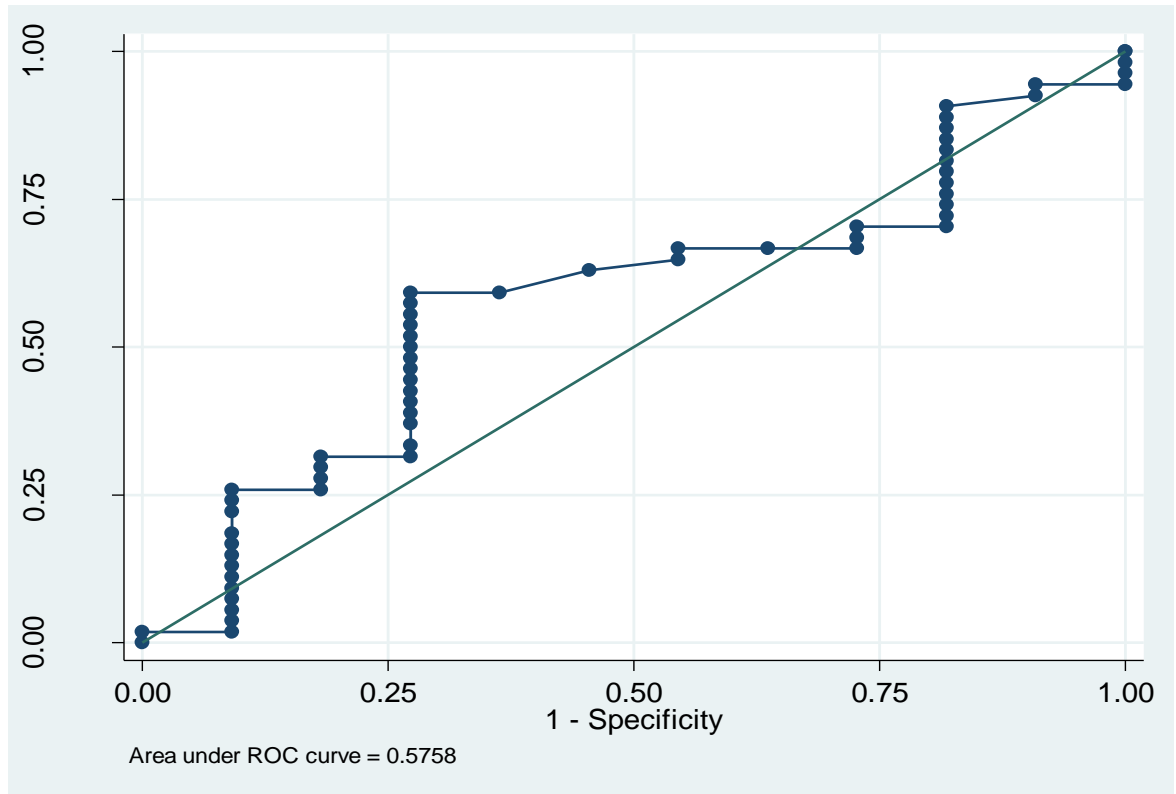


Hình 3.1. Đường cong ROC và điểm cắt của bạch cầu máu trong xác định khả năng phân lập vi khuẩn dương tính trong đờm

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC là 0,603 (95% KTC: 0,412–0,799).
- Tương ứng với điểm cắt: $BC \geq 9.290/\text{mm}^3$ thì độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) lần lượt là 71,15% và 45,91%.

b. Khả năng xác định căn nguyên vi khuẩn của protein C phản ứng.

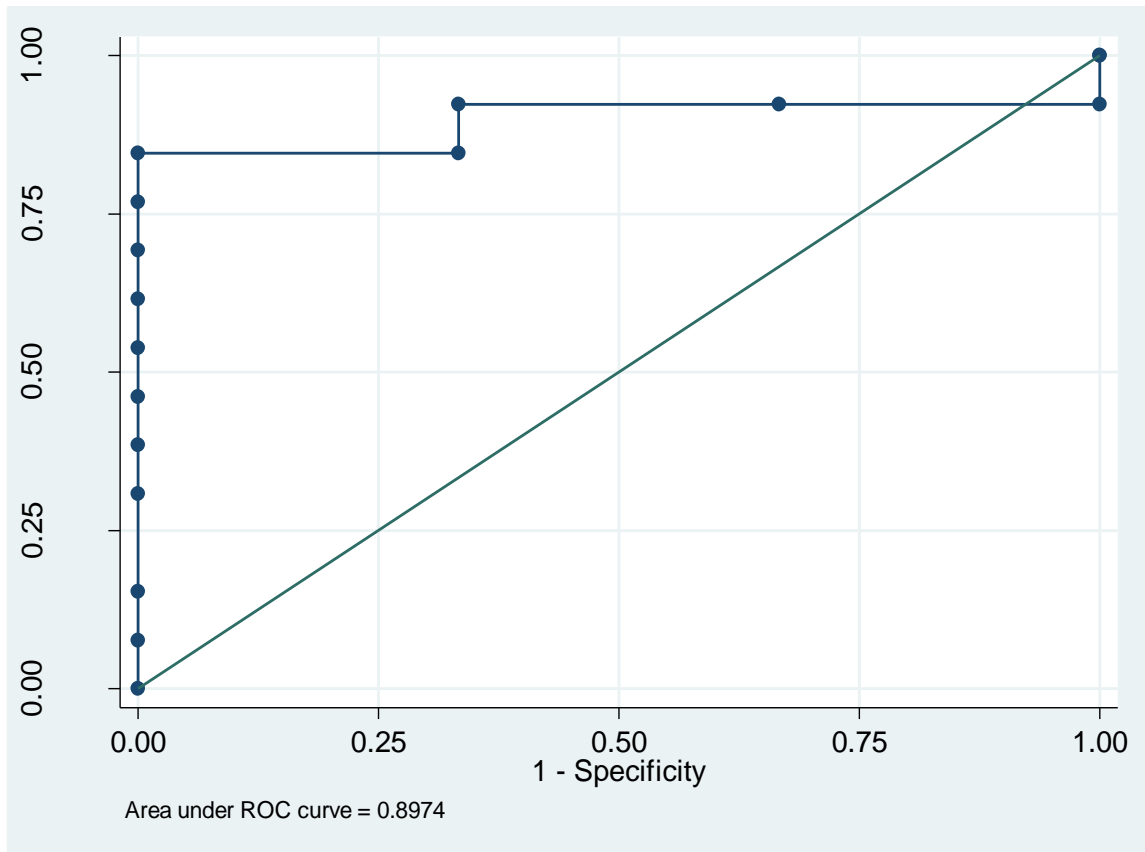


Hình 3.2. Đường cong ROC và điểm cắt của CRP máu trong xác định khả năng phân lập vi khuẩn dương tính trong đờm

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC của CRP trong đánh giá khả năng xác định được căn nguyên vi khuẩn là 0,576 (95% KTC: 0,411– 0,715).
- Tương ứng với điểm cắt: CRP \geq 11 mg/dL thì Se và Sp lần lượt là 67,90% và 46,12%.

c. Khả năng xác định căn nguyên vi khuẩn của Procalcitonin.



Hình 3.3. Đường cong ROC và điểm cắt của PCT máu trong xác định khả năng phân lập vi khuẩn dương tính trong đờm

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC của PCT trong đánh giá khả năng xác định được căn nguyên vi khuẩn là 0,897 (95% KTC: 0,39 - 0,981).

- Tương ứng với điểm cắt: PCT \geq 0,59 ng/mL thì Se và Sp lần lượt là 51,5% và 79,3%.

3.6.7.2. Khả năng xác định nhiễm vi khuẩn của các triệu chứng

Bảng 3.44. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến

Triệu chứng	OR	KTC 95%	p
Thời gian mắc bệnh (> 5 năm)	1,91	0,75-3,41	0,06
Hít phải khói bụi	1,71	0,66 - 2,19	0,19
Thay đổi thời tiết	0,79	0,47 - 1,62	0,43
Gắng sức	0,92	0,44 - 2,19	0,81
Số đợt cấp (>3 đợt cấp)	5,61	2,19 - 11,74	0,001
Bệnh đồng mắc	0,92	0,36 - 2,19	0,39
Sốt	1,33	0,59 - 2,77	0,48
Màu sắc đờm (trắng)	1,71	0,72 - 3,91	0,55
Týp đợt cấp (trung bình)	1,39	0,47 - 2,72	0,47
Khó thở tăng	0,51	0,03 - 7,99	0,07
Ho tăng	0,66	0,21 - 1,79	0,43
Khạc đờm tăng	0,81	0,29 - 1,84	0,56
Rì rào phế nang giảm	1,68	0,59 - 5,15	0,41
Ran rít, ran ngáy	2,93	1,32 - 7,19	0,001
Ran ẩm, ran nổ	4,84	2,56 - 10,11	0,001
BC \geq 1G/L	1,94	0,92 - 4,78	0,05
CRP \geq 40 mg/l	2,91	1,04 - 6,71	0,03
PCT \geq 0,25 ng/mL	0,51	0,19 - 0,97	0,02
HCO ₃ ⁻ bất thường	2,12	1,19 - 5,61	0,01
Hình phổi bản	3,99	1,31 - 7,37	0,01
Dày thành phế quản	19,72	8,69 - 21,90	0,001

Nhận xét: Số đợt cấp trong năm (> 3 đợt cấp); triệu chứng ran rít ran ngáy; ran ẩm, ran nổ; CRP \geq 40 mg/l; PCT \geq 0,25 ng/mL, HCO₃⁻ bất thường; hình phổi bản; dày thành phế quản trong phân tích hồi quy logistic đa biến là những dấu hiệu có ý nghĩa thống kê giúp dự đoán xác định được nhiễm vi khuẩn trong đợt cấp của BPTNMT (p < 0,05).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

4.1.1.1. Đặc điểm về tuổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tuổi trên trên 70 chiếm tỷ lệ 47,2% và 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ 40,6. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $69,38 \pm 9,40$. Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 41 tuổi, cao nhất là 92 tuổi. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả: Nguyễn Đình Tiến (1999) tuổi trung bình $65,11 \pm 6,08$ ¹³¹, Trần Hoàng Thành và Hoàng Đức Bách (2008) là $67,48 \pm 8,79$ ¹²¹; Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017)¹³²: tuổi trung bình $67,8 \pm 9,1$; Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thảo (2018)¹³³: $67,5 \pm 9,61$, tuổi thấp nhất là 41 tuổi, tuổi cao nhất là 89 tuổi; Độ tuổi trung bình của người bệnh trong nghiên cứu của Phan Thanh Thủy và cs (2022) là $66,16 \pm 8,1$ tuổi¹³⁴. Theo kết quả nghiên cứu của Mamino D M và cs (2002): tần suất mắc bệnh tăng dần theo tuổi, đặc biệt ở nhóm trên 60 tuổi. So sánh với kết quả nghiên cứu của Takashi Motegi và cs (2013) tuổi trung bình là 71¹³⁵, thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng thấp hơn.

4.1.1.2. Đặc điểm về giới

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm 92,8%, nữ chiếm 7,2%. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Chu Thị Hạnh (2004) nam chiếm 90,4%, nữ chiếm 9,6%¹³⁶. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư (2016) nam giới chiếm đa số (99,2%)²⁰. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018) tiến hành trên 72 bệnh nhân có đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, được quản lý tại phòng Quản

lý Bệnh phổi mạn tính bệnh viện Bạch Mai. Trong đó có 65 bệnh nhân nam chiếm 90,3%, 7 bệnh nhân nữ chiếm 9,7%¹³³; Nguyễn Mạnh Thắng (2017): nam chiếm 90%, nữ chiếm 10%¹³². Theo kết quả nghiên cứu của Parker C.M (2005): nam giới 341/411 chiếm (82,2%), nữ giới chiếm (17,8%) đối tượng nghiên cứu¹³⁷. Điều này chủ yếu là do thói quen hút thuốc lá ở nam nhiều hơn so với nữ giới.

Các kết quả nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ mắc bệnh của nam giới cao hơn so với nữ giới. Điều này có thể lý giải là do tình trạng hút thuốc lá thường gặp hơn ở nam giới tại Việt Nam nói riêng và trên thế giới nói chung. Tuy nhiên, theo dữ liệu từ các nước phát triển cho thấy tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hiện nay gần như bằng nhau ở nam và nữ, điều này phản ánh sự thay đổi hiện trạng hút thuốc lá. Một số nghiên cứu thậm chí còn cho rằng phụ nữ nhạy cảm với khói thuốc lá hơn nam giới^{138, 139}.

4.1.2. Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ hút thuốc chiếm 93,3%. Trong đó nam giới 100% đều hút thuốc, nữ giới có 2 trường hợp hút thuốc chiếm 1,5%. Số bệnh nhân hút từ 20 - 40 bao-năm chiếm tỷ lệ cao nhất (38,3%), hút 40 - 60 bao-năm chiếm 25,6%, dưới 20 bao-năm chiếm 18,8%. Số bao-năm trung bình là $27,7 \pm 14,5$ bao/năm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu các tác giả: Hoàng Đình Hải (2009) tỷ lệ hút thuốc lá là (95,7%)¹⁴⁰. Số lượng thuốc lá, thuốc lào trung bình bệnh nhân sử dụng trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018) là $25,34 \pm 17,82$ bao-năm, trong đó người hút ít nhất là 2 bao/năm, người hút nhiều nhất là 100 bao-năm. Nhóm hút 20-39 bao-năm trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao nhất chiếm 47,5%, chỉ có 6,6% số bệnh nhân hút trên 60 bao-năm¹³³. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017)¹³²

So với các kết quả nghiên cứu trước đây: Duoglas và cs (2001)¹⁴¹ với tỷ lệ 80,4% và các kết quả công bố của các hội hô hấp trên thế giới về tỷ lệ người bị BPTNMT có hút thuốc¹⁴²; kết quả nghiên cứu của Trevo T Hansen (2004) có 95% hút thuốc và thông thường hút > 20 bao-năm⁷⁵, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự.

Như vậy, hút thuốc lá được xem là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất của BPTNMT. Những người hút thuốc lá có tỷ lệ mắc triệu chứng hô hấp và bất thường chức năng phổi cao hơn, tốc độ FEV₁ giảm hàng năm nhiều hơn và tỷ lệ tử vong BPTNMT cao hơn những người không hút thuốc¹⁴³. Do vậy sau việc điều trị đợt cấp BPTNMT thì điều trị dự phòng, tư vấn cai thuốc lá, thuốc lá cần được quan tâm chú trọng hơn.

4.1.3. Đặc điểm về tiền sử các bệnh đồng mắc

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh đồng mắc tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất (43,3%), tiếp đó là đái tháo đường (26,1%), suy thận (8,3%). Những bệnh ít gặp hơn là suy tim (2,8%), loãng xương (2,2%), lao phổi cũ (2,2%). Đây cũng là các bệnh mắc kèm được ghi nhận nhiều nhất trong các nghiên cứu khác. Theo tổng kết của Georgios Hillas và cs, tỷ lệ bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có bệnh đồng mắc tim mạch dao động từ 13-68% và đái tháo đường từ 2 - 19%¹⁴⁴. Nghiên cứu khác của Crisafulli cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh đồng mắc cao nhất là suy tim (25,7%) và đái tháo đường (15,5%)¹⁴⁵. Trong số các bệnh đi kèm phổ biến được ghi nhận từ nghiên cứu của Kaleem Ullah, M. và cs (2020), đái tháo đường (23,8%) là phổ biến nhất, tiếp theo là bệnh tim (14,9%) và bệnh thận (8,5%), và khi phân tầng dựa trên giới tính, nữ giới có tỷ lệ đái tháo đường cao hơn (30,6; p < 0,001) trong khi nam giới có tỷ lệ mắc bệnh tim cao hơn (15,6%; p = 0,09) và bệnh thận (3,2%; p = 0,007)¹⁴⁶.

Kết quả nghiên cứu của các tác giả Hà Thị Tuyết Trinh (2015) có 53% bệnh nhân có ít nhất 1 bệnh, bệnh tăng huyết áp 14,6%, bệnh lao chiếm 26,2%¹⁴⁷, Phan Thị Hạnh (2012) với tăng huyết áp 15/60 (25%), đái tháo đường type 2 (8,3%)¹⁴⁸. Nghiên cứu của Phan Thanh Thủy và cs (2022) trên 514 bệnh nhân BPTNMT cho thấy bệnh đồng mắc gặp nhiều nhất là tăng huyết áp (28,8%); tiếp theo là trào ngược dạ dày thực quản (12,6%), viêm mũi dị ứng (9,7%), đái tháo đường (6,4%)¹³⁴.

Việc tầm soát, nhận biết sớm tiền sử và chẩn đoán phát hiện bệnh đồng mắc đúng mức, điều trị kịp thời song song cùng với điều trị BPTNMT sẽ góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm tỷ lệ tử vong¹⁴⁹.

4.1.4. Thời gian mắc bệnh BPTNMT và số đợt cấp BPTNMT/năm

4.1.4.1. Về thời gian mắc BPTNMT

Kết quả của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình (năm) $5,2 \pm 3,3$ (1 - 11), thời gian mắc bệnh < 5 năm (45,0%), thời gian mắc bệnh 5 - 10 năm (50,0%), thời gian mắc bệnh > 10 năm (5,0%). Theo nghiên cứu của Cao Z. và cộng sự (2006) bệnh nhân mắc BPTNMT > 5 năm có nguy cơ mắc đợt cấp thường xuyên gấp 2,33 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 5 năm¹⁵⁰.

Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018), thời gian mắc bệnh trung bình của đối tượng nghiên cứu là $5,43 \pm 3,07$ năm, bệnh nhân có số năm được chẩn đoán bệnh thấp nhất là 1 năm và bệnh nhân có số năm được chẩn đoán bệnh lâu nhất là 15 năm¹³³.

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy (2015)¹⁵¹ với thời gian mắc bệnh trung bình $4,9 \pm 3,7$ năm, Nguyễn Thanh Thủy (2013) cho kết quả $5,15 \pm 5$ năm¹⁵².

Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Đợi (2019) cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình cũng tương đương so với nghiên cứu của

chúng tôi, cụ thể $5,2 \pm 3,1$ (1 - 20 năm), chủ yếu gặp ≤ 10 năm; 9,5% số trường hợp có thời gian mắc bệnh > 10 năm¹⁵³. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tử vong cao dần sau đợt cấp đầu tiên nhập viện, dao động từ 22 - 43% sau 1 năm và 36 - 49% sau 2 năm tùy theo mức độ nặng của bệnh²⁴.

4.1.4.2. Về số đợt cấp BPTNMT/năm

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 77,2% bệnh nhân có ít nhất 2 đợt cấp phải nhập viện. Số đợt cấp trung bình của chúng tôi là $2,3 \pm 1,5$ đợt cấp/năm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của tác giả Đoàn Thị Hằng (2015) thấy 67,1% số bệnh nhân có ít nhất 1 đợt cấp nhập viện trong năm trước và số đợt cấp trung bình là $1,5 \pm 0,7$ đợt cấp/năm¹⁵⁴. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quang Đợi (2019) cho thấy số đợt cấp trung bình/năm: $1,64 \pm 0,96$ (0 - 6); 46,7% số trường hợp có ≤ 1 đợt cấp/năm, 53,3% số trường hợp có > 2 đợt cấp/năm¹⁵³.

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của Bùi Mỹ Hạnh (2020) nghiên cứu hồi cứu trên 1002 người bệnh điều trị nội trú đợt cấp BPTNMT tại Bệnh viện Phổi Trung ương, từ tháng 12/2018 đến tháng 6/2019 cho thấy 72,9% bệnh nhân có từ 2 đợt cấp trong năm trở lên¹⁵⁵. Burge PS (2000) đã thống kê trung bình mỗi năm 1 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có từ 1,5 - 2,5 đợt cấp trong năm. Có trên 70% bệnh nhân trong nghiên cứu phải nhập viện vì đợt cấp trong vòng 12 tháng và số đợt cấp trung bình/năm là $2,65 \pm 1,907$ ¹⁵⁶. Kết quả nghiên cứu của Jose M Marin (2009) cũng cho kết quả tương tự, 240/275 (87,3%) bệnh nhân có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện, số đợt cấp trung bình/năm là 1,95¹⁵⁷. Theo nghiên cứu của Sethi S (2015), số đợt cấp trung bình khiến bệnh nhân phải nhập viện trong năm trước là $2,5 \pm 1,1$ đợt/năm¹⁵⁸.

4.1.5. Yếu tố khởi phát đợt cấp

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong số các yếu tố khởi phát đợt cấp, thay đổi thời tiết chiếm tỷ lệ cao nhất 66,7%, tiếp theo là các hoạt động gắng sức gặp 54,4%, hít phải khói, bụi chiếm tỷ lệ 50,6%.

Kết quả nghiên cứu tác giả Nguyễn Quang Đợi (2019) gặp chủ yếu nguyên nhân khởi phát đợt cấp do nhiễm trùng chiếm 88,6%; 49,5% các trường hợp do nhiều nguyên nhân phối hợp, 3,8% không rõ nguyên nhân¹⁵³. Một số nghiên cứu bệnh phẩm qua nội soi phế quản cho thấy có mối liên quan giữa vi khuẩn và đợt cấp BPTNMT ở 30% các mẫu cấy đờm và 50% trong dịch rửa phế quản, trong đợt cấp nặng cần thở máy, tỷ lệ vi khuẩn dương tính có thể đạt 70%¹⁵⁹.

Các nghiên cứu cho thấy ô nhiễm môi trường làm tăng tần suất đợt cấp BPTNMT. Sự gia tăng các chất dạng hạt khói đen, lưu huỳnh dioxyd (SO₂), ôzôn (O₃) và nitơ dioxyd (NO₂) có liên quan đến sự gia tăng các triệu chứng hô hấp, nhập viện do đợt cấp và tử vong. Các biến cố bất lợi này đã được mô tả rõ ràng nhất với ô nhiễm không khí dạng hạt bao gồm 50% chất hữu cơ và 50% chất vô cơ có đường kính $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM10) và với nồng độ ôzôn cao dẫn đến tăng nguy cơ nhập viện do đợt cấp BPTNMT. Ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, ô nhiễm không khí ngoài trời là một nguyên nhân quan trọng gây ra đợt cấp BPTNMT⁷¹.

Cùng với đó, thay đổi thời tiết cũng góp phần quan trọng tăng nguy cơ xuất hiện đợt cấp, đặc biệt hay xảy ra vào vào các tháng mùa đông¹⁶⁰.

4.1.6. Phân loại mức độ nặng của BPTNMT theo GOLD

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có mức nặng của BPTNMT thuộc nhóm D chiếm tỷ lệ cao nhất 86,7; nhóm C chiếm 7,8% và nhóm B chiếm 5,5%.

Trong nghiên cứu thuần tập ECLIPSE, chỉ 36% bệnh nhân GOLD B duy trì ổn định sau 1 năm theo dõi, 7% và 35% xấu đi các nhóm nguy cơ cao hơn tương ứng là C và D và 22% cải thiện thành GOLD A ¹⁶¹. Trong nghiên cứu của Lawrence và cs, 1/4 bệnh nhân GOLD B tiến triển lên GOLD nhóm D trong thời gian theo dõi một năm ¹⁶².

Gần đây, một số nghiên cứu trong dân số BPTNMT đã báo cáo sự phân bố của bệnh nhân theo phân loại GOLD-2017 mới (nhóm A, B, C và D). Dữ liệu từ nghiên cứu Dự án Điều tra Tắc nghẽn Phổi Mỹ Latinh (PLATINO) dựa trên dân số cho thấy: 69% ở nhóm A, 26% ở nhóm B, 2% ở nhóm C và 3% ở nhóm D ¹⁶³. Phân bố tương tự cũng được tìm thấy trong một nghiên cứu dựa trên dân số khác từ Argentina (A: 52%, B: 43%, C: 1% và D: 4%) ¹⁶⁴.

Theo phân loại giai đoạn bệnh của GOLD, tác giả Nguyễn Thị Thảo (2018) cũng thu được nhóm bệnh nhân GOLD D có tỷ lệ cao nhất chiếm 55,6%, tiếp theo nhóm bệnh nhân GOLD C chiếm 15,3%, GOLD B chiếm 19,4%, GOLD A có 9,7% ¹³³. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Bùi Mỹ Hạnh (2020) cho thấy 70,0% bệnh nhân nghiên cứu lúc nhập viện phân loại ở mức độ nặng (GOLD D) ¹⁵⁵.

Như vậy nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu: phần lớn là các bệnh nhân có nhiều triệu chứng, giai đoạn bệnh thường là giai đoạn muộn, điều này đã được ghi nhận theo GOLD 2020 ⁷⁹.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

4.2.1. Triệu chứng cơ năng, toàn thân

- Khó thở là một trong 3 triệu chứng chỉ điểm mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo phân loại Anthonisen và là dấu hiệu rất thường gặp khiến bệnh nhân phải nhập viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khó thở tăng chiếm tới 97,8% trường hợp.

+ Kết quả nghiên cứu tương tự cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của một số tác giả như Phan Thị Hạnh (2012) với 98,3% bệnh nhân có khó thở¹⁶⁵; Nguyễn Hương Giang (2013), tỷ lệ bệnh nhân khó thở chiếm > 90%, Sapey E và cộng sự (2006) bệnh nhân có triệu chứng khó thở tăng là 92,8%³⁰.

+ Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018)¹³³ cho thấy có 37,5% bệnh nhân có tình trạng khó thở, sốt chiếm 5%. Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân có đợt cấp BPTNMT phải nhập viện: Nguyễn Mạnh Thắng (2017)¹³² với 97% số bệnh nhân khó thở, 28,4% số bệnh nhân sốt.

- Có 85,6% bệnh nhân nhập viện trong đợt cấp BPTNMT ở nghiên cứu của chúng tôi có triệu chứng ho tăng và 80% bệnh nhân có khạc đờm tăng. Kết quả này tương tự với kết quả của Vũ Duy Thương (2008) với tỷ lệ tương ứng là 80% và 73,3% bệnh nhân¹⁶⁶, Phan Thị Hạnh (2012) là 90% và 88,3% bệnh nhân¹⁴⁸.

- Kết quả của chúng tôi về tỷ lệ bệnh nhân có ho tăng (80%), đờm mủ (80%) cũng tương tự với nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012) có tỷ lệ đờm mủ là 85%¹⁶⁵; Nguyễn Thị Thảo (2018) có 83,3% số bệnh nhân có khạc đờm tăng, 81,9% bệnh nhân có thay đổi màu sắc đờm (khạc đờm mủ)¹³³. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) cho kết quả số bệnh nhân khạc đờm tăng chiếm 80%, khạc đờm mủ chiếm 79,9%¹³². So với một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về tỷ lệ bệnh nhân khạc đờm mủ: Papi A (2006) là 51,5%³⁸, Stolz D (2007)¹⁶⁷ là 56,7% thì trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ cao hơn.

- Đối tượng nghiên cứu khi nhập viện của chúng tôi có triệu chứng sốt chiếm 28,3%, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Hương Giang (2013) tỷ lệ sốt 32%¹⁶⁸ và thấp hơn kết quả nghiên cứu của một số tác giả như Trần Thị Thanh Vân (2013) tỷ lệ sốt 41,18%¹⁶⁹.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi 62/180 bệnh nhân chiếm 34,4% đối tượng có triệu chứng tím. Kết quả nghiên cứu thấp hơn kết quả nghiên cứu của Hoàng Hồng Thái và cs (2005) tỷ lệ tím môi 48,3%¹⁷⁰. Hà Thị Tuyết Trinh (2015) có triệu chứng tím (63,1%)¹⁴⁷.

4.2.2. Triệu chứng thực thể

Trong thực hành lâm sàng đợt cấp BPTNMT thường gặp các triệu chứng: ran rít, ran ngáy, ran nổ, ran ẩm, đặc biệt thông khí giảm hai phổi, điều này giải thích nguyên nhân dẫn đến đợt cấp chủ yếu là nhiễm khuẩn, gây tăng tiết dịch phế quản và làm tắc nghẽn đường thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi rì rào phế nang giảm chiếm tỷ lệ (84,4%), ran rít, ran ngáy (73,9%), ran ẩm, ran nổ (44,4%), lồng ngực hình thùng (66,7%), co kéo cơ hô hấp (41,7%), phù chi dưới (16,7%), gan to (8,9%), dấu hiệu Harzer (8,9%), tĩnh mạch cổ nổi (8,3%).

Kết quả này gần tương tự với kết quả của tác giả Phan Thị Hạnh (2012) với triệu chứng lồng ngực hình thùng chiếm 76,7%, rì rào phế nang giảm 56,7%, ran rít và ran ngáy (70% và 68,3%) gặp nhiều hơn ran ẩm và ran nổ (31,7% và 13,1%)¹⁴⁸. Nguyễn Hương Giang (2013)¹⁶⁸ với kết quả 60% số bệnh nhân có rì rào phế nang giảm; kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Chính (2015) với 68,36% số bệnh nhân rì rào phế nang giảm, ran rít và ran ngáy lần lượt 55,1% và 46,9%, ran nổ và ran ẩm chiếm 45,91% và 40,81%¹⁷¹. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018) cũng cho thấy có 6,9% số bệnh nhân có lồng ngực hình thùng, co kéo cơ hô hấp nhẹ chiếm 9,7%, rì rào phế nang giảm chiếm 63,9%, ran rít và ran ngáy chiếm 54,2%, ran ẩm và ran nổ chiếm 26,4%¹³³.

Dấu hiệu suy tim phải: Gan to (8,9%), tĩnh mạch cổ nổi (8,3%), dấu hiệu Harzer dương tính (8,9%), phù chi dưới (16,7%). Kết quả của chúng tôi thấp hơn với nghiên cứu của tác giả Vũ Duy Thương (2008) với gan to chiếm

(33,3%), phù chân (13,3%)¹⁶⁶. Nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012) gan to chiếm (31,7%), phù chân (15%), dấu hiệu Harzer dương tính (45%), mắt lồi (38,3%)¹⁴⁸.

Các triệu chứng thực thể về tâm phế mạn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác. Điều này được lý giải bởi các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là đối tượng được khám định kỳ và quản lý tại phòng quản lý bệnh phổi mạn tính.

4.2.3. Mức độ nặng đợt cấp BPTNMT

Theo phân loại của Anthonisen 1987, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đợt cấp BPTNMT thuộc tít I chiếm cao nhất 78,9%, tít II chiếm 21,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Cung Văn Tấn (2011): đợt cấp nặng và trung bình 97,5%¹⁷².

Nguyễn Mạnh Thắng (2017), bệnh nhân có mức độ nặng (64,2%); mức độ trung bình (29,1%), mức độ nhẹ (6,7%)¹³². Theo nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012): bệnh nhân có mức độ nặng (70%); mức độ trung bình (16,7%); mức độ nhẹ (8,3%)¹⁶⁵. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018) có 68,1% số bệnh nhân có đợt cấp mức độ trung bình (tít II) chiếm tỷ lệ cao nhất, mức độ nặng (type I) chiếm 19,4%, mức độ nhẹ (tít III) chiếm 12,5%¹³³. Nghiên cứu của Phan Thanh Thủy và cs (2022) trong số những bệnh nhân có đợt cấp, tỷ lệ người bệnh đợt cấp mức độ nặng cần phải nhập viện là 83,7%¹³⁴.

Với kết quả nghiên cứu của Lin SH (2007), bệnh nhân có mức độ nặng và rất nặng chiếm 52,1%, bệnh nhân có mức độ trung bình chỉ chiếm 35,5% và mức độ nhẹ là 12,4%¹⁷³. Nghiên cứu của Stolz D (2007) 167 bệnh nhân cho kết quả tít I chiếm 47,9%, tít II 21,6%, tít III 30,5%¹⁶⁷. Nghiên cứu của Xue - Jun L (2011) với tít I chiếm 43%, tít II chiếm 46%, tít III chiếm 11%¹⁷⁴.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trên có cùng một điểm chung là bệnh nhân tỳ I luôn chiếm tỷ lệ cao nhất.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

4.3.1. Số lượng bạch cầu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi số lượng BC trung bình của đối tượng nghiên cứu là: $13,08 \pm 4,25$ G/l. Số trường hợp có BC > 10G/l chiếm tỷ lệ cao nhất (65,5%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Hà Thị Tuyết Trinh (2015) số lượng BC trung bình: $12,09 \pm 4,56$ G/l, với tỷ lệ bạch cầu >10 G/l chiếm 62%¹⁴⁷. Cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Huy Lực (2009) số lượng BC > 10G/l chiếm 41,96%¹⁷⁵. Nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư số lượng BC trong máu ngoại vi là $11.100/\text{mm}^3$ (8,710 - 15,750) và tăng > $10.000/\text{mm}^3$ chiếm tỷ lệ 60,0% bệnh nhân²⁰.

4.3.2. Nồng độ CRP và Proclitonin (PCT) máu

4.3.2.1. Nồng độ CRP

Nồng độ CRP máu của nhóm đối tượng của chúng tôi có tăng nồng độ CRP ≥ 10 mg/L trong máu với 146 trường hợp chiếm tỷ lệ 81,1%. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Vũ Duy Thương (2008): $3,1 \pm 4,5$ mg/dl¹⁶⁶.

Một số nghiên cứu đã báo cáo sự gia tăng rõ rệt nồng độ CRP trong huyết tương trong đợt cấp BPTNMT. Hurst và cs phát hiện ra rằng nồng độ CRP trong huyết tương có liên quan đến chẩn đoán đợt cấp (giới hạn 5 mg/L độ nhạy 74,4% và độ đặc hiệu 57,5% để chẩn đoán đợt cấp BPTNMT), khi có các triệu chứng lâm sàng của đợt cấp (khó thở tăng lên, có lẫn đờm hoặc thể tích đờm)³¹. Karadeniz và cs nhận thấy rằng nồng độ CRP trong huyết tương tăng lên có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của đợt cấp [$6,28 \pm 6,53$ mg/dL trong các trường hợp tại phòng thông thường và $16,9 \pm 12,03$ mg/dL

trong bệnh nhân trong Đơn vị Chăm sóc Đặc biệt (ICU) ($p < 0,01$)¹⁷⁶. Nghiên cứu của Miguel Gallego và cs, mức CRP cao hơn trong các trường hợp nhiễm vi khuẩn, đặc biệt khi *H. influenzae* và *S. pneumoniae* được phân lập. Giá trị CRP > 100 mg/L có liên quan đến nguy cơ nhập viện tăng gấp bốn lần. Do đó, nồng độ CRP trong máu có thể là một dấu ấn sinh học hữu ích trong việc kiểm soát các đợt cấp xuất hiện ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng⁵⁵.

Các tác giả Montes de Oca, M. và cs (2018) đề xuất một định nghĩa đơn giản cho đợt cấp BPTNMT, ngoài các triệu chứng hô hấp, các dấu ấn sinh học được đề xuất đưa vào định nghĩa đề xuất về đợt cấp BPTNMT là: CRP ≥ 3 mg/L và $\geq 70\%$ BC trung tính lưu hành trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT; PCT như một chỉ báo về nhiễm trùng do vi khuẩn và do đó để sử dụng kháng sinh; và pro-BNP như một chất chỉ điểm cho rối loạn chức năng tim (chẩn đoán phân biệt)¹⁷⁷.

4.3.2.2. Nồng độ Procalcitonin

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 12/51 (23,5%) bệnh nhân có nồng độ PCT $\geq 0,25$ ng/mL và PCT $< 0,25$ ng/mL được ghi nhận ở 39/51 (76,5%) trường hợp. Như vậy, PCT chỉ tăng ở tỉ lệ thấp bệnh nhân nghiên cứu. Theo Daniels J.M. và cs (2010), 75% bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp có PCT $< 0,1$ ng/mL; 16% bệnh nhân có PCT 0,1 - 0,25 ng/mL và chỉ 9% bệnh nhân có PCT $> 0,25$ ng/mL¹⁷⁸.

Nghiên cứu của Daubin và cs xuất bản tháng 3 năm 2021, cho thấy nồng độ PCT cao hơn ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng do căn nguyên nhiễm khuẩn nhưng giá trị PCT ít chính xác để phân biệt giữa nhiễm trùng do vi khuẩn hay không phải do vi khuẩn và giá trị PCT đơn độc không đủ để quyết định sử dụng kháng sinh¹⁷⁹.

Nghiên cứu của Ergan và cs đề xuất ngưỡng nồng độ để xác định nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT là $> 0,25$ ng/ml⁹². Một số nghiên

cứu lâm sàng lựa chọn ngưỡng nồng độ PCT để quyết định việc sử dụng hay ngừng kháng sinh là: sử dụng kháng sinh khi PCT > 0,25ng/ml hoặc ngừng sử dụng kháng sinh khi PCT ≤ 0,1ng/ml¹⁸⁰.

Gần đây nhất, nghiên cứu của Leah J. Nguyen xuất bản tháng 6 năm 2021, áp dụng giá trị xét nghiệm PCT > 0,25ng/ml và tình trạng lâm sàng để quyết định sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT mức độ nhẹ và vừa¹⁸¹.

Tuy nhiên, cũng trong năm 2021, phân tích tổng quan hệ thống của Jiaqi Di đã kết luận sử dụng kháng sinh theo kết quả PCT có thể làm giảm số ngày dùng kháng sinh và tỷ lệ kê đơn kháng sinh ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ điều trị thành công hoặc gây ra các tác dụng phụ (tử vong do mọi nguyên nhân, tái nhập viện, tái phát đợt cấp)¹⁸².

4.3.3. Khí máu động mạch

Đây là một xét nghiệm quan trọng giúp phát hiện tình trạng suy hô hấp cấp hoặc mạn, thăng bằng kiềm toan. Giai đoạn nặng hầu hết giảm PaO₂, tăng PaCO₂, thậm trí pH toan, từ đó chỉ định can thiệp thông khí nhân tạo. Giảm PaO₂ trong BPTNMT chủ yếu là giảm thông khí phế nang và mất cân bằng giữa thông khí và tuần hoàn. Giai đoạn nhẹ của BPTNMT có thể giảm PaO₂ nhưng không tăng PaCO₂¹⁸³.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số (61,1%) bệnh nhân có giảm PaO₂ và 53,9% bệnh nhân có tăng PaCO₂. Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Cung Văn Tấn (2011) về biến đổi khí máu động mạch là 87,5%¹⁷².

Trong nghiên cứu của chúng tôi có bệnh nhân có 110 bệnh nhân (61,1%) có tình trạng suy hô hấp biểu hiện trên khí máu động mạch. Trong đó tỷ lệ suy hô hấp tăng CO₂ chiếm 53,9%; PaO₂ giảm chiếm 4,6% và hỗn hợp là 2,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù với kết quả nghiên cứu của

các tác giả: Nghiên cứu của Vũ Duy Thương (2008) trong số 21/30 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT vào viện có suy hô hấp thì 80,1% bệnh nhân là suy hô hấp tít II, 19,9% suy hô hấp tít I¹⁶⁶; Nghiên cứu của Cung Văn Tấn (2011) trên 40 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có suy hô hấp, trong đó 87,5% thuộc tít II, 12,5% thuộc tít I¹⁷².

4.3.4. Đo chức năng hô hấp

Kết quả của chúng tôi thấy: tỷ lệ bệnh nhân ở GOLD III gặp chủ yếu chiếm tỷ lệ 53,7%, GOLD IV (29,3%), GOLD II (17,0%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả: Hà Thị Tuyết Trinh (2015) giai đoạn (3,4) chiếm 86,4%¹⁴⁷. Nguyễn Quang Đợi (2019) nhẹ (3,3%), trung bình (36,2%), nặng (45,7%), rất nặng (14,8%)¹⁵³. Kết quả nghiên cứu của Gunen H và cs (2010), nghiên cứu 131 bệnh nhân cũng ghi nhận các mức độ tắc nghẽn: trung bình (12%), nặng (20%), rất nặng (68%), không gặp bệnh nhân tắc nghẽn nhẹ trong nhóm nghiên cứu¹²⁸.

Kết quả đo FEV₁ là chỉ số cận lâm sàng được nhiều nghiên cứu đề cập giá trị FEV₁ thấp là yếu tố dự đoán nhiễm khuẩn, bệnh nhân có FEV₁ thấp có tỷ lệ cây đờm dương tính cao hơn đáng kể so với nhóm có FEV₁ cao, đặc biệt là các vi khuẩn *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, trực khuẩn Gram âm^{184, 108, 185, 186, 187, 188}. Ngoài ra, FEV₁ dự đoán thấp cũng là yếu tố giúp phân tầng mức độ nặng của bệnh nhân để lựa chọn kháng sinh trong nhiều nghiên cứu và hướng dẫn điều trị như nghiên cứu của Martinez và cộng sự năm 2005, Roche và cộng sự năm 2006, hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2018, Hội lồng ngực Canada năm 2008, ERS năm 2011^{70, 189, 190, 187}.

Theo Dai M.Y. (2015), tác giả cũng ghi nhận không có sự khác biệt ở nhóm vi khuẩn dương tính và nhóm không có vi khuẩn mặc dù giá trị FEV₁ thấp nhất ở nhóm đồng nhiễm vi khuẩn và vi rút¹⁹¹.

Như vậy cũng như kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước, đa số bệnh nhân của chúng tôi nhập viện ở giai đoạn muộn. Do vậy công tác phát hiện bệnh sớm, quản lý người bệnh ngay từ đầu khi còn ở giai đoạn nhẹ thì kết quả điều trị sẽ tốt hơn, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

4.3.5. Xquang phổi

Trong đợt cấp BPTNMT, chỉ định chụp Xquang phổi được thực hiện thường qui. Xquang phổi không có giá trị chẩn đoán xác định, nhưng có giá trị chẩn đoán phân biệt và chẩn đoán biến chứng của BPTNMT¹⁸³.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi: đặc điểm vòm hoành bậc thang, phẳng dẹt, hạ thấp (69,4%), hình phổi bản (43,3%), phổi tăng sáng (58,9%), dày thành phế quản (23,9%), có 3 bệnh nhân tim to toàn bộ (1,7%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước Hà Thị Tuyết Trinh (2015) phổi tăng sáng (67%), vòm hoành bất thường (phẳng, dẹt, bậc thang) (58,3%), giảm tuần hoàn ngoại vi (41,7%), phổi bản (33%), dày thành phế quản (30,1%), tim hình giọt nước (16,5%)¹⁴⁷. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quang Đợi (2019) các tổn thương trên Xquang gặp ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT: giãn phế nang (61%), tổn thương kẽ (35,2%), tim hình giọt nước (27,1%), viêm phổi (18,1%), tràn dịch màng phổi (16,2%), giãn động mạch phổi trung tâm (3,8%), vòm hoành cao một bên (2,9%)¹⁵³.

Feldman C và cs (2015) nghiên cứu 34 bệnh nhân ghi nhận: bóng khí (38,2%), đông đặc (32,3%), giãn phế quản (17,6%), biến dạng mạch máu phổi (11,7%), u hạt (2,9%), hang (2,9%)¹⁹². Alotaibi và cs báo cáo kích thước tim tăng lên có tỷ lệ 16,2%, Niksarlioglu và cs (2018) gặp 19%¹⁹³ và Shafuddin và cs gặp 25% trong nhóm đối tượng bệnh nhân nghiên cứu. Tràn dịch màng phổi được báo cáo ở 11,6% dân số của Alotaibi và cs¹⁹⁴ và 27% của Niksarlioglu và cs. Các phát hiện về tỷ lệ hiện mắc khác trong các nghiên cứu

bao gồm phù phổi ở 15,5%, giãn phế quản ở 31,7% và khí phế thũng ở 60,3%¹⁹⁵. Johnson và cs báo cáo đặc điểm Xquang của suy tim sung huyết ở 8%. Williams và cs phát hiện thấy thâm nhiễm phổi mới gặp 42,6% và Niksarlioglu và cs có tỷ lệ 54% trong nhóm dân số nghiên cứu¹⁹³.

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi đều thấy đầy đủ các tổn thương hình ảnh của BPTNMT trên Xquang phổi theo y văn, điều này phù hợp vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi mắc bệnh chủ yếu ở giai đoạn 3, 4.

4.3.6. Điện tâm đồ

BPTNMT gây ảnh hưởng chủ yếu ở phổi song cũng gây nhiều bệnh lý toàn thân như bệnh tim mạch. Giai đoạn đầu tăng áp động mạch phổi, giai đoạn muộn dẫn đến tâm phế mạn cùng với giảm oxy máu mạn tính. Hình ảnh điện tâm đồ có thể thấy là dày nhĩ phải, dày thất phải, rối loạn dẫn truyền, ngoại tâm thu¹⁸³.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hay gặp nhất là nhịp nhanh xoang (69,4%), dày nhĩ phải (23,9%), dày thất phải (8,9%), ít gặp hơn là rung nhĩ (3,9%), ngoại tâm thu (3,4%). Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Vũ Duy Thương (2008): 60% đối tượng nghiên cứu có biểu hiện tâm phế mạn¹⁶⁶. Giá trị của điện tâm đồ rất cần thiết ở bệnh nhân BPTNMT, giúp cho bác sĩ lâm sàng về việc tiên lượng, điều trị.

4.4. Liên quan mức độ nặng đợt cấp BPTNMT với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.4.1. Các yếu tố liên quan với mức độ nặng đợt cấp BPTNMT

Đợt cấp BPTNMT là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến kết quả xấu hơn và tiến triển bệnh đòi hỏi chúng ta phải hết sức quan tâm. Việc nhận biết sớm những bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp là rất quan trọng, bệnh đi kèm là một trong những tiêu chí để dự đoán tình trạng nặng đợt cấp BPTNMT.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mức độ nặng đợt cấp (Týp I) ở

nhóm bệnh nhân có đợt cấp ≥ 4 đợt/năm là 90,7%, nhóm dưới 4 đợt/năm là 75,2%. Nhóm bệnh nhân có đợt cấp BPTNMT từ 4 đợt trên năm có nguy cơ mức độ nặng đợt cấp (týp I) cao gấp 3,22 lần so với nhóm dưới 4 đợt năm (OR=3,22; KTC 95%: 1,04 - 13,23; p=0,03). Suissa S và cs (2012) nghiên cứu 73.106 bệnh nhân BPTNMT nhập viện lần đầu vì đợt cấp, nguy cơ đợt cấp nặng tiếp theo tăng gấp 3 lần sau đợt cấp nặng thứ hai và tăng lên 24 lần sau đợt cấp nặng thứ 10 làm gia tăng tỷ lệ tử vong của BPTNMT¹⁹⁶. Cùng với diễn tiến tự nhiên của BPTNMT, đợt cấp xảy ra thường xuyên hơn, Donaldson và cs (2006) ghi nhận các bệnh nhân đợt cấp mức độ nặng có 3,43 đợt cấp/năm so với 2,68 đợt cấp/năm ở nhóm đợt cấp mức độ trung bình²⁴.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính thường đồng hiện diện với các bệnh khác làm ảnh hưởng quan trọng đến tiên lượng. Theo Alexopoulos (2015), bệnh nhân có 2 - 4 bệnh đồng mắc có nguy cơ mắc đợt cấp nặng và nhập viện gấp 3 lần so với dự kiến, nguy cơ phải nhập viện cấp cứu gấp 5 lần so với người không mắc bệnh¹⁹⁷. Nghiên cứu cứu chúng tôi cũng cho kết quả tương tự: nhóm bệnh nhân có bệnh đồng mắc có nguy cơ mắc đợt cấp BPTNMT mức độ nặng cao gấp 3,21 lần so với nhóm không có bệnh đồng mắc. Mỗi liên quan này có ý nghĩa thống kê (OR = 3,21; KTC 95%: 0,28 - 1,77; p=0,001).

Trong nghiên cứu của chúng tôi có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT với các triệu chứng: Khó thở tăng; Khắc đờm tăng; Rì rào phế nang giảm; Ran rít, ran ngáy; Ran ẩm, ran nổ (p<0,05). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy mức độ nặng của BPTNMT (nhóm D) là yếu tố nguy cơ với tình trạng nặng của đợt cấp của BPTNMT OR=10,14; KTC 95% (2,01 - 48,90), p = 0,001. Theo GOLD 2017 bệnh nhân đã được chẩn đoán BPTNMT mức độ nặng hoặc rất nặng là nguy cơ của đợt cấp BPTNMT¹¹.

Đánh giá tính hữu ích của CAT trong việc đánh giá mức độ nghiêm trọng của đợt cấp, nghiên cứu đoàn hệ BPTNMT ở London của Mackay AJ

và cs trên 161 bệnh nhân từ tháng 4 năm 2010 đến tháng 6 năm 2011: Các đợt kịch phát thường xuyên có điểm CAT cơ bản cao hơn đáng kể so với các đợt kịch phát không thường xuyên ($19,5 \pm 6,6$ so với $16,8 \pm 8,0$, $p = 0,025$). Trong 152 đợt cấp nặng, điểm CAT tăng từ giá trị trung bình ban đầu là $19,4 \pm 6,8$ lên $24,1 \pm 7,3$ ($p < 0,001$) tại thời điểm đợt cấp BPTNMT¹⁹⁸. Một nghiên cứu quan sát tiền cứu của Cen J và cs trên 126 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng nhập viện từ năm 2018 - 2019 cho kết quả: giá trị ngưỡng tối ưu của điểm Δ CAT để xác định đợt trầm trọng nhập viện là 10,5 (63% so với ban đầu), với độ nhạy và độ đặc hiệu là 67,3% và 77,4% [AUC]=0,763 (KTC 95% 0,67–0,857, $p < 0,05$)¹⁹⁹. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy CAT tăng cao ($CAT > 20$) là những yếu tố nguy cơ độc lập mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT với mức độ tắc nghẽn nặng $FEV_1 < 30\%$ có tỷ lệ mức độ nặng (týp I) cao gấp 6,11 lần so với nhóm GOLD II ($OR=6,11$; KTC 95%: 0,78 - 8,12; $p < 0,05$). Nghiên cứu của Dennis E. Niewoehner (2009) 1.829 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT từ trung bình đến rất nặng (FEV_1 trung bình dự đoán: 36%). Phân tích cho thấy rằng FEV_1 ban đầu là một yếu tố dự báo của đợt cấp BPTNMT mức độ nặng có ý nghĩa thống kê ($p = 0,019$)²⁰⁰.

4.4.2. Các yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ nặng đợt cấp BPTNMT

Sau khi phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ xác định được tại bảng 3.19, chúng tôi xác định được 7 yếu tố nguy cơ: bệnh đồng mắc; khó thở tăng; khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm; ran rít ran ngáy; $BC \geq 10$ G/L; GOLD nhóm D và Mức độ tắc nghẽn rất nặng ($FEV_1 < 30\%$) trong phân tích hồi quy logistic đa biến là những dấu hiệu có ý nghĩa thống kê giúp dự đoán mức độ nặng đợt cấp BPTNMT ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của Soler-Cataluña JJ và cs (2005), các kỹ thuật đa biến được sử dụng để phân tích ảnh hưởng tiên lượng của các đợt cấp của BPTNMT nặng nhập viện cho thấy tuổi cao (HR 5,28, KTC 95% 1,75 đến 15,93), PaCO₂ trong động mạch (HR 1,07, KTC 95% 1,02 - 1,12) và các đợt cấp của BPTNMT (> 3 đợt cấp/năm, HR 4,13, KTC 95% 1,80 - 9,41) được coi là các chỉ số độc lập của đợt cấp nặng⁵. Nghiên cứu đoàn hệ của Jacques Piquet và cs (2013) từ năm 2006 - 2011 trên 1824 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nhập viện: Phân tích đa biến cho thấy tuổi (60 - 80 và ≥ 80 tuổi so với < 60 tuổi, nguy cơ tương đối 2,99, KTC 95% 2,31 - 3,89), chỉ số khối cơ thể thấp hơn (25-30 kg/m² so với ≤ 20 kg/m², rủi ro tương đối 0,80, KTC 95% 0,66-0,97), ung thư phổi (nguy cơ tương đối 2,08, KTC 95% 1,43 - 3,01), bệnh lý tim mạch đi kèm (nguy cơ tương đối 1,35, KTC 95% 1,16 - 1,58), số đợt cấp nhập viện trong năm qua (trên 4 đợt cấp/năm, nguy cơ tương đối 1,91, 95 % CI 1,44 - 2,53), sử dụng cơ hô hấp phụ (nguy cơ tương đối 1,19, CI 95% 1,01 - 1,40) hoặc phù chi dưới (nguy cơ tương đối 1,74, CI 95% (1,44 - 2,12) khi nhập viện và điều trị kéo dài - Liệu pháp oxy định kỳ khi xuất viện (nguy cơ tương đối 2,09, KTC 95% 1,79 - 2,45) là các yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ tử vong do đợt cấp nặng²⁰¹.

Trong thời gian theo dõi 5 năm của Yves Flattet và cs (2017), trên 242 bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp nặng của bệnh BPTNMT. Trong phân tích đa biến: tuổi cao (HR 1,03, 95% CI 1,02 - 1,05; p < 0,0001), mức độ nặng của tắc nghẽn luồng khí FEV₁ < 30% (HR 4,65, CI 95% 1,42 - 15,1; p = 0,01), tiểu đường (HR 1,47, 95% CI 1,003 - 2,16; p = 0,048), ung thư (HR 2,79, 95% CI 1,68 - 4,64; p < 0,0001), creatinine (HR 1,003, 95% CI 1,0004 - 1,006 ; p = 0,02) và nhịp thở (HR 1,03, KTC 95% 1,003 - 1,05; p = 0,028) khi nhập viện là những yếu tố có liên quan nguy cơ tử vong do đợt cấp mức độ nặng hoặc tái nhập viện²⁰².

Nghiên cứu đoàn hệ quan sát kéo dài 3 năm tại Trung Quốc của Ge H và cs (2021): phân tích hồi quy logistic đa biến đã xác định các yếu tố bệnh đồng mắc của tăng huyết áp (OR = 1,97; KTC 95%: 1,19 - 3,25; p=0,008), lo âu (OR = 7,41; KTC 95%: 3,55 - 15,51; p < 0,001), đau thắt ngực (OR=10,16, P = 0,025) được coi là yếu tố nguy cơ độc lập có liên quan chặt chẽ đến mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT²⁰³. Kết quả nghiên cứu của Bai JS và cs (2022) trên 119 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng được chuyển đến ICU, các đặc điểm: PaCO₂, BC, D-dimer, PCT và hs-CRP là các yếu tố nguy cơ độc lập khi nhập ICU ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. AUC của mô hình dự đoán mới (mô hình kết hợp bao gồm PaCO₂, WBC, D-dimer, PCT và hs-CRP) là 0,94 (KTC 95% 0,92 - 0,97). Độ nhạy là 80,7% và độ đặc hiệu là 94,8%⁶.

Những điểm khác biệt về kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác có thể do số lượng bệnh nhân thu nhận còn ít và những đặc điểm riêng của bệnh nhân ở Việt Nam so với các nước trên thế giới mà trong phạm vi của nghiên cứu này có thể chưa giải thích được.

4.5. Các yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh trong đợt cấp của BPTNMT

4.5.1. Liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 5 - 10 năm (OR=3,39; KTC 95%: 1,25 - 10,14; p=0,008); Nhóm bệnh nhân có bệnh đồng mắc (OR = 8,62; KTC 95%: 2,96 - 24,51; p=0,001); Bệnh nhân có các triệu chứng: khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm, ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ (p < 0,05); Mức độ nặng BPTNMT - GOLD nhóm D (OR=10,14; KTC 95%: 2,01 - 48,90; p<0,05); Số lượng BC > 10 G/L (p<0,05); Mức độ tắc nghẽn FEV₁ < 30% (OR=8,3; KTC 95%: 1,10 - 93,66; p<0,05) là yếu tố giúp phân tầng mức độ nặng của bệnh nhân để lựa chọn

kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có nhiều điểm tương đồng với các nghiên cứu:

Có nhiều nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT, các nghiên cứu này rất đa dạng và không đồng nhất. Tuy nhiên, các xu hướng chung bao gồm bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi), chức năng phổi giảm (FEV_1 thấp), tiền sử gặp ít nhất 4 đợt cấp trong năm trước, nhập viện do đợt cấp trong năm trước, có bệnh mắc kèm nặng như suy tim, đái tháo đường, ung thư phổi..., triệu chứng suy hô hấp cần nhập khoa hồi sức tích cực và thở máy. Yếu tố nguy cơ này cũng được áp dụng để cân nhắc lựa chọn kháng sinh trong một số hướng dẫn điều trị như hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2018, Hội lồng ngực Canada năm 2008 và tương đối thống nhất với những đặc điểm nêu trên ^{70, 189}.

Trong một phân tích gộp được thực hiện trên 8 RCT với 917 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT, nhóm nghiên cứu của Ram (2006) đưa ra kết luận rằng kháng sinh có lợi với bệnh nhân đợt cấp Anthonisen nhóm I, II, đặc biệt khi tăng lượng đờm, đờm mủ là một trong các triệu chứng của bệnh nhân ²⁰⁴. Nghiên cứu của Keizer và cs (2009) lại cho thấy việc phân biệt giữa có đờm mủ hay không chưa đủ để xác định bệnh nhân nào cần dùng kháng sinh ²⁰⁵.

Mức độ nặng của bệnh trong đợt cấp BPTNMT là yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh. Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ và hội Hô hấp châu Âu (ATS/ERS) năm 2017 khuyến cáo rằng mặc dù lợi ích của kháng sinh cao nhất trong giai đoạn đờm mủ nhưng vẫn phải cân nhắc các yếu tố khác (mức độ nặng của bệnh) khi chỉ định kháng sinh ²⁰⁶.

FEV_1 dự đoán thấp cũng là yếu tố giúp phân tầng mức độ nặng của bệnh nhân để lựa chọn kháng sinh trong nhiều nghiên cứu và hướng dẫn điều trị như nghiên cứu của Martinez và cs năm 2005, Roche và cs năm 2006, hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2018, Hội lồng ngực Canada năm 2008, Hội Hô hấp Châu Âu năm 2011 ^{70, 189, 190, 187}.

4.5.2. Phân tích đa biến dự đoán các yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các đặc điểm: Thời gian mắc bệnh (>5 năm); có bệnh đồng mắc; ho tăng; khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm; BC ≥ 10 G/L; GOLD nhóm D; Mức độ tắc nghẽn theo FEV₁ < 30% trong phân tích hồi quy logistic đa biến là những dấu hiệu có ý nghĩa thống kê giúp dự đoán xác định được liên quan đến chỉ định dùng kháng sinh trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ($p < 0,05$).

Một nghiên cứu hồi cứu, quan sát đã được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Ghent (Bi) trên 431 bệnh nhân BPTNMT nhập viện vì đợt cấp nặng từ năm 2016 đến năm 2021. Phân tích hồi quy logistic đã xác định các yếu tố quyết định việc sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến CRP (OR 1,04, CI 1,03-1,05, $p < 0,001$); sốt (OR 3,05, CI 2,10-4,43, $p < 0,001$); lượng đờm tăng (OR 2,61; CI 1,58-4,31, $p < 0,001$); đờm mủ (OR 2,69, CI 1,54-4,69, $p < 0,001$); BC > 10000 (OR 1,00009, CI 1,00002-1,00016, $p = 0,008$); BMI > 20 (OR 0,95, CI 0,92-0,98, $p = 0,002$); bệnh đồng mắc (ung thư: OR 2,61, CI 1,32-5,17, $p = 0,006$) có liên quan đến việc sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT²⁰⁷. Trong phân tích đa biến, một số biến số: CRP (OR 1,04, CI 1,02-1,06, $p < 0,001$); sốt (OR 5,13, CI 2,46-10,70, $p < 0,001$); tăng số lượng đờm (OR 2,87, CI 1,24 - 6,66, $p = 0,014$); BMI > 20 (OR 0,94, CI 0,89-1,00, $p = 0,043$); bệnh đồng mắc (OR 2,60, CI 1,06-6,40, $p = 0,038$) có liên quan đến việc sử dụng kháng sinh trong đó mức CRP là yếu tố quyết định mạnh nhất²⁰⁷.

4.6. Vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT

4.6.1. Kết quả vi khuẩn phân lập ở đờm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% đối tượng nghiên cứu được lấy mẫu đờm làm xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn và sử dụng phương pháp realtime

PCR phân lập vi khuẩn không điển hình ở đờm. Kết quả tìm vi khuẩn trong đờm bằng cả 2 phương pháp: tỷ lệ dương tính chiếm 37,2%, âm tính chiếm tỷ lệ 62,8%. Đa số là vi khuẩn gram âm 44/67 trường hợp cấy đờm dương tính. Nhóm vi khuẩn không điển hình có 12/67 trường hợp (6,7%).

Kết quả trong 67 mẫu bệnh phẩm đờm dương tính: *P. aeruginosa* chiếm tỷ lệ cao nhất (20,9%), *H. influenzae* (17,9%), *S. pneumoniae* (11,9%), *A. baumannii* (10,4%), *M. catarrhalis* (9,0%), *K. pneumoniae* (6,0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3,0%), *S. aureus* (3,0%). Nhóm vi khuẩn không điển hình: *L. pneumophila* (11,9%), *M. pneumoniae* (4,5%), *C. pneumoniae* (1,5%). Chúng tôi không gặp trường hợp nào có kết quả trên 2 loại vi khuẩn trong mẫu đờm của đối tượng nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu vi khuẩn chung của chúng tôi thấp hơn kết quả Alexandra Nakou và cs (2009)²⁰⁸ về kết quả nuôi cấy đờm gặp tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là *H. influenzae* (22 chủng, 42,3%) và *P. aeruginosa* (13 chủng, 25%), kết quả vi khuẩn không điển hình thực hiện bằng PCR dương tính ở 8 mẫu (12,5%) (5 mẫu đối với *M. pneumoniae* và 3 mẫu đối với *C. pneumoniae*).

Trong nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp được thực hiện để xác định tỷ lệ nhiễm vi khuẩn nhiễm trùng ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT của Mohsen Moghoofei và cs (2020): 118 trong số 31.440 nghiên cứu đã được chọn. Ước tính chung về tỷ lệ nhiễm vi khuẩn là 49,59% [khoảng tin cậy (CI) 95% 0,4418-0,55]. Sự không đồng nhất trong việc ước tính tỷ lệ nhiễm vi khuẩn gộp chung đã được thể hiện trong các nghiên cứu (thử nghiệm Cochran Q: 6615, $p < 0,0001$, $I^2 = 98,23\%$). Nghiên cứu này cho thấy các loài vi khuẩn *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *S. aureus* là những vi khuẩn được báo cáo phổ biến nhất trong đợt cấp của BPTNMT⁸⁶.

4.6.2. Kết quả phân lập các loài vi khuẩn ở đờm

4.6.2.1. Kết quả các loài vi khuẩn phân lập bằng nuôi cấy đờm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả nuôi cấy đờm dương tính chiếm (30,6%) và chủ yếu là vi khuẩn Gram âm là (80,5%). Kết quả này của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Hương Giang (2013) với tỷ lệ cấy đờm dương tính là 22% trong đó 100% là vi khuẩn Gram âm¹⁶⁸.

Nghiên cứu của Wedzicha (2003) 176/537 bệnh nhân (33,52%) nuôi cấy đờm dương tính²⁰⁹.

So sánh với các kết quả nghiên cứu của Bogaret và cs (2004) có (49%) bệnh nhân nuôi cấy đờm dương tính²¹⁰, Lin S.H (2007) là 328/494 bệnh nhân cấy đờm dương tính (66,4%)¹⁷³, Xue-Jun L (2011) là 325/586 bệnh nhân cấy đờm dương tính (55,5%)¹⁷⁴. Nghiên cứu của Aydemir năm 2014 cho thấy tỷ lệ nuôi cấy dương tính là 36,8%²¹¹, trong khi nghiên cứu của Lin và cs, tỷ lệ này lên đến 60,7%¹⁷³.

Trong 41 trường hợp cấy đờm dương tính của chúng tôi (xét chung trong nhóm vi khuẩn dương tính bằng cả 2 phương pháp cấy đờm và kỹ thuật realtime PCR): *P. aeruginosa* chiếm tỷ lệ cao nhất (20,9%), *H. influenzae* (17,9%), *S. pneumoniae* (11,9%), *A. baumannii* (10,4%), *M. catarrhalis* (9,0%), *K. pneumoniae* (6,0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3,0%), *S. aureus* (3,0%). Các nghiên cứu trong nước cũng ghi nhận tỉ lệ phân lập được các vi khuẩn trong đờm trong đợt cấp BPTNMT. Theo Nguyễn Đình Tiến (1999), các vi khuẩn phân lập được trong đờm và dịch khí quản gồm: *H. influenzae* (24%), *S. aureus* (22%), *S. pneumoniae* (14%), *P. aeruginosa* (10%), *E. coli* (10%)¹³¹. Nghiên cứu của Lê Tiến Dũng và cs trên 142 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT (2010 - 2011) kết quả cấy đờm có kết quả là *P. aeruginosa* (19,7%), *K. pneumoniae* (15,6%), *S. pneumoniae* (9,3%), *H. influenzae* (12%), *A. baumannii* (9,9%), *M. catarrhalis* (7,8%)²¹².

Kết quả nghiên cứu của Võ Phạm minh Thu (2016) *Streptococcus spp* (66,2%), *K. pneumoniae* (8,4%), *A. baumannii* (6%), *P. aeruginosa* (6%), *E. coli* (6%) và *M. catarrhalis* (3,6%)²⁰.

Nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng năm 2017 cũng cho thấy kết quả tương tự, với tỷ lệ phân lập được các vi khuẩn ở đờm bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là *P. aeruginosa* (24,4%), *H. influenzae* (21,9%), *S. pneumoniae* (14,6%) và *A. baumannii* (12,2%)¹³².

Một nghiên cứu tại Đài Loan cho kết quả các vi khuẩn bệnh viện chiếm ưu thế hơn: *K. pneumoniae* (19,6%), *P. aeruginosa* (16,8%), *A. baumannii* (6,9%); trong khi tỷ lệ phân lập được vi khuẩn cộng đồng khá thấp với *H. influenzae* (7,5%), *S. pneumoniae* (2,4%)²¹³. Kết quả vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu của Dai M tại Trung quốc chủ yếu là *P. aeruginosa*, tiếp đến là *K. pneumoniae*, *A. baumannii*¹⁹¹. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn trong nghiên cứu REAL 2016-2017 của Phạm Hùng Vân tại Việt Nam cũng thu được tỷ lệ vi khuẩn bệnh viện cao hơn, *H. influenzae* có tỷ lệ rất thấp và không phân lập được *S. pneumoniae*¹²³. Theo nghiên cứu của Salma Messous tại 3 bệnh viện Tunisia (2018), vi khuẩn phân lập được trong đợt cấp BPTNMT chủ yếu là *P. aeruginosa* (25,8%) và *K. pneumoniae* (16,2%)²¹⁴.

Thống kê trong nhiều nghiên cứu trên thế giới đều nhận thấy tỷ lệ vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong đợt cấp là *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* và *H. influenzae*^{210, 174, 185}. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm dịch tễ của từng khu vực địa lý là khác nhau.

4.6.2.2 Kết quả vi khuẩn không điển hình phân lập ở đờm bằng phương pháp realtime PCR

Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét chung trong nhóm vi khuẩn dương tính bằng cả 2 phương pháp cấy đờm và kỹ thuật realtime PCR, tỷ lệ vi khuẩn không điển hình chiếm 17,9% bao gồm: *L. pneumophila* (11,9%), *M. pneumoniae* (4,5%), *C. pneumoniae* (1,5%).

Vai trò của những vi khuẩn này trong đợt cấp BPTNMT vẫn chưa rõ ràng, căn nguyên của các đợt cấp của BPTNMT là không đồng nhất và vẫn đang được thảo luận. Các nghiên cứu huyết thanh học đã cho thấy *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* và *L. pneumophila* có thể đóng một vai trò trong các đợt cấp của BPTNMT ²¹⁵.

Ở Việt Nam các nghiên cứu về căn nguyên vi khuẩn không điển hình trong đợt cấp BPTNMT và viêm phổi mắc phải cộng đồng còn rất ít, vì vậy có rất ít dữ liệu.

Nghiên cứu của Phạm Hùng Vân và cs (2018), tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi khuẩn không điển hình như *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* trong đợt cấp BPMT là rất thấp (1/126 mẫu dương tính *M. pneumoniae* và 1/126 mẫu dương tính *L. pneumophila*) ¹²³. Tỷ lệ xác định được vi khuẩn không điển hình trong nghiên cứu của Tạ Thị Diệu Ngân (2016) là 47/142 bệnh nhân (33,1%), trong đó 16,9% bệnh nhân nhiễm đơn thuần và 16,2% đồng nhiễm với vi khuẩn khác ²¹⁶.

Kết quả của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác ở khu vực châu Á. Tỷ lệ trung bình nhiễm *M. pneumoniae* và *C. pneumoniae* ở Nhật là 13%, Hàn Quốc (16%), Đài Loan (22%), Trung Quốc (16%), Thailand (9%), Malaysia (13%), Singapore (7%) tùy thuộc từng nghiên cứu ²¹⁷. Nhìn chung, nhóm vi khuẩn không điển hình thường gây bệnh ở người trẻ tuổi, điều trị ngoại trú và ít khi gây viêm phổi nặng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn bệnh nhân nhiễm vi khuẩn không điển hình hay gặp là nhiễm *L. pneumophila*.

Theo Forest Arnold, vi khuẩn không điển hình gây viêm phổi mắc phải cộng đồng với tỷ lệ tương tự như nhau ở tất cả các vùng trên thế giới. Tỷ lệ viêm phổi mắc phải cộng đồng do căn nguyên này tính chung trên thế giới là 22%, tức là trung bình cứ 4 bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng có 1

bệnh nhân nhiễm vi khuẩn không điển hình. Trong đó, *M. pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất (11% ở Mỹ và Canada, 15% ở châu Âu, 13% ở châu Mỹ Latinh, 12% ở châu Á và châu Phi), tiếp đến là *C. pneumoniae* (8% ở Bắc và Nam Mỹ), *L. pneumophila* (9% ở châu Âu). Các số liệu của nghiên cứu này phản ánh khá chính xác vì được thu thập ở nhiều địa điểm nghiên cứu, với số lượng lớn bệnh nhân và cùng sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm giống nhau. Tuy nhiên, khi điều trị theo kinh nghiệm, ở châu Á chỉ có 10% số bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng được điều trị bao phủ bằng kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn không điển hình, trong khi đó ở Mỹ tỷ lệ này là 91%, ở châu Âu là 74% và Mỹ La tinh là 53%²¹⁸.

Nghiên cứu của Lieberman và cs, phát hiện *M. pneumoniae* là nguyên nhân gây ra đợt cấp BPTNMT ở 34 (14%) trong số 240 bệnh nhân nhập viện, một giá trị cao hơn so với những báo cáo trong các nghiên cứu khác về căn nguyên vi sinh của đợt cấp BPTNMT⁵⁹. Trong một nghiên cứu của Thổ Nhĩ Kỳ (năm 1999) về bệnh nhân ngoại trú bị đợt cấp, tỷ lệ nhiễm *C. pneumoniae* là 22% và tỷ lệ mắc *M. pneumoniae* là 6%²¹⁹.

Kết quả nghiên cứu của BMW Diederer và cs, trong số 126 bn đợt cấp BPTNMT, tất cả các mẫu đều âm tính với DNA của *M. pneumoniae* và *C. pneumoniae*, trong khi một mẫu dương tính với *L. pneumophila* DNA (dương tính trong PCR dựa trên 5S, giá trị Ct 43; âm tính trong PCR dựa trên gen mip)²¹⁵.

Kết quả nghiên cứu của Blasi và cs cho thấy việc phát hiện DNA của *C. pneumoniae* có tỷ lệ cao hơn. Trong số 42 bệnh nhân nghiên cứu, những người có mẫu đờm *C. pneumoniae* DNA PCR dương tính chiếm 38%²²⁰.

Nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Trung Quốc của Chenye Feng và cs (2021) ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT bằng cả 2 phương pháp xét nghiệm huyết thanh học và xét nghiệm PCR bệnh phẩm đờm cho thấy tỷ lệ

dương tính chung đối với *M. pneumoniae* là 20,69% (30/145), tỷ lệ dương tính chung đối với *C. pneumoniae* và *L. pneumophila* là 29,66% (43/145) và 10,34% (15/145)¹⁰.

4.6.3. Tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được

4.6.3.1. Kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*:

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 mẫu *P. aeruginosa* phân lập được cho thấy vi khuẩn này còn khá nhạy cảm với các kháng sinh: Meropenem (90%), Tobramycin (90%), Imipenem (80%), Amikacin (80%), Gentamycin (80%), Aztreonam (70%), Ceftazidim (70%), Ciprofloxacin (70%), Piperacillin/Tazobactam (70%).

Tỷ lệ kháng kháng sinh của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Cao Minh Nga (2006) tại Bệnh viện Thống Nhất thấy tỷ lệ gặp *P. aeruginosa* (25,47%), kháng ở mức cao hầu hết kháng sinh thường dùng như Gentamicin (62,93%), Amikacin (49,02%) và Cefepime (51,24%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Tạ Thị Diệu Ngân. Trục khuẩn Gram âm và *P. aeruginosa* thường gặp ở các bệnh nhân có bệnh nền BPTNMT nặng, tiền sử dùng steroids toàn thân và kháng sinh 3 tháng trước đó²¹⁶.

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với tỷ lệ kháng ceftazidim (60%), minocycline (60%), amikacin (60%), piperacillin/tazobactam (60%)¹³². Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018): có 8 mẫu *P. aeruginosa* phân lập được có kết quả kháng sinh đồ nhạy cảm 100% với nhiều loại kháng sinh thậm chí với các kháng sinh thông thường như: ceftazidim, ciprofloxacin, amikacin, ... Đặc biệt không có mẫu vi khuẩn nào kháng kháng sinh¹³³. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyền năm 2018, vi khuẩn *P.aeruginosa* còn khá nhạy cảm với các kháng sinh: carbapenem, aminoglycosid, piperacillin/tazobactam, ceftazidim và ciprofloxacin, với tỷ lệ khoảng 80%²²¹. Một nghiên cứu khác về viêm phổi bệnh viện do

P.aeruginosa thực hiện tại 3 khoa là Trung tâm Hô hấp, Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ vi khuẩn này kháng carbapenem khoảng 60%²²².

Mặc dù, hơn 80% các chủng *Pseudomonas* nhạy cảm với kháng sinh có phổ tác dụng trên *Pseudomonas* thông thường, nhưng nhiễm *P.aeruginosa* trong đợt cấp được ghi nhận có liên quan đến kết quả lâm sàng xấu⁷¹. Bệnh nhân BPTNMT nhập viện với đợt cấp do *P. aeruginosa* cho thấy chức năng phổi kém hơn, khó thở nhiều hơn và số lần nhập viện nhiều hơn trong năm trước.

4.6.3.2. Kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn *Haemophilus influenzae*:

Kết quả kháng sinh đồ theo nghiên cứu của chúng tôi *H. influenzae* còn nhạy cảm cao với các kháng sinh: Moxifloxacin (100%), Ceftriaxone (100%), Cefotaxim (100%), Ceftazidim (88,9%). Tỷ lệ kháng Amoxicilin/clavulanic acid chiếm đến 88,9%.

Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nguyễn Sử Minh Tuyết và cs (2007) trên 105 bệnh nhân bị BPTNMT tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch thấy tỷ lệ dương tính với *H. influenzae* (26,3%) và phần lớn (7/10) nhạy cảm với các loại kháng sinh thông thường, ngoại trừ Ampicilin (10/10 chủng đề kháng)²²³.

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018) phân lập được 4 mẫu *H. influenzae* nhạy cảm cao với các kháng sinh: Ceftazidim (100%), cefotaxim (100%), ceftriaxone (100%), moxifloxacin (100%). Có 1 mẫu vi khuẩn kháng Amoxicillin/ clavulanic chiếm 75%¹³³.

Tỷ lệ kháng kháng sinh của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với tỷ lệ kháng Amoxicillin/ clavulanic chiếm 88,9%¹³².

4.6.3.3. Kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*:

S. pneumoniae là căn nguyên chính liên quan đến tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong cao ở các nước trên thế giới. Mức độ đề kháng kháng sinh của chủng *S. pneumoniae* thay đổi khác nhau, xuất hiện kháng thuốc với nhiều loại kháng sinh, bao gồm penicillin, cephalosporins (các betalactams), macrolides, fluoroquinolones, và thậm trí đã xuất hiện đa kháng thuốc^{224, 225}.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận: các chủng *S. pneumoniae* phân lập được còn nhạy Moxifloxacin (6/8 trường hợp), Levofloxacin (6/8 trường hợp), Clindamycin (5/8 trường hợp), Cefotaxim (5/8 trường hợp), ít nhạy cảm với Penicillin G (4/8 trường hợp). Tỷ lệ kháng Erythromycin (5/8 trường hợp).

Theo kết quả nghiên cứu đa trung tâm tại Việt Nam tình hình đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* của Phạm Hùng Vân và cs (2007) có đến (72%) đề kháng với Erythromycin, (74%) kháng azithromycin, (86%) kháng clarithromycin. Vi khuẩn hầu như còn nhạy cảm với linezolid, và các fluoroquinolones với tỷ lệ cao từ 90% đến 100%²²⁶.

Tình hình *S. pneumoniae* kháng penicillin (PRSP) và đa kháng khác nhau giữa các thông báo từ các khu vực. Theo dữ liệu của EARSS (2008) thì 95% kết quả các phân lập *S. pneumoniae* xâm lấn nhạy cảm với erythromycin. Cũng từ hệ thống theo dõi này, 32 nước (1.655 lần phân lập) tỷ lệ không nhạy cảm với erythromycin là 15%. Từ một theo dõi khác ở cùng thời gian cho tỷ lệ không nhạy cảm với erythromycin là cao nhất (ở Tunisia và Malta) là 39% và 46%²²⁷.

Kết quả nghiên cứu SOAR đa trung tâm thực hiện 2010 - 2011 ghi nhận, *S. pneumoniae* có tỷ lệ đề kháng cao đối với các kháng sinh macrolides (96%), clindamycin (85%), cefuroxime (71%), cefaclor (88%), cotrimoxazol (91%), tetracycline (79%) và chloramphenicol (68%). Trong khi tỷ lệ vi khuẩn kháng amoxicillin/clavulanic acid là rất thấp, chỉ 0,3%²²⁸.

4.6.3.4. Kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn *Acinetobacter baumannii*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chủng *A. baumannii* phân lập được kháng 5/7 trường hợp (71,4%) với các kháng sinh: Amikacin, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Piperacillin /Tazobactam, Ampicillin /Sulbactam, Tobramycin. Còn nhạy cảm ít với Meropenem, imipenem, Doxycycline 5/7 trường hợp (71,4%). Kết quả này có sự khác biệt với các nghiên cứu của 1 số tác giả:

Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh: carbapenem (60%), doxycycline (40%), ít nhạy cảm với amikacin (40%), ciprofloxacin (40%) và kháng ceftazidim (60%), minocycline (60%), piperacillin/ tazobactam (60%)¹³².

Nghiên cứu của Lê Bất Tân tại Bệnh viện Phổi Trung ương, các chủng *A. baumannii* có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao trên 70% với hầu hết các kháng sinh, trong đó tỷ lệ đề kháng từ 90% trở lên đối với các kháng sinh nhóm cephalosporin, ciprofloxacin và meropenem. Tuy nhiên vi khuẩn còn nhạy cảm 100% với colistin²²⁹.

Một số nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh cũng chỉ ra tỷ lệ kháng kháng sinh của *A. baumannii* với carbapenem (81-83%), cephalosporin thế hệ 3, 4 (94%), ciprofloxacin (94%) và kháng thấp với colistin (2%)^{230, 231}.

4.4.3.5. Kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn *Moraxella catarrhalis*

Kết quả chúng tôi nhận thấy *M. catarrhalis* nhạy cảm với kháng sinh: Amoxicillin/clavulanic acid (4/6), Ceftriaxon (4/6), Ceftazidim (5/6), Levofloxacin (5/6), Amikacin (3/6); Kháng các kháng sinh gentamycin (3/6), Clarithromycin (4/6) và Erythromycin (5/6).

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo (2018) cho thấy *Moraxella catarrhalis* còn nhạy cao với nhiều loại kháng sinh với tỷ lệ Ceftazidim (100%), Cefotaxim (100%), Ceftriaxone (100%), Cefuroxime (100%), Amoxicillin/ clavulanic (100%)¹³³.

Nghiên cứu của Tạ Thị Diệu Ngân cho thấy *M. catarrhalis* còn nhạy

cảm với ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol với tỷ lệ 7/9 chủng. Có 5/7 chủng nhạy với tazobactam ²¹⁶.

Kết quả nghiên cứu của Lê Bất Tân (2018) *M. catarrhalis* phân lập được đề kháng với hầu hết các kháng sinh. Vi khuẩn chỉ còn nhạy cảm với imipenem, cloramphenicol và nhạy cảm 50% với azithromycin ²²⁹.

4.6.3.6. Kết quả kháng sinh đồ vi khuẩn *Stenotrophomanas maltophilia*

Stenotrophomanas maltophilia là một vi khuẩn thường gặp trong bệnh xơ phổi ²³², trong đợt cấp BPTNMT có gặp nhưng với tỷ lệ thấp ²³³. Kết quả của chúng tôi có 2 trường hợp vi khuẩn *Stenotrophomanas maltophilia* mọc, kết quả kháng sinh đồ còn nhạy cảm với Levofloxacin, Minocycline.

Tình hình kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn thường gặp là những thông tin quan trọng giúp định hướng các thầy thuốc chọn kháng sinh phù hợp trong chọn kháng sinh kinh nghiệm ban đầu điều trị cho những trường hợp đợt cấp BPTNMT.

4.6.4. Môi liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm lâm sàng

4.6.4.1. Môi liên quan giữa đặc điểm vi sinh với thời gian mắc bệnh

Khi phân tích sự phân bố vi khuẩn trong đợt cấp ở bệnh nhân với thời gian mắc bệnh, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 5 - 10 năm là 47,8%, nhóm dưới 5 năm là 27,2% và nhóm có thời gian mắc bệnh trên 10 năm là 22,2%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này một lần nữa khẳng định thời gian mắc BPTNMT càng dài nguyên nhân khởi phát đợt cấp do vi khuẩn càng cao đặc biệt các nhóm vi khuẩn gram âm, vi khuẩn đa kháng. Biết được căn nguyên của vi khuẩn trong các đợt cấp của BPTNMT có thể giúp quản lý các đợt cấp của BPTNMT một cách thích hợp.

4.6.4.2. Liên quan giữa đặc điểm vi khuẩn và số đợt cấp 12 tháng trước

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm

bệnh nhân có số đợt cấp ≥ 4 đợt/năm là 60,5%, cao hơn nhóm có 3 đợt cấp/năm (38,3%), nhóm có 2 đợt cấp/năm (34,7%) và nhóm có 1 đợt cấp/năm là 14,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Kết quả của nghiên cứu POET²³⁴ và nghiên cứu ECLIPSE²³⁵: Nhóm bệnh nhân kiểu hình đợt cấp thường xuyên (> 2 đợt cấp/năm), nhiễm khuẩn thường do người bệnh mắc phải chủng vi khuẩn mới, chưa diệt sạch khuẩn của đợt cấp nhiễm khuẩn trước đó hoặc tăng số lượng vi khuẩn của cùng loại vi khuẩn định cư.

Patel và cs phát hiện ra rằng sự hiện diện của vi khuẩn trong đợt cấp BPTNMT có liên quan đến việc tăng tần suất đợt cấp²³⁶. Dữ liệu nghiên cứu của Chun Chang và cs (2015) cho thấy tần suất các đợt cấp cũng có mối tương quan thuận với tình trạng nhiễm vi khuẩn khi bắt đầu đợt cấp. Trong nhóm đối tượng đợt cấp BPTNMT có vi khuẩn dương tính, nhiều bệnh nhân hơn đáng kể so với nhóm không phân lập được vi khuẩn có ≥ 2 đợt cấp trong năm trước²³⁷.

4.6.4.3. Liên quan giữa đặc điểm vi khuẩn và các triệu chứng lâm sàng

Có 21/67 đối tượng có kết quả đờm dương tính có sốt trong đợt cấp, 30/113 đối tượng có kết quả vi khuẩn trong đờm âm tính có sốt trong đợt cấp. Kiểm định Fisher chính xác 1 phía cho $p > 0,05$. Như vậy không có sự liên quan giữa triệu chứng sốt trong đợt cấp BPTNMT với kết quả nuôi cấy đờm trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nhiễm trùng do vi khuẩn chiếm một nửa số đợt cấp tính, các nghiên cứu vi sinh đã xác định sự thay đổi màu sắc và độ trong của đờm là những dấu hiệu đại diện tốt cho nhiễm trùng do vi khuẩn¹¹⁴.

Đờm mủ là triệu chứng gợi ý sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT. Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nuôi cấy đờm mọc vi khuẩn ở nhóm bệnh nhân có đờm mủ cao hơn nhóm bệnh nhân không có đờm mủ, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả này khác biệt với kết quả nghiên cứu của Stockey R.A (2000), đờm mủ có độ nhậy là 94,4% và độ đặc hiệu là 77% với nguy cơ cao bội nhiễm vi khuẩn trong đợt cấp BPTNMT và có sự liên quan giữa màu sắc đờm với kết quả phân lập vi khuẩn đờm ²³⁸. Các nghiên cứu trong thời gian trước đây đã không tìm thấy sự khác biệt giữa tỷ lệ vi khuẩn phân lập trong đờm của BPTNMT ở giai đoạn ổn định và đợt cấp. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây đã tìm thấy mối liên quan giữa đợt cấp và vi khuẩn phân lập được ⁶¹. So với giai đoạn ổn định, trong đợt cấp, tỷ lệ bệnh nhân cấy đờm dương tính cao hơn nhiều, thêm vào đó là sự tăng lên đáng kể của lượng vi khuẩn trong đường thở.

Chúng tôi gặp tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở nhóm bệnh nhân có triệu chứng ran ẩm, ran nổ ở phổi (56,3%) cao hơn nhóm không có triệu chứng này (22,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không nhận thấy sự liên quan giữa kết quả vi khuẩn và mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư (2016) cũng không cho thấy có mối liên quan này ²⁰. Theo nghiên cứu của Brusse-Keizer M. và cs (2014) cho thấy chỉ có 56% đợt cấp typ I được xác nhận do nhiễm khuẩn ²³⁹.

4.6.5. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với một số đặc điểm cận lâm sàng

4.6.5.1. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với số lượng bạch cầu

Nhóm bệnh nhân có $BC > 10G/l$ trong nghiên cứu chúng tôi có kết quả vi khuẩn ở đờm dương tính cao hơn nhóm bệnh nhân có kết quả $BC \leq 10 G/l$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu Patrick Mallia và cs (2012) BCĐNTT tăng cao hơn ở nhóm đối tượng đợt cấp BPTNMT có vi khuẩn dương tính ²⁴⁰. Nghiên cứu của Bafadhel M và cs (2015) cho thấy có mối tương quan thuận giữa số lượng vi khuẩn trong đờm và tăng số lượng BCĐNTT, những bệnh nhân này có nhiều triệu chứng biểu hiện trên lâm sàng và có kết cục kém ²⁴¹.

Đợt cấp BPTNMT liên quan đến mầm bệnh do vi khuẩn cho thấy tình trạng viêm bạch cầu trung tính ở đường thở nhiều hơn đáng kể so với các đợt không do vi khuẩn, mức độ nghiêm trọng của đợt cấp và mức độ tập trung vi khuẩn đường thở có liên quan đến mức độ viêm bạch cầu trung tính ²⁴².

4.6.5.2. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với nồng độ CRP

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ người bệnh có nồng độ CRP > 40 mg/l và kết quả vi khuẩn dương tính là 48,4%. Tỷ lệ này cao hơn so với nhóm 20 - 40 mg/l mà có kết quả vi khuẩn dương tính là 45,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo Bircan A (2008), nồng độ CRP máu cao trong đợt cấp của bệnh nhân BPTNMT có thể là một chỉ điểm một đợt cấp do bội nhiễm và kết hợp với khạc đờm và tăng số lượng BC máu ngoại vi ⁷³. Năm 2020, nghiên cứu của tác giả Janie Bates cùng với Nick A Francis và cs cho thấy kết quả đờm mù là chỉ số dự đoán tốt nhất cho biết nhiễm khuẩn trong đợt cấp, chỉ số CRP tăng liên quan đến nhiễm khuẩn nhưng không thay thế được cho chỉ số đờm mù ⁹¹. Trong nghiên cứu của Trần Thị Thu Hiền (2017) về vi khuẩn học, một số dấu ấn viêm: CRP, Procalcitonin và điều trị kháng sinh đợt cấp BPTNMT tại bệnh viện Bạch Mai cho kết quả giá trị CRP trung bình ở bệnh nhân nuôi cấy được vi khuẩn từ bệnh phẩm đờm là $9,09 \pm 9,36$ ²⁴³.

4.6.5.3. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với nồng độ Procalcitonin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh có nồng độ PCT > 0,25 ng/mL và kết quả vi khuẩn dương tính là 33,3% thấp hơn nhóm có kết quả vi khuẩn dương tính có nồng độ PCT < 0,25 ng/mL (79,5%). Chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt giữa đợt cấp BPTNMT có vi khuẩn dương tính ở nhóm có PCT > 0,25ng/mL.

Trong nghiên cứu bệnh chứng của Chang C và cs năm 2009 cho thấy điểm giới hạn 0,155 $\mu\text{g/L}$ cho PCT, độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán

nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT lần lượt là 93,3% và 60%²⁴⁴. Ở những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nhập ICU, Nseir và cs đã kết luận về giá trị giới hạn là 0,5 µg/L gợi ý phân lập vi khuẩn²⁴⁵. Nghiên cứu của Ergan và cs cho thấy rằng ngưỡng PCT nhập viện tối ưu là 0,25 µg/L để xác định bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT nhiễm vi khuẩn⁹². Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu của Soler năm 2012 và Gao (2017) kết luận rằng giá trị PCT không khác biệt đáng kể giữa đợt cấp BPTNMT do vi khuẩn và không do vi khuẩn^{246, 247}.

4.6.5.4. Mối liên quan giữa kết quả vi khuẩn với suy hô hấp theo khí máu động mạch

Các trường hợp có chỉ số PaCO₂, HCO₃⁻ bất thường (tăng hoặc giảm) trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tỷ lệ kết quả vi khuẩn dương tính cao hơn so với nhóm bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Kết quả này tương tự kết quả của Alexandra Nakou và cộng sự (2014) vi khuẩn dương tính có liên quan đáng kể đến tình trạng suy hô hấp mạn tính, khi so sánh với bệnh nhân không bị suy hô hấp (62% so với 40%, p <0,01)²⁴⁸.

Về sự liên quan giữa kết quả giữa kết quả vi khuẩn và tình trạng suy hô hấp theo khí máu động mạch, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa kết quả vi khuẩn dương tính với âm tính ở nhóm có suy hô hấp và nhóm không có suy hô hấp (p > 0,05).

4.6.6. Mối liên quan giữa kết quả nuôi cấy vi khuẩn không điển hình với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh các biểu hiện lâm sàng về thời gian mắc bệnh, tần suất đợt cấp/năm, mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT giữa các nhóm phân lập được vi khuẩn không điển hình bằng realtime PCR với các nhóm đối tượng vi khuẩn điển hình bằng nuôi cấy dương tính, không nhận thấy sự khác biệt về các chỉ tiêu lâm sàng ở các nhóm này.

Đánh giá các tiêu chí cận lâm sàng chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ mức độ tắc nghẽn đường thở (FEV_1) giữa các nhóm bệnh nhân: Gram âm, Gram dương hay VK không điển hình ($p > 0,05$); không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mức tăng BC, CRP, PCT giữa các nhóm bệnh nhân có kết quả cấy vi khuẩn Gram âm, Gram dương hay vi khuẩn không điển hình ($p > 0,05$).

Một số các nghiên cứu cũng cho thấy ảnh hưởng của nhóm vi khuẩn không điển hình trong đợt cấp BPTNMT. Blassi và cs (2002) cũng phát hiện ra rằng những bệnh nhân dương tính với *C. pneumoniae* trong đợt cấp có xu hướng bị đợt cấp thường xuyên hơn²²⁰. Trong nghiên cứu của Chenye Feng và cs (2021)¹⁰: tỷ lệ bệnh nhân có sốt, bạch cầu ái toan, mức CRP và mức PCT cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT có kết quả xét nghiệm dương tính với *M. pneumoniae* so với những người có kết quả xét nghiệm âm tính. Điều này cho thấy bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT nhiễm *M. pneumoniae* bị tăng phản ứng đường thở nghiêm trọng hơn và viêm toàn thân. Mặc dù người ta thường chấp nhận rằng trong số các mầm bệnh không điển hình, *L. pneumophila* có nhiều khả năng gây nhiễm trùng huyết nặng hơn nhưng nghiên cứu của Chenye Feng và cs không quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT có kết quả xét nghiệm dương tính với *L. pneumophila*. Bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT có kết quả xét nghiệm dương tính với nhiễm *L. pneumophila* có thể tích thở ra gắng sức trong một giây cao hơn để đánh giá tỷ lệ dung tích sống gắng sức (FEV_1/FVC) của chức năng phổi và lượng bicarbonate trong máu động mạch thấp hơn (HCO_3^-). Không có đặc điểm lâm sàng có ý nghĩa thống kê quan sát được ở những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có nhiễm *C pneumoniae*.

4.6.7. Khả năng định hướng nhiễm khuẩn của các triệu chứng và dấu ấn sinh học

4.6.7.1. Khả năng xác định phân lập được vi khuẩn ở đờm của BC, CRP và PCT

** Khả năng xác định phân lập được vi khuẩn ở đờm của BC*

Về khả năng xác định vi khuẩn ở đờm của BC chúng tôi thấy: diện tích dưới đường cong ROC là 0,603 (95%KTC: 0,412 - 0,799), điểm cắt BC $\geq 9.290/\text{mm}^3$ thì độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) lần lượt là 71,15% và 45,91%. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu Võ Phạm Minh Thu (2016) AUC của bạch cầu là 0,53 (95%KTC: 0,488 - 0,671), tương ứng với điểm cắt: BC $\geq 9300/\text{mm}^3$ thì Se và Sp lần lượt là 69,88% và 48,65%²⁰.

** Khả năng xác định phân lập được vi khuẩn ở đờm của nồng độ CRP*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, diện tích dưới đường cong ROC của CRP trong đánh giá khả năng xác định được căn nguyên vi khuẩn là 0,576 (95%KTC: 0,411– 0,715), tương ứng với điểm cắt: CRP $\geq 11 \text{ mg/dL}$ thì Se và Sp lần lượt là 67,90% và 46,12%. Theo các nghiên cứu trước đây, điểm cắt của CRP thay đổi ở từng nhóm bệnh nhân nghiên cứu, các bằng chứng còn đang gây tranh luận về độ tin cậy của các dấu ấn sinh học viêm CRP trong chẩn đoán nhiễm trùng do vi khuẩn và hướng dẫn điều trị bằng kháng sinh trong đợt cấp của BPTNMT⁷⁹. Nghiên cứu của Bafadhel và cộng sự (2011) đã cho thấy CRP là một dấu ấn sinh học hữu ích để xác định đợt cấp BPTNMT liên quan đến vi khuẩn, nồng độ CRP ở ngưỡng 10 mg/L có độ đặc hiệu 70% và độ nhạy 60%¹¹⁴. Kết quả của chúng tôi tương đồng nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thu năm 2016, ở điểm cắt $\geq 11 \text{ mg/dL}$, CRP có khả năng phân biệt đợt cấp BPTNMT do nhiễm khuẩn hay không nhiễm khuẩn với Se và Sp lần lượt là 65,1% và 48,65%²⁰.

** Khả năng xác định phân lập được vi khuẩn ở đờm của nồng độ PCT*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, diện tích dưới đường cong ROC của

PCT trong đánh giá khả năng xác định được căn nguyên vi khuẩn là 0,897 (95% KTC: 0,39- 0,981); tương ứng với điểm cắt: PCT \geq 0,59 ng/mL thì Se và Sp lần lượt là 51,5% và 79,3%. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu Võ Phạm Minh Thư (2016): Diện tích dưới đường cong ROC của PCT trong đánh giá khả năng xác định được căn nguyên vi khuẩn là 0,59 (95%KTC : 0,50 - 0,68), với điểm cắt: PCT \geq 0,54 ng/mL thì Se và Sp lần lượt là 48,2% và 81,1%²⁰.

Chúng tôi nhận thấy cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá khả năng định hướng nhiễm khuẩn và nhận diện đợt cấp của các dấu ấn sinh học với nhiều thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu khác nhau. Theo nghiên cứu của Bafadhel và cs (2011), AUC của PCT là 0,93⁴⁸. Kết quả nghiên cứu Yan-Ping Ye và cs (2022), nồng độ PCT huyết thanh trong dự đoán nhiễm vi khuẩn là 0,08 ng/mL, với độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 67% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,794 khoảng tin cậy 95% CI 0,727 - 0,860, p < 0,001)²⁴⁹.

4.4.7.2. Khả năng xác định nhiễm vi khuẩn của các triệu chứng, phân tích hồi quy logistic đa biến

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mong muốn tìm ra sự kết hợp của các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng để định hướng căn nguyên nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT. Chúng tôi nhận thấy trong các biến số được đưa vào phân tích, các biến số: Số đợt cấp trong năm (>3 đợt cấp) (OR = 5,61); triệu chứng ran rít ran ngáy; ran ẩm, ran nổ (OR = 4,84); BC > 1G/L (OR = 1,94); CRP \geq 40 mg/l (OR = 2,91); HCO₃⁻ bất thường (OR = 2,12); Xquang hình ảnh phổi bản (OR = 3,99), dày thành phế quản (OR = 19,71) trong phân tích hồi quy logistic đa biến là những dấu hiệu có ý nghĩa thống kê giúp dự đoán xác định được nhiễm vi khuẩn trong đợt cấp của BPTNMT (p < 0,05). Do vậy, để tăng tính ứng dụng của các triệu chứng và dấu ấn sinh học trong thực hành lâm sàng, chúng tôi đề xuất kết hợp các biến số này để tạo thành các tổ hợp và so sánh giá trị của các tổ hợp trong chẩn đoán nhiễm khuẩn.

Khi phân tích đa biến tác giả de Kruif M.D. và cs (2010) ghi nhận khả năng dự báo đợt cấp BPTNMT nhiễm trùng gồm các chỉ số CRP, tốc độ máu lắng, số lượng bạch cầu, albumin thấp, nhịp tim nhanh và ớn lạnh chỉ có tổ hợp CRP kết hợp với triệu chứng ớn lạnh có sự khác biệt có ý nghĩa với $AUC = 0,79$ (95% KTC, 0,7 - 0,88) và AUC (95% KTC, 0,74 - 0,9) sẽ tăng 0,82 khi tổ hợp này kết hợp với PCT²⁵⁰. Muller B. và cs (2007) nhận thấy AUC của sự phối hợp các triệu chứng lâm sàng (sốt, ho, khạc đờm, tiếng bất thường ở phổi và khó thở) để chẩn đoán viêm phổi là 0,79 (95% KTC, 0,75 - 0,83). Diện tích này cải thiện rõ rệt khi phối hợp với PCT và CRP (0,92 [0,89-0,94]; $p < 0,001$). PCT có giá trị chẩn đoán viêm phổi tốt hơn CRP và BC máu với AUC lần lượt là 0,88 (0,84 - 0,93), 0,76 (0,69 - 0,83), ($p < 0,001$), 0,69 (0,62-0,77) ($p < 0,001$)²⁵¹.

Nghiên cứu của Alexandra Nakou và cs (2021), mô hình hồi quy tuyến tính đa biến đã được hình thành để đánh giá biến nào có liên quan đáng kể với cây đờm dương tính ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT: Các biến có trong mô hình là sốt, WBC, bạch cầu trung tính, ESR, CRP, FBG và FEV₁. Các biến duy nhất có liên quan đáng kể với cây đờm dương tính là WBC >10.000 ($p = 0,014$) và CRP > 6 mg/l ($p = 0,001$)²⁴⁸.

Nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thu (2016), khi phân tích hồi quy đa biến không cho thấy các tổ hợp triệu chứng lâm sàng có khả năng dự báo nhiễm vi khuẩn, dấu ấn sinh học PCT và các tổ hợp: "đợt cấp nặng và tăng PCT", "tăng CRP và tăng PCT" có khả năng dự đoán xác định được căn nguyên vi khuẩn qua cấy đờm với OR lần lượt là 3,14; 4,34 và 4,08²⁰.

KẾT LUẬN

Căn cứ vào kết quả nghiên cứu 180 bệnh nhân đợt cấp của BPTNMT tại Bệnh viện Phổi Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nhập viện:

- Tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ 13/1, tuổi trung bình: $69,38 \pm 9,40$ tuổi.
- 77,2% bệnh nhân có nhiều đợt cấp (≥ 2 đợt cấp/năm).
- Hầu hết các bệnh nhân có nhiều triệu chứng phối hợp: khó thở tăng (97,8%), ho tăng (85,6%), khạc đờm tăng (80%), đờm mủ (80,0%). Triệu chứng thực thể: rì rào phế nang giảm (84,4%), ran rít, ran ngáy (73,9%), ran ẩm, ran nổ (44,4%).
- 65,5% bệnh nhân có tăng bạch cầu, 81,1% tăng nồng độ CRP
- Đa số bệnh nhân (78,9%) bị đợt cấp mức độ nặng.

2. Đặc điểm vi khuẩn ở đờm và tính nhạy cảm kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

* Kết quả vi khuẩn trong đờm bằng cả 2 phương pháp:

- Tỷ lệ xác định được vi khuẩn dương tính trong đợt cấp BPTNMT là 37,2% (67/180 trường hợp).
- Tỷ lệ các loài vi khuẩn trong số bệnh nhân dương tính: *P. aeruginosa* (20,9%), *H. influenzae* (17,9%), *S. pneumoniae* (11,9%), *A. baumannii* (10,4%), *M. catarrhalis* (9,0%), *K. pneumoniae* (6,0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3,0%), *S. aureus* (3,0%). Nhóm vi khuẩn không điển hình phân: *L. pneumophila* (11,9%), *M. pneumoniae* (4,5%), *C. pneumoniae* (1,5%).

* Tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn

- *P. aeruginosa* còn khá nhạy cảm với các kháng sinh: Meropenem (90%), Tobramycin (90%), Imipenem (80%), Amikacin (80%), Gentamycin (80%), Aztreonam (70%), Ceftazidim (70%), Ciprofloxacin (70%), Piperacillin/Tazobactam (70%).

- *S. pneumoniae* nhạy cảm với các loại kháng sinh: Moxifloxacin, Levofloxacin, ít nhạy cảm với Penicillin G và kháng với Erythromycin.

- *H. influenzae* nhạy cảm cao với các kháng sinh: Moxifloxacin, Ceftriaxone, Cefotaxim, Ceftazidim; kháng kháng sinh Amoxicilin/clavulanic acid.

- *A. baumannii* còn nhạy cảm với các kháng sinh: Meropenem, Imipenem, ít nhạy cảm với Amikacin, Tobramycin, Ciprofloxacin, Ampicillin/Sulbactam. Kháng kháng sinh Ceftazidim, Minocycline, Piperacillin/Tazobactam.

- *M. catarrhalis* nhạy cảm với kháng sinh: Amoxicilin/clavulanic acid, Ceftriaxon, Ceftazidim, Levofloxacin, Amikacin; Kháng các kháng sinh gentamycin, Clarythromycin và Erythromycin.

*** Mọi liên quan giữa vi khuẩn với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

- Yếu tố nguy cơ liên quan đến tiên lượng mức độ nặng của đợt cấp: có bệnh đồng mắc; khó thở tăng; khạc đờm tăng, rì rào phế nang giảm; ran rít ran ngáy; BC ≥ 10 G/L; GOLD nhóm D; FEV₁ < 30% (p<0,05).

- Các yếu tố: Số đợt cấp trong năm (>3 đợt cấp); triệu chứng ran ở phổi; BC > 10G/L; CRP ≥ 40 mg/l; HCO₃⁻ bất thường; tổn thương Xquang hình ảnh phổi bản; dày thành phế quản liên quan đến khả năng xác định được vi khuẩn trong đợt cấp BPTNMT có ý nghĩa thống kê.

- Ý nghĩa xác định khả năng có căn nguyên nhiễm khuẩn trong đợt cấp: CRP ≥ 11 mg/dL (Se 67,90% Sp 46,12%); PCT $\geq 0,59$ ng/mL (Se 51,5% và Sp79,3%).

- Những dấu hiệu giúp dự báo chỉ định dùng kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT: Thời gian mắc bệnh (>5 năm); có bệnh đồng mắc; ho tăng; khạc đờm tăng; BC ≥ 10 G/L; GOLD nhóm D; FEV₁ < 30% (p<0,05).

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. **Hoàng Thủy, Nguyễn Viết Nhung, Nguyễn Đình Tiên, Phạm Văn Luận, Lê Ngọc Huy, Đoàn Thu Hà** (tháng 11 năm 2017). Đặc điểm vi khuẩn ái khí phân lập được bằng phương pháp cấy đờm định lượng trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, trang 241 - 247.
2. **Hoàng Thủy, Nguyễn Viết Nhung, Nguyễn Đình Tiên** (2022). Đặc điểm khí máu động mạch trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 515, số 2 - 2022 trang 203- 207.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization WHO. Burden of COPD. *Newsroom*. 2022;p.1.
2. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:404–6.
3. Ngô Quý Châu, Chu Thị Hạnh và cs. *Nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong dân cư thành phố Hà Nội*. 2005.
4. Đinh Ngọc Sỹ. *Dịch tễ học Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở Việt Nam và các biện pháp dự phòng, điều trị*. 2010.
5. Soler-Cataluña JJ, Má MG, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, R. O. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-931.
6. Bai JS, Liu JX, Zhang Q, JM W. A Predictive Model Based on Blood Indicators for Admission to the ICU with AECOPD. *Clin Lab*. 2022 Oct 1;68:10.
7. Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations. causes, prevention, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(1):95-115.
8. Domenech A, Puig C, Martí S, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect*. 2013;67(6):516–523.
9. Jung CY, Choe YH, Lee SY, et al. Use of serology and polymerase chain reaction to detect atypical respiratory pathogens during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(5):941–951. Use of serology and polymerase chain reaction to detect atypical respiratory pathogens during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(5):941–951.

10. Feng. C, Xu. M, Kang. J, et al. Atypical Pathogen Distribution in Chinese Hospitalized AECOPD Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1699-1708. doi:10.2147/copd.S300779
11. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.* 2017.
12. Anthonisen. N.R, Manfreda. J, Warren. C.P.W, Hershfield. E. S, Harding. G. K. M. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine.* 1987;106(2):196-204. doi:10.7326/0003-4819-106-2-196
13. Celli. B.R., MacNee. W., Agusti. A, al e. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *European Respiratory Journal.* 2004;23:932-946.
14. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:247–257.
15. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. ; www.goldcopd.org. 2015;
16. Wedzicha J.A, Calverley P.M.A, Albert R.K, et al. Prevention of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;50:1602265.
17. Celli. B. R, Fabbri. L. M, Aaron. S. D, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 1 2021;204(11):1251-1258. doi:10.1164/rccm.202108-1819PP

18. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-796.
19. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, al e. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245-1257.
20. Võ Phạm Minh Thư. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, tác nhân vi sinh và một số dấu ấn sinh học trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*. Học viện Quân Y; 2016.
21. D'Souza AO, Shah M, Dhamane AD, al e. Clinical and economic burden of COPD in a medicaid population *COPD*. 2014;11(2):212-220.
22. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113-118.
23. Dhamane AD, Moretz C, Zhou Y, al e. COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2609-2618.
24. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations.1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164-168.
25. Connors A, Dawson N, Thomas C, al e. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4):959-967.
26. Poulet C, Woimant M, Hoguet E, al e. Pulmonary Embolism in Patients Hospitalized for Exacerbated COPD and Wheezing. . *J Pulm Respir Med*. 2015;5(3):1-5.
27. Decramer M, Agusti A, Bourbeau J, al e. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *GOLD*. 2015; www.goldcopd.org

28. Seemungal T, Donaldson G, Bhowmik A, al e. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1608-1613.
29. Edmond L. Toy, Kevin F. Gallagher, Elizabeth L. Stanley, Duh ARSMS. The Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Exacerbation Definition: A Review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2010;7,(3):214-228
30. Sapey. E, Stockley. R. A. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax.* Mar 2006;61(3):250-8. doi:10.1136/thx.2005.041822
31. Hurst JR, Donaldson GC, Perea WR, al e. Utility of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:867-874.
32. Roche N, Marthan R, Berger P, al e. Beyond corticosteroids: future prospects in the management of inflammation in COPD. *European Respiratory Review.* 2011;20(121):175-182.
33. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
34. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, al e. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1304-1309.
35. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58:73-80.
36. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, al e. Change in inflammation in out-patient COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:101-109.

37. Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, al e. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res.* 2005;6:151.
38. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., al. e. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1114-1121.
39. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2005;25:640-646.
40. Gompertz S, O'Brien C, Bayley D, al e. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 2001;17:1112-1119.
41. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, al e. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:349-355.
42. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, al e. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost.* 2000;84:210-215.
43. Sethi S, Mahler DA, Marcus P, al e. Inflammation in COPD: implications for management. *Am J Med.* 2012;125(12):1162- 1170.
44. Fiorini G, Crespi S, Rinaldi M, al e. Serum ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:274-278.
45. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, al e. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy.* 1995;26:766-774.

46. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1773-1777.
47. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:193-198.
48. Bafadhel. M, McKenna. S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 15 2011;184(6):662-71. doi:10.1164/rccm.201104-0597OC
49. Francisco J. Soto, Basil Varkey. Evidence-Based Approach to Acute Exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 9(2); Lippincott Williams & Wilkins. 2003:117-124.
50. Qureshi. H, Sharafkhaneh. A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(5):6.
51. Sethi. S, Murphy. T. F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Nov 27 2008;359(22):2355-65. doi:10.1056/NEJMra0800353
52. Soler N., Ewig S., Torres A., et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1015-1022.
53. Murphy. T. F. The role of bacteria in airway inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis*. Jun 2006;19(3):225-30. doi:10.1097/01.qco.0000224815.89363.15

54. Chin. C. L, Manzel. L. J, Lehman. E. E, et al. Haemophilus influenzae from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1 2005;172(1):85-91. doi:10.1164/rccm.200412-1687OC
55. Gallego. M, Pomares. X, Capilla. S, et al. C-reactive protein in outpatients with acute exacerbation of COPD: its relationship with microbial etiology and severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2633-2640. doi:10.2147/copd.S117129
56. Papi A., Luppi F., Franco F., al e. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.*, 2006;3(3):245-251.
57. Sethi S., Wrona C., Grant B.J., al. e. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):448-453.
58. Murphy T. F., Brauer A. L., Grant B. J., al e. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):195-199.
59. Lieberman. D, Ben-Yaakov. M, Shmarkov. O, Gelfer. Y, Varshavsky. R. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Sep 2002;44(1):1-6. doi:10.1016/s0732-8893(02)00421-2
60. Meloni F., Paschetto E., Mangiarotti P., al e. Acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in community-acquired pneumonia and exacerbations of COPD or asthma: therapeutic considerations. *J Chemother.* 2004;16(1):70-76.
61. Sethi. S, Evans. N, Grant. B. J, Murphy. T. F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* Aug 15 2002;347(7):465-71. doi:10.1056/NEJMoa012561

62. Beckham J.D., Cadena A., Lin J., al e. Respiratory viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect.* 2005;50(4):322-330.
63. Hewitt R., Farne H., Ritchie A., al e. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Theor Adv Respir Dis.* 2016;10(2):158-174.
64. Ritchie A.I., Farne H.A., Singanayagam A., al e. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(Supplement 2):S115-S132.
65. Kurai D., Saraya T., Ishii H., al e. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol.* 2013;4(293):1-12.
66. Mallia P., S.L J. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest.* 2006;130(4):1203-1210.
67. Ritchie A.I., Farne H.A., Singanayagam A., al e. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(Supplement 2):S115-S132.
68. Singanayagam A., Joshi P.V., Mallia P., al e. Viruses exacerbating chronic pulmonary disease: the role of immune modulation. *BMC Medicine.* 2012;10:pp.27.
69. A WJ. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(2):115-120.
70. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.* Nhà xuất bản Y học; 2018.
71. Ko. F.W, Chan. K.P, Hui. D.S, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21:14. doi:doi: 10.1111/resp.12780

72. Giusti. M, Blasi. F, Iori. I, et al. Prulifloxacin vs Levofloxacin for Exacerbation of COPD after Failure of Other Antibiotics. *COPD*,. 2016 13(5):6. doi:10.3109/15412555.2016.1152236.
73. Bircan. A, Gokirmak. M, Kilic. O, Ozturk. O, Akkaya. A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract*. 2008;17(3):202-8. doi:10.1159/000117793
74. Parks R. “C-Reaction Protein” , <http://www.webmd.com>. 2008;
75. Hansel Trevor T, Barnes Peter J. Clinical aspects of COPD, An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Coposition by the Parthenon publishing Group, Printed and bound by Butler and Tanner Ltd, Frome and London, UK. 2004:69-116.
76. Trần Đỗ Trinh. *Hướng dẫn đọc điện tim*. Tái bản lần thứ 11. NXB Y học; 2011:109-118.
77. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2021:2022 edition.
78. National Institute for Health and Care E. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018;
79. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report. 2020;
80. Anthonisen NR, et al. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
81. Celli BR, Mac Nee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Respir J*. 2006;27(242)

82. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Published: 05 December 2018;
83. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):14.
84. Roede B. M., Bresser P., Prins JM, F S. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J*. 2009;32(2):282-8.
85. Vollenweider. D.J, Frei. A, Steurer-Stey. C. A, Garcia-Aymerich. J, A PM. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 29 2018;10:1-83. doi:10.1002/14651858.CD010257.pub2
86. Moghoofei M, Azimzadeh Jamalkandi S, Moein M SJ, Ahmadi A. B. bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2020 Feb;48(1):19-35.
87. C.C. D, Morrow AS, Beuschel B, MH F. Pharmacologic Therapies in Patients With Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review With Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):413-422.
88. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. 2018;
89. Jacobs. D.M, U. Pandit, Sethi. S. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: should we use antibiotics and if so, which ones? *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):9. doi:10.1097/QCO.0000000000000533

90. Bates. J, Francis NA, White. P, et al. General practitioner use of a C-reactive protein point-of-care test to help target antibiotic prescribing in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the PACE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. Sep 29 2017;18(1):442. doi:10.1186/s13063-017-2144-8
91. Francis. N.A, Gillespie. D, Wootton. M, et al. Clinical Features and C-Reactive Protein as Predictors of Bacterial Exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;15:12. doi:<https://doi.org/10.2147/COPD.S265674>
92. Ergan. B, Sahin. A.A, Topeli. A. Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation. *Respiration*. 2016;91(4):316-24. doi:10.1159/000445440
93. Bandyopadhyay-T, Gerardi- DA, Metersky- ML. Comparison of induced and expectorated sputum for the microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia. *Respiration*. 2000;67(2):173-6.
94. Nguyễn Ngọc Quang. *Nghiên cứu tình hình và hiệu quả điều trị viêm phổi liên quan đến thở máy*. Đại học Y Hà Nội; 2011.
95. JG B. Invasive diagnostic techniques in pulmonary infections. *Respiratory infection: diagnosis and management*. 3rd. Ed; 1994:73- 99. TH.
96. Phạm Hùng Vân. *Kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng*. 2016.
97. Đại học Y Hà Nội. *Kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng*. 2012.
98. tế BY. *Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học; 2017.
99. Kalil. A. C, Metersky. M. L, Klompas. M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. Sep 1 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353

100. Tạ Thành Văn. *PCR và một số kỹ thuật y sinh học phân tử (Sách đào tạo sau đại học y dược)*. NXB Y học; 2010.
101. Joshi M, J D. Polymerase chain reaction: methods, principles and application. *International Journal of Biomedical Research*. 2010;2(1):81-97.
102. Vân PH. *PCR và real-time PCR Các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp*. NXB Y học; 2009.
103. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, al. e. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
104. White AJ, Gompertz S, RA. S. Chronic obstructive pulmonary disease 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(1):73-80.
105. Eller J, Ed A, Schaberg T, Niederman M. S, Mauch. H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. Jun 1998;113(6):1542-8.
106. Sethi S, Murphy T. F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev*. Apr 2001;14(2):336-63. doi:10.1128/cmr.14.2.336-363.2001
107. Soto F.J, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Pulmonary Medicine*. 2003;9:117-124.
108. Groenewegen. K.H, Wouter. EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med*. Jul 2003;97(7):770-7. doi:10.1016/s0954-6111(03)00026-x
109. Celli B.R, P.J B. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:pp. 1224-38.

110. Ko F.W, Ip M, J.W, Hui D.S. Viral etiology of acute exacerbation of COPD in Hong Kong. *Chest*. 2007;132(3):pp. 900-8.
111. Fernando J.M, Jeffray L.C. Acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Fishman's Pulmonary disease and disorders*. 2009:p2115-6.
112. Mohan. A, Chandra. S, Agarwal. D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology*. 2010;15:7.
113. MacDonald. M. I, Osadnik. C. R, Bulfin. L, et al. MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations. *ERJ Open Res*. Jul 2021;7(3):00198-2021. doi:10.1183/23120541.00198-2021
114. Bafadhel. M, McKenna. S, Terry. S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 15 2011;184(6):662-71. doi:10.1164/rccm.201104-0597OC
115. Ra S. W, Kwon Y. S, Yoon S. H, et al. Sputum bacteriology and clinical response to antibiotics in moderate exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. Apr 2018;12(4):1424-1432. doi:10.1111/crj.12671
116. Trần Tuấn Đắc. *Lựa chọn kháng sinh trong suy hô hấp cấp do Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trước và trong thở máy*. Đại học Y Hà Nội; 1996.
117. Nguyễn Thanh Hồi. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học mắc phải ở cộng đồng do vi khuẩn hiếu khí điều trị tại khoa Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai*. Đại học Y Hà Nội; 2003.
118. Nguyễn Minh Hải, Nguyễn Đình Tiến. Nghiên cứu căn nguyên vi khuẩn trong đờm và tính nhạy cảm kháng sinh của chúng trong đợt bùng phát của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí y dược học lâm sàng 108*. 2007;

119. Nguyễn Thị Ngọc Bích. *Nghiên cứu giá trị của phương pháp cấy đờm tìm vi khuẩn trong chẩn đoán nguyên nhân nhiễm khuẩn hô hấp*. Học viện Quân y; 2007.
120. Lê Tiên Dũng. Khảo sát đặc điểm và sự đề kháng in vitro vi khuẩn gây viêm phổi trong đợt kịch phát COPD tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương 2005-2006. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2007; Tập 11: phụ bản số 1-2007.
121. Trần Hoàng Thành và cs. Nghiên cứu mối liên quan giữa vi khuẩn hiếu khí gây bệnh với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trong đợt bội nhiễm của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2009; Số 6: tr 16 - 18.
122. Nguyễn Trung Kiên. *Đánh giá đặc điểm vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại khoa Hồi sức tích cực*. Đại học y Hà Nội 2012.
123. Phạm Hùng Vân, Nguyễn Văn Thành, Trần Văn Ngọc, Nguyễn Đình Duy. Tác nhân vi sinh gây viêm phổi cộng đồng phải nhập viện - kết quả nghiên cứu REAL 2016-2017. *Thời sự y học*. 2018:51-63.
124. WHO. Basic laboratory procedures in clinical bacteriology. 2003;
125. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. *CLSI document M100-S19*. 2009: Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
126. /QĐ-BYT BYT-S. Quyết định: Về việc ban hành tài liệu “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Vi sinh Y học”. 2013;
127. Tillie-Leblond I, Marquette C, Perez T, al e. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):390-396.

128. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1243-1248.
129. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học; 2005.
130. BỘ Y TẾ. Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí Hội sức tích cực. 2015;
131. Nguyễn Đình Tiến. *Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn và chức năng hô hấp trong các đợt bùng phát bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*. Học viện Quân Y; 1999.
132. Nguyễn Mạnh Thắng. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2017.
133. Nguyễn Thị Thảo. *Đánh giá mức độ nặng và căn nguyên vi sinh của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
134. Phan Thanh Thủy, Vũ Văn Giáp, et al. Đặc điểm lâm sàng và tỷ lệ đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của người bệnh quản lý tại một số đơn vị ngoại trú. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2022;160(Số 12V1):242-250.
135. Motegi. T, Jones RC, Ishii. T, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:259-71. doi:10.2147/copd.s42769
136. Chu Thị Hạnh. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và dịch tễ học COPD trong công nhân của một số nhà máy công nghiệp ở Hà Nội*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2007.
137. Parker. C. M, Voduc. N, Aaron. S. D, Webb. K. A, O'Donnell. D. E. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* Sep 2005;26(3):420-8. doi:10.1183/09031936.05.00136304

138. Foreman. M. G, Zhang. L, Murphy. J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2011;184(4):414-20. doi:10.1164/rccm.201011-1928OC
139. Sørheim. I. C, Johannessen. A, Gulsvik. A, Bakke. P. S, Silverman. E. K, DeMeo. D. L. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. Jun 2010;65(6):480-5. doi:10.1136/thx.2009.122002
140. Hoàng Đình Hải. *Nhận xét giá trị của thông khí không xâm nhập BiPAP điều trị đợt cấp COPD tại khoa hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*. . Trường Đại học Y Hà Nội; 2009.
141. Douglas C et al. Management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2001;119:1190- 1209.
142. O'Donnell. D. E, Aaron. S, Bourbeau. J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J*. Sep 2007;14 Suppl B(Suppl B):5b-32b. doi:10.1155/2007/830570
143. Kohansal. R, Martinez-Camblor. P, Agustí. A, Buist. A. S, Mannino. D. M, Soriano. J. B. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 1 2009;180(1):3-10. doi:10.1164/rccm.200901-0047OC
144. Hillas. G, Perlikos. F, Tsiligianni. I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(15):95. doi:10.2147/COPD.S54473

145. Crisafulli. E, Torres. A, Huerta. A, Guerrero. M, Gabarrus. A. Predicting In-Hospital Treatment Failure (≤ 7 days) in Patients with COPD Exacerbation Using Antibiotics and Systemic Steroids. *COPD*. 2016;13(1):82-92. doi:10.3109/15412555.2015.1057276
146. Kaleem Ullah M, Parthasarathi A, Biligere Siddaiah J, et al. Impact of Acute Exacerbation and Its Phenotypes on the Clinical Outcomes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study. *Toxics*. 2022;10(11):667.
147. Hà Thị Tuyết Trinh. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Phổi Trung Ương*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
148. Phan Thị Hạnh. *Nghiên cứu mức độ nặng đặc điểm lâm sàng, x-quang, khí máu đợt cấp BPTNMT điều trị tại trung tâm hô hấp Bệnh Viện Bạch Mai*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
149. Bùi Xuân Tám. *Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, Bệnh học hô hấp*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội; 1999.
150. Z. C, K.C O, al Ee. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology*. 2006;11(2):188-195.
151. Nguyễn Thị Thủy. *Nghiên cứu đặc điểm loãng xương ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý BPTNMT bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn Thạc sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
152. Nguyễn Thanh Thủy. *Phân loại giai đoạn bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo GOLD2011) ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn Bác sỹ Nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.

153. Nguyễn Quang Đợi. *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*. Trường Đại học Y Hà Nội 2019.
154. Đoàn Thị Hằng. *Đánh giá thang điểm BOME trên các bệnh nhân BPTNMT tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
155. Bùi Mỹ Hạnh, Long KQ. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị đợt cấp Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, một phân tích thời gian hồi phục. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2020;134(10):133-141.
156. Burge P, Calverley P, Jones P, Spencer S, Anderson JA, Maslen T. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 05/01 2000;320:1297-303. doi:10.1136/bmj.320.7245.1297
157. Marin. J. M, Carrizo. S. J, Casanova. C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. Mar 2009;103(3):373-8. doi:10.1016/j.rmed.2008.10.004
158. Sethi. S, Anzueto. A, Miravittles. M, et al. Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Infection*. Feb 2016;44(1):65-76. doi:10.1007/s15010-015-0833-3
159. Viniol. C, Vogelmeier. C. F. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. Mar 31 2018;27(147)doi:10.1183/16000617.0103-2017
160. Pavord. I. D, Jones. P. W, Burgel. P. R, Rabe. K. F. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss(Spec Iss):21-30. doi:10.2147/copd.S85978

161. A A, LD E, B C. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2013;42(3):636–646.
162. PJ L, U K, V G. Characteristics and longitudinal progression of chronic obstructive pulmonary disease in GOLD B patients. *BMC Pulm Med.* 2017;;17(1):42.
163. A.M. M, F.C. W, R. P-P, et al. The PLATINO study: Description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;12:1491–1501.
164. AL E, SJ A, R. DO, et al. Study Group EA Prevalence of COPD in 6 urban clusters in Argentina: The EPOC.AR Study. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:260–269.
165. Phan Thị Hạnh. *Nghiên cứu mức độ nặng của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.* Đại học Y Hà Nội; 2012.
166. Vũ Duy Thương. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng, vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2008.
167. Stolz. D, Christ-Crain. M, Morgenthaler. N. G, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* Apr 2007;131(4):1058-67. doi:10.1378/chest.06-2336
168. Nguyễn Hương Giang. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn của đợt cấp COPD điều trị tại trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.

169. Trần Thị Thanh Vân. *Phân tích việc sử dụng thuốc trong điều trị COPD tại Bệnh viện Giao Thông Vận Tải*. Trường Đại học Dược Hà Nội; 2013.
170. Hoàng Hồng Thái, Bùi Thu Vân. Nguyên nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được điều trị tại khoa hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai 6 tháng đầu năm 2005. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2005;5(53):94-99.
171. Nguyễn Thị Chinh. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi khuẩn trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Y khoa. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
172. Cung Văn Tân. *Đánh giá mức độ cải thiện lâm sàng, khí máu và chức năng hô hấp sau đợt cấp COPD*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2011.
173. Lin. S. H, Kuo. P. H, Hsueh. P. R, Yang. P. C, Kuo. S. H. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology*. Jan 2007;12(1):81-7. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00999.x
174. Li. X. J, Li. Q, Si. L. Y, Yuan. Q. Y. Bacteriological differences between COPD exacerbation and community-acquired pneumonia. *Respir Care*. Nov 2011;56(11):1818-24. doi:10.4187/respcare.00915
175. Nguyễn Huy Lực. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng đánh giá kết quả điều trị đợt cấp COPD. *Hội nghị khoa học hưởng ứng ngày bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính toàn cầu, Hà Nội tháng 12 năm 2009*. 2009:70-77.
176. G. K, G. P, G. S, M. B. C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Inflammation*. 2013;36:948-953.

177. Montes de Oca M, Laucho-Contreras ME. Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What Do We Need to Add? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):50. doi:10.3390/medsci6020050
178. Daniels J.M, Schoorl. M, Snijders. D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest*. Nov 2010;138(5):1108-15. doi:10.1378/chest.09-2927
179. Daubin. C, Fournel. F, Thiollière. F, et al. Ability of procalcitonin to distinguish between bacterial and nonbacterial infection in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary syndrome in the ICU. *Annals of intensive care*. 2021;11(1):29. doi:<https://doi.org/10.1186/s13613-021-00816-6>
180. Mathioudakis. A.G, Chatzimavridou-Grigoriadou. V, Corlateanu. A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26:143. doi:10.1183/16000617.0073-2016
181. Leah. N.J, Andrew, Varker, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Prescribing for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department. *Fed Pract*. 2021;38(6):6. doi:10.12788/fp.0141
182. Jiaqi. D, Xuanlin Li, Yang Xie, Shuguang Yang, Xueqing Yu. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in AECOPD patients: Overview of systematic reviews. *The Clinical Respiratory Journal*. 2021;15:16. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.13345>
183. Ngô Quý Châu. *Bệnh hô hấp*. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam; 2011.

184. Garcia-Vidal. C, Almagro. P, Román. V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*. Nov 2009;34(5):1072-8. doi:10.1183/09031936.00003309
185. Kuwal. A, Joshi. V, Dutt. N, Singh. S, Agarwal. K. C, Purohit. G. A Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure. *Turk Thorac J*. Jan 2018;19(1):19-27. doi:10.5152/TurkThoracJ.2017.17035
186. Monsó. E, Garcia-Aymerich. J, Soler. N, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. Aug 2003;131(1):799-804. doi:10.1017/s0950268803008872
187. Roche. N, Kouassi. B, Rabbat. A, Mounedji. A, Lorut. C, Huchon. G Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum. *Respiration*. 2007;74(1):19-25. doi:10.1159/000093158
188. Soler. N, Agustí. C, Angrill. J, Puig De la Bellacasa. J, Torres. A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Jan 2007;62(1):29-35. doi:10.1136/thx.2005.056374
189. Denis. E.O, Donnell. M.D, Paul Hernandez. M.D, Alan Kaplan. M.D. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15:1A-8A.
190. Martinez. F.J, Grossman. R. F, Zadeikis. N, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J*. Jun 2005;25(6):1001-10. doi:10.1183/09031936.05.00106404

191. Dai. M, Qiao. J, Xu. Y, Fei. G. Respiratory infectious phenotypes in acute exacerbation of COPD: an aid to length of stay and COPD Assessment Test. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10(1):7.
192. Feldman C, Richards GA, J S. The Findings on Initial Admission Chest Radiograph of Patients Presenting with an Acute Exacerbation of COPD – A South African Study. *Southern African. Journal of Infectious Diseases.* 2015;30(2):57-60.
193. Ozgun Niksarlioglu E, Aktürk Ü. Chest X-ray: is it still important in determining mortality in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary diseases exacerbation in intensive care unit? . *Eurasian J Pulmonol.* 2018;20(3):133.
194. Alotaibi NM, Chen V, Hollander Z, et al. Phenotyping COPD exacerbations using imaging and blood-based biomarkers. *Int J COPD.* 2018;13:217–229.
195. NM A, V C, Z H. Phenotyping COPD exacerbations using imaging and blood-based biomarkers. *Int J COPD.* 2018;(13):217–229.
196. Suissa S, Dell'Aniello S, P E. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957-963.
197. EC A. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: A nationwide study in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2665–2674.
198. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, JA W. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(11):1218-24.

199. Cen J, L W. Comparison of peak expiratory Flow(PEF) and COPD assessment test (CAT) to assess COPD exacerbation requiring hospitalization: A prospective observational study. *Chron Respir Dis.* 2022;19:14799731221081859.
200. Niewoehner DE. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations to FEV1 – An Intricate Tango. *Respiration* 2009;77(2):229–235.
201. Jacques Piquet, Jean-Michel Chavaillon, Philippe David, Martin F. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(4):946-55.
202. Yves Flattet, Nicolas Garin, Jacques Serratrice, Perrier A. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:467-475.
203. Ge H, Liu X, Gu W, Feng X, Zhang F, F H. Distribution of COPD Comorbidities and Creation of Acute Exacerbation Risk Score: Results from SCICP. *J Inflamm Res.* 2021;14:3335-3348.
204. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* Apr 19 2006;(2):1-38. doi:10.1002/14651858.CD004403.pub2
205. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med.* Apr 2009;103(4):601-6. doi:10.1016/j.rmed.2008.10.012
206. European Respiratory Society/American Thoracic Society (ATS/ERS). Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. 2017;

207. Vanoverschelde A, Van Hoey C, Buyle F, Den Blauwen N, Depuydt P, E VB. In-hospital antibiotic use for severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med.* 2023 Apr 25;23(1):138.
208. Alexandra Nakou MD, Filia Diamantea PhD*, Joseph Papaparaskevas PhD, Eugenia-Anna Milioni MD. The prevalence of common and atypical pathogens infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their clinical importance. *Chest.* 2009;136:93.
209. Wedzicha. J. A, Donaldson. G. C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* Dec 2003;48(12):1204-13; discussion 1213-5.
210. Bogaert. D, van der Valk. P, Ramdin. R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun.* Feb 2004;72(2):818-23. doi:10.1128/iai.72.2.818-823.2004
211. Aydemir. Y, Aydemir. Ö, Kalem. F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1045-51. doi:10.2147/copd.S70620
212. Lê Tiên Dũng. Khảo sát đặc điểm và sự đề kháng in vitro vi khuẩn gây viêm phổi trong đợt kịch phát COPD tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương 2010 - 2011. *Tạp chí Y học Tp HCM.* 2013;17(1):19-25.
213. Lin. S, Kuo. P, Hsue. P, Yang. P, Kuo. S. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology.* 2007;12:81-87. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00999.x

214. Messous. S, Grissa. M.H, Beltaief. K, Boukef R, Noura S, M M. Bacteriology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Tunisia. *Rev Mal Respir.* 2018;35(1):12. doi:10.1016/j.rmr.2017.03.035
215. Diederer. B.M.W, van der Valk. P.D.L.P.M, Kluytmans. J.A.W.J, Peeters. M.F, Hendrix. R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30:4. doi:10.1183/09031936.00012707
216. Tạ Thị Diệu Ngân. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2016.
217. Peto. L, Nadjm. B, Horby. P. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(6):326-337.
218. Arnold. F. W, Summersgill. J. T , Lajoie. A. S. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175 (10):1086-1093.
219. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, al e. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;160:349-353.
220. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax.* 2002;57:672–676.
221. Nguyễn Thị Tuyền. *Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh carbapenem tại bệnh viện Bạch Mai.* Luận văn Thạc sĩ Dược học. Luận văn Thạc sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội; 2018.

222. Nguyễn Đức Nghĩa, Nguyễn Hải Anh. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị viêm phổi bệnh viện do *Pseudomonas aeruginosa* tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9-2016 đến tháng 6-2017. *Kỷ yếu Hội nghị khoa học thường niên Hội Hô hấp Việt Nam*. 2017;
223. Nguyễn Sử Minh Tuyết. Khảo sát các vi khuẩn gây bệnh ngoài lao trên bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. *Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh*. 2008;12(1):157-163.
224. Van Bambeke. F, Reinert. R. R, Appelbaum. P. C, Tulkens. P. M, Peetermans. W. E. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections: current and future therapeutic options. *Drugs*. 2007;67(16):2355-82. doi:10.2165/00003495-200767160-00005
225. Song. J. H, Chung. D. R. Respiratory infections due to drug-resistant bacteria. *Infect Dis Clin North Am*. Sep 2010;24(3):639-53. doi:10.1016/j.idc.2010.04.007
226. Phạm Hùng Vân và cộng sự. Nghiên cứu đa trung tâm trên 204 chủng *Streptococcus pneumoniae*. *Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh*. 2007;6(1):67-77.
227. Borg MA, Tiemersma E, Scicluna E, al e. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:232-237.
228. PH Vân, PT Bình, ĐM Phương. Tình hình đề kháng kháng sinh của *S. pneumoiae* và *H. influenzae* phân lập từ NKHH cấp – Kết quả nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Việt Nam (SOAR) 2010-2011. *Y học thực hành*. 2012.;85512:6-11.

229. Lê Bật Tân. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, Xquang phổi và vi khuẩn gây bệnh của viêm phổi bệnh viện ở người lớn điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
230. Vũ Quỳnh Nga. *Đặc điểm lâm sàng của nhiễm Acinobacter baumannii ở bệnh nhân viêm phổi thở máy*. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh; 2011.
231. Võ Hữu Ngoan. *Nghiên cứu tình hình viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa sản sóc đặc biệt bệnh viện Chợ Rẫy*. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh; 2010.
232. Waters. V, Yau. Y, Prasad. S, et al. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1 2011;183(5):635-40. doi:10.1164/rccm.201009-1392OC
233. Fernando JM, Jeffray LC. Acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Fishman's Pulmonary disease and disorders*. 2009;2115-6.
234. Beeh et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respiratory Research*. 2013;14:116.
235. Hurst JR, et al. ECLIPSE study. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-1138.
236. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57(9):759-764.
237. Chang C, Zhu. H, Shen. N, et al. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. *COPD*. Feb 2015;12(1):19-30. doi:10.3109/15412555.2014.898043

238. Stockley. R.A, O'Brien. C, Pye. A, Hill. S. L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. Jun 2000;117(6):1638-45. doi:10.1378/chest.117.6.1638
239. Brusse-Keizer M., VanderValk P., Hendrix R., et al. Necessity of amoxicillin clavulanic acid in addition to prednisolone in mild-to-moderate COPD exacerbations. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):1-7.
240. Mallia. P, Footitt. J, Sotero. R, Jepson. A, Contoli. M, Trujillo-Torralbo. M. B. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2012;186(11):1117-24. doi:10.1164/rccm.201205-0806OC
241. Bafadhel M, Haldar K, Barker B PH, et al. Airway bacteria measured by quantitative polymerase chain reaction and culture in patients with stable COPD: relationship with neutrophilic airway inflammation, exacerbation frequency, and lung function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(1):1075-1083.
242. Ritchie. A. I, Wedzicha. J. A. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. Sep 2020;41(3):421-438. doi:10.1016 /j.ccm. 2020. 06.007
243. Trần Thị Thu Hiền. *Nghiên cứu về vi khuẩn học, một số dấu ấn viêm: CRP, Procalcitonin và điều trị kháng sinh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng tại trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2017.
244. Chang. C, Yao. W. Z, Chen. Y. H, Liu. Z. Y, Zhang. X. W. Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Aug 18 2006;38(4):389-92.

245. Nseir. S, Cavestri. B, Di Pompeo. C, Diarra. M, Brisson. H. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2008;76(3):253-60. doi:10.1159/000139611
246. Soler. N, Esperatti. M, Ewig. S, Huerta. A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. Dec 2012;40(6):1344-53. doi:10.1183/09031936.00150211
247. Gao. D, Chen. X, Wu. H, Wei. H, Wu. J. The levels of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease during acute exacerbation. *Exp Ther Med*. Jul 2017;14(1):193-198. doi:10.3892/etm.2017.4496
248. Alexandra Nakou, Joseph Papaparaskevas, Filia Diamantea, Nikoletta Skarmoutsou, Vlasis Polychronopoulos. A prospective study on bacterial and atypical etiology of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Future Microbiology*. 2014;9(11)
249. Ye. Y. P, Zhao. H, Kang. T, Zhao. L. H, Li. N. Optimal cut-off value of serum procalcitonin in predicting bacterial infection induced acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective observational study. *Chron Respir Dis*. Jan-Dec 2022;19: 14799731221108516. doi:10.1177/14799731221108516
250. de Kruif. M. D, Limper. M, Gerritsen. H, Spek. C. A, Brandjes. D. P. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med*. Feb 2010;38(2):457-63. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b9ec33
251. Müller. B, Harbarth. S, Stolz. D, Bingisser. R, Mueller. C. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. Mar 2 2007;7:10. doi:10.1186/1471-2334-7-10

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Hành chính:

Mã bệnh án..... mã số phiếu.....

- Họ và tên:.....
- Giới tính: Nam/Nữ Tuổi:.....
- Địa chỉ:.....
- Nghề nghiệp:.....
- Ngày vào viện:.....
- Chuyển đến từ:.....
- Ngày ra viện:..... Số ngày nằm viện:.....

II. Lý do khám bệnh

Khám định kỳ	<input type="checkbox"/>	Sốt	<input type="checkbox"/>
Ho khạc đờm	<input type="checkbox"/>	Đau ngực	<input type="checkbox"/>
Khó thở	<input type="checkbox"/>	Khác	<input type="checkbox"/>

III. Tiền sử

1. Tiền sử hút thuốc là, thuốc lào: Có . Không .

- Thời gian hút thuốc (năm):.....

- Hiện còn hút thuốc: Thuốc lá . Thuốc lào . Cả hai .

- Tổng số thuốc đã hút (bao-năm):..... Đã bỏ thuốc bao nhiêu năm:.....

2. Tiền sử bệnh đồng mắc: 0. Không; 1. HPQ; 2. GPQ; 3. Lao phổi; 4. U Phổi; 5. THA; 6. ĐTĐ; 7. Bệnh mạch vành; 8. Suy tim;

9. Viêm dạ dày; 10. Khác:.....

3. Số đợt cấp trong 12 tháng gần đây:.....

4. Đã được chẩn đoán BPTNMT từ trước: Có . Không .

Thời gian mắc BPTNMT:.....

5. Liệu pháp oxy dài hạn tại nhà: Có . Không .

IV. KHÁM LÂM SÀNG

1. Triệu chứng cơ năng

Khó thở tăng <input type="checkbox"/>	Sốt <input type="checkbox"/>	
Ho tăng <input type="checkbox"/>	Đau ngực <input type="checkbox"/>	
Khạc đờm tăng <input type="checkbox"/>	Khạc đờm mãn tính <input type="checkbox"/>	
Đờm mủ <input type="checkbox"/>	Triệu chứng khác <input type="checkbox"/>	
Màu sắc đờm: Xanh <input type="checkbox"/>	Vàng <input type="checkbox"/>	Đục <input type="checkbox"/>

2. Toàn trạng

Chiều cao:.....(m). Cân nặng:.....(kg). BMI:.....(kg/m²)

3. Triệu chứng toàn thân

Ý thức	Tỉnh <input type="checkbox"/>	Vật vã, kích thích <input type="checkbox"/>
	Lơ mơ, ngủ gà <input type="checkbox"/>	Hôn mê <input type="checkbox"/>
Mạch (lần/ phút)		
Huyết áp(mmHg)		
Nhịp thở (lần/phút)		
Sốt	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
Tím	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
Ngón tay dùi trống	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>

4. Triệu chứng thực thể

Lồng ngực hình thùng <input type="checkbox"/>	Rạn mô <input type="checkbox"/>
RRPN giảm <input type="checkbox"/>	Phù chi dưới <input type="checkbox"/>
Ran rít <input type="checkbox"/>	Mất lời <input type="checkbox"/>
Ran ngáy <input type="checkbox"/>	Gan to <input type="checkbox"/>
Ran ẩm <input type="checkbox"/>	Dấu hiệu Hatzet <input type="checkbox"/>

5. Phân loại mức độ nặng theo Anthonisen và Cs (1987)

- 1.Type I (nặng) .
- 2.Type II (trung bình) .
- 3.Type III (nhẹ) .

V. CẬN LÂM SÀNG

1. Công thức máu:

Bạch Cầu:.....G/l

Bạch cầu ĐNTT:.....%

2. Sinh hóa máu:

CRP:.....mg/L

Proccalcitonin:.....ng/dl

3. Khí máu động mạch: Thở oxy: Có . Không .

pH....., PaO₂....., pCO₂....., HCO₃⁻.....,

4. Hình ảnh X quang tim phổi thường:

Khoang liên sườn giãn rộng <input type="checkbox"/>	Hình phổi bản <input type="checkbox"/>
Dày thành phế quản <input type="checkbox"/>	Tim hình giọt nước <input type="checkbox"/>
Vòm hoành hình bậc thang <input type="checkbox"/>	Tim to toàn bộ <input type="checkbox"/>
Kén khí <input type="checkbox"/>	Tăng sáng trường phổi <input type="checkbox"/>

5. Kết quả điện tim đồ:

Các dấu hiệu ĐTĐ	
1. Dày nhĩ phải	<input type="checkbox"/>
2. Dày thất phải	<input type="checkbox"/>
3.Block nhánh phải không hoàn toàn	<input type="checkbox"/>
4.Thiếu máu cơ tim, suy vành	<input type="checkbox"/>
5.Loạn nhịp tim:.....	<input type="checkbox"/>
6.Bình thường	<input type="checkbox"/>

6. Kết quả đo CNHH

Thông số	Trước test HPPQ		Sau test HPPQ	
	Pre	%Prd	Post	%Prd
FVC (L)				
FEV1 (L)				
FEV1/FVC				

7. Nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn: Có . Không .

Kết quả	1. Âm tính	2. Dương tính
Chủng vi khuẩn	1.	
	2.	
	3.	
Kháng sinh đồ (liệt kê kháng sinh):		
Nhạy		
Kháng		
Trung gian		

8. Kết quả vi khuẩn không điển hình trong đờm xác định bằng Real-time PCR: Có . Không .