

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ KHẮC BẢO

**KHẢO SÁT TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC CHỈ SỐ
PHÊ THÂN KÝ VỚI MỨC ĐỘ KHÓ THỞ, KHẢ NĂNG
GĂNG SỨC, CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG TRONG
BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN MẠN TÍNH**

Chuyên ngành: NỘI HÔ HẤP

Mã số: 62720144

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2015

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Văn Ngọc – TS. Nguyễn Thị Tố Như

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường
hợp tại:

Vào lúc giờ, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP.HCM

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ CÓ LIÊN QUAN TỚI ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Lê Khắc Bảo** (2015). “Tương quan tăng kháng lực đường thở, tắc nghẽn luồng khí, ứ khí phế nang trong đánh giá chức năng hô hấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”. *Y học TP. Hồ Chí Minh*; tập 19 phụ bản của số 1; tr. 523 – 531.
2. **Lê Khắc Bảo** (2015). “So sánh giá trị điểm mMRC và CCQ trong đánh giá triệu chứng lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”. *Y học TP. Hồ Chí Minh*; tập 19 phụ bản của số 1; tr. 541 – 548.
3. **Lê Khắc Bảo** (2015). “Mô hình đánh giá lâm sàng toàn diện bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”. *Y học TP. Hồ Chí Minh*; tập 19 phụ bản của số 1; tr 532 – 540.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề:

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Khảo sát tương quan giữa các chỉ số phế thân ký với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”** với mục tiêu tổng quát xây dựng mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT. Bốn mục tiêu chuyên biệt là xác định trong BPTNMT:

- (1) Hệ số tương quan đơn biến giữa FEV_1 , FEV_1/FVC , sGaw, FRC, RV/TLC với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, tiền căn đợt cấp.
- (2) Hệ số tương quan đơn biến giữa mMRC, CCQ với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, tiền căn đợt cấp.
- (3) Hệ số tương quan đơn biến giữa FEV_1 , sGaw, FRC.
- (4) Mô hình tương quan đa biến giữa FEV_1 , FEV_1/FVC , sGaw, FRC, RV/TLC, mMRC, BDI, 6MWD, CCQ, SGRQ, tiền căn đợt cấp

2. Tính cấp thiết:

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là vấn đề sức khỏe cộng đồng trên thế giới và tại Việt Nam [82]. BPTNMT là bệnh đa thành phần [120], yêu cầu phải được đánh giá toàn diện [165].

Yêu cầu này là một thách thức trên thực hành lâm sàng. Trước 2011, GOLD đề nghị đánh giá BPTNMT dựa trên duy nhất FEV_1 [79]. Đáng tiếc, FEV_1 tương quan yếu đến vừa với triệu chứng lâm sàng [22], nên không thể đại diện đánh giá toàn diện BPTNMT. Từ 2011, GOLD đề nghị đánh giá BPTNMT dựa trên 3 thành phần: triệu chứng lâm sàng, tiền căn đợt cấp, hạn chế luồng khí [80] và được đồng thuận cao [178]. Tuy nhiên, một số tác giả đề nghị tìm thêm chứng cứ cho mô hình mới [213] để giải đáp các câu hỏi về thứ tự ưu tiên của các thang mMRC, CAT, CCQ với các điểm cắt tương

ứng trong đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT [25], [101]; về khả năng đại diện đánh giá toàn bộ chức năng hô hấp BPTNMT của FEV_1 [70]; tính đại diện đánh giá toàn diện BPTNMT của kết hợp ba thành phần triệu chứng lâm sàng, tiền căn đợt cấp, FEV_1 [82].

Nghiên cứu tương quan giữa triệu chứng lâm sàng (khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, đợt cấp và chức năng hô hấp (hạn chế luồng khí, tăng kháng lực đường thở, ứ khí phế nang trong BPTNMT có thể giải đáp các câu hỏi trên [193]. Một số nghiên cứu tương quan đơn biến giữa chức năng hô hấp và triệu chứng lâm sàng trên thế giới [22],[102],[150],[158] và tại Việt Nam [6],[12], [15],[16] đã giúp trả lời một phần các câu hỏi trên. Tuy nhiên, các nghiên cứu tương quan đa biến giữa triệu chứng lâm sàng và chức năng hô hấp để xây dựng mô hình đánh giá toàn diện [214] hoặc phân loại kiểu hình BPTNMT [44], [45] còn ít.

3. Những đóng góp mới của luận án:

- (1) Đề xuất xem xét ưu tiên dùng bộ câu hỏi CCQ đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT với điểm cắt CCQ = 1; nếu dùng bộ câu hỏi mMRC, xem xét dùng điểm cắt mMRC = 1 thay cho mMRC = 2.
- (2) Đề xuất xem xét dùng mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT với ba thành phần chính: hạn chế luồng khí, ứ khí phế nang, triệu chứng lâm sàng; đại diện lần lượt bởi Post FEV_1 , Post FRC và CCQ.

4. Bố cục luận án:

Luận án có 127 trang: mở đầu 4 trang, tổng quan tài liệu 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 22 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 37 trang, kết luận và kiến nghị 2 trang. Luận án có 42 bảng, 14 biểu đồ, 3 sơ đồ, 8 hình và 218 tài liệu tham khảo trong đó 21 tài liệu tiếng Việt, 197 tài liệu tiếng Anh, 112 tài liệu mới trong 5 năm chiếm 51% toàn bộ tài liệu tham khảo.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa và gánh nặng bệnh tật BPTNMT:

GOLD 2014 định nghĩa: “BPTNMT là bệnh thường gặp, có thể ngăn ngừa và điều trị. Bệnh đặc trưng bởi hạn chế luồng khí kéo dài, thường tiến triển nặng dần, kèm tăng đáp ứng viêm mạn tính tại đường thở và phổi với khí và hạt độc hại. Đợt cấp và bệnh đồng mắc góp phần vào độ nặng toàn bộ trên từng bệnh nhân” [82]. Định nghĩa cho thấy BPTNMT là đa thành phần cần đánh giá toàn diện [165].

Đánh giá BPTNMT được xem là toàn diện khi đáp ứng được 6 mục tiêu điều trị: (1) giảm khó thở, (2) tăng khả năng gắng sức, (3) tăng chất lượng cuộc sống, (4) làm chậm tốc độ suy giảm chức năng hô hấp, (5) ngăn ngừa đợt cấp và (6) giảm tử vong [82]. Biểu số đánh giá toàn diện BPTNMT cần có chức năng hô hấp (hạn chế luồng khí, tăng kháng lực đường thở, ứ khí phế nang) và triệu chứng lâm sàng (khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, đợt cấp).

Tần suất bệnh toàn bộ, tỷ lệ tử vong, tỷ lệ tàn phế do BPTNMT ở mức cao và đang gia tăng trên toàn thế giới kể cả Việt Nam [82].

1.2. Chức năng hô hấp trong BPTNMT:

Chức năng hô hấp trong BPTNMT bao gồm: (1) Chỉ số hạn chế luồng khí: FEV_1 , FEV_1/FVC [167]; (2) chỉ số tăng kháng lực đường thở: Raw (kháng lực đường thở), Gaw (suất dẫn đường thở), sRaw, (kháng lực đường thở đặc hiệu) sGaw (suất dẫn đường thở đặc hiệu) [63]; (3) chỉ số ứ khí phế nang: RV (thể tích khí cặn), FRC (dung tích khí cặn chức năng), TLC (tổng dung lượng phổi) [138].

Phế thân ký với công cụ đo lường phế thân kế cho phép đo chính xác, tin cậy các chỉ số chức năng hô hấp trong BPTNMT [63]. ERS/ATS (Hội hô hấp châu Âu/ Hội lồng ngực Hoa Kỳ) qui định các tiêu chuẩn kỹ thuật và qui trình chuẩn đo chức năng hô hấp [142].

1.3. Triệu chứng lâm sàng trong BPTNMT:

Khó thở gắng sức trong BPTNMT do cơ hô hấp suy yếu không đáp ứng được nhu cầu thông khí cao của cơ thể [27]. Các công cụ đánh giá khó thở tại thời điểm gồm thang tương ứng thị giác [127], câu hỏi Borg cải biên [176]; và theo thời khoảng gồm mMRC [129], BDI/TDI (chỉ số khó thở nền tảng/ chỉ số khó thở thay đổi) [128].

Giảm khả năng gắng sức là thuật ngữ để chỉ tình trạng cơ thể không thể đạt mức gắng sức tối đa [168]. Giảm khả năng gắng sức do giảm khả năng thông khí ± sức cơ ngoại biên [168]. Khả năng gắng sức được đánh giá với 6MWD (6 minute walk distance: khoảng cách đi bộ 6 phút) khi thực hiện 6MWT (6 minute walk test: trắc nghiệm đi bộ 6 phút), kết quả trắc nghiệm đi bộ hình thoi, kết quả của trắc nghiệm gắng sức tim phổi [163].

Giảm chất lượng cuộc sống là thuật ngữ mô tả ảnh hưởng của BPTNMT lên đời sống làm giảm khả năng tham gia các hoạt động hàng ngày [109]. Giảm chất lượng cuộc sống trong BPTNMT được đánh giá với các bộ câu hỏi SGRQ [109], CCQ [208], CAT [105].

Đợt cấp BPTNMT là biến cố cấp tính của bệnh, thể hiện qua sự nặng lên của các triệu chứng hô hấp: ho, khạc đàm, khó thở, vượt ra khỏi dao động bình thường hằng ngày, yêu cầu phải thay đổi điều trị [82]. Nguy cơ vào đợt cấp phân bố không đều: bệnh nhân có đợt cấp ≥ 2 lần/ năm được định nghĩa là nhóm có đợt cấp thường xuyên [82]. Tiền căn đợt cấp đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập, mạnh nhất giúp tiên đoán đợt cấp trong tương lai [93].

1.4. Tương quan chức năng hô hấp và triệu chứng lâm sàng:

Các nghiên cứu tương quan giữa chức năng hô hấp (hạn chế luồng khí, tăng kháng lực đường thở, ú khí phế nang) với triệu chứng lâm sàng (khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, tiên

căn đọt cấp) trong BPTNMT ở trong [5],[6],[12],[15],[16] và ngoài nước [89],[130],[150],[158],[204],[210] đều cho thấy tương quan từ yếu đến vừa giữa chức năng hô hấp và triệu chứng lâm sàng.

1.5. Mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT:

Thang điểm BODE [58], BODE cập nhật [172], ADO [172], ADO cập nhật [173] được chứng minh tiên lượng tử vong BPTNMT. Thang điểm DOSE [107] được chứng minh đánh giá mức độ nặng BPTNMT. Tất cả đều dựa trên nhiều thành phần đánh giá BPTNMT nhưng chưa được chứng minh có thể đánh giá toàn diện BPTNMT.

GOLD 2011 đề nghị mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT dựa trên nhiều thành phần [80], chấm dứt thời kỳ đánh giá BPTNMT dựa trên một thành phần. Rodríguez-Roisin và Agustí cho rằng: “GOLD 2011 thực sự là cuộc cách mạng trong mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT” [178]. Vài nghiên cứu thấy so với mô hình cũ, mô hình mới tương quan với chất lượng cuộc sống, chi phí y tế mạnh hơn [37], tiên lượng tử vong, khả năng gắng sức tốt hơn [149].

Tuy nhiên, Linda Leivseth chứng minh mô hình cũ tiên lượng tử vong tốt hơn mô hình mới [119]. Paul Jones [101] và David Price [171] cùng nhận thấy BPTNMT sẽ được phân loại khác nhau khi dựa trên tiêu chí mMRC và CAT. Jadwiga A Wedzicha cho rằng mô hình mới đã tốt nhưng cần bổ sung chứng cứ [213].

1.6. Phương pháp thống kê phân tích thành phần chính (PCA):

Thống kê PCA (Principal Component Analysis) là phương pháp phân tích tương quan đa biến (multivariate analysis) nhằm tái cấu trúc bộ dữ liệu n biến số thành bộ dữ liệu m thành phần chính, trong đó $m \ll n$ mà không làm mất đi đáng kể biến thiên của n biến số, cho phép xây dựng mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT có m thành phần chính từ n biến số đánh giá toàn diện BPTNMT ban đầu [98].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Cắt ngang mô tả phân tích dân số toàn bộ tại thời điểm ban đầu nhằm xây dựng mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT và kiểm định bên trong tính giá trị của mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT.

Cắt ngang mô tả phân tích dân số dưới nhóm [193] tại ba thời điểm tháng 0, 3, 6 trên bệnh nhân khám đủ ba lần nhằm kiểm định bên trong tính ổn định của mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT.

2.2. Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu đủ lớn để giải quyết 4 mục tiêu nghiên cứu liên quan thống kê phân tích tương quan đơn biến Pearson và thống kê PCA.

Công thức tính cỡ mẫu cho phân tích tương quan Pearson [193]:

$$n = \left[\frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{\ln[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

Công thức tính cỡ mẫu tạm chấp nhận cho thống kê PCA [193]:

$$n = 5 \times \text{số lượng biến số.}$$

Hệ số r kỳ vọng = 0,34 và 16 biến số được phân tích $\rightarrow n = 80$.
55% kỳ vọng khám đủ 3 lần \rightarrow cỡ mẫu ban đầu: $n = 80 \div 0,55 = 146$.

2.3. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân BPTNMT tại TP.HCM và các tỉnh lân cận đến khám bệnh tại phòng khám hô hấp bệnh viện Đại Học Y Dược TP.HCM từ 01/2009 – 01/2011 được mời tầm soát vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn nhận bệnh: (1) có chẩn đoán BPTNMT theo GOLD 2006 [78], (2) đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại: (1) triệu chứng giống BPTNMT mà không phải là BPTNMT, (2) có bệnh gây nhiễu kết quả, (3) không thể trả lời các bộ câu hỏi nghiên cứu, không làm được 6MWT hay phế thân ký.

2.4. Biến số nghiên cứu:

Đặc điểm dân số học: tuổi, giới, BMI, tình trạng hút thuốc lá hiện tại, tiền căn hút thuốc lá ± tiếp xúc chất đốt sinh khối, tiền căn đợt cấp BPTNMT 12 tháng trước.

Triệu chứng lâm sàng: mức độ khó thở (mMRC, BDI); khả năng gắng sức (6MWD), chất lượng cuộc sống (CCQ, SGRQ).

Chỉ số phế thân ký: hạn chế luồng khí (FEV_1 , FEV_1/FVC), tăng kháng lực đường thở (sGaw), ứ khí phế nang (FRC, RV/TLC).

Quy trình trả lời các bộ câu hỏi, thực hiện 6MWT, phế thân ký được chuẩn hóa theo các khuyến cáo tương ứng.

2.5. Phân tích thống kê:

Dữ liệu được lưu trữ và xử lý với phần mềm SPSS 15.0.

Dữ liệu toàn bộ bệnh nhân ban đầu dùng để xây dựng rồi kiểm định bên trong mô hình. Dữ liệu các bệnh nhân khám đủ 3 lần dùng để kiểm định tính ổn định của mô hình qua 6 tháng.

Thống kê mô tả đặc điểm dân số nghiên cứu làm cơ sở đánh giá giá trị áp dụng kết quả nghiên cứu và so sánh với nghiên cứu khác.

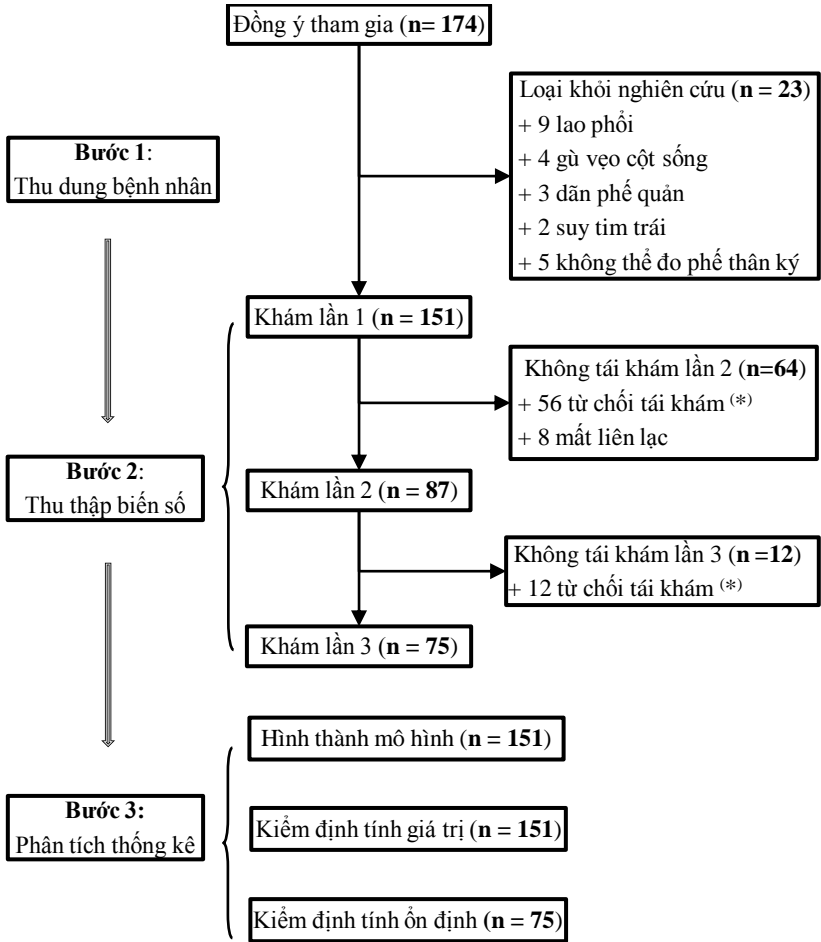
Thống kê phân tích tương quan đơn biến Pearson và tương quan đa biến với phương pháp phân tích thành phần chính PCA giúp xây dựng mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT.

Thống kê phân tích phương sai một chiều ANOVA giúp kiểm định bên trong tính giá trị mô hình với $p < 0,05$ là có ý nghĩa. Phân tích nhân tố khẳng định (CFA) sẽ được thực hiện trong một nghiên cứu khác để kiểm định bên ngoài giá trị mô hình.

2.6. Vấn đề đạo đức:

Đề cương nghiên cứu được xem xét và duyệt qua hội đồng đạo đức. Nghiên cứu đã được thực hiện đúng theo các quy định về đạo đức khi tiến hành nghiên cứu y sinh.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



(*) Lý do không tái khám: nơi tái khám xa nhà và hạn chế thời gian.

Sơ đồ 3.1: Số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm dân số nghiên cứu:

- Tuổi trung bình 66 ± 11 [40 – 87], 93% nam, 93% từng hút thuốc lá, 43% tiếp tục hút, 25% có ≥ 1 đợt cấp năm trước đó.

- Triệu chứng lâm sàng: khó thở vừa (BDI: $6,5 \pm 2,7$), khả năng gắng sức bảo tồn (6MWD: 476 ± 114), chất lượng cuộc sống giảm vừa (SGRQ: 51 ± 18).
- Chức năng hô hấp: hạn chế luồng khí (FEV_1 : $56 \pm 20\%$), phân bố rộng từ 17% đến 98% dự đoán; tăng kháng lực đường thở (sGaw: $27 \pm 14\%$); ứ khí phế nang (FRC: $154 \pm 80\%$).
- Phân loại theo GOLD 2011 [80]: nhóm A: 30% (46/151); B: 20% (30/151); C: 11% (16/151); D: 39% (59/151).

3.1. Tương quan đơn biến giữa FEV_1 , FEV_1/FVC , sGaw, FRC, RV/TLC với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, tiền căn đợt cấp:

Bảng 3.4: Hệ số tương quan giữa chức năng hô hấp và triệu chứng lâm sàng

n = 151	BDI	6MWD	SGRQ	Đợt cấp
Hạn chế luồng khí				
Post FEV_1 (% dự đoán)	0,42	0,39	- 0,39	- 0,13 *
Post FEV_1/FVC (%)	0,38	0,35	- 0,31	- 0,10 *
Kháng lực đường thở ↑				
Post sGaw (% dự đoán)	0,43	0,53	- 0,33	- 0,08 *
Ứ khí phế nang				
Post FRC (% dự đoán)	- 0,23	- 0,33	0,26	- 0,05 *
Post RV/TLC (%)	- 0,42	- 0,55	0,37	- 0,07 *
Hệ số r không có dấu (*) đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.				
(*) Hệ số tương quan không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.				

Chức năng hô hấp tương quan yếu đến vừa ($0,3 < |r| < 0,7$) với mức độ khó thở (BDI), khả năng gắng sức (6MWD) và chất lượng cuộc sống (SGRQ) ($p < 0,01$); không tương quan với tiền sử đợt cấp ($p > 0,05$). Tất cả biểu đồ tương quan đều có phân tán rất rộng.

3.2. Tương quan đơn biến giữa mMRC và CCQ với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, đợt cấp:

Bảng 3.5: Hệ số tương quan giữa mMRC, CCQ với BDI, 6MWD, SGRQ và tiền căn đợt cấp

n = 151	BDI	6MWD	SGRQ	Đợt cấp
mMRC	- 0,74	- 0,50	0,64	0,28
CCQ	- 0,70	- 0,47	0,73	0,19
Tất cả các hệ số tương quan đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$				

Điểm mMRC và CCQ cùng tương quan có ý nghĩa thống kê mức độ mạnh với mức độ khó thở (BDI), vừa với khả năng gắng sức (6MWD) và yếu với tiền căn đợt cấp trong 12 tháng qua.

Chất lượng cuộc sống (SGRQ) tương quan có ý nghĩa thống kê mức độ mạnh với CCQ nhưng chỉ ở mức độ vừa với mMRC.

Biểu đồ tương quan giữa: (1) mMRC với SGRQ; (2) CCQ với SGRQ đều phân tán hẹp, cho phép lập phương trình hồi qui tuyến tính giữa mMRC, CCQ với SGRQ:

- mMRC = 0,04 x SGRQ.
- CCQ = 0,04 x SGRQ.

Hai phương trình hồi qui tuyến tính trên cho phép tính được với SGRQ = 25, CCQ = 1 và mMRC = 1. SGRQ = 25 được dùng làm tiêu chuẩn vàng phân loại BPTNMT thành nhóm ít hay nhiều triệu chứng [22], [145]. Do vậy, CCQ = 1 hay mMRC = 1 cũng có thể làm điểm cắt phân loại BPTNMT thành nhóm ít hay nhiều triệu chứng.

Tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) giữa mMRC và CCQ với mức độ khó thở (BDI), khả năng gắng sức (6MWD) và chất lượng cuộc sống (SGRQ) được duy trì suốt ba lần khám trong phân tích dưới nhóm n = 75 bệnh nhân với hệ số tương quan tương đương và không khác biệt khi phân tích trên toàn bộ dân số ban đầu.

3.3. Tương quan đơn biến giữa FEV₁, sGaw, FRC:

Bảng 3.7: Hệ số tương quan FEV₁, sGaw, FRC

n = 151	Post FEV ₁	Post sGaw	Post FRC
Post FEV ₁	1,00		
Post sGaw	0,77	1,00	
Post FRC	- 0,48	- 0,58	1,00

Tất cả các hệ số tương quan đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$

Hạn chế luồng khí tương mạnh với tăng kháng lực đường thở $r = 0,77$. Trong khi đó ứ khí phế nang chỉ tương quan vừa với hạn chế luồng khí $r = - 0,48$ và tăng kháng lực đường thở $r = - 0,58$.

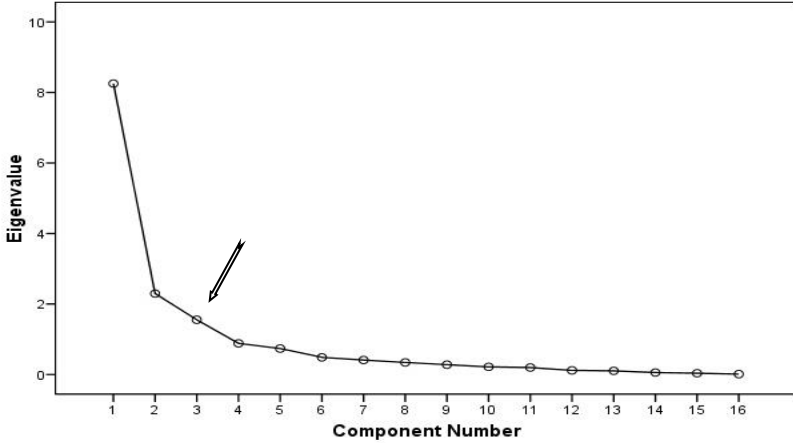
Biểu đồ tương quan giữa hạn chế luồng khí với ứ khí phế nang phân bố rất rộng: 25% không ứ khí phế nang & hạn chế luồng khí nhẹ – vừa; 38% ứ khí phế nang & hạn chế luồng khí nặng – rất nặng; 32% ứ khí phế nang & hạn chế luồng khí nhẹ – vừa, 5% không ứ khí phế nang & hạn chế luồng khí nặng – rất nặng.

Tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) mạnh ($r > 0,70$) giữa FEV₁ và sGaw; vừa ($0,3 < |r| < 0,7$) giữa FEV₁ và FRC được duy trì suốt ba lần khám trên phân tích dưới nhóm 75 bệnh nhân với hệ số tương quan tương đương và không khác biệt khi phân tích trên toàn bộ dân số ban đầu.

3.4. Tương quan đa biến giữa FEV₁, FEV₁/FVC, sGaw, FRC, RV/TLC, mMRC, BDI, 6MWD, CCQ, SGRQ, đợt cấp:

Ma trận tương quan đa biến giữa 16 biến số đánh giá toàn diện BPTNMT được thành lập để kiểm tra hai điều kiện cần để tiến hành thống kê PCA. Phép kiểm Kaiser–Meiyeer–Olkin cho trị số KMO = 0,78: khẳng định cỡ mẫu $n = 151$ là đủ lớn. Phép kiểm Barlett’s cho trị số $p < 0,001$: khẳng định 16 biến số được chọn đưa vào phân tích PCA là có tương quan với nhau trong một tổng thể.

Số lượng thành phần chính đánh giá toàn diện BPTNMT
Scree Plot



Biểu đồ 3.9: Số thành phần chính đánh giá toàn diện BPTNMT

Ba thành phần chính đầu tiên có eigenvalue > 1 với eigenvalue tích lũy đạt 76%. Biểu đồ Scree chuyển hướng từ đi dọc sang đi ngang ngay tại điểm 3 thành phần. Ba thành phần này sẽ là ba thành phần chính giúp đánh giá 76% biến thiên của toàn bộ 16 biến số.

Mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT sẽ có 3 thành phần.

Tên của ba thành phần chính đánh giá toàn diện BPTNMT:

16 biến số được phân bố vào 3 thành phần chính (**Bảng 3.10**)

Thành phần chính thứ nhất phù hợp nhất với biến số FEV₁/FVC, FEV₁, sGaw nên được gọi tên là: “**HẠN CHẾ LƯỠNG KHÍ**”.

Thành phần chính thứ hai phù hợp nhất với biến số RV/TLC, FRC nên được gọi tên là “**Ứ KHÍ PHẾ NANG**”.

Thành phần chính thứ ba phù hợp nhất với biến số SGRQ, CCQ, BDI, MRC, 6MWD, tiền căn đợt cấp nên được gọi tên là: “**TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG**”.

Bảng 3.10: Ma trận 3 thành phần chính với phép xoay Varimax

	Thành phần chính	1	2	3
Các biến số đánh giá toàn diện BPTNMT	Post FEV ₁ /FVC	0,91	- 0,17	- 0,17
	Pre FEV ₁ /FVC	0,90	- 0,10	- 0,13
	Pre FEV ₁	0,84	- 0,35	- 0,22
	Post FEV ₁	0,83	- 0,36	- 0,22
	Post sGaw	0,73	- 0,50	- 0,18
	Pre sGaw	0,71	- 0,49	- 0,14
	Post RV/TLC	- 0,35	0,85	0,20
	Post FRC	- 0,22	0,83	0,04
	Pre FRC	- 0,23	0,82	0,13
	Pre RV/TLC	- 0,41	0,81	0,23
	SGRQ	- 0,15	0,19	0,84
	BDI	0,22	- 0,22	- 0,84
	CCQ	0,09	0,27	0,82
	mMRC	- 0,30	0,15	0,78
	6MWD	0,20	- 0,48	- 0,51
Tiền căn đợt cấp	- 0,13	- 0,17	0,46	

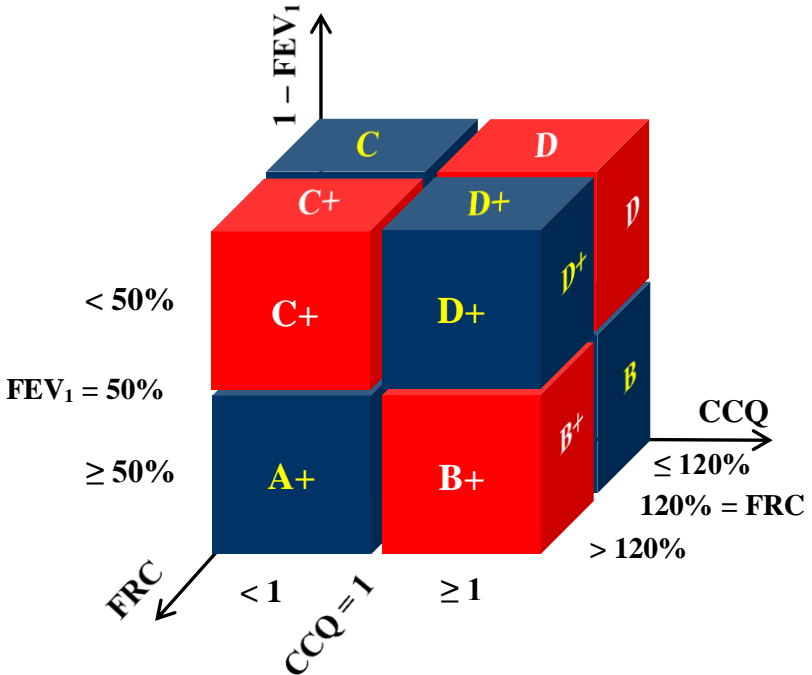
Tỷ lệ đóng góp của từng thành phần chính vào mô hình đánh giá toàn diện sau phép xoay Varimax: (1) Hạn chế luồng khí: 29%; (2) ứ khí phế nang: 25%; (3) triệu chứng lâm sàng: 22%.

Biến số đại diện cho ba thành phần chính:

Dựa trên mức độ phù hợp của biến số đại diện với thành phần chính (**Bảng 3.10**), tính khả thi của biến số trên thực hành lâm sàng, chúng tôi chọn Post FEV₁, Post FRC, CCQ lần lượt làm ba biến số đại diện ba thành phần chính hạn chế luồng khí, ứ khí phế nang, triệu chứng lâm sàng (**Bảng 3.12**).

Bảng 3.12: Biến số đại diện cho ba thành phần chính

Thành phần chính	Biến số	Tiêu chí nhẹ	Tiêu chí nặng
Hạn chế luồng khí	Post FEV ₁	≥ 50%	< 50%
Ứ khí phế nang	Post FRC	≤ 120%	> 120%
Triệu chứng lâm sàng	CCQ	< 1	≥ 1

Mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT:**Hình 3.2:** Mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT

Mô hình đánh giá toàn diện này khác GOLD ở các điểm [82]:

- Thành phần triệu chứng lâm sàng được ưu tiên đánh giá với CCQ, với điểm cắt CCQ = 1 thay cho CCQ = 1 - 1,5 [82]; nếu dùng mMRC, điểm cắt mMRC = 1 thay cho mMRC = 2 [82].
- Thành phần tiền căn đợt cấp được giản lược [82].
- Thành phần ứ khí phế nang đánh giá với FRC được bổ sung.

Giá trị mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT:

Phân nhóm dân số nghiên cứu ban đầu theo mô hình mới:

- Nhóm A: 10% (15/151) – Nhóm A+: 7% (10/151).
- Nhóm B: 15% (23/151) – Nhóm B+: 24% (37/151).
- Nhóm C: 1% (2/151) – Nhóm C+: 7% (10/151).
- Nhóm D: 6% (9/151) – Nhóm D+: 30% (45/151).

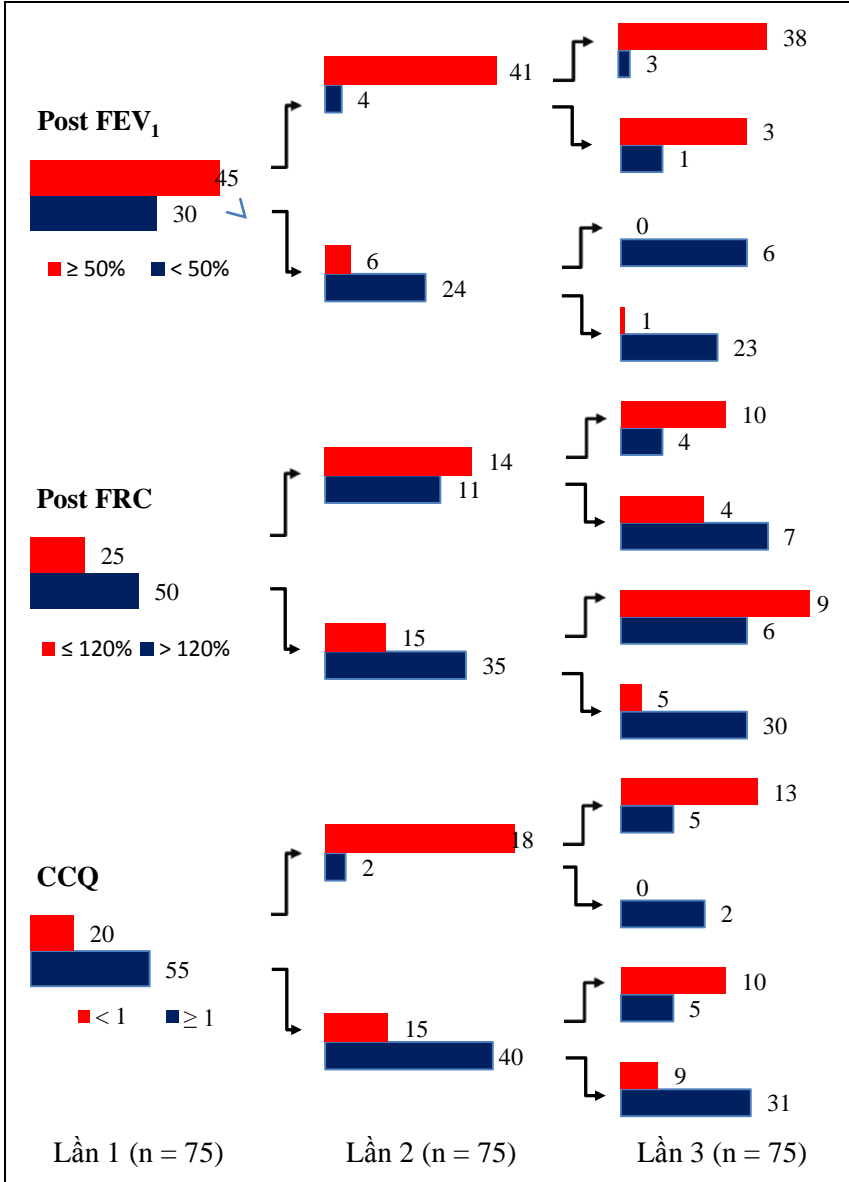
Phân tích phương sai một chiều ANOVA tìm liên hệ giữa ba biến số phân loại bệnh: Post FEV₁, Post FRC, CCQ (**Bảng 3.12**) với sáu biến số kết cục đánh giá toàn diện BPTNMT giúp kiểm định bên trong giá trị mô hình đánh giá toàn diện (**Bảng 3.13**).

Bảng 3.13: Giá trị mô hình đánh giá toàn diện BPNTMT

Biến kết cục đánh giá BPTNMT	Biến số phân loại BPTNMT: CCQ, Post FEV₁, Post FRC					
	Số tiêu chí nặng	0	1	2	3	p
	BDI	9,13	7,74	6,64	4,56	< 0,001
	6MWD	533	532	492	395	< 0,001
	SGRQ	23,9	46,4	51,1	62,4	< 0,001
	Post FEV ₁	72	70	59	36	< 0,001
	Tiền căn đợt cấp	0,07	0,49	0,47	0,85	0,18
	BODE	1,07	1,97	2,75	5,31	< 0,001
	Số bệnh nhân	15	35	56	45	
Dữ liệu được trình bày dưới dạng trị số trung bình. Phép kiểm ANOVA một chiều, $p < 0,05$ là có ý nghĩa						

Trong số ba biến số phân loại của mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT, số lượng biến số nằm ở tiêu chí nặng càng nhiều, khó thở càng nặng, khả năng gắng sức càng giảm, chất lượng cuộc sống càng kém, chức năng phổi càng xấu, nguy cơ tử vong càng cao (BODE tăng) với $p < 0,001$. Khuynh hướng tương tự xảy ra với nguy cơ đợt cấp dù khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê với $p = 0,18$.

Tính ổn định của mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT:



Biểu đồ 3.10: Tính ổn định của ba thành phần chính qua ba lần khám

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Tương quan đơn biến giữa FEV_1 , FEV_1/FVC , sGaw, FRC, RV/TLC với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, tiền căn đợt cấp:

Tất cả các chỉ số phế thân ký đều tương quan từ yếu đến vừa, có ý nghĩa thống kê, với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống; không tương quan tiền căn đợt cấp trong BPTNMT (**Bảng 3.4**). Kết quả nghiên cứu này, nhìn chung, tương đồng với các nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước, ngoại trừ một số khác biệt về cỡ mẫu, đặc điểm dân số, biến số nghiên cứu giữa các nghiên cứu đã khiến cho các hệ số tương quan không hoàn toàn đồng nhất.

Như vậy, không chỉ số phế thân ký nào gồm hạn chế luồng khí (FEV_1 , FEV_1/FVC); tăng kháng lực đường thở (sGaw); ú khí phế nang (FRC, RV/TLC) có thể đơn độc đánh giá toàn diện BPTNMT.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi góp phần củng cố các chứng cứ về tương quan đơn biến từ yếu đến vừa giữa chức năng hô hấp với triệu chứng lâm sàng, ủng hộ mô hình GOLD mới thay đổi đánh giá BPTNMT từ dựa trên một thành phần sang nhiều thành phần [80].

4.2. Tương quan đơn biến giữa mMRC và CCQ với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, đợt cấp:

Hai điểm mMRC và CCQ đều tương quan từ vừa đến mạnh có ý nghĩa thống kê với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống; tương quan yếu có ý nghĩa thống kê với tiền căn đợt cấp trong BPTNMT (**Bảng 3.5**). Kết quả nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước. Như vậy, có thể dùng mMRC hoặc CCQ đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT. Kết quả nghiên cứu góp phần ủng hộ cho mô hình GOLD mới dùng mMRC hoặc CCQ đại diện đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT [82].

CCQ tương quan mạnh với khó thở (BDI) và chất lượng cuộc sống (SGRQ); nhưng mMRC chỉ tương quan mạnh với BDI và vừa với SGRQ (**Bảng 3.5**). Trong khi đó, SGRQ rất tin cậy để đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT [82]. Các nghiên cứu khác cũng xác định tương quan mạnh giữa CCQ với SGRQ [191], [208], và đề nghị CCQ đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT thay SGRQ [207]. CCQ, không phải mMRC, tương quan mạnh với SGRQ, gợi ý ưu tiên CCQ hơn là mMRC đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT. Điều này hợp logic là CCQ đánh giá triệu chứng lâm sàng (ho, khó thở, hoạt động chức năng, tâm thần) đầy đủ hơn mMRC (khó thở).

Khảo sát tương quan giữa mMRC và CCQ với SGRQ cho phép tìm ra điểm cắt cho mMRC và CCQ cùng bằng 1. Điểm cắt mMRC = 1 thay cho mMRC = 2 trong nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Paul Jones [101]. Điểm cắt CCQ = 1 chưa được kiểm chứng qua các nghiên cứu tiến cứu khác, có khác điểm cắt CCQ = 1,5 trong nghiên cứu hồi cứu của Kon [115]. Do hạn chế của cỡ mẫu nhỏ trong nghiên cứu chúng tôi, cần phải nghiên cứu thêm để kiểm định lại điểm cắt CCQ = 1.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi giúp cung cấp vài chứng cứ ban đầu mang tính khảo sát để xem xét ưu tiên dùng CCQ đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT và xem xét dùng hai điểm cắt mới CCQ = 1 và mMRC = 1 khác biệt so với mô hình GOLD mới [82].

4.3. Tương quan đơn biến giữa FEV₁, sGaw, FRC:

Hạn chế luồng khí tương quan mạnh với tăng kháng lực đường thở, ứ khí phế nang tương quan vừa với cả hạn chế luồng khí và tăng kháng lực đường thở (**Bảng 3.7**). Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với các nghiên cứu khác, dù phương pháp đánh giá biến số tăng kháng lực đường thở và ứ khí phế nang ở các nghiên cứu khác có

khác biệt so với nghiên cứu chúng tôi. Chúng tôi dùng phế thân ký. Các nghiên cứu khác đánh giá tăng kháng lực đường thở với phế thân ký, FOT, IOS, đánh giá ứ khí phế nang với phế thân ký, hô hấp ký kèm bộ phận hòa loãng He, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực.

Như vậy, hạn chế luồng khí có thể đại diện đánh giá tăng kháng lực đường thở nhưng không thể đại diện đánh giá ứ khí phế nang trong BPTNMT. FEV₁ không thể đại diện đánh giá toàn diện chức năng hô hấp trong BPTNMT.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cung cấp chứng cứ cho thấy cần xem xét bổ sung thêm ứ khí phế nang để đánh giá chức năng hô hấp trong mô hình GOLD mới [82].

4.4. Tương quan đa biến giữa FEV₁, FEV₁/FVC, sGaw, FRC, RV/TLC, mMRC, BDI, 6MWD, CCQ, SGRQ, đợt cấp:

Mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT có ba thành phần chính: hạn chế luồng khí, ứ khí phế nang, triệu chứng lâm sàng; đại diện lần lượt bởi ba biến số: Post FEV₁, Post FRC, CCQ (**Hình 3.2**). Kết quả nghiên cứu này bổ sung chứng cứ cho mô hình GOLD mới:

- Đánh giá BPTNMT dựa trên FEV₁ chỉ đánh giá được 29%. Kết hợp FEV₁ và triệu chứng lâm sàng (CCQ) tăng tỷ lệ đánh giá toàn diện từ 29% lên 51%. Đây là chứng cứ ủng hộ kết hợp triệu chứng lâm sàng + FEV₁ trong mô hình GOLD mới [82].
- Bổ sung thành phần ứ khí phế nang vào mô hình GOLD mới tăng tỷ lệ đánh giá toàn diện 51% lên 76%. Đây là chứng cứ để xem xét bổ sung ứ khí phế nang vào mô hình GOLD mới [82].
- CCQ phù hợp với thành phần chính triệu chứng lâm sàng nhiều hơn mMRC, 6MWD, tiền căn đợt cấp; khả thi khi áp dụng trên lâm sàng nhiều hơn BDI, SGRQ (**Bảng 3.10**) cũng là một chứng cứ để xem xét ưu tiên dùng CCQ đánh giá triệu chứng lâm sàng.

Tiền căn đợt cấp, khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống cùng thuộc thành phần chính triệu chứng lâm sàng (**Bảng 3.10**). Do đó, mô hình chúng tôi (**Hình 3.2**) không đánh giá riêng tiền căn đợt cấp BPTNMT như mô hình GOLD mới [82].

- Alex J. Mackay nhận thấy người có tiền căn đợt cấp thường xuyên có điểm số CAT cao hơn có ý nghĩa [125]. Điều này gợi ý triệu chứng lâm sàng hiện tại có thể đại diện tiền căn đợt cấp.
- Alvar Agusti phân tích dữ liệu trên hơn 16.000 bệnh nhân từ 4 nghiên cứu lớn: COPDGene [87], [174], Copenhagen [117], Cocomics [187], ECLIPSE [23] và nhận thấy 69% bệnh nhân có song hành giữa triệu chứng hiện tại và tiền căn đợt cấp [24].
- Lisa Langsetmo nhận thấy có đến 68% đợt cấp đã không được báo cáo [118]. Không song hành giữa triệu chứng hiện tại nhiều với tiền căn đợt cấp ít có thể có đến 2/3 là do sai số báo cáo.
- Jaap CA Trappenburg chứng minh đánh giá hằng ngày và ghi nhật ký triệu chứng lâm sàng với CCQ giúp phát hiện thêm 22/38 (58%) số đợt cấp đã không được báo cáo [202].
- Các chứng cứ trên cho thấy tiền căn đợt cấp và triệu chứng lâm sàng có thể tương quan với nhau mạnh hơn báo cáo. Đánh giá chung triệu chứng lâm sàng và tiền căn đợt cấp là có cơ sở.
- Tuy nhiên, John R Hurst chứng minh rằng giá trị lớn nhất của tiền căn đợt cấp là tiên đoán đợt cấp mới [93]. Đây là chứng cứ mà mô hình GOLD yêu cầu đánh giá riêng tiền căn đợt cấp [82].
- Nghiên cứu chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, mang tính khảo sát, không được thiết kế để kiểm định khả năng đánh giá đợt cấp của mô hình. Do đó, chúng tôi chưa thể kết luận được giá trị của việc đánh giá chung tiền căn đợt cấp và triệu chứng lâm sàng trong tiên đoán đợt cấp mà cần phải nghiên cứu thêm.

Mô hình của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Wegner cho thấy các biến số đánh giá toàn diện BPTNMT có thể được tái cấu trúc thành ba thành phần chính: hạn chế luồng khí, ứ khí phế nang và triệu chứng lâm sàng [214].

So sánh với nghiên cứu xây dựng kiểu hình lâm sàng BPTNMT của Burgel [44], hạn chế luồng khí và triệu chứng lâm sàng là hai thành phần chính tương tự nhau giữa hai nghiên cứu [44]. Burgel có thêm thành phần chính thời gian, chúng tôi có thêm thành phần chính ứ khí phế nang [44]. Nguyên nhân là do chúng tôi không phân tích các biến số thời gian (tuổi, số gói.năm hút thuốc lá) trong khi đó Burgel không phân tích các biến số ứ khí phế nang [44].

- Tuổi cao đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập trong BPTNMT thể hiện qua thang điểm ADO [172] và ADO cập nhật [173]. Thành phần chính thời gian được đưa vào mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT như vậy là hợp lý.
- Tuy nhiên, biến số tuổi dường như có vai trò mờ nhạt hơn các biến số khác. Burgel thấy kiểu hình 1 (tuổi trẻ, hạn chế luồng khí và khó thở nặng, chất lượng cuộc sống kém, đợt cấp nhiều) tử vong cao hơn kiểu hình 2 (tuổi cao, hạn chế luồng khí và khó thở nhẹ, chất lượng cuộc sống giảm ít, đợt cấp ít) [46].
- Ngược lại, thành phần ứ khí phế nang có vai trò rõ ràng hơn. Một nghiên cứu lớn hơn cũng của Burgel được thực hiện để hình thành và kiểm định kiểu hình lâm sàng BPTNMT có biến số ứ khí phế nang cho thấy ba kiểu hình lâm sàng BPTNMT, với ứ khí phế nang là một tiêu chuẩn phân loại then chốt, được chứng minh có thể tiên lượng tử vong [45].

Các nghiên cứu khác cũng nêu rõ ứ khí phế nang nên là thành phần độc lập đánh giá BPTNMT.

- Izquierdo-Alonso phân loại BPTNMT thành 3 kiểu hình: (1) khí phế thũng; (2) viêm phế quản mạn; (3) BPTNMT và hen [95]. Kiểu hình khí phế thũng phổ biến nhất [95].
- Castaldi phân tích 10192 người của nghiên cứu COPDGene và nhận diện 4 kiểu hình: (1) hạn chế luồng khí/khí phế thũng không có hay nhẹ; (2) ưu thế khí phế thũng nhẹ thùy trên; (3) ưu thế bệnh đường thở; (4) khí phế thũng nặng [53]. Ứ khí phế nang / khí phế thũng là tiêu chí phân loại BPTNMT then chốt.
- Hướng dẫn quốc gia Tây Ban Nha đề nghị ứ khí phế nang / khí phế thũng là tiêu chí phân loại BPTNMT then chốt [144].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi chỉ được kiểm định bên trong mà chưa được kiểm định bên ngoài vì thế kết quả nghiên cứu chỉ mang tính khảo sát hơn là khẳng định. Dù kết quả kiểm định bên trong cho thấy mô hình chúng tôi liên quan chặt với các biến số kết cục đánh giá toàn diện BPTNMT (**Bảng 3.13**) và ổn định qua thời gian 6 tháng (**Biểu đồ 3.10**), mô hình vẫn cần được nghiên cứu kiểm định bên ngoài và thử dùng trên lâm sàng để khảo sát giá trị trên đời thực.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi đã cung cấp được một số chứng cứ mang tính khảo sát, gợi ý mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT có thể được xem xét trong cải tiến mô hình GOLD mới.

Hạn chế của đề tài:

- Bản chất của nghiên cứu có ý nghĩa khảo sát hơn là khẳng định. Mô hình chúng tôi chưa thể áp dụng ngay lập tức vào lâm sàng mà cần được kiểm định bên ngoài với một nghiên cứu khác.
- Thông tin về bệnh đồng mắc không được thu thập một cách tin cậy, chính xác với các xét nghiệm khách quan. Vai trò của bệnh đồng mắc không thể được làm rõ trong mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu khảo sát tương quan giữa các chỉ số phế thân ký với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống trong BPTNMT có thiết kế cắt ngang mô tả phân tích trên 151 bệnh nhân kết hợp phân tích dưới nhóm trên 75 bệnh nhân đã khám 3 lần trong 6 tháng để xây dựng rồi kiểm định bên trong tính giá trị và tính ổn định mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT cho phép kết luận trong BPTNMT:

- (1) Hệ số tương quan giữa các chỉ số phế thân ký với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống: $|r| = 0,23 - 0,61$.
- (2) Hệ số tương quan giữa CCQ và mMRC với mức độ khó thở, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống: $|r| = 0,47 - 0,74$.
- (3) Hệ số tương quan giữa hạn chế luồng khí với tăng kháng lực đường thở: $|r| = 0,75 - 0,77$; giữa hạn chế luồng khí với ứ khí phế nang: $|r| = 0,48 - 0,49$; giữa tăng kháng lực đường thở với ứ khí phế nang: $|r| = 0,57 - 0,58$.
- (4) Mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT gồm 3 thành phần hạn chế luồng khí, ứ khí phế nang, triệu chứng lâm sàng; đại diện bởi 3 biến số Post FEV₁, Post FRC, CCQ; giúp đánh giá 76% toàn bộ BPTNMT. Mô hình liên hệ chặt với mức độ nặng toàn bộ của bệnh và ổn định qua 6 tháng theo dõi.

KIẾN NGHỊ

- (1) Thực hiện một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng phương pháp thống kê phân tích nhân tố khẳng định CFA để kiểm định ngoài mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT đã được hình thành trong nghiên cứu chúng tôi.
- (2) Thử áp dụng mô hình đánh giá toàn diện BPTNMT từ nghiên cứu chúng tôi vào thực hành lâm sàng trên một nhóm bệnh nhân để đánh giá tính giá trị của mô hình trên đời thực:
 - Khi đánh giá triệu chứng lâm sàng BPTNMT, ưu tiên dùng bộ câu hỏi CCQ với điểm cắt CCQ = 1; nếu dùng bộ câu hỏi mMRC, thử dùng điểm cắt mMRC = 1 thay cho điểm cắt mMRC = 2.
 - Khi đánh giá chức năng hô hấp BPTNMT, xem xét đánh giá thêm ứ khí phế nang bên cạnh đánh giá hạn chế luồng khí, khi điều kiện cho phép, và đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân BPTNMT nhóm D.