



Dịch:

ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XU HƯỚNG THAY ĐỔI CHỨC NĂNG HÔ HẤP TRÊN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH Ở NGƯỜI TRẺ TUỔI TRONG CỘNG ĐỒNG

Dịch từ: Nam JH, Rhee CK, Jo YS, Kim S, Kim YS, Kim SH, et al. Evaluation of Clinical Characteristics and Lung Function Trajectories in Young COPD Patients Within the General Population. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2026;21:579212. <https://doi.org/10.2147/COPD.S579212>.

Người dịch: **NGUYỄN THỊ KIỀU TRANG**

Email: ntktrang.dr1@gmail.com

Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ

Tóm tắt

Mục tiêu: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) ở người trẻ có sự khác biệt so với COPD ở người lớn, thường được chẩn đoán dưới mức mặc dù có khả năng can thiệp sớm hơn. Nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm và các mô hình diễn biến chức năng hô hấp theo thời gian ở những bệnh nhân COPD trẻ tuổi.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu này dựa trên cơ sở dữ liệu đoàn hệ cộng đồng với quy mô lớn tại Hàn Quốc. COPD trẻ tuổi được định nghĩa là tình trạng bệnh được chẩn đoán ở lứa tuổi ≤ 50 . Chúng tôi đã phân tích đặc điểm lâm sàng và sự thay đổi chức năng hô hấp trong 12 năm, so sánh giữa nhóm COPD trẻ tuổi và nhóm lớn tuổi.

Kết quả: Trong số 9.577 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 815 bệnh nhân COPD chiếm 8,5%. Nhóm COPD trẻ tuổi có tỷ lệ nữ giới, số người chưa từng hút thuốc và chỉ số khối cơ thể (BMI) cao hơn so với nhóm COPD lớn tuổi. Tỷ lệ hiện mắc COPD trẻ tuổi tăng từ 117 (3,64%) lên 334 (6,88%) theo tiêu chí giới hạn dưới của bình thường (LLN). Phân tích chức năng hô hấp trong 12 năm cho thấy tốc độ suy giảm của $FEV_1(L)$, $FEF_{25-75\%}(L)$ và tỷ lệ FEV_1/FVC chậm hơn ở nhóm COPD trẻ tuổi so với nhóm lớn tuổi. Phân tích hồi quy Cox đa biến ghi nhận giới nữ, $FEV_1(\%)$ cao hơn và COPD trẻ tuổi là các yếu tố dự báo độc lập cho thời gian đến khi lần đầu tiên đạt được sự hồi phục tắc nghẽn luồng khí. Nhóm COPD lớn tuổi và $FEV_1(\%)$ thấp được xác định là các yếu tố nguy cơ độc lập cho thời gian xuất hiện triệu chứng khó thở lần đầu.

Kết luận: Nhóm COPD trẻ tuổi đặc trưng bởi nữ giới, chỉ số BMI và tỷ lệ người chưa từng hút thuốc cao hơn đáng kể so với nhóm COPD lớn tuổi. Có tiềm năng hồi phục chức năng phổi và đóng vai trò là yếu tố dự báo độc lập cho sự hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí.



I. MỞ ĐẦU

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có tỷ lệ hiện mắc rất cao, làm tăng gánh nặng xã hội và tỷ lệ tử vong đáng kể trên toàn cầu [1],[3]. Mặc dù COPD không thể hồi phục hoàn toàn, nhưng bệnh có thể phòng ngừa và kiểm soát được nếu được chẩn đoán và can thiệp sớm.[4], [5] Bệnh thường được chẩn đoán ở những người >60 tuổi nhưng cũng có thể ghi nhận ở độ tuổi từ 20-50 tuổi, gần đây được phân loại là “COPD trẻ tuổi” [7], [8].

Sự phát triển của chức năng phổi tiếp tục cho đến 20-25 tuổi thì chức năng phổi đạt đỉnh trước khi suy giảm dần [9]. Dựa trên quỹ đạo của chức năng phổi theo vòng đời, quá trình tiến triển của COPD được chia thành hai quá trình chính, có thể chồng lấp ở một số quần thể nhất định [10], [11]. Quá trình thứ nhất xảy ra ở những người có chức năng phổi đạt đỉnh bình thường, có thể bị suy giảm chức năng phổi nhanh chóng và mắc COPD, gây ra bởi phơi nhiễm tích lũy với các yếu tố nguy cơ từ môi trường như hút thuốc lá [12], [13]. Cơ chế thứ hai xảy ra ở những cá thể có tốc độ suy giảm chức năng phổi bình thường nhưng có giá trị FEV₁ đỉnh thấp ngay từ đầu, dẫn đến COPD trong những năm cuối đời thông qua quá trình lão hóa bình thường [14], [15]. Dựa trên các kiểu diễn tiến chức năng phổi trên, nhóm COPD trẻ tuổi được xem là một nhóm riêng biệt, vẫn có thể mắc bệnh mặc dù có mức phơi nhiễm tích lũy với yếu tố nguy cơ thấp hơn so với nhóm COPD lớn tuổi. Do đó, nhóm COPD trẻ tuổi khả năng cao có tỷ lệ chức năng phổi đạt đỉnh cơ bản thấp, các yếu tố di truyền dễ mắc bệnh và tăng tính nhạy cảm với kích thích môi trường, góp phần tạo nên các đặc điểm lâm sàng đặc trưng [16], [17]. Ngoài chức năng phổi đạt đỉnh bị suy giảm, các yếu tố cụ thể liên quan đến COPD trẻ tuổi bao gồm nhiễm trùng hô hấp thời thơ ấu, hen phế quản hoặc tăng phản ứng đường thở, sự không đồng bộ về cấu trúc đường thở - nhu mô phổi như dysanapsis (đường thở và nhu mô phổi phát triển chưa tương xứng với nhau) [18], [19]. Về mặt lâm sàng, bệnh nhân COPD trẻ tuổi đã được báo cáo với tỷ lệ nữ giới và ở người chưa từng hút thuốc cao hơn và có các triệu chứng hô hấp nhẹ hơn mặc dù có giới hạn luồng khí trên đo hô hấp ký [20], [21]. Những phát hiện trên ủng hộ cho khái niệm COPD trẻ tuổi đại diện cho một kiểu hình không đồng nhất hơn là đơn thuần giai đoạn sớm hơn của COPD liên quan đến hút thuốc.

Nhóm COPD trẻ tuổi khác biệt với so với nhóm lớn tuổi, có xu hướng chẩn đoán dưới mức mặc dù có khả năng đạt đáp ứng tốt hơn với can thiệp sớm [22]. Để xác định sớm các cá thể có nguy cơ mắc COPD, giới hạn dưới của bình thường (LLN), được định nghĩa là tỷ lệ FEV₁/FVC thấp hơn bách phân vị thứ 5 của giá trị dự đoán, gần đây đã được sử dụng thay thế cho tỷ số cố định được khuyến cáo bởi GOLD [17], [23]. Nghiên cứu cũng cho thấy những người trung niên không được phân loại là mắc COPD bằng tỷ số cố định, nhưng được chẩn đoán bằng LLN, có tỷ lệ mắc bệnh hô hấp và tim mạch cao hơn và tử vong sớm hơn [24].

Các nghiên cứu về COPD trẻ tuổi gặp nhiều thách thức do chẩn đoán dưới mức và đến khám ít hơn tại cơ sở y tế [25]. Do đó, có rất ít nghiên cứu trước đây về đặc điểm lâm sàng của nhóm COPD trẻ tuổi, và thiếu các nghiên cứu điều tra diễn biến bệnh dài hạn. Nghiên cứu hiện tại đã



đánh giá đặc điểm lâm sàng và diễn biến chức năng hô hấp của bệnh nhân COPD trẻ tuổi theo cả tiêu chí tỷ số cố định và LLN trong một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu tại cộng đồng ở Hàn Quốc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thiết kế và dân số nghiên cứu

Nghiên cứu này dựa trên đoàn hệ Ansan-Ansung, một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu quy mô lớn nhằm khảo sát các yếu tố liên quan đến bệnh mạn tính tại khu vực Ansan (đô thị) và khu vực Ansung (nông thôn). Cũng là một phần của Nghiên cứu Bộ gen và Dịch tễ học Hàn Quốc (KoGES) đánh giá các bệnh mạn tính tại Hàn Quốc, được hỗ trợ bởi Viện Nghiên cứu Bộ gen Quốc gia (Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hàn Quốc, Cheongju, Hàn Quốc). Thông tin chi tiết về thiết kế và quy trình nghiên cứu được đề cập ở một báo cáo trước đó [26]. Người tham gia từ 40-69 tuổi được tuyển chọn, từ 2001-2002 và được theo dõi định kỳ mỗi 2 năm. Chúng tôi đã phân tích dữ liệu từ khảo sát cơ bản ban đầu đến khảo sát lần thứ 6 vào năm 2013-2014. Trong số 10.030 đối tượng, có 453 người bị loại do thiếu xét nghiệm chức năng phổi (PFT) ban đầu hoặc đang điều trị hen phế quản.

- Thu thập dữ liệu và định nghĩa COPD

Các điều tra viên được đào tạo đã đánh giá tình trạng kinh tế - xã hội, lối sống, căng thẳng tâm lý và các triệu chứng hô hấp bằng bảng câu hỏi cơ bản KoGES. Các đo lường thể chất được sử dụng để tính chỉ số khối cơ thể (BMI). Phân loại về kinh tế xã hội, thu nhập cao được định nghĩa là thu nhập hộ gia đình ≥ 4 triệu won/tháng, còn thu nhập thấp < 2 triệu won/tháng. Tình trạng hút thuốc, được đánh giá qua bảng câu hỏi tự báo cáo, được phân loại thành chưa từng hút, đã hút hoặc đang hút. Dữ liệu về bệnh đi kèm và các triệu chứng hô hấp, bao gồm khó thở, ho và khạc đờm, cũng được ghi nhận. Đối với các trường hợp khó thở, ghi nhận điểm mMRC và thời điểm xuất hiện. Viêm phế quản mạn tính được định nghĩa là ho và khạc đờm thường xuyên trong 3 tháng/năm trong 2 năm liên tiếp [27], [28]. Các xét nghiệm chức năng phổi được thực hiện bởi kỹ thuật viên, và bằng máy đo hô hấp ký chuẩn hóa (Vmax 2130; SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA). Việc hiệu chuẩn và kiểm soát chất lượng tuân theo các hướng dẫn ATS/ERS [29], [30]. COPD được chẩn đoán bằng hai tiêu chuẩn dựa trên các phép đo chức năng phổi ban đầu: tiêu chuẩn tỷ số cố định yêu cầu FEV_1/FVC trước khi dùng thuốc giãn phế quản $< 0,7$; trong khi tiêu chuẩn LLN yêu cầu tỷ lệ FEV_1/FVC thấp hơn bách phân vị thứ 5 của quần thể tham chiếu [31]. COPD trẻ tuổi được định nghĩa là COPD ở những người ≤ 50 tuổi [25], [32], [33].

- Phân tích thống kê

Các đặc điểm lâm sàng được so sánh giữa nhóm COPD trẻ tuổi và nhóm COPD lớn tuổi bằng phép kiểm định chi bình phương và phép kiểm định t-test. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, các biến phân loại được trình bày dưới dạng số và tỷ lệ phần trăm. Để đánh giá sự thống nhất giữa tỷ số cố định và LLN cho chẩn đoán COPD, chỉ số kappa (κ) của Cohen được tính, với $0,00 \leq \kappa \leq 0,02$ mức độ thấp, $0,21 \leq \kappa \leq 0,4$ mức độ vừa, $0,41$



$\leq \kappa \leq 0,6$ mức độ trung bình, $0,61 \leq \kappa \leq 0,8$ là tốt, và $0,81 \leq \kappa \leq 1$ mức độ hoàn hảo [34]. Sự thay đổi hàng năm của chức năng phổi, bao gồm FEV₁, FVC, FEF_{25-75%} và FEV₁/FVC, trong 12 năm đã được đánh giá cho nhóm COPD trẻ tuổi và lớn tuổi thông qua phân tích dọc sử dụng mô hình hỗn hợp tuyến tính. Các đồng biến được điều chỉnh bao gồm tuổi, giới tính, chỉ số BMI, tình trạng hút thuốc, FEV₁(L) ban đầu và phơi nhiễm sinh khối. Phép kiểm định t độc lập đã được sử dụng để so sánh sự thay đổi chức năng phổi từ lúc cơ bản đến khi kết thúc theo dõi trong nhóm COPD lớn tuổi và trẻ tuổi. Một số bệnh nhân ban đầu được phân loại là mắc COPD đã phục hồi sau tình trạng tắc nghẽn luồng khí trong thời gian theo dõi. Phân tích sống còn được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về thời gian hồi phục tình trạng tắc nghẽn lần đầu và thời gian đến khi xuất hiện khó thở lần đầu giữa bệnh nhân COPD trẻ tuổi và COPD lớn tuổi, với phân tích hồi quy Cox đa biến được sử dụng để xác định các đồng biến liên quan đến các yếu tố này. Tất cả các phân tích có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và được phân tích bằng phần mềm R (phiên bản 4.3.2; R Development Core Team, Vienna, Austria).

III. KẾT QUẢ

- Đặc điểm ban đầu của các nhóm: COPD được xác định bằng tỷ số cố định

Trong số 9.577 người tham gia nghiên cứu, 815 (8,5%) đáp ứng tiêu chuẩn hô hấp ký chẩn đoán COPD dựa trên FEV₁/FVC <0,7. Trong số đó, có 638 (84,5%) và 117 (15,5%) lần lượt được phân nhóm bệnh nhân COPD lớn tuổi và COPD trẻ tuổi. Các đặc điểm cơ bản của các bệnh nhân không được chẩn đoán COPD, nhóm COPD trẻ tuổi, nhóm COPD lớn tuổi được trình bày tổng hợp ở bổ sung bảng 1. Bảng 1 trình bày sự khác biệt về đặc điểm cơ bản giữa nhóm COPD trẻ tuổi và COPD lớn tuổi. Nhóm COPD trẻ tuổi có tỷ lệ nữ giới cao (21,5% so với 33,3%, $p=0,002$) và BMI cao hơn ($23,2 \pm 3,0$ so với $24,0 \pm 2,8$, $p=0,002$) so với nhóm lớn tuổi. Ngoài ra, nhóm COPD trẻ tuổi ở thành thị cao hơn (22,6% so với 37,3%, $p < 0,001$), dân số có trình độ học vấn từ trung học cơ sở hoặc trung học phổ thông (42,1% so với 79,4%, $p < 0,001$) và thu nhập hộ gia đình cao hơn. Nhóm COPD trẻ tuổi cũng có tỷ lệ người chưa từng hút thuốc cao hơn (25,6% so với 37,7%, $p=0,007$) và số gói-năm thấp hơn ($32,3 \pm 20,1$ so với $25,3 \pm 16,7$, $p < 0,001$) so với nhóm COPD lớn tuổi. Không có sự khác biệt về phơi nhiễm sinh khối giữa hai nhóm. Bệnh tăng huyết áp phổ biến hơn ở bệnh nhân COPD lớn tuổi (48,1% so với 14,3%, $p < 0,001$), không có sự khác biệt đáng kể ở các bệnh đi kèm khác.

Bảng 1: Đặc điểm ban đầu của các đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn hô hấp ký chẩn đoán COPD

	COPD xác định theo FEV ₁ /FVC <0,7			COPD xác định theo LLN		
	>50 tuổi (638)	≤50 tuổi (177)	p	>50 tuổi (479)	≤50 tuổi (334)	p
Tuổi (năm)	61,9 ± 5,1	46 ± 3,1	<0,001	60,5 ± 5,3	44,9 ± 3,2	<0,001
Giới tính			0,002			0,004
Nam	501 (78,5%)	118 (66,7%)		336 (70,1%)	201 (60,2%)	



Nữ	137 (21,5%)	59 (33,3%)		143 (29,9%)	133 (39,8%)	
BMI (kg/m ²)	23,2 ± 3	24 ± 2,8	0,002	23,3 ± 2,9	24,2 ± 2,9	<0,001
Khu vực cư trú						
Nông thôn	494 (77,4%)	111 (62,7%)	<0,001	371 (77,5%)	174 (52,1%)	<0,001
Thành thị	144 (22,6%)	66 (37,3%)		108 (22,5%)	160 (47,9%)	
Trình độ học vấn						
Tiểu học hoặc thấp hơn	331 (52,8%)	21 (12%)	<0,001	263 (56,1%)	54 (16,3%)	<0,001
Trung học cơ sở hoặc phổ thông	264 (42,1%)	139 (79,4%)		185 (39,4%)	35 (71%)	
Cao đẳng hoặc cao hơn	32 (5,1%)	15 (8,6%)		21 (4,5%)	42 (12,7%)	
Thu nhập hộ gia đình						
Thấp	543 (86,7%)	104 (59,1%)	<0,001	401 (85,5%)	196 (59,2%)	<0,001
Trung bình	66 (10,5%)	56 (31,8%)		54 (11,5%)	105 (31,7%)	
Cao	17 (2,7%)	16 (9,1%)		14 (3%)	30 (9,1%)	
Tình trạng hút thuốc						
Chưa từng hút	162 (25,6%)	66 (37,7%)	0.007	146 (30,8%)	144 (43,8%)	<0,001
Đã cai thuốc	142 (22,5%)	33 (18,9%)		92 (19,4%)	53 (16,1%)	
Đang hút	328 (51,9%)	76 (43,4%)		236 (49,8%)	132 (40,1%)	
Số gói-năm	32,3 ± 20,1	25,3 ± 16,7	<0,001	32,7 ± 21,1	23,0 ± 15,0	<0,001
Phơi nhiễm sinh khối						
Hóa chất	10 (1,6%)	7 (4,2%)	0,079	7 (1,5%)	13 (4%)	0,042
Bụi	53 (8,8%)	19 (11,5%)	0,361	34 (7,6%)	32 (10,2%)	0,247
Bệnh lý đi kèm						
Tăng huyết áp	138	8 (14,3%)	<0,001	96 (45,3%)	19 (15,2%)	<0,001



	(48,1%)					
Đái tháo đường	59 (23%)	10 (17,2%)	0,438	46 (24,1%)	14 (11,5%)	0,009
Bệnh tim thiếu máu cục bộ	14 (5,7%)	4 (7,3%)	0,889	8 (4,4%)	4 (3,4%)	0,883
Suy tim sung huyết	1 (0,4%)	1 (1,9%)	0,8	0 (0%)	1 (0,8%)	0,831
Rối loạn lipid máu	8 (3,3%)	5 (9,1%)	0,119	4 (2,2%)	8 (6,7%)	0,100
Bệnh thận mạn	10 (4%)	2 (3,7%)	1	12 (6,5%)	5 (4,2%)	0,555
Bệnh mạch máu não	20 (7,9%)	1 (1,9%)	0,193	14 (7,5%)	1 (0,8%)	0,019
Viêm khớp	186 (86,1%)	22 (75,9%)	0,242	22 (13,1%)	10 (21,7%)	0,221
Bệnh tuyến giáp	10 (3,9%)	1 (2,4%)	0,994	10 (5,2%)	6 (7,8%)	0,6
Khó thở	171 (27,1%)	28 (15,9%)	0,003	132 (28,1%)	56 (16,9%)	<0,001
mMRC	1,6 ± 1,5	1,2 ± 1,3	0,171	1,7 ± 1,6	1,2 ± 1,3	0,076
Viêm phế quản mạn	32 (5,3%)	8 (4,6%)	0,860	28 (6,2%)	11 (3,4%)	0,107
Chức năng hô hấp						
FVC (L)	3,8 ± 0,8	4,2 ± 0,9	<0,001	3,7 ± 0,9	4,2 ± 0,9	<0,001
FVC (% dự đoán)	107,1 ± 17,5	105,7 ± 14,8	0,279	108,0 ± 18,1	106,3 ± 14,3	0,136
FEV ₁ (L)	2,4 ± 0,6	2,7 ± 0,6	<0,001	2,3 ± 0,6	2,8 ± 0,6	<0,001
FEV ₁ (% dự đoán)	93,9 ± 17,4	88,9 ± 14,5	<0,001	91,7 ± 17,6	93,9 ± 14,8	0,054
FEV ₁ /FVC (%)	62,9 ± 6,3	64,2 ± 5,5	0,007	61,5 ± 6,7	67,7 ± 5,5	<0,001
FEF _{25-75%} (L)	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,5	<0,001	1,2 ± 0,4	1,9 ± 0,6	<0,001
FEF _{25-75%} (% dự đoán)	48,3 ± 15,7	51,0 ± 14,5	0,040	44,4 ± 14,7	57,0 ± 14,8	<0,001

Lưu ý: Dữ liệu được trình bày dưới dạng số (%) hoặc trung bình ± độ lệch chuẩn

Viết tắt: BMI (chỉ số khối cơ thể); CKD (bệnh thận mạn); CVA (bệnh mạch máu não); DM (đái tháo đường); FEV₁ (thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây); FVC (dung tích sống gắng sức); FEF_{25-75%} (lưu lượng thở ra gắng sức ở mức 25-75% dung tích sống gắng sức); mMRC (thang điểm Hội đồng Nghiên cứu Y khoa sửa đổi).



Nhóm COPD lớn tuổi có tỷ lệ triệu chứng khó thở cao hơn (27,1% so với 15,9%, $p=0,003$), nhưng không có sự khác biệt đáng kể về điểm mMRC giữa các nhóm. Tỷ lệ triệu chứng viêm phế quản mạn tính cũng tương tự giữa các nhóm. Về xét nghiệm chức năng phổi, nhóm COPD trẻ tuổi có FVC(L), FEV₁(L), tỷ lệ FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}(L) và FEF_{25-75%} (% dự đoán) cao hơn. Trong khi không có sự khác biệt nhóm về FVC (% dự đoán), thì FEV₁ (% dự đoán) lại cao hơn ở nhóm lớn tuổi so với nhóm trẻ tuổi ($93,9 \pm 17,4$ so với $88,9 \pm 14,5$ với $p < 0,001$).

- Đặc điểm ban đầu của các nhóm: COPD được xác định bằng LLN

Dựa trên tỷ lệ FEV₁/FVC < LLN, có 816 (8,5%) đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn của hô hấp ký ở bệnh nhân COPD, bao gồm 479 (58,9%) thuộc nhóm COPD lớn tuổi và có 334 (41,1%) bệnh nhân COPD trẻ tuổi. Khi dùng LLN thay vì tỷ số cố định, có sự giảm rõ rệt tỷ lệ hiện mắc COPD từ 638 (13,52%) xuống 479 (10,15%) ở nhóm COPD lớn tuổi. Ngược lại, tỷ lệ mắc COPD tăng từ 177 (3,64%) lên 334 (6,88%) ở nhóm COPD trẻ tuổi. Chẩn đoán COPD dựa trên tỷ lệ FEV₁/FVC < 0,7 và tỷ lệ FEV₁/FVC < LLN cho thấy sự thống nhất tốt ở cả hai nhóm, mặc dù nhóm COPD lớn tuổi có giá trị K cao hơn (0,673 so với 0,782).

Đặc điểm ban đầu ở nhóm COPD lớn tuổi và trẻ tuổi được xác định bằng LLN, được trình bày ở Bảng 1. Nhóm COPD trẻ tuổi có tỷ lệ nữ giới và BMI cao hơn. Về kinh tế xã hội cũng ghi nhận kết quả tương tự tiêu chuẩn tỷ số cố định. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ trầm cảm nhẹ giữa hai nhóm. Về tiền sử hút thuốc, tỷ lệ người chưa từng hút thuốc cao hơn và số gói-năm hút thuốc thấp hơn được ghi nhận ở nhóm COPD trẻ tuổi. Trái với tiêu chuẩn tỷ số cố định, ở nhóm COPD trẻ tuổi có tỷ lệ phơi nhiễm với hóa chất cao hơn (1,5% so với 4%, $p=0,042$). Về bệnh đi kèm, trong khi sự khác biệt nhóm chỉ thấy ở HTN (tăng huyết áp) khi sử dụng tiêu chuẩn tỷ số cố định, thì tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường và tai biến mạch máu não, ngoài HTN, cao hơn ở bệnh nhân lớn tuổi khi sử dụng tiêu chuẩn LLN.

Mặc dù tỷ lệ khó thở cao hơn ở nhóm COPD lớn tuổi, nhưng không có sự khác biệt đáng kể về điểm mMRC giữa các nhóm. Về chức năng phổi, nhóm COPD trẻ tuổi cho thấy FVC(L), FEV₁(L), tỷ lệ FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}(L) và FEF_{25-75%} (% dự đoán) cao hơn. Không có sự khác biệt về FVC (% dự đoán) giữa hai nhóm. Mặc dù, không có ý nghĩa thống kê khi sử dụng tiêu chuẩn LLN, nhóm COPD trẻ tuổi có FEV₁ (% dự đoán) cao hơn so với nhóm COPD lớn tuổi, trái ngược với những ghi nhận khi dùng tiêu chuẩn tỷ số cố định.

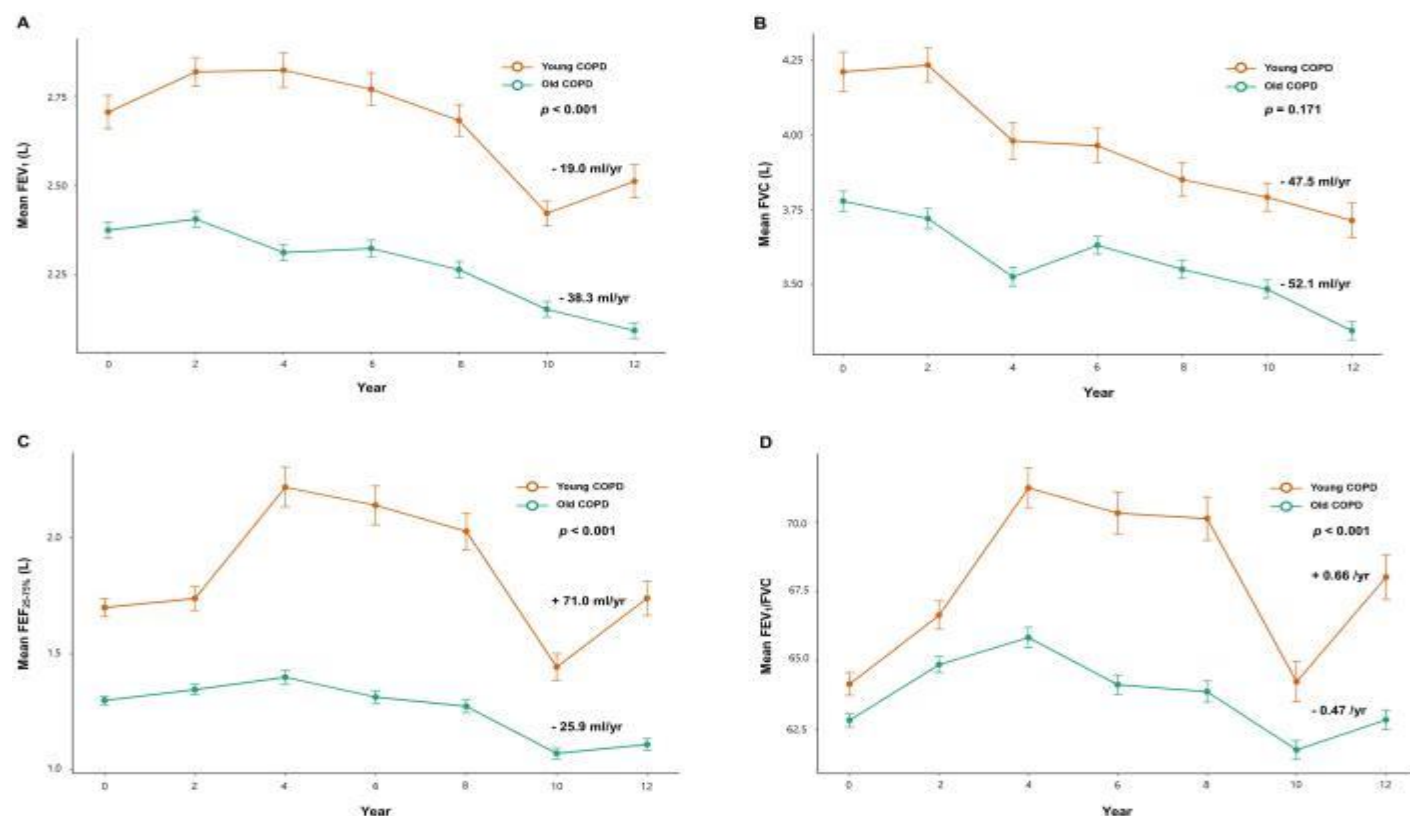
- Sự thay đổi của chức năng hô hấp theo thời gian

Sự thay đổi chức năng phổi hàng năm trong khoảng thời gian 12 năm đã được so sánh giữa bệnh nhân COPD trẻ tuổi và COPD lớn tuổi bằng mô hình hỗn hợp tuyến tính. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được đo chức năng phổi để theo dõi được ghi nhận ở bảng bổ sung 3. Tốc độ suy giảm FEV₁ ở nhóm COPD trẻ tuổi chậm hơn đáng kể so với nhóm lớn tuổi (-19 mL/năm so với $-38,3$ mL/năm, $p < 0,001$) (Hình 1A). Không có sự khác biệt về tốc độ suy giảm FVC(L) hàng năm giữa các nhóm ($-52,1$ mL/năm so với $-47,5$ mL/năm, $p=0,171$) (Hình 1B). Giá trị FEF_{25-75%}(L) trung bình ở nhóm COPD lớn tuổi giảm $-25,9$ mL/năm, ngược lại, sự tăng đáng kể $+71$ mL/năm ở

nhóm COPD trẻ tuổi ($p < 0,001$) (Hình 1C). Nhóm COPD lớn tuổi ghi nhận sự suy giảm tỷ lệ FEV_1/FVC là $-0,47/\text{năm}$, trong khi nhóm COPD trẻ tuổi cho thấy sự tăng $+0,66/\text{năm}$ sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (Hình 1D). Khi so sánh sự thay đổi chức năng phổi lúc ban đầu và khi kết thúc theo dõi, nhóm COPD trẻ tuổi cho thấy sự suy giảm FEV_1 nhỏ hơn đáng kể so với nhóm COPD lớn tuổi, trong khi FEV_1/FVC có sự tăng nhẹ.

- Phân tích dưới nhóm theo mức độ nặng của COPD

Trong số các bệnh nhân được chẩn đoán COPD dựa trên tiêu chuẩn $FEV_1/FVC < 0,7$; phân tích dưới nhóm được thực hiện dựa trên mức độ nặng của tắc nghẽn luồng khí theo phân loại GOLD. Bệnh nhân được phân loại thành COPD nhẹ (GOLD 1; $FEV_1 \geq 80\%$ dự đoán) và COPD trung bình đến nặng (GOLD 2-4; $FEV_1 < 80\%$ dự đoán). Đặc điểm nhóm COPD trẻ tuổi và lớn tuổi được phân tầng theo mức độ nặng, được mô tả trong phần bổ sung bảng 4. Dưới nhóm COPD mức độ nhẹ, ở nhóm COPD trẻ tuổi biểu hiện tốc độ suy giảm $FEV_1(L)$ và $FVC(L)$ trung bình nhỏ hơn so với bệnh nhân COPD lớn tuổi, phù hợp với diễn biến chức năng phổi đã quan sát thấy trước đó. Tuy nhiên, dưới nhóm COPD mức độ trung bình - nặng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi chức năng phổi giữa nhóm COPD trẻ tuổi và lớn tuổi.



Hình 1. Diễn biến chức năng phổi theo thời gian.
(A) FEV_1 ; (B) FVC; (C) $FEF_{25-75\%}$; (D) Tỷ lệ FEV_1/FVC



- Sự hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí

Trong phân tích mô hình hỗn hợp tuyến tính về thay đổi chức năng phổi hàng năm, ở nhóm COPD trẻ tuổi cho thấy xu hướng cải thiện tỷ lệ FEV_1/FVC trung bình. Trong hình 2A, bệnh nhân COPD trẻ tuổi cho thấy xác suất tích lũy sự hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí cao hơn đáng kể so với nhóm COPD lớn tuổi ($p < 0,001$).

Trong phân tích hồi quy Cox đơn biến, nhóm COPD trẻ tuổi, giới tính nữ và FEV_1 (% dự đoán) cao hơn có liên quan đến thời gian hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí ngắn hơn (bảng 2). Ngược lại, tình trạng đang hút thuốc làm chậm quá trình hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí. Tuổi trẻ tuổi hơn, giới tính nữ và FEV_1 (% dự đoán) cao hơn là yếu tố dự báo độc lập của việc hồi phục tình trạng tắc nghẽn sớm hơn sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu.

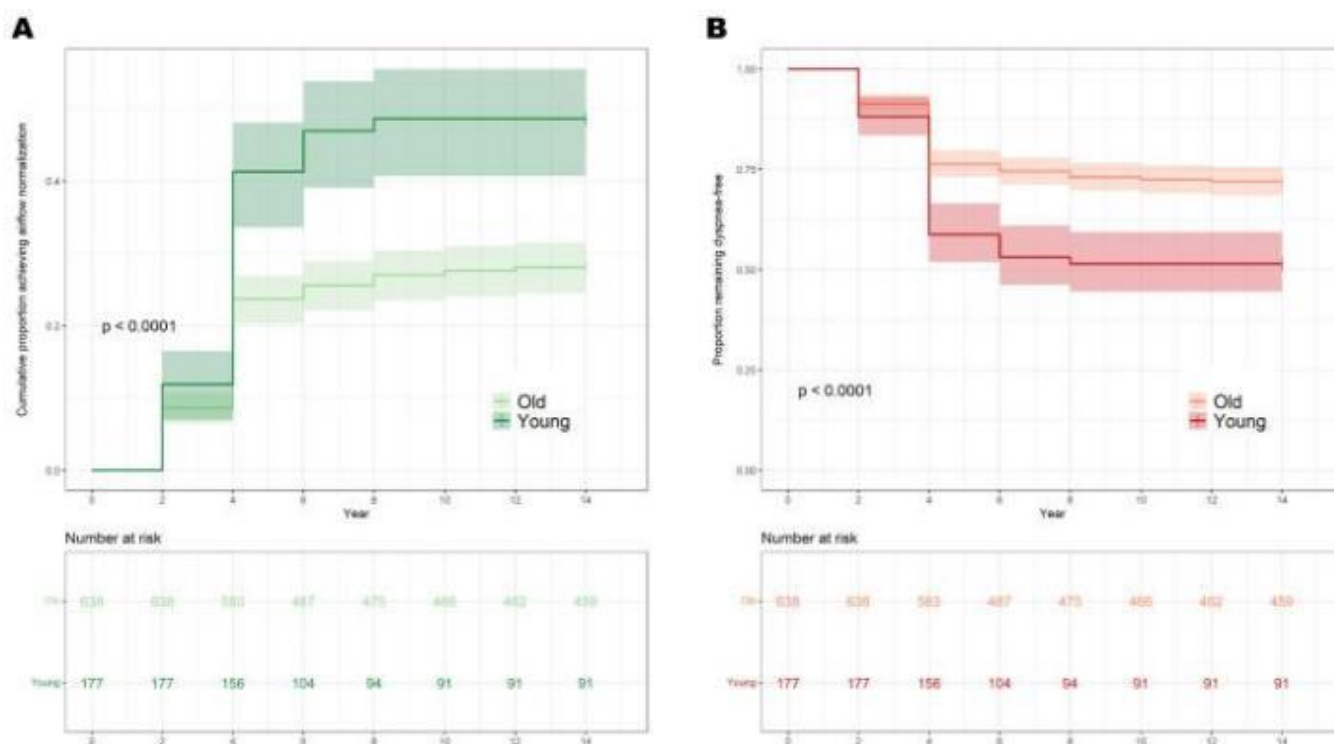
- Thời gian xuất hiện khó thở lần đầu

Hình 2B trình bày đường cong Kaplan-Meier so sánh thời gian xuất hiện khó thở lần đầu giữa nhóm COPD trẻ tuổi và nhóm COPD lớn tuổi, thời gian này dài hơn đáng kể ở nhóm COPD trẻ tuổi so với nhóm lớn tuổi ($p < 0,0047$). Trong phân tích đơn biến, bệnh nhân COPD trẻ tuổi và những người có FEV_1 (% dự đoán) cơ bản cao hơn có thời gian xuất hiện khó thở lần đầu dài hơn (bảng 3). Phân tích đa biến xác định tuổi trẻ hơn và FEV_1 (% dự đoán) ban đầu cao hơn là các yếu tố dự báo độc lập cho thời gian xuất hiện khó thở lần đầu dài hơn.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này, được thực hiện trong khoảng thời gian 12 năm trên một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu dựa vào cộng đồng ở độ tuổi 40-69, đã ghi nhận các đặc điểm lâm sàng và sự thay đổi chức năng hô hấp theo thời gian của bệnh nhân COPD trẻ tuổi. Bất kể tiêu chuẩn chẩn đoán được sử dụng là tỷ lệ $FEV_1/FVC < 0,7$ hay $< LLN$, nhóm COPD trẻ tuổi luôn có tỷ lệ nữ giới và người chưa từng hút thuốc, BMI cao hơn và ít triệu chứng khó thở hơn so với nhóm COPD lớn tuổi.

Đáng chú ý, ít bệnh nhân COPD lớn tuổi đáp ứng tiêu chuẩn hô hấp ký chẩn đoán COPD khi dùng tiêu chuẩn LLN so với tỷ số cố định. Ngược lại, ở nhóm COPD trẻ tuổi, ít bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn hô hấp ký chẩn đoán COPD khi sử dụng tỷ số cố định so với tiêu chuẩn LLN . Khi so sánh sự thay đổi chức năng phổi trong 12 năm, nhóm COPD lớn tuổi cho thấy FEV_1 suy giảm nhanh hơn, trong khi nhóm COPD trẻ tuổi biểu hiện sự tăng +0,66% tỷ lệ FEV_1/FVC và tăng +71,0 mL/năm ở $FEF_{25-75\%}(L)$. Trong phân tích dưới nhóm dựa trên mức độ nặng của COPD, những thay đổi chức năng phổi này chỉ được quan sát thấy ở COPD nhẹ, trong khi không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về thay đổi chức năng phổi hàng năm giữa COPD trẻ tuổi và COPD lớn tuổi ở nhóm trung bình - nặng. Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy COPD trẻ tuổi là yếu tố dự báo độc lập cho xác suất hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí cao hơn và thời gian xuất hiện khó thở lần đầu dài hơn.



Hình 2 (A) Tỷ lệ mắc tích lũy của tình trạng hồi phục tắc nghẽn đường thở ở nhóm COPD trẻ tuổi và lớn tuổi. **(B)** Đường cong Kaplan-Meier về thời gian đến khi có triệu chứng khó thở đầu tiên ở nhóm COPD trẻ tuổi và lớn tuổi.

Bảng 2. Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến thời gian hồi phục tình trạng tắc nghẽn lần đầu

Biến số	HR chưa hiệu chỉnh			HR đã hiệu chỉnh		
	HR	95% CI	p	aHR	95% CI	p
COPD trẻ tuổi (so với COPD lớn tuổi)	1,970	1,523 - 2,548	<0,001	2,108	1,583 - 2,807	<0,001
BMI	1,033	0,993 - 1,075	0,108	0,994	0,950 - 1,040	0,794
Giới nữ	2,260	1,762 - 2,899	<0,001	2,101	1,392 - 3,173	<0,001
Tiền sử hút thuốc (so với chưa từng hút)						
Đã cai thuốc	0,759	0,552 - 1,043	0,090	1,476	0,922 - 2,364	0,105
Đang hút thuốc	0,473	0,358 - 0,625	<0,001	0,831	0,547 - 1,264	0,387
FEV ₁ (% giá trị dự đoán)	1,022	1,015 - 1,029	<0,001	1,024	1,016 - 1,032	<0,001
Phổi nhiễm sinh khối	0,71	0,449 - 1,122	0,142	0,827	0,518 - 1,322	0,428

**Bảng 3.** Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến về thời gian xuất hiện triệu chứng khó thở lần đầu

Biến số	HR chưa hiệu chỉnh			HR đã hiệu chỉnh		
	HR	95% CI	p	aHR	95% CI	p
COPD trẻ tuổi (so với COPD lớn tuổi)	0,561	0,373 - 0,843	0,005	0,497	0,324 - 0,762	<0,001
BMI	1,013	0,965 - 1,063	0,611	1,400	0,989 - 1,093	0,123
Giới nữ	1,172	0,850 - 1,615	0,332	1,400	0,859 - 2,282	0,177
Tiền sử hút thuốc (so với chưa từng hút)						
Đã cai thuốc	0,814	0,527 - 1,258	0,354	0,997	0,562 - 1,766	0,991
Đang hút thuốc	1,123	0,806 - 1,564	0,492	1,329	0,815 - 2,169	0,254
FEV ₁ (% giá trị dự đoán)	0,983	0,974 - 0,992	<0,001	0,981	0,972 - 0,990	<0,001
Phơi nhiễm sinh khối	0,666	0,386 - 1,149	0,144	0,684	0,394 - 1,188	0,178

Ghi chú: Đã điều chỉnh theo các biến số: tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể (BMI), tiền sử hút thuốc, FEV₁, % dự đoán và mức độ phơi nhiễm sinh khối.

Viết tắt: BMI (chỉ số khối cơ thể); CI (khoảng tin cậy); FEV₁ (thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây); HR (tỷ lệ nguy cơ).

Một nghiên cứu dựa trên ba nghiên cứu đoàn hệ có theo dõi dọc đã chứng minh rằng cơ chế bệnh sinh của COPD liên quan đến các diễn biến chức năng phổi đa dạng, chủ yếu được thúc đẩy bởi sự suy giảm chức năng phổi nhanh chóng theo tuổi và mức đỉnh chức năng phổi thấp hơn [14]. Các cơ chế này không loại trừ lẫn nhau và các cá thể trong một đoàn hệ dựa trên quần thể có thể biểu hiện các tổ hợp khác nhau của các mô hình này [11], [35]. Nhóm COPD trẻ tuổi, khoảng độ tuổi 20-25 khi chức năng phổi đạt đỉnh, có thể có mức đỉnh chức năng phổi thấp hơn so với quần thể COPD nói chung. Một nghiên cứu đoàn hệ theo dõi từ lúc sinh đang được tiến hành, sử dụng phân tích mô hình hỗn hợp tuyến tính đối với tỷ lệ FEV₁/FVC đã cho thấy những cá thể có quỹ đạo chức năng phổi luôn ở mức thấp có nguy cơ mắc COPD cao hơn về sau, ngay cả khi không có sự suy giảm chức năng phổi nhanh [36]. Trong cuộc khảo sát sức khỏe hô hấp cộng đồng Châu Âu, bao gồm 4.636 người trưởng thành từ 20-44 tuổi, tình trạng đáp ứng đường thở, tiền sử gia đình mắc hen phế quản và nhiễm trùng hô hấp thời thơ ấu được xác định là các yếu tố nguy cơ của COPD ở người trẻ, trong khi hút thuốc lá, giới tính, tuổi và BMI là các yếu tố nguy cơ chung với COPD ở người lớn tuổi [16]. Trong một đoàn hệ quần thể hiện đại tại Đan Mạch gồm 105.630 cá thể, bệnh nhân COPD trẻ tuổi (dưới 50 tuổi) được chẩn đoán bằng tiêu



chuẩn LLN cho thấy lượng tiêu thụ thuốc lá cao hơn, khả năng điều trị hen phế quản cao hơn và nhiều đợt viêm phế quản/viêm phổi hơn so với những người không mắc COPD [37].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy COPD ở người trẻ có liên quan đến các bất thường về cấu trúc và chức năng, chẳng hạn như dysanapsis (mất tương xứng giữa kích thước đường thở và nhu mô phổi) [38], và thường liên quan đến tiền sử gia đình mắc các bệnh hô hấp hoặc các biến cố hô hấp sớm trong đời trước 5 tuổi [39]. Mối liên quan của dysanapsis với tắc nghẽn luồng khí nền và nguy cơ mắc COPD mới không bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới tính hoặc chiều cao [40]. Trong nghiên cứu này, ở nhóm COPD trẻ tuổi có tỷ lệ nữ giới và người chưa từng hút thuốc cao hơn, đồng thời chỉ số BMI cao hơn so với nhóm COPD lớn tuổi. Những phát hiện này gợi ý rằng bệnh nhân có những đặc điểm trên có thể đại diện cho một phân nhóm mắc COPD liên quan đến dysanapsis, khác biệt đáng kể so với các đặc điểm điển hình thường được ghi nhận của COPD.

Nghiên cứu về COPD nhẹ và ở trẻ tuổi còn hạn chế, chủ yếu là do có rất ít cá thể gặp các triệu chứng hô hấp đủ nặng để cần đến khám tại bệnh viện. Trong nghiên cứu này, khi dùng tiêu chuẩn tỷ số cố định để xác định COPD, FEV₁(%) ở bệnh nhân COPD trẻ tuổi được tìm thấy thấp hơn so với bệnh nhân COPD lớn tuổi, nhưng tỷ lệ người có biểu hiện khó thở thấp hơn đáng kể ở nhóm COPD trẻ tuổi. Việc xác định người trẻ tuổi mắc COPD ở giai đoạn sớm không có triệu chứng hô hấp, đồng thời triển khai các biện pháp dự phòng trước khi bệnh tiến triển có thể cải thiện kết cục sức khỏe lâu dài [41]. Dựa trên quan điểm này, một nhóm chuyên gia quốc tế đã công bố một định nghĩa thực hành để chẩn đoán COPD ở người trẻ, sử dụng tiêu chí LLN [33].

Trong một nghiên cứu so sánh trực tiếp tiêu chuẩn tỷ số cố định với bốn tiêu chuẩn LLN, việc áp dụng tất cả các tiêu chuẩn dựa trên LLN dẫn đến số lượng cá thể bị giới hạn luồng khí nhiều hơn ở người trẻ tuổi và ít hơn ở người lớn tuổi so với tiêu chuẩn tỷ số cố định [42]. Trong nghiên cứu này, khi sử dụng tiêu chuẩn LLN làm tăng tỷ lệ hiện mắc COPD từ 3,6% lên 6,9% ở COPD trẻ tuổi so với sử dụng tiêu chuẩn tỷ số cố định; ngược lại, tỷ lệ này giảm từ 13,5% xuống 10,2% đối với nhóm COPD lớn tuổi. Ngoài ra, khi dùng tiêu chuẩn tỷ số cố định, FEV₁ (%) ở bệnh nhân COPD lớn tuổi cao hơn đáng kể so với bệnh nhân COPD trẻ tuổi; tuy nhiên, khi sử dụng tiêu chuẩn LLN, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về FEV₁(%) giữa hai nhóm. Những phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu cắt ngang trước đây cho thấy việc sử dụng tiêu chuẩn tỷ số cố định ở độ tuổi trẻ tuổi hơn có thể dẫn đến chẩn đoán dưới mức COPD ở giai đoạn sớm [43], [45]. Kết quả này gợi ý việc sử dụng tiêu chuẩn LLN ở dân số trẻ có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức COPD nhưng lại hỗ trợ tốt cho công tác giám sát [46]. Ngược lại, tiêu chuẩn tỷ số cố định có thể phù hợp hơn cho mục đích khảo sát ở dân số lớn tuổi. Về mặt lâm sàng, tỷ lệ hiện mắc COPD trẻ tuổi cao hơn được xác định bằng tiêu chuẩn LLN cho thấy khả năng cải thiện khi phát hiện tình trạng giới hạn luồng khí ở giai đoạn sớm ở những người trẻ tuổi, có thể bị bỏ sót khi dựa trên tỷ số cố định [47]. Điều này ủng hộ việc sử dụng tiêu chuẩn dựa trên LLN để nhận định sớm các trường hợp có khả năng hồi phục ở dân số trẻ hơn.

Một nghiên cứu gần đây từ nghiên cứu đoàn hệ ECLIPSE so sánh bệnh nhân COPD trẻ tuổi và lớn tuổi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị suy giảm FEV₁ đáng kể có xu hướng cao hơn ở nhóm COPD



trẻ, trong khi mức suy giảm nhẹ lại phổ biến hơn ở bệnh nhân COPD lớn tuổi. Mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ bệnh nhân có cải thiện chức năng cao hơn ở nhóm COPD trẻ so với nhóm lớn tuổi [48]. Nghiên cứu đoàn hệ dựa vào cộng đồng của chúng tôi, được thực hiện trong khoảng thời gian 12 năm, phát hiện rằng tốc độ suy giảm FEV₁ hàng năm chậm hơn ở nhóm COPD trẻ tuổi so với nhóm COPD lớn tuổi. Hơn nữa, bệnh nhân COPD trẻ tuổi biểu hiện sự gia tăng FEF_{25-75%} và tỷ lệ FEV₁/FVC trong 12 năm theo dõi, trái ngược với bệnh nhân COPD lớn tuổi. Đáng chú ý, sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa ở bệnh nhân COPD nhẹ, trong khi không có thay đổi đáng kể nào ở nhóm COPD trung bình đến nặng. Sự cải thiện chức năng phổi đã được ghi nhận ở bệnh nhân COPD trẻ tuổi hơn, trong đó một số trường hợp thậm chí còn đạt được sự hồi phục tình trạng tắc nghẽn. Phát hiện này thách thức định nghĩa truyền thống về “tắc nghẽn không hồi phục” trong COPD. Phân tích đoàn hệ KOCOSS cho thấy một nhóm nhỏ bệnh nhân biểu hiện tỷ lệ hồi phục trong quá trình theo dõi dọc. Những bệnh nhân này thường trẻ tuổi hơn, có chỉ số BMI cao hơn, ít hút thuốc hơn và có tốc độ suy giảm chức năng phổi chậm hơn so với những người duy trì tỷ số cố định [49]. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ đợt cấp giữa các nhóm. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy bệnh nhân trẻ tuổi có nhiều khả năng đạt được sự hồi phục tình trạng tắc nghẽn theo thời gian. Những phát hiện này cho thấy sự khác biệt liên quan đến tuổi trong khả năng sửa chữa và khả năng tái tạo của nhu mô phổi có thể đóng một vai trò chính trong sự tiến triển của COPD. Quá trình lão hóa làm giảm khả năng sửa chữa và tái tạo nhu mô phổi, làm cho COPD khó hồi phục hơn, trong khi những người trẻ tuổi có khả năng tái tạo của phổi cao hơn, tăng cường khả năng hồi phục và bình thường hóa tình trạng tắc nghẽn luồng khí [50].

Sau khi ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi rằng cả FEF_{25-75%} và tỷ lệ FEV₁/FVC cuối cùng đều phục hồi ở bệnh nhân COPD trẻ tuổi, chúng tôi đã tiến hành phân tích hồi quy Cox đa biến và chứng minh rằng COPD ở người trẻ tuổi có liên quan độc lập với tình trạng tắc nghẽn luồng khí được hồi phục. Hơn nữa, thời gian khi xuất hiện triệu chứng khó thở lần đầu ở bệnh nhân COPD trẻ tuổi dài hơn có ý nghĩa. Nhìn chung, những phát hiện này cho thấy bệnh nhân COPD trẻ tuổi có xu hướng bị suy giảm chức năng phổi ít nghiêm trọng hơn so với bệnh nhân COPD lớn tuổi; điều này có thể liên quan đến việc hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí và có thể mất nhiều thời gian hơn để cảm nhận triệu chứng khó thở. Dẫn đến việc giảm tần suất sử dụng dịch vụ y tế do nhận thức thấp về các triệu chứng hô hấp. Các nghiên cứu gần đây đã tập trung vào chẩn đoán và quản lý sớm COPD, nhằm mục đích hồi phục tình trạng tắc nghẽn luồng khí [8], [51]. Một nghiên cứu sử dụng dữ liệu đoàn hệ Doetinchem đã cho thấy ba diễn biến chức năng phổi ở người lớn từ 20-59 tuổi, chứng minh rằng những người hút thuốc ở thời điểm ban đầu nhưng đã bỏ thuốc trong quá trình theo dõi có tốc độ suy giảm FEV₁ chậm hơn [52]. Do đó, người trẻ tuổi có các yếu tố nguy cơ làm giảm mức đỉnh chức năng phổi chẳng hạn như tiền sử nhiễm trùng hô hấp thời thơ ấu hoặc sinh non, cũng như các yếu tố nguy cơ COPD truyền thống như hút thuốc, nên được tầm soát COPD bằng tiêu chuẩn LLN ngay cả khi không có triệu chứng [53].

Những phát hiện của chúng tôi cũng gợi ý các chiến lược tiềm năng để tầm soát sớm COPD ở người trẻ tuổi. Bệnh nhân COPD trẻ tuổi trong nghiên cứu đoàn hệ của chúng tôi thường là nữ, chưa từng hút thuốc và có chỉ số BMI cao hơn, điều này có thể góp phần bỏ sót chẩn đoán chủ



yếu dựa vào tiền sử hút thuốc. Các bằng chứng gần đây chỉ ra mối liên quan đặc hiệu theo giới tính giữa các yếu tố ngoài phổi và tình trạng chức năng phổi giảm ở người trẻ tuổi, qua đó ủng hộ vai trò của việc đánh giá nguy cơ bổ sung [54]. Việc đo hô hấp ký có mục tiêu sử dụng tiêu chuẩn dựa trên LLN ở những cá thể có các đặc điểm nguy cơ này, có thể cho phép phát hiện và can thiệp sớm hơn, đặc biệt khi xét đến khả năng hồi phục luồng khí cao hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Điểm mạnh chính trong nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế tiến cứu, bao gồm cỡ mẫu lớn và kết hợp kết quả đo hô hấp ký lặp lại trong thời gian theo dõi 12 năm. Tuy nhiên, nghiên cứu có những hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu được thực hiện trên các đối tượng từ 40-69 tuổi, trong khi loại trừ các đối tượng dưới 40 tuổi khỏi nhóm COPD trẻ và những người từ 70 tuổi trở lên khỏi nhóm COPD lớn tuổi. Do đó, có thể có sự khác biệt về tỷ lệ hiện mắc so với các nghiên cứu trước đây thường xác định bệnh nhân COPD trẻ tuổi là 20-50 tuổi. Thứ hai, nghiên cứu đo hô hấp ký trước khi dùng thuốc giãn phế quản thay vì sau khi dùng thuốc giãn phế quản được sử dụng để xác định COPD, có khả năng dẫn đến bao gồm các cá thể bị giới hạn luồng khí hồi phục, chẳng hạn như những người mắc hen phế quản. Tuy nhiên, vì các phép đo FEV₁ trước khi dùng thuốc giãn phế quản được thực hiện lặp lại theo thời gian thường đủ để so sánh tác động của các can thiệp khác nhau lên tốc độ thay đổi FEV₁ hàng năm, nhiều nghiên cứu đã sử dụng giá trị trước khi dùng thuốc giãn phế quản thay vì giá trị sau khi dùng thuốc giãn phế quản để đánh giá bệnh nhân COPD trong các phân tích kết cục dọc [55], [58]. Thứ ba, do thiếu thông tin liên quan, không thể so sánh các yếu tố nguy cơ về tiền sử gia đình mắc bệnh hô hấp hoặc các biến cố sớm trong đời giữa các nhóm, trong khi các yếu tố này đã được xác định trong một số nghiên cứu về COPD trẻ tuổi. Thứ tư, việc sử dụng phần trăm giá trị dự đoán thay vì điểm z (z-score) có thể đưa ra các sai lệch về nhân trắc học. Các nghiên cứu trong tương lai nên xem xét dùng điểm z-score để đánh giá chức năng phổi một cách chuẩn hóa hơn. Thứ năm, tình trạng cai thuốc lá không thể được đưa vào như một biến số thay đổi theo thời gian trong quá trình theo dõi, điều này hạn chế việc đánh giá tác động của yếu tố này đối với sự suy giảm chức năng phổi. Thứ sáu, số lượng bệnh nhân COPD trẻ tuổi tương đối ít dẫn đến khoảng tin cậy rộng hơn, điều này có thể hạn chế độ chính xác của các ước tính hiệu quả và cần thận trọng khi diễn giải các kết quả. Hơn nữa, thông tin chi tiết về điều trị thuốc trong quá trình theo dõi không có sẵn, nên không thể đánh giá sự khác biệt tiềm năng trong điều trị giữa nhóm COPD trẻ tuổi và COPD lớn tuổi cũng như ảnh hưởng của chúng về sự thay đổi của chức năng phổi. Ngoài ra, thông tin về những thay đổi cấu trúc phổi được đánh giá bằng chụp cắt lớp vi tính không có sẵn trong đoàn hệ này, do đó không thể so sánh các kiểu hình hình ảnh học giữa nhóm COPD trẻ tuổi và COPD lớn tuổi. Hơn nữa, thiếu hụt alpha-1 antitrypsin đã không được đánh giá, vì tỷ lệ hiện mắc của nó được biết là cực kỳ thấp trong các dân số châu Á và dữ liệu liên quan không được thu thập trong đoàn hệ. Cuối cùng, vì nghiên cứu đã tuyển dụng một đoàn hệ địa phương từ một khu vực cụ thể của Hàn Quốc, các đối tượng có thể không đại diện cho toàn bộ dân số. Do đó, cần có các nghiên cứu sâu hơn bao gồm các nhóm dân tộc khác nhau.



V. KẾT LUẬN

Khác với nhóm COPD lớn tuổi, nhóm COPD trẻ tuổi được đặc trưng bởi tỷ lệ nữ giới và nhóm chưa từng hút thuốc cao hơn, ít biểu hiện triệu chứng khó thở hơn. Bệnh COPD có thể bị chẩn đoán dưới mức khi sử dụng tiêu chuẩn tỷ số cố định, đặc biệt ở những người trẻ tuổi có tốc độ suy giảm chức năng phổi chậm hơn so với các nhóm lớn tuổi. Tình trạng tắc nghẽn luồng khí được hồi phục là yếu tố tiên lượng độc lập vì vậy việc tầm soát, chẩn đoán và quản lý sớm những đối tượng này có tiên lượng cải thiện.

Tài liệu tham khảo

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP.
2. Rehman AU, Hassali MAA, Muhammad SA, Harun SN, Shah S, Abbas S. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. Eur J Health Econ. 2020;21:181-194. doi:10.1007/s10198-019-01119-1
3. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:235-245. doi:10.2147/CEOR.S34321
4. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. Int J Clin Pract. 2015;69(3):336-349. doi:10.1111/ijcp.12522
5. Laucho-Contreras ME, Cohen-Todd M. Early diagnosis of COPD: myth or a true perspective. Eur Respir Rev. 2020;29(158):200131. doi:10.1183/16000617.0131-2020
6. Afonso AS, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Brusselle GG. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. Respir Med. 2011;105(12):1872-1884. doi:10.1016/j.rmed.2011.06.012
7. Sanchez-Salcedo P, Divo M, Casanova C, et al. Disease progression in young patients with COPD: rethinking the Fletcher and Peto model. Eur Respir J. 2014;44(2):324-331. doi:10.1183/09031936.00208613
8. Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment trials in young patients with chronic obstructive pulmonary disease and pre-chronic obstructive pulmonary disease patients: time to move forward. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(3):275-287. doi:10.1164/rccm.202107-1663SO
9. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):3-10. doi:10.1164/rccm.200901-0047OC
10. Papi A, Beghé B, Fabbri LM. Rate of decline of FEV₁ as a biomarker of survival? Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:663-665. doi:10.1164/rccm.202010-3784ED



11. Ross JC, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Longitudinal modeling of lung function trajectories in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1033-1042. doi:10.1164/rccm.201707-1405OC
12. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):512-524. doi:10.1016/S2213-2600(21)00555-5
13. Cerveri I, Corsico AG, Grosso A, et al. The rapid FEV₁ decline in chronic obstructive pulmonary disease is associated with predominant emphysema: a longitudinal study. *COPD*. 2013;10(1):55-61. doi:10.3109/15412555.2012.727920
14. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-122. doi:10.1056/NEJMoa1411532
15. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-763. doi:10.1378/chest.10-1253
16. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-897. doi:10.1164/rccm.201007-1125OC
17. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):14-20. doi:10.1136/thx.2008.112136
18. Qin C, Gao J, Sang X, Liu M, Liu J. Childhood respiratory risk profiles associate with lung function and COPD among the old population. *Ann Med*. 2025;57(1):2470954. doi:10.1080/07853890.2025.2470954
19. Yang A, Bon J. Unraveling dysanapsis: genetic insights into airway lung mismatch and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210:1391-1392. doi:10.1164/rccm.202406-1256ED
20. Wang Z, Li Y, Lin J, et al. Prevalence, risk factors, and mortality of COPD in young people in the USA: results from a population-based retrospective cohort. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001550. doi:10.1136/bmjresp-2022-001550
21. Tan L, Li Y, Wang Z, et al. Comprehensive appraisal of lung function in young COPD patients: a single center observational study. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):358. doi:10.1186/s12890-024-03165-9
22. Marcus BS, McAvay G, Gill TM, Vaz Fragoso CA. Respiratory symptoms, spirometric respiratory impairment, and respiratory disease in middle- aged and older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(2):251-257. doi:10.1111/jgs.13242
23. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385(9971):899-909. doi:10.1016/S0140-6736(14)60446-3
24. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702681. doi:10.1183/13993003.02681-2017
25. Cosío BG, Casanova C, Soler-Cataluña JJ, et al. Unravelling young COPD and pre-COPD in the general population. *ERJ Open Res*. 2023;9 (1):00334-2022. doi:10.1183/23120541.00334-2022



26. Kim Y, Han B-G, Group K. Cohort profile: the Korean genome and epidemiology study (KoGES) consortium. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):e20. doi:10.1093/ije/dyv316
27. Ferré A, Fuhrman C, Zureik M, et al. Chronic bronchitis in the general population: influence of age, gender and socio-economic conditions. *Respir Med*. 2012;106(3):467-471. doi:10.1016/j.rmed.2011.12.002
28. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28-36. doi:10.1183/09031936.00141611
29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
30. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-1136. doi:10.1164/ajrccm.152.3.7663792
31. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-946. doi:10.1183/09031936.04.00014304
32. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of early COPD in young adults for development of clinical COPD. Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1245-1256. doi:10.1164/rccm.202003-0532OC
33. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1540-1551. doi:10.1164/rccm.201710-2028PP
34. Landis R, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-174. doi:10.2307/2529310
35. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535-544. doi:10.1016/S2213-2600(18)30100-0
36. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, et al. A distinct low lung function trajectory from childhood to the fourth decade of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):607-612. doi:10.1164/rccm.201604-0753OC
37. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):671-680. doi:10.1164/rccm.201908-1644OC
38. McGinn EA, Mandell EW, Smith BJ, Duke JW, Bush A, Abman SH. Dysanapsis as a determinant of lung function in development and disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(9):956-963. doi:10.1164/rccm.202306-1120PP
39. Cosío BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case-control study. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00047-2020. doi:10.1183/23120541.00047-2020
40. Smith BM, Kirby M, Hoffman EA, et al. Association of dysanapsis with chronic obstructive pulmonary disease among older adults. *JAMA*. 2020;323(22):2268-2280. doi:10.1001/jama.2020.6918
41. Soriano JB, Polverino F, Cosío BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801448. doi:10.1183/13993003.01448-2018



42. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Comparison of five major airflow limitation criteria to identify high-risk individuals with COPD: a contemporary population-based cohort. *Thorax*. 2020;75(11):944-954. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214559
43. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Clinical impact of the lower limit of normal of FEV₁/FVC on detecting chronic obstructive pulmonary disease: a follow-up study based on cross-sectional data. *Respir Med*. 2018;139:27-33. doi:10.1016/j.rmed.2018.04.011
44. Hoesein FAM, Zanen P, Lammers J-WJ. Lower limit of normal or FEV₁/FVC <0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med*. 2011;105(6):907-915. doi:10.1016/j.rmed.2011.01.008
45. Çolak Y, Løkke A, Marott JL, Lange P, Vestbo J. Impact of diagnostic criteria on the prevalence of COPD. *Clinical Respir J*. 2013;7(3):297-303. doi:10.1111/crj.12007
46. Jo YS, Kim KJ, Rhee CK, Yoo KH, Jung K-S, Park Y-B. Prevalence, characteristics, and risk of exacerbation in young patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2022;23(1):212. doi:10.1186/s12931-022-02144-0
47. Hwang YI, Kim CH, Kang H-R, et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J Korean Med Sci*. 2009;24(4):621-626. doi:10.3346/jkms.2009.24.4.621
48. Vila M, Agustí A, Vestbo J, et al. Contrasting the clinical and biological characteristics of young and old COPD patients. *ERJ Open Res*. 2025;11 (1):00671-2024. doi:10.1183/23120541.00671-2024
49. Kim YS, Hwang YI, Lee JH, et al. Clinical significance of normalized airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2023;218:107398. doi:10.1016/j.rmed.2023.107398
50. Brandsma C-A, de Vries M, Costa R, Woldhuis RR, Königshoff M, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170073. doi:10.1183/16000617.0073-2017
51. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Therap Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620942128. doi:10.1177/1753466620942128
52. van Oostrom SH, Engelfriet PM, Verschuren WM, et al. Aging-related trajectories of lung function in the general population—The Doetinchem Cohort Study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197250. doi:10.1371/journal.pone.0197250
53. Lyngsø AM, Backer V, Gottlieb V, Nybo B, Østergaard MS, Frølich A. Early detection of COPD in primary careThe Copenhagen COPD Screening Project. *BMC Public Health*. 2010;10:1-7. doi:10.1186/1471-2458-10-524
54. Doi K, Hirano T, Oishi K, et al. Gender difference in the relationship between extrapulmonary factors and reduced lung function in early adulthood. *J Clin Med*. 2024;13(6):1769. doi:10.3390/jcm13061769
55. Tashkin DP, Wang H-J, Halpin D, et al. Comparison of the variability of the annual rates of change in FEV₁ determined from serial measurements of the pre-versus post-bronchodilator FEV₁ over 5 years in mild to moderate COPD: results of the lung health study. *Respir Res*. 2012;13:1-10. doi:10.1186/1465-9921-13-1
56. Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, et al. Reversible airflow obstruction predicts future chronic obstructive pulmonary disease development in the SPIROMICS cohort: an observational cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(5):554-562. doi:10.1164/rccm.202201-0094OC



57. Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative accuracy of the CAPTURE tool for identifying chronic obstructive pulmonary disease in US primary care settings. *JAMA*. 2023;329(6):490-501. doi:10.1001/jama.2023.0128
58. Kronborg T, Hangaard S, Cichosz SL, Hejlesen O. Increased accuracy after adjustment of spirometry threshold for diagnosing COPD based on pre-bronchodilator FEV₁/FVC. *Respir care*. 2019;64(1):85-90. doi:10.4187/respcare.06148.