



# BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH - LỊCH SỬ CỦA KHÁI NIỆM VÀ ĐỊNH NGHĨA

TS.BS. NGUYỄN VĂN THÀNH

## LỊCH SỬ CỦA KHÁI NIỆM

Thuật ngữ “Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính” (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) được sử dụng từ những năm 1960 và dần dần trở thành thuật ngữ phổ biến trong y văn, thay thế thuật ngữ Viêm phế quản mạn tính, Khí phế thũng (Chronic bronchitis, Emphysema). Từ thời điểm này, thuật ngữ COPD được chấp nhận và được sử dụng phổ biến không chỉ trong học thuật mà còn trong thực hành. Cho tới những năm 1980, thuật ngữ COPD được đưa vào bảng phân loại Phân loại bệnh tật quốc tế (The International Classification of Disease, ICD) [1].

Một số tài liệu cho rằng mô tả sớm nhất về khí phế thũng là Bonet vào năm 1679 với mô tả “phổi quá lớn” (voluminous lungs) [2], Morgagni năm 1769 mô tả 19 trường hợp “phổi căng phồng” (turgit) nhất là do khí [3].

Trước năm 1930, những người đầu tiên trong y học lâm sàng đã mô tả Viêm phế quản mạn tính và Khí phế thũng vào đầu thế kỷ XIX ở Tây Âu. Trong những mô tả đầu tiên về viêm phế quản cấp tính, mạn tính, đặc điểm phân biệt các tình huống bệnh lý này với các bệnh lý phổi khác đã được Charles Badham công bố vào năm 1808 [4]. Cũng vào thời điểm đó, René Laennec (1781-1862) phát minh ra ống nghe (một tai) vào năm 1815. Với phương tiện này, ông đã ghi nhận được các thay đổi bệnh lý trong

phổi và góp phần vào các nghiên cứu toàn diện khí phế thũng trên các phổi bị căng phồng (inflated) [5]. Trong số các đặc điểm của khí phế thũng mà ông mô tả có sự hiện diện của tắc nghẽn đường thở ngoại vi, thông khí bàng hệ, mất độ đàn hồi của phổi, phì đại tâm thất phải ở những trường hợp bệnh tiến triển và viêm phế quản mạn tính (“quá tiết và ứ đọng dịch tiết” phế quản, bronchial catarrh). Kiến thức của Laennec về bệnh lý chức năng đã đi trước rất nhiều so với việc áp dụng trong thực hành lâm sàng vào thời kỳ đó, và nhiều khía cạnh đã không được nghiên cứu lại cho đến tận thế kỷ XX.

Năm 1837 William Stokes, một bác sĩ người Ireland, đã xuất bản cuốn sách kinh điển “Chẩn đoán và Điều trị các bệnh lồng ngực” [6]. Stokes cũng sử dụng ống nghe và mô tả khí phế thũng giống như Laennec. Tuy nhiên Stokes nhấn mạnh: “Tình trạng này là kết quả của viêm phế quản mạn tính và việc phòng bệnh, điều trị khởi hay điều trị giảm nhẹ cần dựa trên nguyên tắc của nhận định này”. Trong tài liệu này, phần “Viêm phế quản” Stokes mô tả đầy đủ cách tiến triển triệu chứng trên người bệnh từ khởi bệnh âm thầm, khuynh hướng có nhiều đợt cấp, khó thở vào mùa lạnh, tới khó thở tư thế khom lưng, phì đại tim, gan và phù ngoại vi. Những ghi nhận này được xem là kinh điển trong những y văn từ đó về sau.

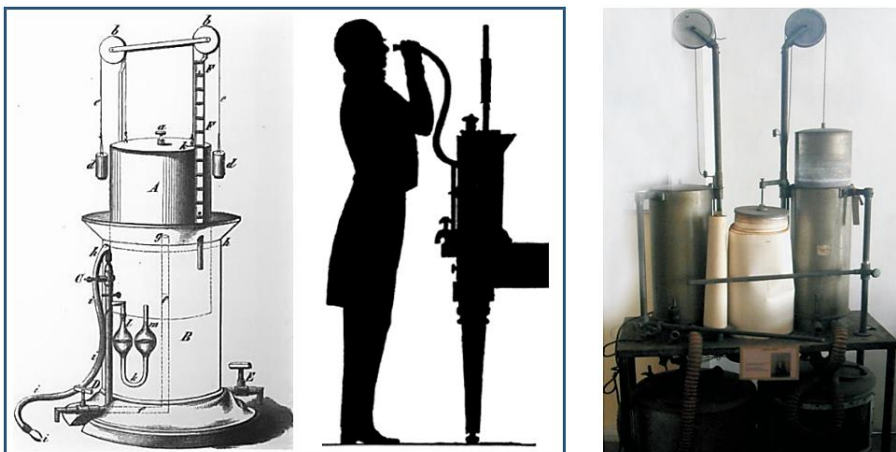
James Jackson Jnr (1810-1834) có lẽ là người có đóng góp quan trọng nhất tiếp theo Laennec trong chẩn đoán bằng ống nghe. Ông mô tả đặc tính di truyền của khí phế thũng trên 26 người trẻ khi nhận thấy 18 trên 26 người bệnh có một hoặc cả hai bố mẹ có tình trạng bệnh tương tự [7].

Edward Greenhow (1814-1888), một người hoạt động tiên phong trong lĩnh vực y tế cộng đồng, trên cơ sở đồng ý với những nhận định của Jackson đã cung cấp những thông tin về đặc tính di truyền trong khí phế thũng trong sách của mình và cho rằng khí phế thũng thường xuất hiện sau nhiều năm bị viêm phế quản. Trên các trường khám nghiệm tử thi vào năm 1899 ở khoa nội bệnh viện St. Bartholomew's (London, Anh), ghi nhận tử vong khí phế thũng là 11% và hầu hết các trường hợp có kết hợp với quá tiết ứ đọng dịch tiết ở phế quản [8].

Mặc dù một số nhà khoa học trước đó đã thực hiện việc đo tổng lượng khí thở ra có thể sau khi hít vào hết sức nhưng cho đến năm 1840 Hutchinson mới đưa ra thuật ngữ “dung tích sống” (vital capacity, VC) và đã thực hiện khảo sát giá trị thông số này một

cách hệ thống trên 2.000 nam giới [9]. Hutchinson cũng đã trình bày cách đo chức năng phổi (VC) bằng dụng cụ đo phế dung kế (spirometer) (**hình 1.1**) khi đó để chẩn đoán bệnh và tiên lượng tuổi thọ. Tuy nhiên, thật không may, phép đo này không được áp dụng để đánh giá viêm phế quản mạn tính và khí phế thũng. Sau thời kỳ này, ngoài những nghiên cứu lẻ tẻ, chức năng hô hấp cũng không được chú ý trong đánh giá bệnh phổi cho tới thế kỷ XX [1].

Những ghi nhận đầu tiên vào giữa thế kỷ XIX về tình hình tử vong ở Anh cho thấy tình trạng nhiễm trùng phế quản tái diễn dẫn tới suy tim phù phổi là nguyên nhân tử vong ở 5% trên những người tuổi trung niên và người già [10]. Những trường hợp này thường được chẩn đoán “viêm phế quản” và cũng có nhiều trường hợp có ghi nhận khí phế thũng kết hợp. Tỷ lệ tử vong này cũng được ghi nhận có liên quan tới sự phát triển không đầy đủ của phổi, điều kiện sống và lao động trong xã hội nước Anh vào thời kỳ đó [11]. Đây cũng là điều mà Hutchinson đã đề xuất trước đó gần một thế kỷ thông qua việc đánh giá chức năng phổi [9].

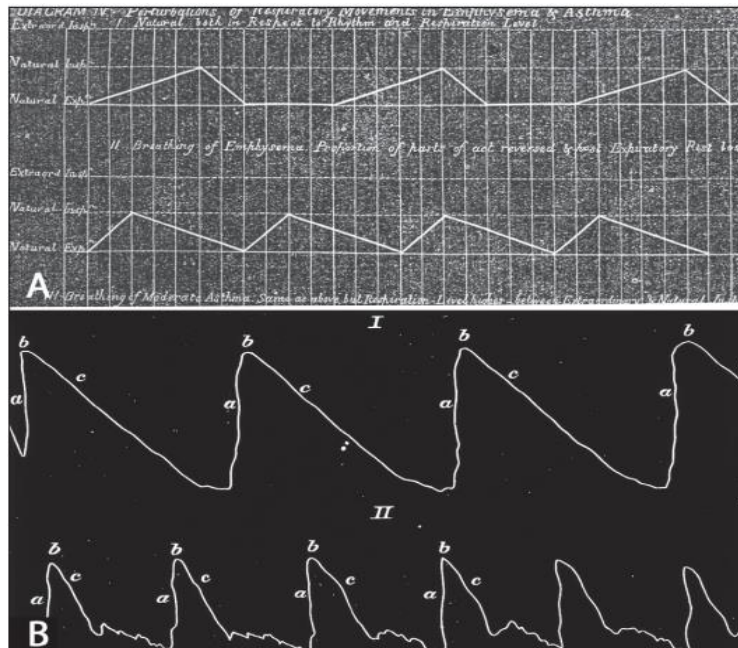


**Hình 1.1.** Hình trái: Mô hình hô hấp kế Hutchinson năm 1859 và tư thế đo (Nguồn trích dẫn: *Physiologie des Menschen. Franciscus Cornelis Donders and Antonius Franciscus Bauduin, 1859, page 410*). Hình phải: Hô hấp kế Knipping, khoảng những năm 1950 (Nguồn trích dẫn: *K. Vidanapathirana và cs trong một tài liệu quảng cáo trực tuyến cho Bảo tàng Khoa Sinh lý học, Trường Y Colombo*).



Sinh lý hô hấp và đo chức năng phổi đã được chú ý vào đầu thế kỷ XX, nhất là ở Đức và Đan Mạch. Volhard, một bác sỹ người Đức, đã làm ra được hệ thống ký ghi nhịp thở người bệnh khi đo chức năng phổi, cho phép quan sát nhịp thở người đo [12]. Volhard nhận thấy thời gian thở ra kéo dài trên những người bị khí phế thũng tương phản với thời gian hít vào còn ít thay đổi. Sau đó Raither, trong một nghiên cứu bằng spirometer, xác nhận nhận định quan trọng này [13]. Tuy nhiên điều này đã không được các bác sỹ thực hành lâm sàng chú ý. Năm 1917, Peabody, một bác sĩ tim mạch ở Boston, đã công bố một loạt bài báo về thông khí và tốc độ chuyển hóa cơ bản trong

suy tim và phổ biến việc sử dụng những thay đổi trong VC để đánh giá chứng khó thở do tim [14]. Vào thời điểm này phế dung kế đã được phát triển thương mại ở Hoa Kỳ nhưng cơ bản cũng giống như phế dung kế do Hutchinson phát triển ở chỗ được thiết kế chỉ để đo VC chứ không phải để đo các thể tích động (ký) nên không đánh giá được thể tích thở ra gắng sức trong một giây (FEV1) cho tới những năm cuối thập niên 1940. X-quang ngực đã phát triển từ cuối thế kỷ XIX nhưng chỉ góp được một phần nhỏ trong nhận định về viêm phế quản mạn tính-khí phế thũng khi bệnh đã tiến triển nặng, khi đã có các bóng khí lớn và biến dạng lồng ngực.



**Hình 1.2.** Phế dung đồ đo được ở cuối thế kỷ XIX - đầu thế kỷ XX.

A. Phế dung đồ thở bình thường của một người có hô hấp bình thường (ở trên) và có khí phế thũng (ở dưới). (Nguồn trích dẫn: *Salter HH. Lectures on dyspnea. Lancet 1866;84:153-62*).

B. Phế dung đồ thở bình thường của một người có hô hấp bình thường (I) và có khí phế thũng (II). (Nguồn trích dẫn: *West S. Diseases of the organs of respiration. Quoting Landois L. A Text-book of Human Physiology. Translated by Stirling W. 1885. London: Charles Griffin and Company Ltd, 1909*).



Vào giữa những năm 1890-1920, đã có những phát triển đáng chú ý trong khảo sát sinh lý hô hấp như đo oxy, carbon dioxide trong máu động mạch, không khí phế nang, xác định hình dạng đường cong phân ly oxy-hemoglobin và hiểu biết vai trò của carbon dioxide trong điều hòa hoạt động thông khí. Năm 1923, Collis (đại học Cardiff xứ Wales) cho rằng hai biện pháp quan trọng để phòng viêm phế quản là cải thiện điều kiện sống và giảm ô nhiễm khói bụi trong công nghiệp và ở các thành phố lớn.

Cho tới sau Thế chiến lần thứ II, thuốc lá không được xem là căn nguyên gây bệnh đối với viêm phế quản mạn-khí phế thũng. Khoảng thời gian giữa hai cuộc Thế chiến thứ nhất (1914-1918) và thứ hai (1939-1945), tiêu thụ thuốc lá tăng đều đặn [15]. Ở Anh, tiêu thụ thuốc lá trong giới nam bắt đầu giảm vào khoảng sau năm 1945 trong khi hút thuốc lá chủ động ở giới nữ tiếp tục tăng dần cho tới những năm 1975 mới giảm dần [1]. Bên cạnh các tiến bộ trong khoảng thời gian này về đánh giá chức năng hô hấp, sự ra đời của kháng sinh, kiến thức về bệnh học, y tế cộng đồng và dịch tễ có liên quan tới viêm phế quản mạn-khí phế thũng không có gì cho tới những năm 1950.

Trong khoảng thời gian 1930-1960, các bác sỹ phẫu thuật lồng ngực đã áp dụng kỹ thuật đánh giá năng lực thông khí phổi bằng thử nghiệm (test) kích thích trực tiếp để tiên lượng phẫu thuật cắt phổi trong ung thư, lao đang có chỉ định ngày càng tăng. Thử nghiệm đầu tiên đánh giá khả năng thông khí là phép đo thông khí tối đa tự nguyện (maximum voluntary ventilation (MVV) trong 15-30 giây được phát triển ở Đức bằng phế dung kế Knipping [16,17] (hình 1.1). Phép đo này kết hợp với phép đo thông khí khu

vực (bronchspirometry) cho phép ước tính thông khí của khu vực sẽ bị cắt bỏ [18]. Việc ghi nhận hơi thở trong test MVV đã cho thấy mô hình thở tắc nghẽn ở thì thở ra bình thường (tidal expiration) và dẫn tới những cố gắng đầu tiên trong việc mô tả các loại suy hô hấp do tắc nghẽn [19]. Các kỹ thuật sinh lý khác đã được sử dụng để chẩn đoán viêm phế quản mạn tính-khí phế thũng vào những năm 1930. Phép đo tổng dung tích phổi (total lung capacity, TLC) và các thể tích đã được thực hiện trước Thế chiến lần thứ nhất bằng phương pháp định luật Boyle trước đó và sử dụng việc đánh giá thẳng bằng khí thở với hydrogen trong nhiều lần thở. Vào những năm đầu thập niên 1930, Christie đã chuẩn hóa kỹ thuật làm sạch nitrogen (nitrogen washout method) [20] và tạo ra các dụng cụ đo độ đàn hồi phổi bằng đặt catheter vào khoang màng phổi [21]. Barach đã thực nghiệm việc đánh giá thông khí bằng khí trộn helium-oxygen để làm giảm trở kháng khí thở và đánh giá hiệu quả của hít thuốc dẫn phế quản bằng đo dung tích sống theo thời gian [22]. Dây thắt bụng cũng đã được sử dụng để mô phỏng tác động của tràn khí phúc mạc trong việc cải thiện chức cơ hoành bằng cách làm tăng thời gian nghỉ cơ hoành [23,24].

Vào những năm đầu 1940, Eleanor Baldwin, Cournand và Richards đã áp dụng một bộ đo chức năng hô hấp toàn diện rất đáng chú ý cho bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính [25-27], đo tổng dung tích phổi (TLC) và các thể tích bằng phương pháp làm sạch nitrogen của Christie, MMV trước và sau dùng thuốc dẫn phế quản, chỉ số hòa trộn trong phổi (index of intrapulmonary mixing), thông khí, phân tích khí thở ra và các mẫu máu động mạch (hàm lượng oxy, carbon dioxide, pH) khi nghỉ và sau khi test đi bộ 1 phút. Đong



góp nổi tiếng nhất của Cournand, Richards và các đồng nghiệp trong giai đoạn này là sự ra đời của phương pháp đặt catheter tim phải trên lâm sàng, nhờ đó họ đã giành được giải Nobel Y học và Sinh lý học năm 1956 [28]. Việc đưa được catheter vào tim phải và sau đó vào động mạch phổi đã cho phép đo nồng độ oxy cũng như carbon dioxide. Việc đo khí máu thông qua catheter tim phải và động mạch phổi này dẫn tới hình thành hiểu biết về mô hình trao đổi khí ở 3 khoang là phế nang, khoảng chết và máu tĩnh mạch pha trộn và cũng là lần đầu tiên chúng ta nhận biết rằng mối tương quan thông khí-tưới máu bất thường là nguyên nhân chính dẫn tới giảm oxy máu động mạch trong viêm phế quản mạn tính-khí phế thũng [29]. Các nghiên cứu về tim phải cũng góp phần quan trọng trong sự hiểu biết về bệnh tim do phổi (tâm phế, cor pulmonale), một biến chứng tim phổ biến trong viêm phế quản mạn tính-khí phế thũng.

Khoảng 20 năm sau thế chiến lần thứ II, có một bước tiến dài về hiểu biết sinh lý hô hấp trong thực hành ở Hoa Kỳ. Các xét nghiệm chức năng hô hấp đã được áp dụng tại trường đại học Pennsylvania như phế thân ký (plethysmography) để đo đặc trở kháng đường thở (airway resistance), các thể tích phổi, test Nitơ trong một lần thở, khả năng khuếch tán CO [30]. Các xét nghiệm mới khác như đánh giá sức cản và đàn hồi phổi bằng đặt catheter có bóng thực quản mô phỏng áp suất màng phổi đã được áp dụng tại Trường Y tế Công cộng Harvard [30]. Phép phân tích đường cong cung lượng - thể tích thở ra tối đa đã được thực hiện ở Viện Y tế Quốc gia [31-33]. Nhờ sự phát triển của các điện cực, phép đo oxy và carbon dioxide máu động mạch đã được đơn giản hóa rất nhiều.

Mặc dù dạng tắc nghẽn thở ra là đặc trưng trên test MVV đã được mô tả rõ ràng vào những năm 1930 nhưng thực hiện test này trong thực tế lại rất khó khăn do làm cho bệnh nhân mệt và khó chuẩn hóa. Phân tích phế dung đồ thở ra gắng sức trong một lần thở được Tiffeneau giới thiệu vào 1947 ở Pháp [34] và sau đó được Gaensler phổ biến ở Hoa Kỳ năm 1951 [35] có lẽ có hiệu quả thực tế nhiều hơn tất cả các cách thử nghiệm khác vì có thể dễ dàng áp dụng ở các cơ sở y tế ít chuyên khoa. Trong vòng một vài năm sau đó, MVV đã không còn được sử dụng, thay vào đó tỷ lệ FEV1/VC (hoặc FVC) (còn gọi là chỉ số Tiffeneau hoặc Gaensler) được xác nhận như là tiêu chuẩn, đơn giản trong chẩn đoán và theo dõi tiến triển các bệnh phổi tắc nghẽn.

Vào những năm 50 thế kỷ XX, trong một giai đoạn tập trung vào các bệnh truyền nhiễm và bệnh nghề nghiệp, cùng với những tiến bộ về thăm dò chức năng hô hấp, các nhà khoa học-y học đã ngày càng chú ý nhiều tới tình trạng suy giảm chức năng hô hấp tắc nghẽn. Lúc này ở Anh, tình trạng tắc nghẽn thông khí (obstructive ventilatory impairment) chủ yếu được chẩn đoán là “viêm phế quản mạn tính” trong khi ở Mỹ, thường được chẩn đoán là “khí phế thũng”. Tính tương đồng và khác biệt giữa “viêm phế quản mạn tính” và “khí phế thũng” đã được tranh luận rộng rãi.

Hai cuộc họp có tính bước ngoặt là Hội nghị chuyên đề khách mời CIBA vào tháng 9 năm 1958 [36,37] và Ủy ban tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) năm 1962 đã xác định các thành phần của COPD, là nền tảng cho các định nghĩa của chúng ta ngày nay [38]. ATS đã định nghĩa viêm phế quản mạn tính bằng một



thuật ngữ lâm sàng bao gồm ho mạn tính kéo dài ít nhất ba tháng trong ít nhất hai năm. Ngược lại, ATS xác định khí phế thũng bằng một thuật ngữ có tính mô-giải phẫu học là mở rộng khoảng phế nang và mất cấu trúc vách phế nang. Cả hai định nghĩa đều không sử dụng bất kỳ tiêu chí sinh lý nào. Trong khi hen được mô tả là tình trạng tăng đáp ứng của đường thở với nhiều kích thích khác nhau và viêm phế quản dạng hen (asthmatic bronchitis) được xem như là một tình trạng chồng lấp (overlapping condition) [38]. Sau này, nhiều nỗ lực khác nhằm định nghĩa COPD đã không cải thiện được các định nghĩa cơ bản này, ngoại trừ việc COPD hiện nay được định nghĩa theo thuật ngữ chức năng. Trước khi COPD được xem là chữ viết tắt cho thuật ngữ được chấp thuận là Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease) cũng đã có nhiều thuật ngữ được đề xuất như bệnh phổi-phế quản tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive bronchopulmonary disease), tắc nghẽn luồng khí thở mạn tính (chronic airflow obstruction), hạn chế luồng khí thở mạn tính (chronic airflow limitation), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive lung disease), bệnh phổi mạn tính không đặc hiệu (nonspecific chronic pulmonary disease), hội chứng phổi tắc nghẽn lan tỏa (diffuse obstructive pulmonary syndrome). William Briscoe được cho là người đầu tiên sử dụng thuật ngữ COPD trong cuộc thảo luận tại Hội nghị Khí phế thũng Aspen lần thứ 9 (năm 1965). Thuật ngữ này đã được xác lập và ngày nay chúng ta gọi COPD như là tên gọi của một vấn đề sức khỏe đang ngày càng gia tăng gánh nặng [39].

## ĐỊNH NGHĨA COPD

Hội nghị Ciba được tổ chức năm 1958 với mục tiêu thống nhất thuật ngữ định nghĩa, phân loại để làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo [37] nhưng phải tới năm 1986, Hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) [40] với thuật ngữ COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) mới đưa ra định nghĩa khái niệm này. Theo đó, COPD được định nghĩa lại là một bệnh đặc trưng bằng rối loạn chức năng đường thở xa và gây ra tắc nghẽn luồng khí không hồi phục. Ba loại bệnh hợp thành trong COPD là khí phế thũng, viêm phế quản mạn tính và bệnh đường thở ngoại vi (peripheral airways disease). Ở thời điểm này, theo ATS, COPD không gồm các bệnh dẫn phế quản, xơ hóa nang (cystic fibrosis) và có ý phân biệt COPD với hen [40]. Tuy nhiên khái niệm COPD cũng không thể loại trừ hen được. Với hen, thông thường đó là các trường hợp khởi phát muộn, không xác định được dị nguyên cụ thể và cơ địa dị ứng, còn gọi là hen nội sinh vì có nhiều trường hợp COPD có đặc điểm triệu chứng giống hen (asthma-like) và ngay cả bệnh nhân COPD cũng có những trường hợp biểu hiện tăng phản ứng phế quản, tăng bạch cầu ái toan trong đờm và tăng IgE [41]. Do vậy, thêm một khái niệm mới cũng đã được đề xuất “Hen và COPD chồng lấp” (“asthma-COPD overlap”, ACO) vào năm 2009 [42] và đến 2015 GOLD và GINA (Global Initiative for Asthma) phối hợp soạn tài liệu hướng dẫn cho ACO [43]. Tuy nhiên, thuật ngữ ACO cũng có nhiều ý kiến không chấp nhận [44-46]. Đến năm 1995 ATS [47] và ERS [48] mới có những tài liệu chính thức viết về COPD. Đây có lẽ là nền tảng khoa học làm tiền đề cho các ấn bản có tầm quốc tế về sau. Cả hai tài liệu nói trên đều cho rằng chăm sóc COPD với đa hình thức và rất thay đổi nên cần có một dạng tài liệu



hướng dẫn “sống” (a “live” modular document), được cập nhật liên tục trên nền tảng web [49].

Cũng phải 40 năm sau hội nghị Ciba, đến năm 1998 cộng đồng khoa học quốc tế trong chuyên ngành hô hấp mới bắt đầu tập trung dưới sự khuyến khích của Viện Tim Phổi và Máu quốc gia Hoa Kỳ (NHLBI) và Tổ chức y tế thế giới (WHO) khởi động thành lập một nhóm chuyên gia (think tank) xây dựng và phát triển tài liệu Khởi động toàn cầu đối với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) mà sau này tài liệu từ hoạt động này được biết dưới tên gọi phổ biến là GOLD [50]. Sau 3 năm hoạt động dưới hình thức hội thảo chuyên đề (workshop 1998-2000) tài liệu GOLD phiên bản đầu tiên công bố dưới dạng một biên bản đồng thuận dưới tên gọi là “Chiến lược Toàn cầu về Chẩn đoán, Quản lý và Phòng ngừa COPD” vào

năm 2001. GOLD xác định mục tiêu là thu hút sự chú ý nhiều hơn đến việc quản lý và phòng ngừa COPD mà trong đó mục tiêu quan trọng là nâng cao nhận thức về COPD [51]. Tài liệu hay còn gọi là chiến lược GOLD, được cập nhật hàng năm và sửa đổi mỗi 5 năm bởi một ủy ban khoa học và điều hành. Tài liệu GOLD cũng rất phổ biến ở Việt Nam và là tài liệu tham khảo chính trong thực hành và biên soạn tài liệu về COPD. Các định nghĩa COPD trong tài liệu này cũng được thay đổi trong các phiên bản cập nhật và sửa đổi. Nếu theo dõi các phiên bản GOLD, chúng ta dễ dàng nhận thấy y học đang cố gắng và ngày càng tiệm cận bản chất bệnh học của COPD và các định nghĩa được đề xuất không chỉ hướng tới nhận diện vấn đề COPD dưới góc độ sinh bệnh học mà còn nhằm cải thiện chất lượng thực hành chăm sóc bệnh nhân và phòng bệnh (**bảng 1.1**).

**Bảng 1.1.** Định nghĩa COPD từ tài liệu GOLD, qua các lần sửa đổi (revised) và phiên bản cập nhật 2023

| Phiên bản GOLD | Định nghĩa  | Lý giải định nghĩa từ góc độ sinh bệnh học   |
|----------------|---|--|
| 2001 [52]      | COPD là một tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự hạn chế luồng không khí không thể đảo ngược hoàn toàn. Giới hạn luồng khí thường tiến triển và liên quan đến phản ứng viêm bất thường của phổi đối với các hạt hoặc khí độc hại | Hạn chế luồng khí thở không đảo ngược hoàn toàn.<br>Hạn chế luồng khí thở tiến triển.<br>Hạn chế luồng khí thở liên quan tới phản ứng viêm của phổi.<br>Căn nguyên là khí, bụi độc hại với phổi. |
| 2006 [53]      | COPD là một bệnh có thể phòng ngừa và điều trị được với một số tác động ngoài phổi đáng kể có thể góp phần làm trầm trọng thêm ở từng bệnh nhân. Thành phần phổi của bệnh được đặc trưng bởi giới hạn luồng khí                   | Hạn chế luồng khí không đảo ngược hoàn toàn.<br>Hạn chế luồng khí tiến triển.<br>Hạn chế luồng khí liên quan tới phản ứng viêm của phổi.   |



|           |   |   |
|-----------|---|---|
|           | <p>không thể đảo ngược hoàn toàn. Sự hạn chế luồng khí thường tiến triển và liên quan đến phản ứng viêm bất thường của phổi đối với các hạt hoặc khí độc hại.</p>   | <p>Căn nguyên là khí, bụi độc hại với phổi.</p> <p>Có tác động ngoài phổi.</p>  |
| 2011 [54] | <p>COPD là một bệnh thông thường có thể phòng ngừa và điều trị được, đặc trưng bởi sự hạn chế luồng khí dai dẳng, thường tiến triển và liên quan đến gia tăng phản ứng viêm mạn tính đường thở và phổi đối với các hạt hoặc khí độc hại. Các đợt cấp và bệnh đi kèm góp phần vào mức độ nghiêm trọng chung ở từng bệnh nhân</p>                               | <p>Hạn chế luồng khí tiến triển.</p> <p>Hạn chế luồng khí liên quan tới phản ứng viêm mạn tính của đường thở và phổi.</p> <p>Căn nguyên là khí, bụi độc hại với phổi.</p> <p>Có tác động xấu đi từ các đợt cấp.</p> |
| 2017 [55] | <p>COPD là một bệnh phổ biến, có thể phòng và điều trị được. Bệnh đặc trưng bằng các triệu chứng hô hấp và hạn chế luồng khí dai dẳng gây ra do các bất thường đường thở và/hoặc phế nang thông thường do phơi nhiễm với các hạt và khí thở độc hại</p>   | <p>Hạn chế luồng khí dai dẳng.</p> <p>Hạn chế luồng khí liên quan tới các bất thường của đường thở và/hoặc phổi.</p> <p>Căn nguyên là khí, bụi độc hại với phổi.</p>  |
| 2023 [56] | <p>COPD là một tình trạng bệnh phổi (lung condition) không đồng nhất (heterogenous) đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp mạn tính (khó thở, ho, đờm và/hoặc các đợt cấp) gây ra do các bất thường đường thở (viêm phế quản, viêm tiểu phế quản) và/hoặc phế nang (khí phế thũng) tạo ra tình trạng nghẽn đường thở, tồn tại dai dẳng và thường tiến triển</p> | <p>Tình trạng bệnh lý không đồng nhất.</p> <p>Tắc nghẽn đường thở dai dẳng và thường tiến triển.</p> <p>Tắc nghẽn đường thở liên quan tới các bất thường của đường thở và/hoặc phổi.</p>                            |





Từ **bảng 1.1** cho thấy phiên bản 2001 nhấn mạnh phản ứng viêm dưới tác động của ô nhiễm khí thở gây tắc nghẽn luồng khí không đảo ngược (khác với hen). Tới 2006, GOLD nhấn mạnh hơn vào bản chất viêm và lưu ý tới tình trạng viêm toàn thân (ngoài phổi) và giữa phổi với tình trạng viêm toàn thân có sự tác động qua lại làm nặng thêm tình trạng bệnh. Năm 2011, GOLD ghi nhận có hai hình thái tổn thương là ở đường thở và/hoặc ở phế nang và lưu ý vai trò của đợt cấp trong tiến trình của COPD. Từ 2017, định nghĩa bệnh COPD của GOLD không còn quá chú ý tới các đặc tính bệnh học mà chỉ ghi nhận bất thường (abnormalities) trong khi muốn nhấn mạnh tới triệu chứng và chức năng hô hấp. Định nghĩa năm 2023 của GOLD lại quay lại nhấn mạnh bản chất bệnh học trong COPD là không đồng nhất bên cạnh đó rất chi tiết các triệu chứng lâm sàng hô hấp trong đó có các đợt cấp.

Có thể nhận định để có một ý niệm cơ bản về bệnh lý trong COPD là không đơn giản do khó tách bạch giữa các triệu chứng lâm sàng, chức năng vốn không đặc hiệu cho một bệnh lý mạn tính nào. Hơn nữa, mối liên quan nhân quả giữa bệnh với phơi nhiễm thuốc lá hay khói bụi độc hại không hoàn toàn đồng nhất nên có thể nói khuynh hướng định nghĩa trong các phiên bản GOLD đi từ mô tả mang tính học thuật tới nhận xét có tính khái quát trên cơ sở tập trung dần sự lưu ý vào thực hành giải quyết triệu chứng và phòng bệnh. Rất cần chú ý ngay từ phiên bản đầu tiên, GOLD xác định COPD là bệnh (disease) thì tới năm 2023 COPD được xem là một tình trạng phổi (lung condition) không đồng nhất. Bên cạnh đó, thuật ngữ “viêm” cũng không được viết trong phiên bản 2017 và về sau.

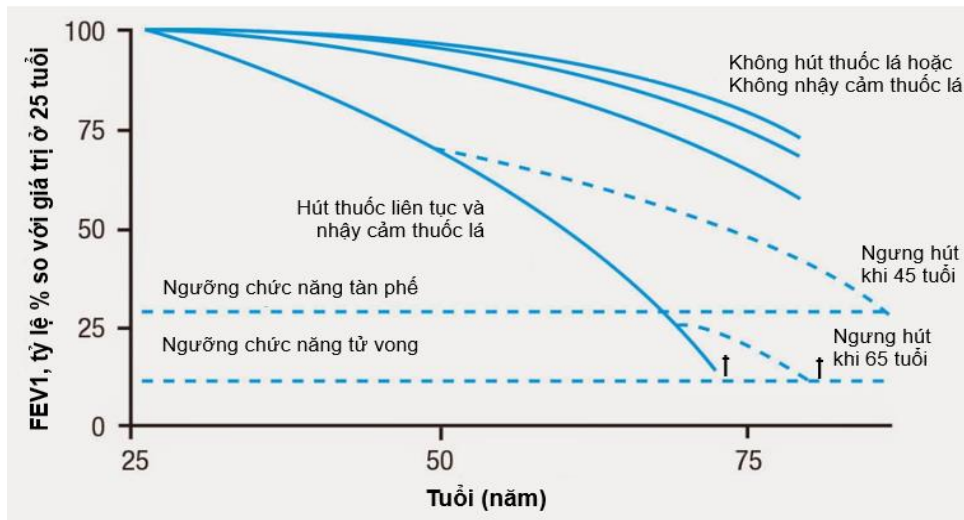
Công trình nghiên cứu của Fletcher và Peto vào cuối những năm 1970 đã củng cố vai trò của phép đo phế dung trong chẩn đoán và quản lý COPD, tạo cơ sở cho sự hiểu biết hiện tại của chúng ta về COPD như một bệnh suy giảm chức năng phổi tiến triển liên quan đến hút thuốc lá [57,58]. Họ cũng giới thiệu “sơ đồ Fletcher - Peto” nổi tiếng về sự suy giảm FEV1 theo thời gian [59,60] (**hình 1.3**). Dựa trên những phát hiện của Fletcher và Peto, Burrows và các đồng nghiệp đã chỉ ra rằng sự suy giảm FEV1 cũng là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về tỷ lệ tử vong trong 10 năm ở bệnh nhân COPD [61,62]. Giá trị của phép đo phế dung trong chẩn đoán COPD được hỗ trợ thêm bởi nghiên cứu NHANES III (National health and nutrition examination survey, Hoa Kỳ 1988-1994) [63]. Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu này, tình trạng tắc nghẽn thể hiện trên phép đo phế dung được xác định bằng giảm tỷ lệ FEV1/FVC <70% (hoặc <85% ở người 5-18 tuổi) [64].

Các hướng dẫn COPD quốc tế hiện nay yêu cầu đo phế dung để chẩn đoán COPD ở những bệnh nhân có các triệu chứng và/hoặc yếu tố nguy cơ phù hợp và tán thành việc sử dụng đo phế dung trong tiên lượng COPD thông qua chỉ số BODE (Chỉ số khối cơ thể, Tắc nghẽn luồng khí, Khó thở và Khả năng gắng sức, BMI, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise) [65]. Tuy nhiên, giá trị của phép đo phế dung để theo dõi tình trạng bệnh còn gây tranh cãi [66]. Một khía cạnh mà kết quả giá trị của phế dung không được đánh giá cao trong nghiên cứu ban đầu của Fletcher và Peto là họ đã chứng minh sự không đồng nhất đáng kể trong việc giảm FEV1 theo thời gian ở những người hút thuốc lá, cho thấy rằng không phải tất cả bệnh nhân mắc COPD đều tuân theo đường cong Fletcher-Peto



[58]. Đồng thời, mở rộng dựa trên những phát hiện này, nghiên cứu cũng cho thấy rằng chỉ có khoảng một nửa số người trưởng thành mắc COPD có FEV1 giảm dần theo thời gian, rằng các triệu chứng lâm

sàng thường không tương quan với phép đo phế dung và vẫn không có bằng chứng mạnh mẽ nào ủng hộ việc sử dụng đo phế dung định kỳ để quản lý COPD ổn định [60,68-70].



**Hình 1.3.** Sơ đồ giảm FEV1 trên những người nam giới và nguy cơ hút thuốc lá đối với COPD (còn gọi là “sơ đồ Fletcher–Peto”). □: Tử vong, nguyên nhân cơ bản là COPD (suy hô hấp, viêm phổi, tâm phế mạn tính, mất bù các bệnh tim khác) (Nguồn trích dẫn: *Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1: 1645–1648*)

Các định nghĩa và khuyến cáo sử dụng giá trị chức năng từ đo phế dung để xác định COPD có từ tuyên bố đồng thuận của ERS năm 1995 [48], hướng dẫn GOLD năm 2001 [52] và hướng dẫn của NICE năm 2004 [71] (**bảng 1.2**). Trong hướng dẫn của NICE, FEV1 <80% giá trị dự đoán là cần thiết để chẩn đoán COPD. Để đáp ứng định nghĩa về COPD theo hướng dẫn của ERS, FEV1/VC phải <88% (nam) hoặc <89% (nữ)

giá trị dự đoán trong khi tỷ lệ FEV1/VC <0,7 là bắt buộc trong các khuyến cáo của NICE và GOLD. Hướng dẫn NICE và GOLD chỉ sử dụng FVC trong khi FVC và SVC (dung tích sống thở chậm, slow vital capacity) tốt nhất được sử dụng trong khuyến cáo của ERS. Các tiêu chuẩn ATS/ERS được xuất bản năm 2004 [52] cũng giống với các hướng dẫn của GOLD.

**Bảng 1.2.** Định nghĩa chức năng hô hấp COPD theo biên bản đồng thuận ERS, NICE và tài liệu GOLD (Nguồn trích dẫn: *Lennart Nathell et al. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. Respiratory Research 2007, 8:89*)

|                 | FEV1/(VC hoặc FVC)                          | FEV1                               | Lưu ý |
|-----------------|---|------------------------------------|-------|
| <b>ERS [48]</b> | <88% dự đoán với nam<br><89% dự đoán với nữ | Chỉ sử dụng để phân loại giai đoạn |       |

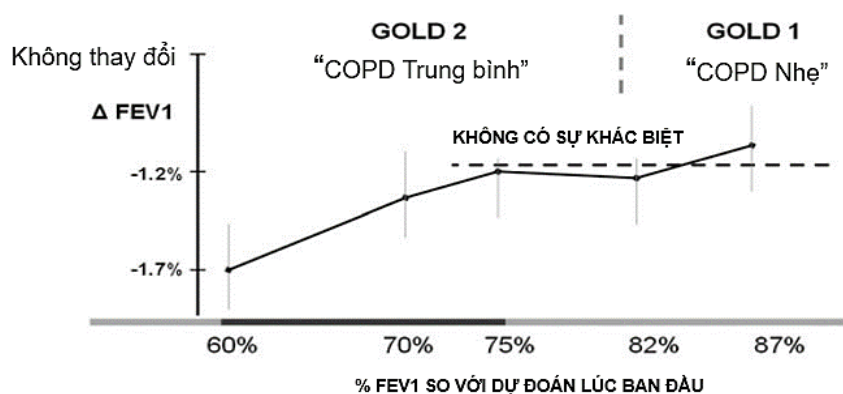


|                  |                        |                                    |                                |
|------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| <b>GOLD</b> [52] | <70% giá trị tuyệt đối | Chỉ sử dụng để phân loại giai đoạn | Giá trị sau thuốc dẫn phế quản |
| <b>NICE</b> [71] | <70% giá trị tuyệt đối | <80% giá trị dự đoán               |                                |

Viết tắt: ERS: European Respiratory Society; NICE: National Institute for Health and Care Excellence, GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Các điểm cắt tỷ lệ FEV1/FVC (thí dụ <70% theo NICE và GOLD) để chẩn đoán COPD mặc dù được áp dụng khá rộng rãi nhưng không phải không còn nhiều ý kiến tranh luận và cho rằng không nên sử dụng điểm cắt của tỷ lệ này để chẩn đoán COPD. Trong một bài viết đăng trên tạp chí American College of Chest Physicians năm 2010 Enright P và cs phản biện rằng nên bỏ việc sử dụng tỷ lệ FEV1/FVC <70% trong thực hành chẩn đoán COPD [72]. Mặc dù cả ERS, NICE và GOLD đều khuyến cáo sử dụng tỷ lệ FEV1/FVC cho chẩn đoán, tuy nhiên điểm cắt chẩn đoán vẫn không thống nhất được (**bảng 1.2**). Enright P và cs trong bài viết trên cho rằng không nên chỉ vì nó “đơn giản” để chấp nhận hậu quả là quá nhiều người bị chẩn đoán sai và điều trị không cần thiết. Và rằng không nên so sánh

với việc xét nghiệm định lượng đường huyết và đo huyết áp để chẩn đoán vì các ngưỡng này được duy trì dao động trong khoảng hẹp và được một hệ thống sinh lý kiểm soát, trong khi giá trị FEV1/FVC thì không như vậy, không có ngưỡng lý tưởng bình thường cho tỷ lệ FEV1/FVC [72]. Rất nhiều nghiên cứu đo chức năng hô hấp cộng đồng bằng phế dung kế ghi nhận trên 50% người khỏe mạnh, không hút thuốc lá cũng có giảm EFV1/FVC theo tuổi ở cả giới nam và giới nữ [73-75]. Trong một nghiên cứu sức khỏe phổi cộng đồng tiến cứu, ngẫu nhiên ở Bắc Mỹ [76] cho thấy phần lớn những người hút thuốc có FEV1/FVC <70% và FEV1 trong khoảng từ 70% đến 90% sau đó không bị suy giảm chức năng phổi nhanh chóng sau 5 năm theo dõi, mặc dù vẫn tiếp tục hút thuốc (**hình 1.4**).



**Hình 1.4.** Suy giảm FEV1 trong thời gian nghiên cứu theo dõi được biểu thị bằng phần trăm mỗi năm trên trục tung ở 2.268 người hút thuốc lá tham gia nghiên cứu được theo dõi trong suốt 5 năm. Chỉ những người có FEV1 ban đầu <70% so với giá trị dự đoán mới bị mất chức năng phổi nhanh chóng. Những người có FEV1 trong khoảng từ 70% đến 90% so với giá trị dự đoán có chức năng phổi tương đối ổn định (đường đứt nét ngang) (Nguồn trích dẫn: Paul Enright et al. Counterpoint: Should We Abandon FEV1/FVC <0.70 To Detect Airway Obstruction? Yes. Downloaded from chestjournal.chestpubs.org by Kimberly Henricks on November 8, 2010. © 2010 American College of Chest Physicians).



Sinh bệnh học của COPD rất phức tạp, nguyên nhân chính dẫn đến căn bệnh này là khói thuốc lá có vai trò quan trọng ở các quốc gia công nghiệp hóa và ô nhiễm không khí có vai trò quan trọng ở các nước đang phát triển [77]. Ý nghĩa của các sự cố sức khỏe ở giai đoạn đầu đời trong cơ chế bệnh sinh của COPD đang bắt đầu được công nhận. Hai quá trình chính dẫn đến COPD là: (i) Suy giảm nhanh chức năng phổi ở tuổi trưởng thành và (ii) Phổi kém phát triển trong thời thơ ấu [78]. Trong khi hầu hết bệnh nhân COPD có bệnh nhẹ (thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây (FEV1) >80% dự đoán với tỷ lệ FEV1/dung tích sống gắng sức (FVC) <70%) nhưng nhiều bệnh nhân trong số này đã có triệu chứng [79] và có tốc độ giảm FEV1 nhanh nhất [79].

Vậy, nên xem COPD là bệnh (disease) hay là một hội chứng (syndrome) của nhiều bệnh?. Theo Scadding [80], bệnh có thể được xác định bởi bốn thành tố như sau: 1) Có mô tả lâm sàng (triệu chứng), 2) Có mô tả rối loạn cấu trúc (giải phẫu bệnh), 3) Có mô tả rối loạn chức năng (sinh lý bệnh) và 4) Xác định được bệnh nguyên (aetiology). Thoạt nhìn, thuật ngữ COPD đáp ứng tất cả. Đầu tiên, nó là một hội chứng, được xác định bởi sự hiện diện của một số triệu chứng chính (khó thở, ho và khạc đờm) [55]. Thứ hai, đây là một bệnh lý đặc trưng, bao gồm cả việc tái tạo (remodeling) bất thường cấu trúc đường dẫn khí (thu hẹp lòng, tăng kích thước các tuyến niêm mạc, thâm nhiễm tế bào vào đường thở nhỏ và đường thở lớn, và sự lắng đọng thực sự của mô sợi quanh phế quản), phá hủy nhu mô (khí phế thũng) và tổn thương các mạch chịu trách nhiệm tưới máu [81]. Thứ ba, sự có mặt của giới hạn luồng khí kém hồi phục, được đo bằng tỷ lệ FEV1/FVC, là một đặc điểm sinh

lý bệnh cốt lõi của định nghĩa COPD hiện tại [55]. Cuối cùng, các nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng đã chỉ ra rằng COPD có các tác nhân gây bệnh khác nhau, bao gồm bất thường di truyền (ví dụ: thiếu hụt  $\alpha$ 1-antitrypsin), khói thuốc lá, tiếp xúc với nhiên liệu sinh khối, tiền sử nhiễm trùng phổi, tiền sử hen và phổi phát triển bất thường [55].

Các nghiên cứu dân số đã cho thấy có một tỷ lệ các trường hợp được chẩn đoán COPD bằng phép đo phế dung nhưng không xác định được tác nhân gây bệnh [82,83]. Từ các kết quả nghiên cứu cho thấy việc cần phải đặt lại câu hỏi về khái niệm COPD truyền thống này. Ví dụ, một số người có đủ các triệu chứng tương tự, nếu không muốn nói là giống hệt với triệu chứng của bệnh nhân COPD (bao gồm cả các đợt “đợt cấp”) nhưng không có phế dung ký bất thường [84,85]. Tương tự như vậy, trước khi chụp cắt lớp vi tính (CT) ra đời, chỉ có kiểm tra cơ thể bệnh cẩn thận mới có thể phát hiện được sự hiện diện của khí phế thũng, nhưng hiện nay CT có thể xác định và định lượng, *in vivo* và không xâm lấn, những thay đổi cấu trúc của khí phế thũng và/hoặc sự hiện diện bất thường đường thở trên những người không có giới hạn luồng khí [86,87]. Do đó, dường như “đặc điểm định nghĩa” của COPD (hạn chế luồng khí) không phải lúc nào cũng đi kèm với sự hiện diện “đặc trưng” của các triệu chứng và/hoặc mô bệnh học của bệnh. Định nghĩa về bệnh đã được sử dụng trong một khái niệm thu hẹp đồng nghĩa với hút thuốc lá đã tạo ra một mức độ nhầm lẫn không nên có vì nhiều người mắc hội chứng hô hấp này chưa bao giờ hút thuốc [70,82,83,88]. Khi không xác định được thật chính xác căn nguyên gây bệnh cũng khó có thể nói đây là bệnh có thể phòng và điều trị được. Trong một bài báo



gần đây William Z. Zhang và cs đăng trên American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine năm 2020 với tựa đề “The Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Sometimes the Journey Matters More than the Destination” tạm dịch trong ngữ cảnh này là “Định nghĩa COPD: hiệu quả hơn là tên gọi” [89]. Bài báo kết thúc bằng cách nhấn mạnh tầm quan trọng của việc hiểu được căn nguyên ban đầu của COPD đối với các chiến lược phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị hơn là muốn có ngay một tên gọi thỏa đáng. Chúng ta cần hiểu “COPD” là một thuật ngữ gộp (“umbrella”) để từ đó xác định định nghĩa với mục tiêu có thể định hướng cho việc điều trị. Với phân tích như vậy, chúng ta không nên hiểu COPD là một bệnh (disease) mà là một nhóm bệnh (diseases, COPDs) như một số tác giả đề nghị [90-92]. Với ý niệm COPD là một thuật ngữ chung cho các thực thể lâm sàng khác nhau do nhiều nguyên nhân dẫn đến hạn chế luồng khí không thể đảo ngược hoàn toàn [55,88,93,94] thì tốt hơn hết, COPD nên được coi là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp mạn tính, bất thường về cấu trúc phổi (bệnh đường thở, khí phế thũng, hoặc cả hai), suy giảm chức năng phổi (chủ yếu là hạn chế luồng khí khó hồi phục), hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của những điều này [91]. Bệnh nhân COPD có nguy cơ cao hơn bệnh nhân không có COPD phát triển các bệnh đồng mắc và có kết cục xấu hơn, bao gồm cả tử vong [95,96].

## Kiểu hình (Phenotype) và Xem lại Định nghĩa trong COPD

Như đã phân tích ở trên, với định nghĩa COPD như là một tình trạng bệnh phổi (theo

GOLD) hay là hội chứng, chúng ta đều hiểu rằng COPD là một bệnh đa hình thái cơ chế và biểu hiện lâm sàng có tác động tới nhiều cơ quan (multisystemic disease). Y văn về COPD trong khoảng 2 thập niên trở lại đây có sử dụng thuật ngữ kiểu hình (hay phenotype) thể hiện tính đa dạng triệu chứng hay nói một cách khác, COPD có thể chia thành các phân nhóm có tính riêng biệt tương đối về triệu chứng, diễn biến, tiên lượng và điều trị [97]. Trong một bài viết (trên American journal of respiratory and critical care medicine năm 2010), các tác giả cho rằng phenotype trong COPD là cách nhìn tương lai trong bệnh lý này [98] do nó mở ra một cách tiếp cận chẩn đoán và điều trị bệnh nhân linh hoạt theo đặc thù bệnh học và tình trạng của người bệnh.

Định nghĩa “kiểu hình” (một thuật ngữ di truyền học có nghĩa là tập hợp các tính chất, đặc điểm quan sát được của một sinh vật) được xem như là biểu hiện lâm sàng hoặc đặc tính sinh hóa, là kết quả của sự tương tác giữa kiểu gen và môi trường [99]. Thêm vào đó, định nghĩa kiểu hình nêu rõ rằng một kiểu hình phải là một phân nhóm có tác động lớn đến tiên lượng (các triệu chứng, đợt cấp, đáp ứng với điều trị, tốc độ tiến triển của bệnh hoặc tử vong) [97]. Người đầu tiên có ý tưởng khái niệm hóa các loại kiểu hình khác nhau trong COPD là Snider, vào năm 1989. Với sơ đồ Venn không theo tỷ lệ [100] phân nhóm cổ điển của COPD đã được giới thiệu: Viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng và hen trong ba vòng tròn chồng lên nhau. Những nhóm bệnh nhân đó được biết là bị tắc nghẽn đường thở liên tục. Khái niệm đó đã được đưa vào hướng dẫn COPD năm 1995 của Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) [101]. Trong những năm sau khi khái niệm đó được đề xuất, một số



nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự chồng chéo chắc chắn là có ý nghĩa và hiểu biết về cơ chế bệnh sinh cũng như các đặc điểm lâm sàng đã dần được mở rộng theo thời gian. Thí dụ trong hen, nhiều giả thuyết nhận định rằng có thể chia hen thành nhiều phân nhóm khác nhau về cơ chế sinh bệnh (hay gọi là “kiểu cơ chế bệnh học”, pathogenic mechanisms, endotype) [102]. Tương tự, các kiểu hình khí phế thũng, viêm phế quản mạn tính cũng được phân tích thành các phân nhóm kiểu cơ chế bệnh học. Sau một nghiên cứu xác định kết cục đại diện bằng

theo dõi dọc trong 3 năm (Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints, ECLIPSE), các tác giả nhận thấy mặc dù đợt cấp tăng dần theo mức độ nặng của bệnh nhưng dường như mức độ xuất hiện đợt cấp phản ánh một kiểu hình độc lập, kiểu hình nhạy cảm với đợt cấp hay kiểu hình nhiều đợt cấp [103]. Gần đây, Alexandru Corlateanu và cs (năm 2020) trong một bài tổng quan đã tập hợp các dạng kiểu hình (được nhiều chấp nhận và mới được đề xuất) trong COPD với các định nghĩa cụ thể [99] (**bảng 1.3**).

**Bảng 1.3.** Kiểu hình COPD và định nghĩa (Nguồn trích dẫn: Alexandru Corlateanu et al. *Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. Pulmonol. 2020;26(2):95-100*).

| Kiểu hình COPD  | Định nghĩa  |
|---|---|
| <b>Kiểu hình được nhiều chấp nhận</b>                         |   |
| Viêm phế quản mạn tính  | Ho đờm hơn 3 tháng mỗi năm trong hai năm hoặc nhiều hơn liên tiếp   |
| Khí phế thũng   | Hiện diện của khí phế thũng xác nhận trên hình ảnh học  |
| Hen và COPD chồng lấp (ACO)                                   | Hạn chế luồng khí dai dẳng kết hợp một số triệu chứng thường có trong hen với một số triệu chứng thường có trong COPD (thường là hen ở người hút thuốc) |
| COPD nhiều đợt cấp  | Có nhiều đợt cấp (1 hoặc nhiều hơn mỗi năm)   |
| COPD không nhiều đợt cấp                                      | Có ít đợt cấp (không hoặc chỉ 1 mỗi năm)  |
| <b>Kiểu hình mới được đề xuất</b>                             |   |
| Kiểu hình suy mòn do bệnh phổi (Pulmonary cachexia phenotype) | Body Mass Index <21 kg/m <sup>2</sup>   |
| Kiểu hình COPD chồng lấp với dẫn phế quản                     | Có chẩn đoán xác định COPD và dẫn phế quản xác nhận trên hình ảnh CT phân giải cao (HRCT)   |
| Kiểu hình COPD khí phế thũng ưu thế ở thùy trên               | Kết quả CT xác nhận khí phế thũng ưu thế ở thùy trên  |
| Kiểu hình giảm nhanh chức năng phổi                           | Giảm nhanh chức năng phổi   |



|   |   |
|---|---|
| Kiểu hình nhiều bệnh đồng mắc hay kiểu hình toàn thân | Nhiều bệnh đồng mắc, nhất là bệnh tim mạch và chuyển hóa        |
| Kiểu hình thiếu hụt $\alpha$ 1-antitrypsin            | Tình trạng di truyền gây ra do thiếu hụt $\alpha$ 1-antitrypsin |
| Kiểu hình COPD không hút thuốc lá                     | COPD do khói từ đốt sinh khối (biomass)                         |

Đề cập tới kiểu hình và tiếp cận điều trị theo kiểu hình là sự thống nhất trong trong các tài liệu hướng dẫn hiện nay. Tài liệu của Tây Ban Nha (GesEPOC năm 2012) được xem là tài liệu đầu tiên đề xuất khuyến hướng này [104]. Tuy nhiên, năm 2016, Marc Miravittles và cs trong một tổng quan về các tài liệu hướng dẫn quốc gia châu Âu và Nga [105] cho thấy giữa các tài liệu có sự khác nhau về cách đánh giá kiểu hình. Với thời gian là 7 năm mà bài tổng quan xem xét, sự khác biệt này giữa các tài liệu có thể đã cho thấy quá trình nhận thức của chúng ta về kiểu hình thay đổi theo thời gian. Trong khi các kiểu hình COPD cổ điển viêm phế quản mạn tính và khí phế thũng đã được công nhận trong các hướng dẫn của Cộng hòa Séc, Anh và xứ Wales, Ba Lan, Nga, Tây Ban Nha và Thụy Điển (chỉ viêm phế quản) thì trong GOLD 2019, COPD được phân nhóm thành A, B, C, D theo mức độ triệu chứng (nhất là khó thở) và đợt cấp. Trong tài liệu này của GOLD, bạch cầu ái toan máu cũng được xem là chỉ số đánh giá để quyết định điều trị corticosteroid dạng hít hay không [106]. Điều này cũng cho thấy COPD là một bệnh rất phức tạp. Nỗ lực xác định các phân nhóm hoặc kiểu hình là một thách thức. Siafakas và cs đề xuất một số phương thức điều trị bằng cách xác định kiểu hình của bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị, nhưng cũng nhận thấy còn thiếu các nghiên cứu cụm (cluster study) đủ mạnh để chứng minh [107]. Có lẽ trong tương lai, hướng tìm các dấu ấn sinh học (biomarker)

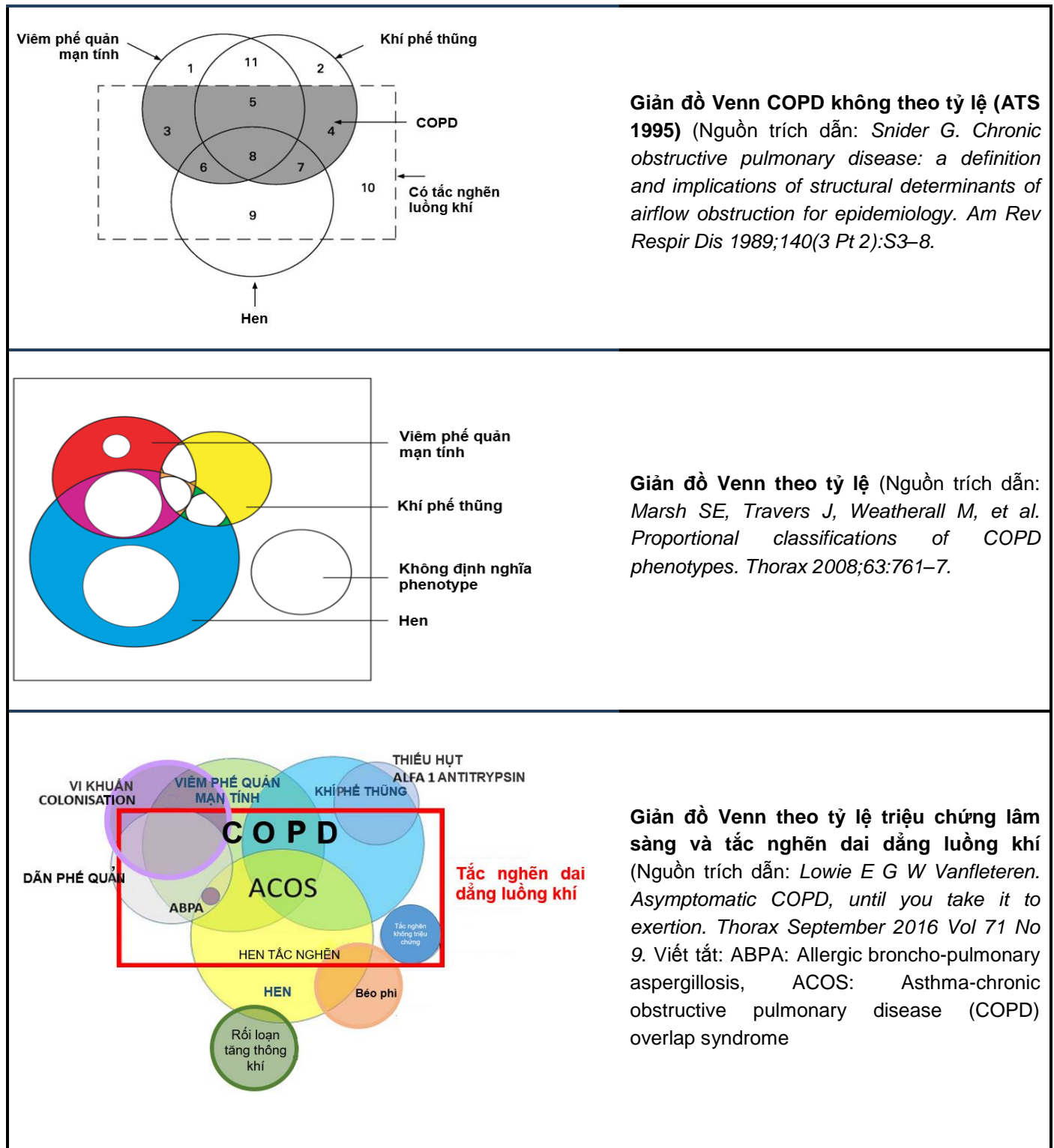
sẽ giúp cho công việc của các thầy thuốc lâm sàng dễ dàng hơn trong việc xác định phenotype [99].

Rõ ràng là trong y học nói chung và trong COPD, định nghĩa và phân loại bệnh chuẩn xác, cho phép chúng ta suy nghĩ, nói và viết về các hiện tượng quan sát được một cách dễ hiểu và thống nhất [108], từ đó tiếp cận thực hành sẽ thuận lợi và chính xác. Trong COPD, nhìn lại, chúng ta thấy định nghĩa còn đang được làm sáng tỏ theo thời gian. Với COPD, mặc dù đã qua nhiều thập kỷ nghiên cứu về sinh bệnh học và điều trị, cộng đồng y tế đã thất bại trong việc giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong tương tự như ở mức độ đã đạt được trong các bệnh không lây nhiễm chính khác (chẳng hạn như bệnh động mạch vành, đột quỵ và một số bệnh ác tính [109,110]). Nhiều yếu tố có thể giải thích cho điều này trong đó bao gồm cả bản chất phức tạp của bệnh lý COPD với các tác động không đồng nhất lên đường thở, mạch máu phổi và nhu mô phổi, cũng như tác động của các đợt cấp. Tuy nhiên, hạn chế quan trọng có thể xuất phát từ định nghĩa và phân loại COPD hiện tại là không xác định được rối loạn ở giai đoạn đầu, trước khi giới hạn luồng khí trở nên rõ ràng. Nếu cho rằng COPD là một thực thể bệnh riêng biệt, do thuốc lá gây ra thì sẽ không đánh giá được hết vai trò của các nguyên nhân khác gây ra COPD và dẫn đến cùng một bất thường về chức năng hoặc sinh lý. Trong khi đó, mỗi người khi được sinh ra là sản phẩm của bộ

gen thừa hưởng từ cha mẹ của họ và sự tương tác của nó với môi trường theo thời gian sẽ tạo ra các phản ứng không giống

nhau, điều này hoàn toàn có thể suy diễn trong COPD khi có thể gặp ngay cả trên người trẻ.

**Bảng 1.4.** Nhận thức về kiểu hình trong COPD theo thời gian







Để định nghĩa COPD, ý niệm đầu tiên cần thống nhất là COPD không chỉ do hút thuốc lá mà còn do các nguyên nhân khác, chẳng hạn như phơi nhiễm khói sinh khối [111-114], nghèo đói [115], nhiễm trùng (như bệnh lao) [94,116-118] hoặc thậm chí hen [119-125]. COPD do các nguyên nhân khác nhau tiến triển theo các kiểu khác nhau so với COPD cổ điển liên quan đến hút thuốc lá [108]. Sự ra đời của các phương tiện khám xét mới, chẳng hạn như CT ngực, đã cung cấp bằng chứng cho thấy các bất thường về cấu trúc phổi có thể được phát hiện khi không có giới hạn luồng khí [126] và thuật ngữ tiền COPD (pre-COPD) đã được đề xuất để mô tả những trường hợp này [91,127]. Tương tự, một người khi khảo sát CT cho thấy có khí phế thũng nhưng đo phế dung có kết quả bình thường, một người có triệu chứng hô hấp cùng với đo phế dung có kết quả giảm FEV1 nhưng tỷ lệ FEV1/FVC >70% (preserved ratio impaired spirometry, PRISM) nên được chẩn đoán và điều trị như thế nào?, nhất là đã có chứng minh các biểu hiện này làm tăng nguy cơ dẫn tới các kết cục (outcome) xấu [128-130]. Thêm nữa, những sự cố sức khỏe xảy ra trong thời kỳ mang thai, trong thời thơ ấu và lúc còn trẻ có tác động tới sự phát triển của phổi dẫn tới hạn chế luồng khí có được xem là COPD hay không? [131-133]. Tất cả những điều này đang đòi hỏi có một định nghĩa và phân loại COPD đầy đủ từ đó sẽ giúp phát triển các phương pháp điều trị làm cải thiện quỹ đạo suy giảm chức năng trong phần đời còn lại [134].

Trong một bài viết với nhan đề: “Đã tới lúc sửa đổi định nghĩa và danh pháp COPD” (Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive pulmonary Disease: Time for Its Revision) [108] Bartolome Celli và cs năm

2022 đã đề nghị đưa các khái niệm gen (COPD-G), sự phát triển không bình thường của phổi (COPD-D), tác động của môi trường (thí dụ khói thuốc lá COPD-C, bụi và khói sinh khối COPD-P), hen (COPD-A) và các nguyên nhân hỗn hợp hay còn chưa biết (COPD-M, COPD-U) vào định nghĩa COPD. Những đề nghị này cũng đã được GOLD 2023 [56] đề cập trong nội dung các căn nguyên COPD và điều này có thể hiểu đây là nhận thức mà từ đó GOLD 2023 đã thay đổi định nghĩa khi nhấn mạnh bản chất đa dạng của một tình trạng bệnh lý phổi (heterogeneous lung condition) mà không còn đề cập tới các thuật ngữ “bệnh”, “phòng và điều trị được” hay “viêm” như trong các định nghĩa trước nữa (**bảng 1.1**).

Có nên thay đổi chữ viết tắt COPD hay không là câu hỏi mà Bartolome Celli và cs đặt ra trong tài liệu đã nói ở trên [108]. Thuật ngữ COPD hiện đã được các tổ chức y tế lớn trên thế giới công nhận [135] và được chấp nhận trong các tài liệu y khoa, bao gồm cả Mã hóa bệnh tật quốc tế (ICD) [136]. Để có và thống nhất một từ viết tắt mới là bắt đầu lại con đường mà chúng ta đã mất nhiều thời gian và công sức để theo đuổi. Giữ nguyên thuật ngữ COPD nhưng điều chỉnh ý nghĩa của nó để bao gồm kiến thức mở rộng về căn bệnh này sẽ giúp đạt được các mục tiêu cụ thể và quản lý bệnh nhân tốt hơn [108]. Một định nghĩa cập nhật có thể hữu ích (và cần thiết) vì nó mở rộng phạm vi bao gồm những người có bất thường về cấu trúc hoặc chức năng phổi bất thường, những người tại thời điểm tiếp xúc có thể chưa đạt đến ngưỡng chẩn đoán hô hấp ký đối với COPD nhưng có khả năng tăng nguy cơ phát triển giới hạn luồng khí mạn tính [91,92,127], do đó cho phép thực hiện các



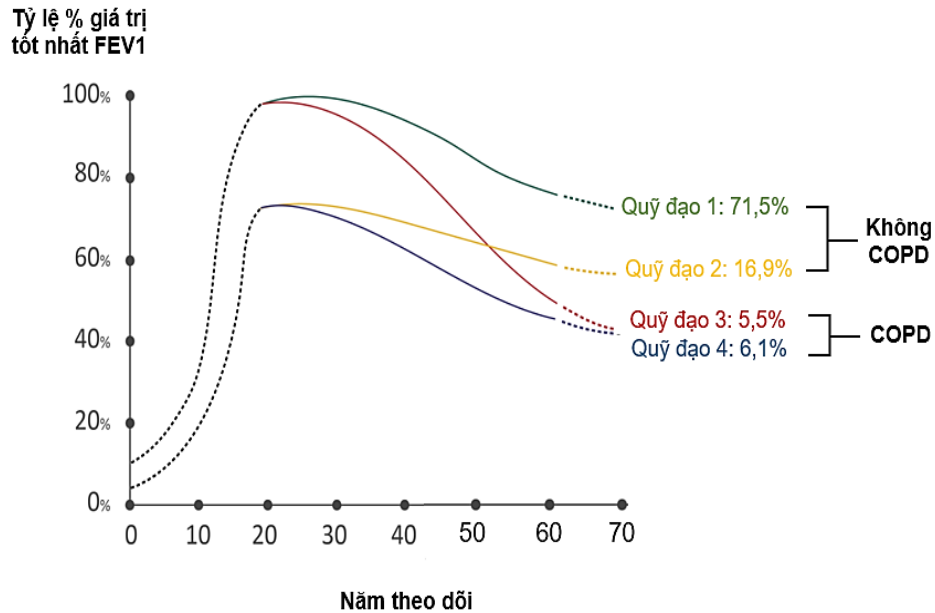
can thiệp phòng ngừa và điều trị sớm hơn trên những đối tượng này.

Hiện tại, chẩn đoán COPD yêu cầu phải có sự hiện diện của giới hạn luồng khí không thể đảo ngược hoàn toàn với  $FEV_1/FVC < 0,7$ , vì các giá trị dưới ngưỡng này có liên quan đến kết quả xấu [137,138]. Tuy nhiên, do một số triệu chứng có thể ghi nhận được, những thay đổi về cấu trúc và những bất thường về chức năng phổi có thể xảy ra trước khi đạt tới bất kỳ ngưỡng hạn chế luồng khí nào (arbitrary threshold) [130,139,140], nên có thể lưu ý thêm các tiêu chuẩn chẩn đoán cho các giai đoạn tiền COPD nhằm nâng cao nhận thức và tác động tới các trường hợp này trong một bức tranh tổng thể xử trí COPD. Các thuật ngữ liên quan tới tiền COPD đã được đề cập tới trong GOLD 2022 [141] gồm: COPD sớm (Early COPD), COPD nhẹ (Mild COPD), COPD ở người trẻ (COPD in young people), tiền COPD (Pre-COPD).

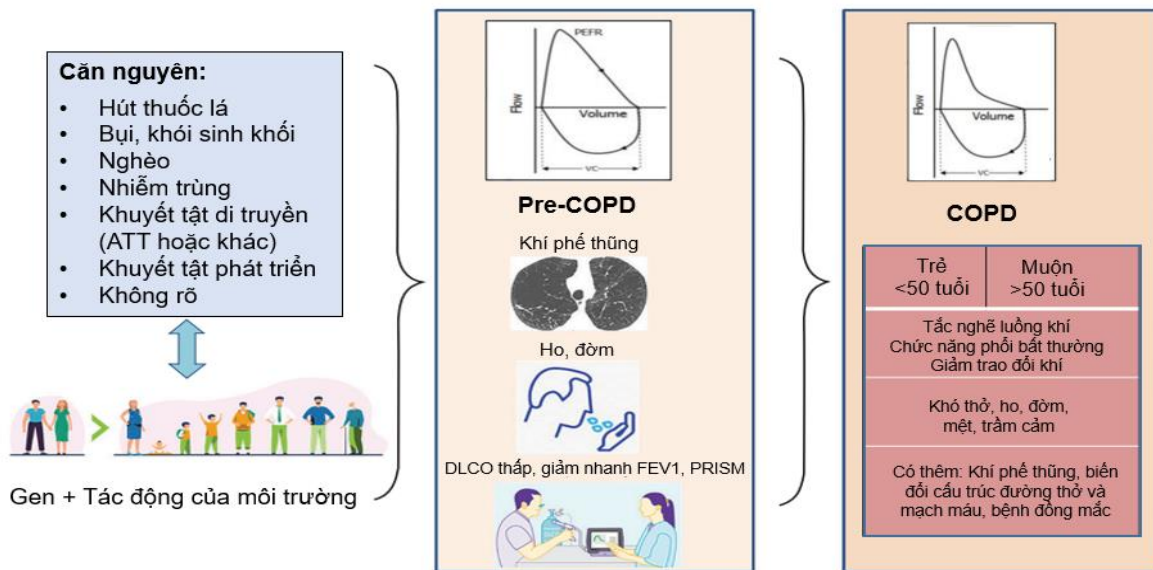
COPD hình thành là kết quả của sự giảm nhanh chóng chức năng phổi theo thời gian. Tuy nhiên, một người có chức năng phổi bình thường thấp, chỉ với tốc độ giảm chức năng hô hấp bình thường cũng có thể dẫn tới COPD theo định nghĩa chức năng. Năm 2015, để hiểu được quỹ đạo (trajectory)  $FEV_1$  hình thành COPD Lange và cs [70] nhận xét trên 657 người có giá trị  $FEV_1$  ban đầu  $< 80\%$  giá trị dự đoán ở tuổi  $< 40$  thì có 26% trở thành COPD sau 22 năm theo dõi, trong khi trên 2.207 người có giá trị  $FEV_1$  ban đầu  $\geq 80\%$  giá trị dự đoán ở tuổi  $< 40$  có 7% trở thành COPD ( $p < 0,001$ ). Mặc dù hút

thuốc lá như nhau, những người bị COPD từ giá trị  $FEV_1$  ban đầu bình thường lúc  $< 40$  tuổi có tốc độ giảm  $FEV_1$  là  $53 \pm 21$  ml/năm trong khi những người bị COPD từ giá trị  $FEV_1$  ban đầu thấp lúc  $< 40$  tuổi có tốc độ giảm  $FEV_1$  là  $27 \pm 18$  ml/năm ( $p < 0,001$ ). Điều này cho thấy giảm nhanh  $FEV_1$  không phải là yếu tố bắt buộc hình thành COPD và chức năng hô hấp thấp ở tuổi trưởng thành là yếu tố nguy cơ hình thành COPD. Có đa dạng tốc độ giảm  $FEV_1$  do sự tương tác phức tạp của gen với sự phơi nhiễm môi trường và các yếu tố rủi ro trong suốt cuộc đời một cá thể (**hình 1.5**)

Để hiểu về việc giảm  $FEV_1$  sớm hay muộn có dẫn tới COPD và tác động tới đợt cấp và tử vong hay không, năm 2020 Jacob Louis Marott và cs [142], trên cơ sở dữ liệu có được từ 1.170 thanh niên đăng ký tham gia nghiên cứu tim mạch ở thành phố Copenhagen trong những năm 1970 và 1980, đã thực hiện phân tích cách dẫn tới COPD từ quỹ đạo  $FEV_1$  tối đa bình thường và từ quỹ đạo  $FEV_1$  tối đa thấp. Các tác giả nhận thấy những người bị COPD phát triển thông qua quỹ đạo  $FEV_1$  tối đa bình thường có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh hô hấp và tử vong do mọi nguyên nhân so với những người COPD phát triển thông qua quỹ đạo  $FEV_1$  tối đa thấp. Điều này cho thấy định nghĩa COPD, nếu muốn gắn với hình ảnh bệnh học, không thể chỉ hiểu đơn giản thông qua hiện tượng hạn chế luồng khí đo bằng giá trị  $FEV_1$ .



**Hình 1.5.** Quỹ đạo giảm FEV1 đơn giản theo thời gian (Nguồn trích dẫn: *GOLD guideline report 2023*)



**Hình 1.6.** COPD là kết quả của sự tương tác theo thời gian giữa đặc tính di truyền của một số cá nhân với các tác nhân gây bệnh khác nhau. Quá trình này trải qua một giai đoạn (tiền COPD) lúc mà chưa đạt tới ngưỡng được sử dụng để xác định giới hạn luồng không khí nhưng đã có các triệu chứng, bất thường về cấu trúc có thể phát hiện được bằng hình ảnh, hoặc rối loạn chức năng có thể phát hiện được bằng các xét nghiệm. Họ là những người có nguy cơ cao trở thành COPD. Viết tắt: AAT: alpha-1-antitrypsin deficiency; PRISM: preserved ratio impaired spirometry). (Nguồn trích dẫn: *Bartolome Celli et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med Vol 206, Iss 11, pp. 1317–1325, Dec 1, 2022*).



## KẾT LUẬN

Hiểu biết của chúng ta liên quan đến COPD đã thay đổi đáng kể từ một căn bệnh gần như bị bỏ qua, không thể phòng ngừa và không thể điều trị khi lần đầu tiên được Rene Laennec mô tả là khí phế thũng vào năm 1821 [143] tới nay được xem là một căn bệnh mà nghiên cứu đã mở ra cơ hội hiểu biết cơ chế bệnh sinh, tác nhân gây bệnh, biểu hiện lâm sàng và liệu pháp điều trị. Chúng ta có đồng ý giữ nguyên thuật ngữ tên gọi và chữ viết tắt COPD hay không, cũng như có đồng ý với những định nghĩa COPD đang được khuyến cáo từ những tài liệu hướng dẫn hiện nay hay không?, tùy thuộc vào hiểu biết của chúng ta về sinh bệnh học COPD và mục tiêu hướng tới hiệu quả của các tác động dự phòng và điều trị. Bất luận danh pháp và định nghĩa như thế nào, bệnh, hội chứng hay là một tình trạng bệnh thì đó cũng phải là tình huống có triệu chứng lâm sàng, được xác định bằng các khám xét khách quan cho thấy có bất thường về chức năng và/hoặc cấu trúc. Chúng ta vẫn chưa dừng lại trong việc nghiên cứu để tăng thêm hiểu biết trước một thách thức y tế không có chiều hướng giảm và đang là gánh nặng quan trọng trong mô hình bệnh tật [144-146].

---

### Tài liệu tham khảo

1. R. Ann Watson, Neil B. Pride (2016) Early History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1808–1980, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 13:2, 262-273
2. Bonet T. 1679. Sepulchretum sive anatomia pructica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histo's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans. Geneva.
3. Morgagni GB. 1769. The seats and causes of disease. Investigated by anatomy; in fi ve books, containing a great variety of dissections, with remarks. Translated by Alexander B, Miller A, Caldwell T. London: Johnson and Payne.
4. Badham C. Observations on the Infl ammatory Aff ections of the Mucous Membranes of the Bronchi. Callow: London, 1808.
5. Laennec RTH. A Treatise on the Diseases of the Chest and on Mediate Auscultation (translated by John Forbes), 2nd ed. Underwood: London, 1827.
6. Stokes W. A Treatise on the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Chest. Hodges and Smith: Dublin, Ireland, 1837.
7. Knudson RJ, Jackson J. Jr. Th e young pulmonologist who described familial emphysema. An historical footnote. Chest 1985 ; 87: 673 – 676.
8. Gee S. Lumleian lectures on bronchitis, pulmonary emphysema and asthma; delivered before the Royal College of Physicians of London, Lecture II. Br Med J 1899 ; 1: 715 – 719
9. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view on establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. Med Chir Trans 1846 ; 29: 137 – 252
10. Tanner TH. Th e Practice of Medicine. 6th edition, vol 1, part 5, section 10. Bronchitis p554 – 561. Renshaw: London, 1869
11. Collis EL. Th e general and occupational prevalence of bronchitis and its relation to other respiratory diseases. J Ind Hyg Toxicol 1923 ; 5: 264 – 276
12. Volhard F. Discussion following paper by M. Bonniger. Verhandlungen Dtsch Gesellschaft fur Innere Medezin 1908 ; 25: 530



13. Raither E, Studienüber Emphysem. Beitr Klin Tuberk 1912 ; 22: 137 – 164.
14. Peabody FW, Wentworth JA. Clinical studies on respiration: IV. The vital capacity of the lungs and its relation to dyspnoea. Arch Int Med 1917 ; 20: 443 – 467.
15. Royal College of Physicians. Smoking and Health: Smoking and Chronic Bronchitis. Pitman: London, 1962: 27 – 31.
16. Jansen K, Knipping HW, Stromberger K. Untersuchungen über atmung und blutgase. Beitr Klin Tuberk 1932 ; 80: 304 – 373.
17. Hermannsen J. Untersuchungen über die maximale Ventilationsgrösse (Atemgrenzwert). Z ges Exp Med 1933 ; 90: 130 –
18. Jacobæus HC, Frenckner P, Björkman S. Some attempts at determining the volume and function of each lung separately. Acta Med Scand 1932 ; 79: 174 – 215.
19. Cournand A, Richards DW. Pulmonary insufficiency. 1. Discussion of a physiological classification and presentation of clinical tests. Am Rev Tuberc 1941 ; 44: 26 – 41
20. Christie RV The lung volume and its subdivisions. I. Methods of measurement. J Clin Invest 1932 ; 11: 1099 – 1322.
21. Christie RV. The elastic properties of the emphysematous lung and their significance. J Clin Invest 1934 ; 13: 295 – 321.
22. Barach AL. Physiological methods in the diagnosis and treatment of asthma and emphysema. Ann Intern Med 1938 ; 12: 454 – 481.
23. Alexander HL, Kountz WB. Symptomatic relief of emphysema by an abdominal belt. Am J Med Sci 1934 ; 187: 687 – 692.
24. Reich L. Der Einfluss des Pneumoperitoneum auf das Lungenemphysem. Wien Arch Int Med 1924 ; 8: 245 – 252
25. Baldwin E de F, Cournand A, Richards DW, Jr. Pulmonary insufficiency. I. Physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. Medicine 1948 ; 27: 243 – 278..
26. Baldwin E de F, Cournand A, Richards DW, Jr. Pulmonary insufficiency, III. A study of 122 cases of chronic pulmonary emphysema. Medicine 1949 ; 28: 201 – 237
27. Baldwin E de F, Harden KA, Greene DG, Cournand A, Richards, DW Jr. Pulmonary insufficiency, IV. A study of 16 cases of large pulmonary air cysts or bullae. Medicine 1950 ; 29: 169 – 194
28. Richards DW. Right heart catheterisation. Its contribution to physiology and medicine. Science 1957 ; 125: 1181 – 1185.
29. Riley RL, Cournand A. Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. J Appl Physiol 1949 ; 1: 825 – 847
30. Comroe JH Jnr, Forster RE Jnr, DuBois AB, Briscoe WA, Carlsen E. The Lung. Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests, 1st ed. Year Book Medical Publishers: Chicago, IL, 1955.
31. Fry DL, Hyatt RE. Pulmonary mechanics. Am J Med 1960 ; 29: 672 – 689.
32. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. J Appl Physiol 1958 ; 13: 331 – 336.
33. Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. J Appl Physiol 1967 ; 23: 646 – 662
34. Tiffeneau R, Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. Paris Med 1947 ; 133: 624 – 628.
35. Gaensler EA. Analysis of the ventilatory defect by timed vital capacity measurements. Am Rev Tuberc 1951 ; 64: 256 – 278.
36. Ciba Guest Symposium. 1959. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax, 14:286–99.



37. Heard BE. Further observations on the pathology of pulmonary emphysema in chronic bronchitics. *Thorax* 1959;14:58-70.
38. Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases, American Thoracic Society. 1962. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 85:762–9
39. Briscoe WA, Nash ES. 1965. The slow space in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N Y Acad Sci*, 121:706–22
40. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Jul;136(1):225-44
41. Definition of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Is the Latest GOLD Classification of Severity Still Valid?. [thoracickey.com](http://thoracickey.com) (online)
42. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). NICE.uk. June 2010
43. GINA-GOLD. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: Asthma, COPD, asthma-COPD overlap syndrome (ACO) 2015 ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) hoặc [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org))
44. Gibson PG, McDonald VM. Asthma–COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015;70:683–691.
45. Barnes PJ. Asthma–COPD overlap. *Chest* 2016;149:7–8
46. Amir A, Zeki, Nizar N, Jarjour. The Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: A New Take on an Old Concept. *AnnalsATS* Volume 13 Number 9| September 2016
47. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S121.
48. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–1420
49. B.R. Celli 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: 932–946
50. Rodriguez-Roisin, Roberto. Twenty years of GOLD (1997-2017). The origins (online)
51. Summary Jørgen Vestbo et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 4, pp 347–365, Feb 15, 2013
52. Romain A. Pauwels et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 163. pp 1256–1276, 2001
53. Klaus F. Rabe et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 176. pp 532–555, 2007
54. Vestbo J, Hurd SS and Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) – why and what? *Clin Respir J* 2012; 6: 208–214.
55. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) 2017 ([goldcopd.org](http://goldcopd.org) <https://goldcopd.org/archived-reports>)
56. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) 2023 ([goldcopd.org](http://goldcopd.org) <https://goldcopd.org/archived-reports>)
57. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648.



58. Fletcher C, Peto R, Tinker C, et al. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. New York, Oxford University Press, 1976
59. Vestbo J, Lange P, Fletcher and Peto 40 years on: a tribute and reflection. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 3.
60. Agustí A, Faner R. The changing landscape of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 978–981.
61. Doherty DE. A review of the role of FEV1 in the COPD paradigm. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2008; 5: 310–318.
62. Burrows B. Airways obstructive diseases: pathogenetic mechanisms and natural histories of the disorders. *Med Clin North Am* 1990; 74: 547–559.
63. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1683–1689
64. Jeremy D. Johnson. A Stepwise Approach to the Interpretation of Pulmonary Function Tests. *Am Fam Physician*. 2014;89(5):359-366.
65. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) 2020.
66. Kouri A, Dandurand RJ, Usmani OS, et al. Exploring the 175-year history of spirometry and the vital lessons it can teach us today. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210081
67. Ruppel GL, Carlin BW, Hart M, et al. Office spirometry in primary care for the diagnosis and management of COPD: national lung health education program update. *Respir Care* 2018; 63: 242–252.
68. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179–191.
69. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. Implications of the GOLD 2011 disease severity classification in the COPDGene cohort. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 43–50
70. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 111–122.
71. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004, 59(Suppl 1):1-232.
72. Paul Enright et al. Counterpoint: Should We Abandon FEV1 /FVC <0.70 To Detect Airway Obstruction? Yes. Downloaded from [chestjournal.chestpubs.org](http://chestjournal.chestpubs.org) by Kimberly Henricks on November 8, 2010. © 2010 American College of Chest Physicians
73. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV 1 /FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008 ; 63 ( 12 ): 1046 - 105
74. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV 1 /FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006 ; 130 ( 1 ): 200 - 206
75. Hansen JE, Sun X-G, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not, 70%. *Chest*. 2007 ; 131 ( 2 ): 349 - 355.
76. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 ( 2 pt 1 ): 381 - 390.
77. Berend N. Contribution of air pollution to COPD and small airway dysfunction. *Respirology* 2016; 21: 237–44.



78. Vestbo J, Lange P. Natural history of COPD: focusing on change in FEV1. *Respirology* 2016; 21: 34–43
79. O'Donnell DE, Neder JA, Elbehairy AF. Physiological impairment in mild COPD. *Respirology* 2016; 21: 211–23
80. Scadding JG. Health and disease: what can medicine do for philosophy? *J Med Ethics* 1988; 14: 118–124.
81. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
82. 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: 752–763.
83. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364–1372.
84. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811–1821.
85. Rodriguez-Roisin R, Han MK, Vestbo J, et al. Chronic respiratory symptoms with normal spirometry. a reliable clinical entity? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 17–22
86. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 738–744.
87. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, et al. Clinical features of smokers with radiological emphysema but without airway limitation. *Chest* 2017; 151: 358–365
88. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743..
89. William Z. Zhang. The Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Sometimes the Journey Matters More than the Destination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 202 Number 2 | July 15 2020
90. Francesca Polverino, Afshin Sam, Stefano Guerra. COPD: To Be or Not to Be, That is the Question. *The American Journal of Medicine* (2019) 132:1271–1278
91. Bartolomé R. Celli, Alvar Agustí. COPD: time to improve its taxonomy? Number 2 in the series “Gaps in our understanding of COPD”. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00132-2017
92. Bartolomé R. Celli, Jadwiga A. Wedzicha. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019;381:1257-66.
93. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381:1248-56
94. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
95. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32: 962-9.
96. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a disease of early aging: evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018;13(2):e0193143
97. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604.
98. MeiLan K. Han et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 182. pp 598–604, 2010





99. Alexandru Corlateanu et al. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art." *Pulmonol.* 2020;26(2):95-100
100. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 pt 2):S3---8
101. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *CHEST.* 2003;124(2):474-81
102. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *The Lancet.* 2008;372(9643):1107-19.
103. John R. Hurst et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38
104. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología.* 2012;48(7):247---57.
105. Marc Miravittles et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J* 2016; 47: 625–637
106. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900164
107. Nikolaos Siafakas, Alexandru Corlateanu & Evangelia Fouka (2017) Phenotyping Before Starting Treatment in COPD?, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14:3, 367-374
108. Bartolome Celli et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 206, Iss 11, pp 1317–1325, Dec 1, 2022
109. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al.; U.S. Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990- 2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013;310: 591–608.
110. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392: 1736–1788.
111. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000;78:1078–1092.
112. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Regalado J, Velazquez A, Sanchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:393–397.
113. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733–743.
114. Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1401–1415.
115. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Al Ghobain M, Cherkaski H, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 49:1601880.
116. Bateman ED, Jithoo A. Lung diseases in South Africa: an overview. *Novartis Found Symp* 2006;279:4–11. [Discussion, pp. 11–16, 216–219.]
117. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al.; BOLD Collaborative Research Group. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015;46:1104–1112.



118. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolivar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008;133: 343–349.
119. Roflumilast: APTA 2217, B9302-107, BY 217, BYK 20869. *Drugs R D* 2004;5:176–181.
120. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15076.
121. Castaldi PJ, Benet M, Petersen H, Rafaels N, Finigan J, Paoletti M, et al. Do COPD subtypes really exist? COPD heterogeneity and clustering in 10 independent cohorts. *Thorax* 2017;72:998–1006.
122. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Nadel JA. Unraveling the pathophysiology of the asthma-COPD overlap syndrome: unsuspected mild centrilobular emphysema is responsible for loss of lung elastic recoil in never smokers with asthma with persistent expiratory airflow limitation. *Chest* 2015;148:313–320.
123. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al.; BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752–763.
124. Mannino DM, Gan WO, Wurst K, Davis KJ. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: the effect of definitions on measures of burden. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2017;4:87–96.
125. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–1852.
126. Oelsner EC, Smith BM, Hoffman EA, Folsom AR, Kawut SM, Kaufman JD, et al. Associations between emphysema-like lung on CT and incident airflow limitation: a general population-based cohort study. *Thorax* 2018;73:486–488.
127. an MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From Gold 0 to pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:414–423
128. Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, et al.; COPD Gene Investigators. Longitudinal phenotypes and mortality in preserved ratio impaired spirometry in the COPD Gene study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1397–1405.
129. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, et al. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep* 2020;10:5169.
130. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:662–672
131. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2016;375:871–878.
132. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197: 1540–1551.
133. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019;7:358–364.
134. Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, Han MK, Allinson JP, Bhatt SP, 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;205:275–287.
135. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global burden of disease (GBD); [accessed 2022 July]. Available from: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>.
136. ICD10 Data. Chronic lower respiratory diseases; [accessed 2022 July] Available from:



<https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/J00-J99/J40-J47>

137. Almagro P, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Marin JM, Alfageme I, Casanova C, et al. Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: the COCOMICS study. *PLoS One* 2014;9:e89866.

138. Xiong H, Huang Q, Shuai T, Zhu L, Zhang C, Zhang M, et al. Assessment of comorbidities and prognosis in patients with COPD diagnosed with the fixed ratio and the lower limit of normal: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:189.

139. Petersen H, Sood A, Polverino F, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR, et al. The course of lung function in middle-aged heavy smokers: incidence and time to early onset of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1449–1451.

140. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015; 46:1589–1597.

141. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) 2022 ([goldcopd.org](http://goldcopd.org)) <https://goldcopd.org/archived-reports>

142. Jacob Louis Marott et al. Lung Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Predictors of Exacerbations and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 202, Iss 2, pp 210–218, Jul 15, 2020

143. R L. A treatise on the diseases of the chest. London: T. Underwood, and C. Underwood; 1821.

144. Hao-Yang Li et al. Global, regional and national burden of chronic obstructive pulmonary disease over a 30-year period: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Respirology*. 2023;28:29–36.

145. Federico Mei et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality trends worldwide: An update to 2019. *Respirology*. 2022;27:941–950.

146. COPD-related incidence, mortality, and disability: An illustrative summary of the GBD study (1990–2019). *Respirology*. 2023;28:11–12.