

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHỤC HỒI CHỨC NĂNG HÔ HẤP TRÊN BỆNH NHÂN COVID-19

Mai Thị Hồng Vân<sup>1</sup>, Phạm Như Hiệp<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Sơn<sup>1\*</sup>

DOI: 10.38103/jcmhch.2022.75.5

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Bệnh nhân Covid-19 cần kết hợp nhiều phương pháp điều trị trong có phục hồi chức năng hô hấp. Nghiên cứu này giúp đánh giá hiệu quả của Chương trình Phục hồi chức năng (PHCN) hô hấp ở bệnh nhân Covid-19 nặng và nguy kịch.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu trên mẫu thuận tiện gồm 65 bệnh nhân được chẩn đoán Viêm phổi do Covid-19 mức độ nặng, nguy kịch được điều trị cải thiện tại Trung tâm Hồi sức Tích cực Bệnh viện Trung Ương Huế tại TP Hồ Chí Minh. Đánh giá lại khả năng hồi phục của bệnh nhân sau 1 tuần dựa trên chỉ số SpO<sub>2</sub>, thang điểm khó thở Borg và thang điểm độc lập sinh hoạt Barthel. So sánh hiệu quả hồi phục chức năng hô hấp chọn kiểm định tổng hạng Wilcoxon.

**Kết quả:** Tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi, lớn nhất là 93 tuổi, nhóm bệnh có độ tuổi 50 - 59 chiếm tỷ lệ nhiều nhất, chiếm 29.2 %. Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ lớn hơn nam (tương ứng 56,9% và 43,1%). Thời gian đang nằm viện ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 47 ngày. Các bệnh nhân được tiến hành tập PHCN hô hấp ngay từ đầu khi mới vào viện và suốt quá trình bệnh nằm viện. Tăng huyết áp là yếu tố bệnh nền hay gặp nhất chiếm 61,8%. Các biện pháp hỗ trợ thông khí hay liệu pháp oxy thì sử dụng mask cannula là chủ yếu chiếm 96,5%. SpO<sub>2</sub> tăng 98% (95,5 - 99%) lên 99% (97 - 100%) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Thang điểm khó thở Borg giảm từ 2 (1 - 4) xuống 1 (0,5 - 2) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Thang điểm độc lập chức năng sinh hoạt Barthel tăng từ 80 (67,5 - 100) lên 100 (80 - 100), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Kết luận:** Chương trình phục hồi chức năng hô hấp góp phần thúc đẩy sự hồi phục của bệnh nhân Covid-19.

**Từ khoá:** Phục hồi chức năng, Covid-19, hô hấp.

### ABSTRACT

#### EFFECTIVENESS OF PULMONARY REHABILITATION IN COVID-19 PATIENTS

Mai Thi Hong Van<sup>1</sup>, Pham Nhu Hiep<sup>1</sup>, Nguyen Huu Son<sup>1\*</sup>

**Background:** Covid-19 patients need a combination of treatment methods, including respiratory rehabilitation. This study aims to evaluate the effectiveness of the Respiratory Rehabilitation Program in Covid-19 patients.

**Methods:** A cross - sectional descriptivestudy was carried out in 65 patients with severe and critical Covid-19 pneumonia who were receiving improved treatments at the Intensive Care Center of Hue Central Hospital in Ho Chi Minh City. The patient's ability to recover after one week was re - evaluated based on SpO<sub>2</sub> index, Borg dyspnea scale and Barthel's independent life scale. The effectiveness of respiratory rehabilitation was compared using the Wilcoxon sum test.

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 01/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 20/11/2021;  
- Ngày đăng bài (Accepted): 02/01/2022  
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Hữu Sơn  
- Email: nghuuson@gmail.com; SĐT: 0976026853

## Bệnh viện Trung ương Huế

**Results:** The age ranged from 19 to 93 years. The age group from 50 to 59 years old was made up the largest proportion, accounting for 29.2%. The prevalence was higher in women than men (56.9% vs. 43.1%, respectively). The shortest hospital stay was six days, and the longest was 47 days. The patients experienced respiratory rehabilitation exercises from the beginning when they were admitted to the hospital and throughout their stay. Hypertension was the most common underlying disease factor, accounting for 61.8%. Ventilation support measured or oxygen therapy using mask cannula is the main factor accounting for 96.5%. SpO<sub>2</sub> statistically increased from 98% (95.5 - 99%) to 99% (97 - 100%) ( $p < 0.05$ ). The Borg dyspnea scale statistically decreased from 2 (1 - 4) to 1 (0.5 - 2) ( $p < 0.05$ ). Barthel's independent functional - life scale statistically increased from 80 (67,5 - 100) to 100 (80 - 100) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Respiratory rehabilitation program contributes to the recovery of Covid-19 patients

**Keywords:** Respiratory, rehabilitation, Covid-19.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Corona (CoV) là một họ virus lây truyền từ động vật sang người [1]. Ngày 11 tháng 3 năm 2020, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã công bố Covid-19 là đại dịch toàn cầu [2]. Tại Việt Nam, ngày 01 tháng 4 năm 2020, Thủ tướng Chính phủ đã ký quyết định về việc công bố dịch Covid-19. Cho đến nay, Bộ y tế đã xây dựng, ban hành và liên tục cập nhật, hoàn thiện Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Viêm đường hô hấp cấp do Sar-CoV-2 (Covid-19) [3, 4].

Người bệnh Covid 19 có biểu hiện lâm sàng đa dạng từ thể nhẹ với biểu hiện sốt, ho, mệt mỏi, đau cơ, đau họng, đau đầu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, mất vị giác; thể trung bình, đến thể nặng và nguy kịch [4]. Mặc dù các điều kiện điều trị và hồi sức bệnh nhân Covid-19 đã cải thiện đáng kể nhưng tỉ lệ tử vong do Covid-19 còn rất cao, nhất là những bệnh nhân lớn tuổi hoặc có bệnh lý mạn tính kèm theo.

Để điều trị bệnh Covid-19 một cách toàn diện ngoài các phương pháp điều trị bằng thuốc: hạ sốt, chống đông, chống viêm, chống bội nhiễm... liệu pháp oxy, thông khí hỗ trợ hay lọc máu ngắt quãng, liên tục, tuần hoàn ngoài cơ thể (ECMO) thì chương trình Phục hồi chức năng hô hấp cũng được đưa vào điều trị [3]. Mục tiêu của Phục hồi chức năng trên bệnh nhân Covid-19 là cải thiện chức năng hô hấp: tăng thông khí, giảm công hô hấp, giảm mức độ khó thở; tăng khả năng tổng thải đờm dịch; tăng cường khả năng vận động cơ thể và các cơ tham gia hô hấp; ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu, loét do đè ép lên da và các biến chứng khác cũng như ngăn chặn sự suy giảm thể chất và tinh thần [4].

Chính vì vậy nghiên cứu này giúp đánh giá lại hiệu quả và vai trò của chương trình Phục hồi chức năng hô hấp đối với bệnh nhân Covid-19 nặng và nguy kịch.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi chọn mẫu thuận tiện gồm 65 bệnh nhân đang được điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh Covid-19 của Bệnh viện Trung Ương Huế đặt tại Thành phố Hồ Chí Minh từ 25/8/2021 đến 6/10/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán Viêm phổi mức độ nặng và nguy kịch do Covid-19, được điều trị cải thiện theo phác đồ của Bộ Y tế.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Bệnh đang thở máy với FiO<sub>2</sub> ≥ 60% hoặc PEEP ≥ 10 cm H<sub>2</sub>O; (2) SpO<sub>2</sub> < 88%; (3) Nhồi máu cơ tim chưa ổn định; (4) Tình trạng tim mạch không ổn định, bao gồm: Mạch < 50 lần/ phút hoặc > 150 lần/ phút, Huyết áp Tâm thu < 90 mmHg hoặc > 180 mmHg, Huyết áp trung bình (MAP) < 60 mmHg hoặc > 110 mmHg, Tần số thở ≤ 5 lần/ phút hoặc ≥ 40 lần/ phút. (5) Đang dùng vận mạch liều cao nhiệt độ ≥ 38.5°C hoặc ≤ 36°C.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang

Phương pháp thu thập số liệu: Khám lâm sàng bệnh nhân ở thời điểm hiện tại đo chỉ số SpO<sub>2</sub> bằng máy đo SpO<sub>2</sub> hoặc ghi nhận các thông số có sẵn trên monitor. Hỏi và tính điểm dựa trên thang điểm đánh giá chức năng hô hấp - thang điểm Borg

## Đánh giá hiệu quả phục hồi chức năng hô hấp trên bệnh nhân Covid-19

breathlessness scale và thang điểm đánh giá chức năng sinh hoạt hằng ngày Barthel index. Tiếp tục tập Phục hồi chức năng, theo dõi tình trạng bệnh nhân và đánh giá lại sau 1 tuần.

Phương pháp đánh giá: Chúng tôi tiến hành tập các kỹ thuật PHCN hô hấp và vận động cho bệnh nhân tại đây với 3 kỹ thuật chính:

1. Kỹ thuật thông khí: thở mím môi, thở cơ hoành, thở ngực phối hợp tay, thở từng thùy, thở theo nhịp bước đi, tư thế thư giãn

2. Kỹ thuật thông đàm: Dẫn lưu tư thế, ho hướng dẫn, thở theo chu kỳ chủ động, FET (force expiration technique - kỹ thuật thở ra mạnh), AFE (augmentation du flu expiratoire - gia tăng thông lượng thở ra), ELTGOL (Expiration with an open glottis in the lateral posture - kỹ thuật thở ra chậm mở hết thanh môn ở tư thế nằm nghiêng), nén ép, vỗ rung.

3. Vận động trị liệu hô hấp, kỹ thuật tập vận động thụ động, vận động chủ động có trợ giúp, vận động chủ động.

Tùy vào từng tình trạng bệnh nhân mà chúng tôi sẽ áp dụng kỹ thuật thích hợp với cường độ và thời gian thích hợp.

Đánh giá các chức năng của bệnh nhân dựa trên 2 thang điểm (**Bảng 1 và Bảng 2**)

**Bảng 1:** Thang điểm mức độ khó thở Borg [5]

Điểm Borg	Mức độ khó thở
0	Không khó thở
0,5	Rất, rất nhẹ
1	Rất nhẹ
2	Khá nhẹ
3	Vừa phải
4	Hơi nặng
5	Nặng
6	
7	Rất nặng
8	
9	Rất, rất nặng
10	Tối đa

Thang điểm Borg giúp đánh giá mức độ khó thở của bệnh nhân từ 0 - 10 điểm

**Bảng 2:** Thang điểm Barthel [6]

Tổng điểm	Mức độ phụ thuộc
0 - 20	Phụ thuộc hoàn toàn
21 - 60	Phụ thuộc nhiều
61 - 90	Phụ thuộc vừa phải
91 - 99	Phụ thuộc nhẹ

Thang điểm Barthel dựa vào các chỉ số ăn, tắm, vệ sinh đầu mặt, mặc áo quần, đại tiện, tiểu tiện, sử dụng toilet, dịch chuyển từ giường sang ghế và ngược lại, di chuyển trên mặt phẳng, lên xuống cầu thang [6].

### 2.3. Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS phiên bản 20. Các kết quả được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. Kiểm định phi tham số được sử dụng do cỡ mẫu nhỏ. So sánh hiệu quả hồi phục chức năng hô hấp ở thời điểm chọn ban đầu và sau một tuần chọn kiểm định tổng hạng Wilcoxon. Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ

**Bảng 3:** Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	28	43,1
Nữ	37	56,9
Tổng	65	100

Trong 65 bệnh nhân thì tỷ lệ mắc bệnh ở nữ lớn hơn nam, tương ứng 56.9% và 43,1%.

**Bảng 4:** Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 50	15	23,1
50 - 59	19	29,2
60 - 69	16	24,6
70 - 79	6	9,2
≥ 80	9	13,8
Tổng	65	100

Tuổi nhỏ nhất: 19 tuổi  
 Tuổi lớn nhất: 93 tuổi  
 Trung vị tuổi: 59 tuổi

## Bệnh viện Trung ương Huế

Trong 65 bệnh nhân thì tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi, lớn nhất là 93 tuổi, nhóm bệnh có độ tuổi 50 - 59 chiếm tỷ lệ nhiều nhất, chiếm 29.2 %

**Bảng 5:** Thời gian nằm viện và thời gian tập hồi phục chức năng hô hấp

	Ngắn nhất (ngày)	Dài nhất (ngày)	Trung vị (ngày)
Thời gian nằm viện	6	48	20
Thời gian tập PHCN hô hấp	6	47	20

Trong 65 bệnh nhân, thời gian đang nằm viện ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 47 ngày. Các bệnh nhân được tiến hành tập PHCN hô hấp ngay từ đầu khi mới vào viện và suốt quá trình bệnh nằm viện.

**Bảng 8:** Đo lường kết quả sau chương trình Phục hồi chức năng hô hấp ở bệnh nhân Covid-19

	Thời điểm ban đầu theo dõi	Thời điểm sau 1 tuần	Thay đổi	Giá trị p
SpO <sub>2</sub>	98 (95,5 - 99)	99 (97 - 100)	1 (0 - 1)	< 0,05
Thang điểm Borg	2 (1 - 4)	1 (0,5 - 2)	1 (0,5 - 2)	< 0,05
Thang điểm Barthel	80 (67,5 - 100)	100 (80 - 100)	-10 (-15 - 0)	< 0,05

SpO<sub>2</sub> tăng sau thời gian theo dõi từ 98% (95,5 - 99%) lên 99% (97 - 100%), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ . Thang điểm khó thở Borg giảm sau thời gian theo dõi từ 2 (1 - 4) xuống 1 (0,5 - 2), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Thang điểm độc lập chức năng Barthel tăng sau thời gian theo dõi từ 80 (67,5 - 100) phụ thuộc vừa phải đến 100 (80 - 100) - độc lập, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

#### IV. BÀN LUẬN

Sự xuất hiện của SARS-CoV-2 đã dẫn đến tỷ lệ tử vong, bệnh tật và căng thẳng chưa từng có đối với các hệ thống y tế trên toàn thế giới [7]. Những bệnh nhân bị Covid-19 nặng có biểu hiện suy hô hấp được đưa vào các đơn vị điều trị tích cực trong thời gian nằm viện kéo dài, nên cần một chương trình phục hồi chức năng để ngăn ngừa biến chứng của

**Bảng 6:** Các yếu tố bệnh nền

Yếu tố bệnh nền	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Béo phì	4	11,8
Tăng huyết áp	21	61,8
Đái tháo đường	13	38,2
Các bệnh nền khác	7	20,6

Trong 65 bệnh nhân thì tăng huyết áp là yếu tố bệnh nền hay gặp nhất chiếm 61,8%.

**Bảng 7:** Các phương pháp can thiệp oxy

Phương pháp	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thở mask cannula	55	96,5
Thở HFNC	23	40,4
Thở CPAP	6	10,5
Thở máy	5	8,8

Trong 65 bệnh nhân có áp dụng các biện pháp can thiệp thở oxy thì sử dụng mask cannula là chủ yếu chiếm 96,5%.

thông khí nhân tạo và nằm bất động kéo dài [8 - 10]. Phục hồi chức năng hô hấp đã được chứng minh là có hiệu quả ở những bệnh nhân sau thở máy [11] và ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi phổ biến nhất, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, ở tất cả các giai đoạn và đang hồi phục sau đợt cấp [12]. Qua nghiên cứu 65 bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy như sau: Tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi, lớn nhất là 93 tuổi, nhóm bệnh có độ tuổi 50 - 59 chiếm tỷ lệ nhiều nhất, chiếm 29.2%. Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ lớn hơn nam. Thời gian đang nằm viện ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 47 ngày. Các bệnh nhân được tiến hành tập PHCN hô hấp ngay từ đầu khi mới vào viện và suốt quá trình bệnh nằm viện. Trong 65 bệnh nhân thì tăng huyết áp là yếu tố bệnh nền hay gặp nhất chiếm 61,8%. Các biện pháp hỗ trợ thông khí hay liệu pháp oxy thì sử dụng mask cannula là chủ yếu chiếm 96,5%.

## Đánh giá hiệu quả phục hồi chức năng hô hấp trên bệnh nhân Covid-19

Hiệu quả của phục hồi chức năng hô hấp được thể hiện qua giá trị SpO<sub>2</sub> tăng sau thời gian theo dõi từ 98% (95,5 - 99%) lên 99% (97 - 100%), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ . Thang điểm khó thở Borg giảm sau thời gian theo dõi từ 2 (1 - 4) xuống 1 (0,5 - 2), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Thang điểm độc lập chức năng Barthel tăng sau thời gian theo dõi từ 80 (67,5 - 100) phụ thuộc vừa phải đến 100 (80 - 100) - độc lập, có ý nghĩa thống kê với  $< 0,05$ . Thang điểm Borg và Barthel đều cải thiện với bệnh nhân sau thời gian theo dõi và có ý nghĩa thống kê. Chứng tỏ chương trình Phục hồi chức năng hô hấp ở bệnh nhân Covid-19 có ý nghĩa góp phần điều trị giúp bệnh nhân hồi phục.

Nghiên cứu của Gloeck và cộng sự [13] trên 50 bệnh nhân Covid-19 (24 bệnh nhân nhẹ/ vừa, 26 bệnh nhân nặng/ nguy kịch) với thời gian bắt đầu tập PHCN theo dõi là 3 tuần. Sử dụng một số thang điểm: m MRC (modified medical research council dyspnoea scale) - đánh giá mức độ khó thở, test đi bộ endurance shuttle walk test, handgrip strength - sức mạnh tay, peak quadriceps strength - sức mạnh cơ tứ đầu, STST (sit - to - stand test), the PHQ - 9 (Patient Health Questionnaire - 9) - đánh giá về tâm lý, MoCA (Montreal cognitive assessment) đánh giá

về nhận thức. Kết luận: Nghiên cứu cho thấy rằng phục hồi chức năng hô hấp là một phương pháp điều trị khả thi, an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân Covid-19 không phụ thuộc vào mức độ bệnh. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu trên đây có khác về số mẫu bệnh, và lựa chọn thang điểm đánh giá. Tuy nhiên đều cho ra kết quả có sự cải thiện thời điểm trước và sau theo dõi, có ý nghĩa thống kê

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế đó là không thể làm nghiên cứu đối chứng (nhóm bệnh không tập PHCN hô hấp và nhóm bệnh tập PHCN) vì lý do đạo đức nghiên cứu, bắt buộc bệnh nhân nào cũng được xem xét chỉ định tập PHCN hô hấp. Chọn cỡ mẫu nhỏ (65 bệnh) vì đối tượng là bệnh nhân Covid-19 nên có những khó khăn trong quá trình thu thập số liệu.

### V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng phục hồi chức năng hô hấp có hiệu quả, khả thi và an toàn để cải thiện chức năng phổi và chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân Covid-19 nặng và nguy kịch. Cần có các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên để đánh giá lợi ích lâu dài của việc phục hồi chức năng phổi.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease - 2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020. 87: 281-286.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020. 91: 157-160.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn phục hồi chức năng bệnh viêm đường hô hấp cấp tính do Sars-CoV-2. Quyết định số 1719/QĐ-BYT, ngày 15 tháng 4 năm 2020. 2020.
4. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Covid-19. Quyết định số 4689/QĐ-BYT ngày 06/10/2021. 2021.
5. Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC, et al. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. Eur Respir J. 2016. 47: 1861-4.
6. Prodinge B, O'Connor RJ, Stucki G, Tennant A. Establishing score equivalence of the Functional Independence Measure motor scale and the Barthel Index, utilising the International Classification of Functioning, Disability and Health and Rasch measurement theory. J Rehabil Med. 2017. 49: 416-422.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and

- Prevention. *JAMA*. 2020. 323: 1239-1242.
8. Polastri M, Nava S, Clini E, Vitacca M, Gosselink R. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phase three. *Eur Respir J*. 2020. 55.
  9. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother*. 2020. 66: 73-82.
  10. Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, Frigerio P, D'Abrosca F, Gianola S, et al. Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020. 90.
  11. Chou W, Lai CC, Cheng KC, Yuan KS, Chen CM, Cheng AC. Effectiveness of early rehabilitation on patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure in intensive care units: A case - control study. *Chron Respir Dis*. 2019. 16: 1479973118820310.
  12. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality - a systematic review. *Respir Res*. 2005. 6: 54.
  13. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2021. 7.