

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

THÁI THỊ THÙY LINH

**GIÁ TRỊ CỦA CRP, INTERLEUKIN-6 VÀ BẢNG CÂU HỎI
CAT TRONG CHẨN ĐOÁN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC
NGHẼN MẠN TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, năm 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

THÁI THỊ THÙY LINH

**GIÁ TRỊ CỦA CRP, INTERLEUKIN-6 VÀ BẢNG CÂU HỎI
CAT TRONG CHẨN ĐOÁN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC
NGHẼN MẠN TÍNH**

NGÀNH: LAO

MÃ SỐ: 62720150

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PSG. TS. QUANG VĂN TRÍ**
- 2. GS. TS. LÊ HOÀNG NINH**

TP.HỒ CHÍ MINH, năm 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả Luận án

Thái Thị Thùy Linh

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
MỤC LỤC	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT	vi
DANH MỤC CÁC BẢNG	viii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	x
MỞ ĐẦU	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU.....	3
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	4
1.1.1. Định nghĩa	4
1.1.2. Gánh nặng của BPTNMT	4
1.1.3. Yếu tố nguy cơ	4
1.1.4. Chẩn đoán BPTNMT	4
1.1.5. Đánh giá BPTNMT	5
1.2. Tổng quan về thang đo CAT	15
1.2.1. Quá trình dịch và kiểm định bộ câu hỏi CAT	15
1.2.2. Cách đánh giá bộ câu hỏi CAT	16
1.3. Tổng quan về vai trò của các chất đánh dấu viêm trong BPTNMT	19
1.3.1. Vai trò của cytokin trong phản ứng viêm	20
1.3.2. Interleukin-6	20
1.3.3. C-reactive protein (CRP)	24
1.4. Các công trình có liên quan đến nghiên cứu	29
1.4.1. Nghiên cứu về nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân BPTNMT	29
1.4.2. Nghiên cứu về nồng độ IL-6 ở bệnh nhân BPTNMT	31
1.4.3. Nghiên cứu về bảng câu hỏi CAT ở bệnh nhân BPTNMT	33

CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.1.1. Dân số nghiên cứu.....	35
2.1.2. Tiêu chuẩn nhận vào	35
2.1.3. Tiêu chuẩn loại ra.....	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	37
2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	37
2.2.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu.....	37
2.2.3. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	38
2.2.4. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	39
2.2.5. Quy trình nghiên cứu	43
2.2.6. Phương pháp phân tích dữ liệu	44
2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	47
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	49
3.1. Mô tả đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.	49
3.1.1. Các đặc điểm dân số trong nhóm nghiên cứu	49
3.1.2. Các đặc điểm lâm sàng.....	52
3.1.3. Các đặc điểm cận lâm sàng	56
3.1.4. Tương quan CAT và FEV ₁ trong BPTNMT đợt cấp và ổn định.....	59
3.2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT... 60	
3.2.1. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	60
3.2.2. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng	62
3.2.3 Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	64
3.2.4. Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng	65
3.2.5. Xác định điểm cắt của CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	68

3.2.6. Xác định điểm cắt CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng.....	70
3.2.7. Nhận xét giá trị chẩn đoán của CRP, IL-6 và CAT	72
3.3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, Interleukin 6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.....	73
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	75
4.1. Đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.....	75
4.1.1. Các đặc điểm dân số trong nhóm nghiên cứu	75
4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng trong nhóm nghiên cứu	77
4.1.3. Các đặc điểm cận lâm sàng trong nhóm nghiên cứu	79
4.1.4. Liên quan giữa CRP, IL-6, CAT và nguy cơ BPTNMT đợt cấp.....	83
4.1.5. Xác định sự tương quan của CAT với FEV1	84
4.2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT...	87
4.2.1. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	87
4.2.2. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng	89
4.2.3. Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	90
4.2.4. Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng	91
4.2.5. Xác định điểm cắt đoạn điểm CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	91
4.2.6. Xác định điểm cắt CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng.....	98
4.2.7. Nhận xét giá trị chẩn đoán của CRP, IL-6 và CAT	99
4.3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT	102
KẾT LUẬN	105
1. Đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.....	105

2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT...	105
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	108
PHỤ LỤC 1. MẪU HỒ SƠ NGHIÊN CỨU.....	
PHỤ LỤC 2. BẢNG CÂU HỎI CAT.....	
PHỤ LỤC 3. MẪU GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU CỦA BỆNH NHÂN	
PHỤ LỤC 4. CÁC MÁY DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 5. GIẤY CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Chữ viết tắt	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
ATS	American Thoracic Society	Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ
BCAT		Bạch cầu ái toan
BCĐNTT		Bạch cầu đa nhân trung tính
BiPAP	Bilevel Possitive Airway Pressure	Thông khí hai mức áp lực dương
BN		Bệnh nhân
BPTNMT		Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
BTPS	Normal body temperature, ambient pressure, saturated with water vapor	Điều kiện đo thể tích ở thân nhiệt bình thường, áp suất môi trường đo, bão hòa với hơi nước
CAT	COPD ASSESSMENT TEST	Bảng câu hỏi đánh giá tác động của BPTNMT
CLCS		Chất lượng cuộc sống
CLCS-SK		Chất lượng cuộc sống liên quan sức khỏe
CLS		Cận lâm sàng
CS		Cộng sự
CNHH		Chức năng hô hấp
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CRP	C reactive Protein	Protein C phản ứng
EPAP	Expiratory Possitive Airway ressure	Áp lực dương thở ra
FEF25-75	Forced Expiratory Flow:	Lưu lượng thở ra khoảng giữa
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second	Thể tích thở ra tối đa trong một giây đầu
FVC	Forced Vital capacity	Dung tích sống gắng sức
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	Chiến lược toàn cầu về Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
HHK		Hô hấp ký
HTL		Hút thuốc lá
HPQ		Hen phế quản
ICS	Inhaled Corticosteroid	Corticosteroid đường hít

Chữ viết tắt	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
IL-6	Interleukin-6	
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure	Áp lực dương hít vào
LABA	Long-Acting Beta-Agonist	Cường beta2 tác dụng kéo dài
LAMA	Long-acting Muscarinic Anticholinergics	Kháng Cholinergic tác dụng kéo dài
MDI	Metered-dose inhaler	Bình xịt định liều
MMP-9	Matrix metalloproteinase 9	
MPIF-1	Myeloid progenitor inhibitory factor-1	Yếu tố ức chế 1 tiền tủy xương
MRC	Medical Research Council	Hội đồng nghiên cứu y khoa
PDE4-inh	Phosphodiesterase-4 inhibitors	Các chất ức chế Phosphodiesterase-4
PEEP	Positive end-expiratory pressure	Áp lực dương cuối thì thở ra
PEF	Peak Expiratory Flow	Lưu lượng thở ra đỉnh
SAA	Serum amyloid A	Dạng tinh bột A trong huyết thanh
SABA	Short-acting Beta2 –agonist	Cường beta2 tác dụng ngắn
SAMA	Short-acting Muscarinic Anticholinergics	Kháng Cholinergic tác dụng ngắn
SGRQ	St George’s Respiratory Questionnaire	Câu hỏi về hô hấp mang tên St George’s
SK		Sức khỏe
TB		Trung bình
TKNTKXN		Thông khí nhân tạo không xâm nhập
TNF	Tumor Necrosis Factors	Yếu tố hoại tử khối u
VC	Vital Capacity	Dung tích sống
XN		Xét nghiệm

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1 Vai trò của các cytokin tiền viêm IL1, IL6, TNF alpha.....	20
Bảng 3.1 Tỷ lệ % các nhóm bệnh trong nghiên cứu.....	49
Bảng 3.2 Mối liên quan giới tính với mức độ BPTNMT	49
Bảng 3.3 Mối liên quan giữa tuổi với mức độ BPTNMT	50
Bảng 3.4 Mối liên quan hút thuốc với mức độ BPTNMT.....	51
Bảng 3.5 Tỷ lệ các nhóm BPTNMT theo đặc điểm khó thở.....	52
Bảng 3.6 Mức độ khó thở xếp loại theo mMRC	53
Bảng 3.7 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo tính chất đàm nhiều.....	54
Bảng 3.8 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo đặc điểm đàm chuyển màu.....	55
Bảng 3.9 Mối liên quan FEV1 với mức độ BPTNMT	56
Bảng 3.10 CRP trong các nhóm BPTNMT đợt cấp và nhóm ổn định	57
Bảng 3.11 Tương quan CAT và FEV ₁ trong BPTNMT đợt cấp và ổn định ..	59
Bảng 3.12 Điểm cắt của CRP và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp.....	60
Bảng 3.13 Điểm cắt của CRP và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp nặng.....	62
Bảng 3.14 Điểm cắt của IL-6 và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp.....	64
Bảng 3.15 Điểm cắt của IL-6 và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp nặng	65
Bảng 3.16 Điểm cắt của CAT và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp.....	68
Bảng 3.17 Điểm cắt của CAT và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp nặng	70

Bảng 3.18 Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm chẩn đoán BPTNMT đợt cấp.....	72
Bảng 3.19 Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng.....	72
Bảng 3.20 Độ nhạy, độ đặc hiệu sự kết hợp CRP, IL-6, CAT	73

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1 Đánh giá BPTNMT theo nhóm ABCD.....	6
Biểu đồ 1.2 Điều trị BPTNMT theo nhóm ABCD	7
Biểu đồ 3.1 Phân bố tỷ lệ các nhóm BPTNMT theo giới tính	50
Biểu đồ 3.2 Phân bố các nhóm BPTNMT theo tuổi.....	51
Biểu đồ 3.3 Tỷ lệ theo đặc điểm hút thuốc.....	52
Biểu đồ 3.4 Tỷ lệ các nhóm BPTNMT theo đặc điểm khó thở.....	53
Biểu đồ 3.5 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo đặc điểm đàm nhiều	54
Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo đặc điểm đàm chuyển màu	55
Biểu đồ 3.7 Phân bố FEV ₁ của các nhóm bệnh nhân BPTNMT	56
Biểu đồ 3.8 Phân bố CRP các nhóm BPTNMT đợt cấp và ổn định	57
Biểu đồ 3.9 Phân bố IL-6 của các nhóm BPTNMT đợt cấp và ổn định	58
Biểu đồ 3.10 Phân bố điểm CAT trong nhóm BPTNMT đợt cấp.....	59
Biểu đồ 3.11 Tương quan CAT và FEV ₁ trong BPTNMT đợt cấp và ổn định ..	60
Biểu đồ 3.12 Đường cong ROC của CRP trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp	62
Biểu đồ 3.13 Đường cong ROC của CRP trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng	63
Biểu đồ 3.14 Đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp ..	65
Biểu đồ 3.15 Đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng	67
Biểu đồ 3.16 Đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp	69
Biểu đồ 3.17 Đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng	71

MỞ ĐẦU

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một vấn đề sức khỏe của toàn thế giới, vấn đề này có ảnh hưởng rất lớn và càng ngày càng gia tăng. Hiện nay bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là nguyên nhân đứng hàng thứ 3 trong các nguyên nhân gây tử vong và tàn phế [53].

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính thường liên quan với đợt cấp. Các đợt cấp là nguyên nhân chính làm bệnh nhân phải nhập viện, bệnh tiến triển nặng và nhanh hơn với các biến chứng nguy hiểm. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, bệnh nhân BPTNMT từ giai đoạn GOLD 2 [51] trở lên trung bình mỗi năm bệnh nhân BPTNMT có từ 1-3 đợt cấp. Cụ thể đợt cấp trung bình mỗi năm ở các giai đoạn GOLD II, III, IV lần lượt là 0,7- 0,9; 1,1-1,3; 1,2-2,0 [14], [38], [53], [62]. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một diễn biến thường gặp của BPTNMT và để lại nhiều hậu quả nặng nề cho người bệnh như suy giảm chất lượng cuộc sống, sụt giảm nhanh chức năng hô hấp, chiếm phần lớn chi phí điều trị bệnh và là nguyên nhân gây tử vong chính cho bệnh nhân [103].

Về định nghĩa, đợt cấp “là tình trạng nặng lên của các triệu chứng hơn mức dao động hàng ngày đòi hỏi phải thay đổi điều trị” [53] và theo Anthonisen thì đợt cấp xảy ra khi người bệnh có mức độ khó thở tăng, lượng đàm tăng hay có đàm mủ [21]. Đợt cấp BPTNMT làm suy yếu chức năng phổi [53], giảm chất lượng cuộc sống [101], [103], tăng tỉ lệ nhập viện [24], [101], [103], tăng chi phí điều trị và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân BPTNMT. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong việc hiểu rõ cơ chế sinh lý bệnh của đợt cấp BPTNMT, nhưng trong thực hành đánh giá đợt cấp chủ yếu chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng mà chúng có thể thay đổi và khó tiên đoán [32]. Hiện nay chẩn đoán đợt cấp chỉ dựa trên yếu tố chủ quan, vì thế những nhà khoa học đã tìm những chỉ điểm sinh học để đảm bảo tính chất khách quan. Tuy nhiên, hiện nay không có tiêu

chuẩn, phương pháp khách quan nào để đánh giá mức độ nặng lúc xảy ra đợt cấp đã được chấp nhận toàn cầu và có sẵn để sử dụng trong thực hành lâm sàng.

Gần đây đã có tác giả cố gắng sử dụng các dấu ấn sinh học viêm của đường hô hấp để tiên đoán đợt cấp BPTNMT và cho thấy CRP, Interleukin 6 máu kết hợp với một triệu chứng lâm sàng chính có thể hữu ích để nhận diện đợt cấp [60]. Vài yếu tố viêm nhiễm có lẽ hiện diện trong hầu hết các bệnh nhân BPTNMT, được đặc trưng bởi sự gia tăng nồng độ của các yếu tố chỉ điểm viêm (CRP, Interleukin-6) và đặc biệt gia tăng nhiều hơn trong đợt cấp.

Bảng câu hỏi đánh giá tác động của BPTNMT (COPD ASSESSMENT TEST CAT) [64], [65], được phát triển gần đây vào năm 2009 là một bảng câu hỏi ngắn gọn, đơn giản. Bởi vì CAT có khả năng đánh giá tình trạng BPTNMT, người ta đề nghị rằng CAT có khả năng tiên đoán sự thay đổi một cách đáng kể tình trạng BPTNMT. Thêm vào đó điểm số của CAT khác nhau đáng kể giữa bệnh nhân ổn định và bệnh nhân có đợt cấp với khác biệt trung bình 4,7 điểm của thang điểm 40 [64], [65]. Những quan sát này cho thấy tiềm năng của bảng câu hỏi CAT trong việc đánh giá nguy cơ đợt cấp có giá trị trên lâm sàng.

Hiện nay trên thế giới có rất nhiều công trình nghiên cứu về vấn đề này nhưng hầu hết chỉ nghiên cứu chung về các dấu chỉ điểm viêm và BPTNMT. Tại Việt Nam, chưa có công trình nghiên cứu về vai trò của CRP, IL-6, bộ câu hỏi CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Vì thế chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá tính giá trị của CRP, Interleukin-6 và bảng câu hỏi CAT trong nhận diện đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

MỤC TIÊU TỔNG QUÁT

Đánh giá vai trò của CRP, Interleukin-6 và điểm số CAT giúp nhận diện đợt cấp BPTNMT.

MỤC TIÊU CHUYÊN BIỆT

1. Mô tả đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.
2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.
3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, Interleukin 6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [53]

1.1.1. Định nghĩa

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một bệnh thường gặp có thể phòng ngừa và điều trị được, đặc trưng bởi những triệu chứng hô hấp kéo dài kèm giới hạn luồng khí thở do sự bất thường đường dẫn khí và/hoặc phế nang gây ra bởi sự tiếp xúc với phân tử hay khí độc hại.

1.1.2. Gánh nặng của BPTNMT

Gánh nặng toàn cầu liên quan đến BPTNMT tăng cao về tần suất, tử vong, chi phí, trực tiếp và gián tiếp.

1.1.3. Yếu tố nguy cơ

Cơ địa:

Gene (thiếu alpha-1 antitrypsin).

Tăng đáp ứng miễn dịch.

Sự phát triển của phổi thời kì bào thai.

Môi trường:

Khói thuốc lá.

Bụi và hoá chất nghề nghiệp.

Nhiễm trùng.

Tình trạng kinh tế xã hội.

1.1.4. Chẩn đoán BPTNMT

Việc chẩn đoán lâm sàng BPTNMT nên được cân nhắc ở bất kỳ BN nào có khó thở, ho mạn tính hoặc có đờm, và/hoặc có tiền sử phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ của bệnh.

Đo chức năng hô hấp là cần thiết cho chẩn đoán; chỉ số FEV₁/FVC < 0,70 sau dùng thuốc giãn phế quản chứng tỏ tắc nghẽn đường thở không hồi phục.

X quang phổi thẳng: Một phim xquang ngực bất thường hiếm khi có ích cho chẩn đoán BPTNMT trừ khi có những bóng khí rõ ràng trên phim nhưng phim X quang ngực có giá trị trong việc loại trừ các chẩn đoán phân biệt và xác định sự hiện diện của các bệnh lý khác kèm theo như suy tim. Các dấu hiệu X quang có liên quan với BPTNMT là căng phồng phổi (biểu hiện bằng vòm hoành dẹt trên phim nghiêng và tăng khoảng sáng sau xương ức), tăng sáng của phổi và giảm tuần hoàn phổi.

Khí máu động mạch nên được chỉ định ở những bệnh nhân có $FEV_1 < 50\%$ so với dự đoán hoặc có triệu chứng của suy hô hấp hoặc suy tim phải.

1.1.5. Đánh giá BPTNMT

Bao gồm 4 bước:

1.1.5.1. Đánh giá triệu chứng:

Sử dụng các bài kiểm tra đánh giá BPTNMT (bộ câu hỏi CAT) hoặc thang khó thở MRC.

1.1.5.2. Đánh giá mức độ giới hạn thông khí bằng việc đo CNHH:

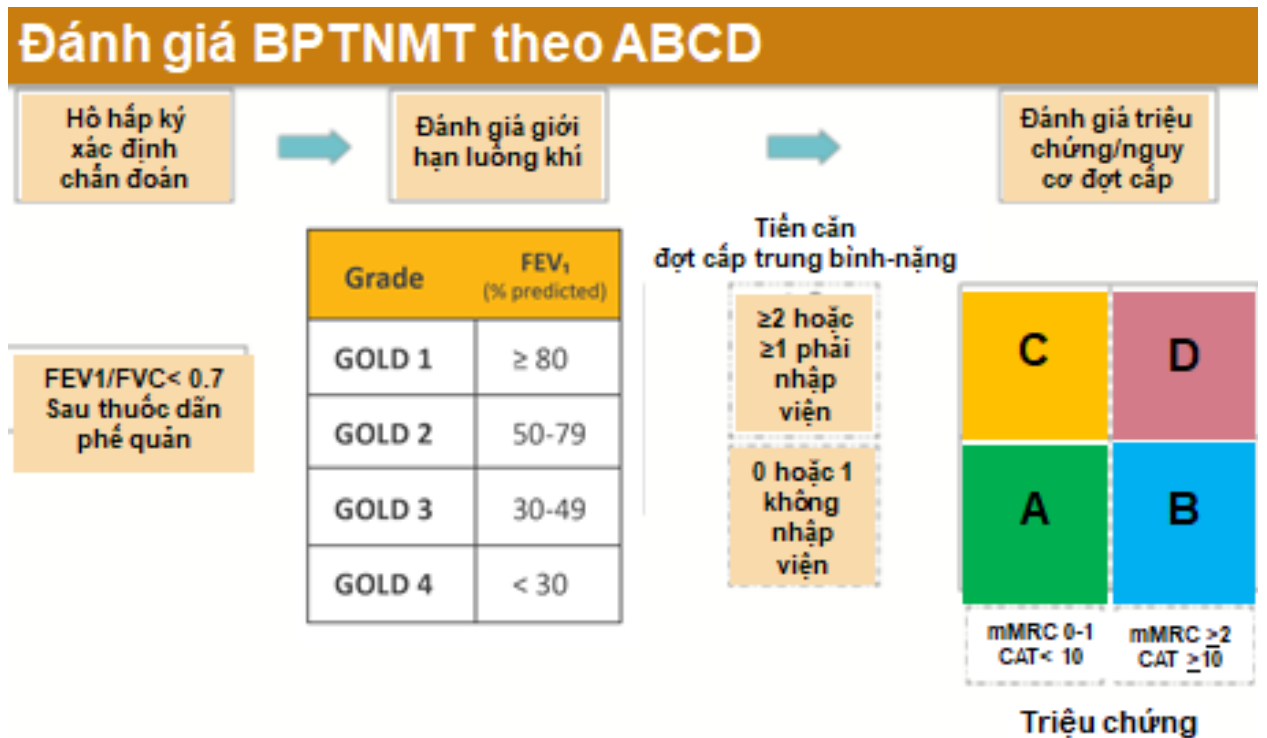
Đo HHK để phân loại mức độ nghiêm trọng, có 4 mức phân chia ở 80%, 50% và 30% giá trị dự đoán.

Phân loại mức độ nghiêm trọng của giới hạn thông khí ở các bệnh nhân có $FEV_1/FVC < 0.70$ (Dựa trên FEV_1 sau khi dùng thuốc giãn phế quản):

GOLD 1: Nhẹ	$FEV_1 \geq 80\%$ dự đoán
GOLD 2: Trung bình	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ dự đoán
GOLD 3: Nặng	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ dự đoán
GOLD 4: Rất nặng	$FEV_1 < 30\%$ dự đoán

1.1.5.3. Đánh giá và phân nhóm BPTNMT giai đoạn ổn định:

Đánh giá BPTNMT nhằm xác định mức độ tắc nghẽn luồng khí thở, tác động BPTNMT lên tình trạng sức khỏe bệnh nhân và nguy cơ các vấn đề trong tương lai (đợt cấp, nhập viện và tử vong) từ đó hướng dẫn việc điều trị.



Biểu đồ 1.1 Đánh giá BPTNMT theo nhóm ABCD

Nguồn: GOLD 2019 [53]

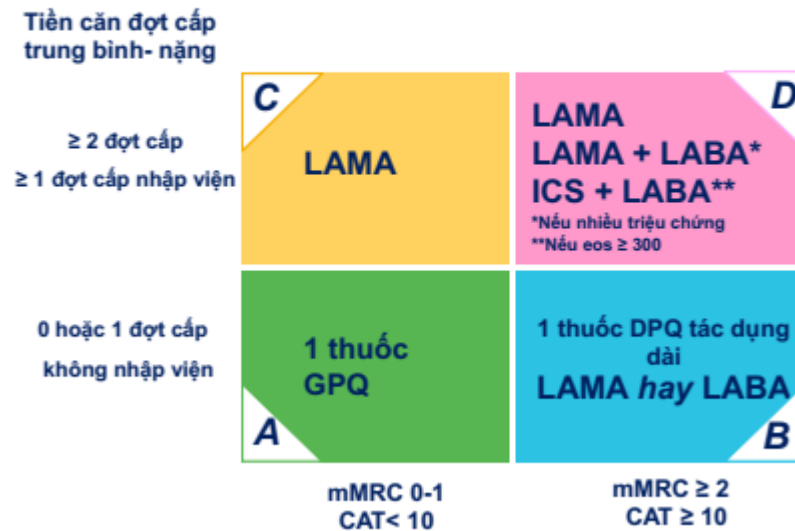
Việc kết hợp các đánh giá này nhằm mục đích cải thiện việc quản lý BPTNMT.

1.1.5.4. Đánh giá sự xuất hiện của nhiều bệnh cùng lúc:

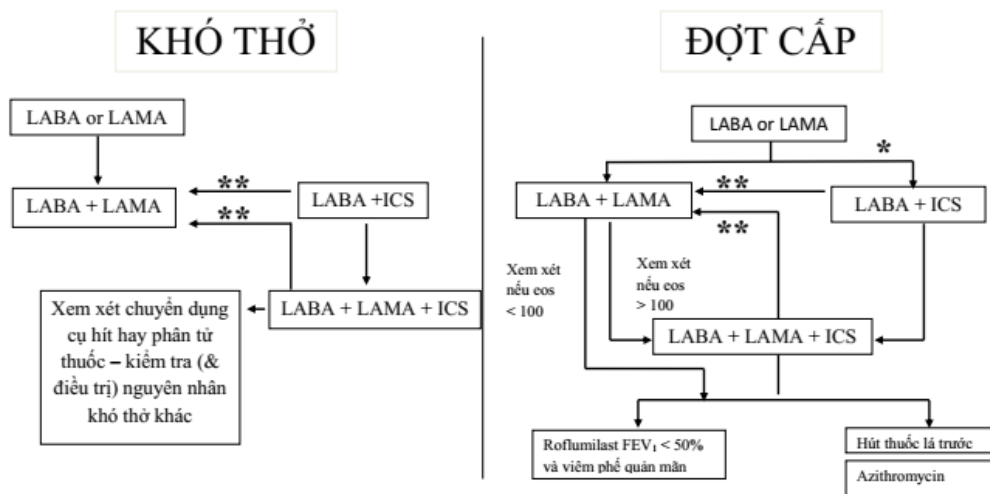
Các bệnh nhân BPTNMT có nguy cơ gia tăng: các bệnh tim mạch, loãng xương, nhiễm trùng đường hô hấp, cảm giác lo âu và trầm cảm, đái tháo đường, ung thư phổi. Các tình trạng kết hợp này có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ tử vong và thời kỳ nằm viện. Nhìn chung, sự xuất hiện của bệnh kết hợp không làm thay đổi việc điều trị BPTNMT và bệnh kết hợp nên được điều trị tương tự như khi không có BPTNMT.

1.1.6. Điều trị BPTNMT trong giai đoạn ổn định:

CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ THUỐC BAN ĐẦU



CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ THUỐC NỐI TIẾP



* Xem xét nếu eos ≥ 100 μ L và 2 đợt cấp trung bình, nhập viện

** Xem xét xuống thang ICS hay chuyển đổi nếu viêm phổi, chỉ định ban đầu không phù hợp thiếu / đáp ứng ICS

Biểu đồ 1.2 Điều trị BPTNMT theo nhóm ABCD

Nguồn: GOLD 2019 [53]

Quản lý BPTNMT đợt ổn định: Không dùng thuốc

- Giáo dục và tự quản lý
- Hoạt động thể chất
- Tập thể dục, phục hồi chức năng phổi
- Hỗ trợ dinh dưỡng
- Chung ngừa
- Oxy liệu pháp
- Thông khí cơ học không xâm lấn
- Chăm sóc giảm nhẹ & cuối đời
- Can thiệp nội soi & phẫu thuật

Đợt cấp BPTNMT:

BPTNMT thường liên quan với đợt cấp. Một đợt cấp của BPTNMT được xem như là một biến cố trong diễn tiến tự nhiên của bệnh, được đặc trưng bởi sự thay đổi so với tình trạng hiện tại về khó thở, ho, và hoặc khạc đàm của bệnh nhân, vượt khỏi giới hạn của một sự biến thiên bình thường, khởi phát cấp tính và có thể cần thay đổi trong điều trị ở bệnh nhân BPTNMT [100]. Đợt cấp ảnh hưởng đáng kể lên cả triệu chứng lẫn chức năng phổi của bệnh nhân và cần vài tuần mới quay lại tình trạng như trước khi vào đợt cấp [62], [100], [129].

Đợt cấp ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và tiên lượng ở bệnh nhân BPTNMT. Tử vong trong bệnh viện của bệnh nhân BPTNMT nhập viện vì đợt cấp tăng CO_2 vào khoảng 10% và tiên lượng lâu dài thì xấu [100], [129]. Tử vong vào khoảng 40% trong 1 năm ở bệnh nhân cần được thông khí cơ học và tử vong do mọi nguyên nhân, thậm chí còn cao hơn (đến 49%). Ngoài ra đợt cấp của BPTNMT có ảnh hưởng nặng nề lên chất lượng cuộc sống, kinh tế của bệnh nhân [129]. Nguyên nhân chủ yếu xác định được trong các đợt cấp là vi trùng gây bệnh (vi khuẩn, virus) [120], [129] và bụi. Các tác nhân nhiễm trùng bao gồm cả nhiễm khuẩn, virus và các tác nhân vi sinh

không điển hình, được xem là căn nguyên của 80% các đợt cấp [102]. Vì vậy, phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị ngay lập tức các đợt cấp có tác động tốt đến tiến triển lâm sàng của bệnh bằng cách làm giảm ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống và giảm nguy cơ nhập viện [102].

Đợt cấp của BPTNMT được định nghĩa là nặng hơn của 2 trong 3 triệu chứng sau đây trong 2 ngày liên tiếp (Dựa vào tiêu chuẩn của Anthonisen 1987) [21]:

- Khó thở tăng lên.
- Lượng đàm nhiều hơn.
- Đàm chuyển sang màu xanh.

Độ nặng đợt cấp của BPTNMT được phân làm 3 loại [21]:

- Loại nặng: nếu có cả ba triệu chứng.
- Loại vừa: nếu có hai trong ba triệu chứng.
- Loại nhẹ: nếu có một triệu chứng và kèm theo một trong các triệu chứng phụ sau: có triệu chứng nhiễm trùng hô hấp trên trong vòng 5 ngày trước đó, sốt không do nguyên nhân khác, tăng ho hoặc khò khè hoặc tăng nhịp tim hay nhịp thở 20% so với trạng thái bình thường.

- Loại nhẹ: Triệu chứng của BPTNMT nặng lên nhưng bệnh nhân không cần phải dùng corticoid uống và hoặc kháng sinh.

- Loại trung bình: Triệu chứng của BPTNMT nặng lên đòi hỏi phải sử dụng corticoid toàn thân và hoặc kháng sinh.

- Loại nặng: Triệu chứng của BPTNMT nặng lên đòi hỏi phải nhập viện hoặc phòng cấp cứu.

• **Chẩn đoán nguyên nhân gây đợt cấp** [2], [69], [86]:

- Nguyên nhân do nhiễm trùng: đây là nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm tới 70-80% nguyên nhân gây đợt cấp.

- + Vi khuẩn: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*...
- + Virus: cúm, á cúm, rhinovirus, virus hợp bào hô hấp.
- Không do nhiễm trùng:
- + Ô nhiễm không khí (khói thuốc, tiếp xúc khói bụi nghề nghiệp, ozone...).
- + Giảm nhiệt độ môi trường (trong và ngoài nhà) đột ngột; viêm có tăng bạch cầu ái toan; dùng thuốc điều trị không đúng, bỏ điều trị đột ngột.
- + Dùng thuốc an thần, thuốc ngủ.
- Một số trường hợp có đợt cấp không rõ căn nguyên.

• ĐIỀU TRỊ

a) Kháng sinh

- Chỉ định dùng kháng sinh: Theo hướng dẫn của GOLD 2019, khuyến cáo chỉ sử dụng kháng sinh trong các trường hợp sau:
 - + Người bệnh typ I (Bằng chứng B).
 - + Người bệnh typ II (Bằng chứng C).
 - + Người bệnh cần thông khí nhân tạo (xâm nhập hoặc không xâm nhập) (Bằng chứng B).
- Thời gian điều trị kháng sinh: Thời gian dùng kháng sinh 5- 10 ngày, (Bằng chứng D).
- Lựa chọn kháng sinh theo mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT và cân nhắc trên tính kháng của vi khuẩn tại địa phương. Đường dùng của kháng sinh (uống hoặc tĩnh mạch) tùy vào tình trạng người bệnh có uống được không và dược động học của kháng sinh. Các phác đồ kinh nghiệm có thể sử dụng nhau sau:

+ Đợt cấp mức độ nhẹ: Beta-lactam phối hợp với chất ức chế betalactamase (amoxicilin-clavulanat; ampicilin-sulbactam) 3g/ngày hoặc cefuroxim 1,5g/ngày hoặc moxifloxacin 400mg/ngày hoặc levofloxacin 750mg/ngày.

+ Đợt cấp mức độ trung bình: Cefotaxim 1g x 3 lần/ngày hoặc ceftriaxon 1g x 3 lần/ngày và phối hợp với amikacin 15mg/kg/ngày hoặc fluoroquinolon (ciprofloxacin 1g/ngày uống, levofloxacin 500mg/ngày uống hoặc truyền TM...).

+ Đợt cấp mức độ nặng và nguy kịch: Dùng kết hợp kháng sinh: nhóm cephalosporin thế hệ 3 (ceftazidim 3g/ngày) hoặc imipenem 50mg/kg/ngày kết hợp amikacin 15mg/kg/ngày hoặc ciprofloxacin 800mg/ngày truyền TM chia 2 lần, levofloxacin 750mg/ngày truyền TM.

(Lưu ý: Liều lượng ở trên cần cân nhắc điều chỉnh phù hợp theo chức năng thận của người bệnh)

- Trong trường hợp không đáp ứng (vẫn sốt, đờm vẫn vàng, tình trạng khó thở không cải thiện...) cần phải cấy đờm làm kháng sinh đồ.

b) Điều trị đợt cấp mức độ nhẹ

- Cho điều trị và tăng (nếu cần) liều thuốc giãn phế quản phun hít (ventolin, berodual, combivent) đến 4 - 6 lần/ ngày.

- Dùng thuốc giãn phế quản đường uống nếu không có thuốc đường phun hít: salbutamol 4 mg x 4 viên/ngày chia 4 lần hoặc terbutalin 5 mg x 2 viên/ngày.

- Prednisolon uống 40 mg/ngày nếu tình trạng không cải thiện sau 1 giờ kể từ lúc tăng các loại thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh.

- Sử dụng kháng sinh cho đợt cấp mức độ nhẹ xin xem ở mục a phía trên.

c) Điều trị đợt cấp mức độ trung bình

- Tiếp tục các biện pháp điều trị đã nêu ở trên. Theo dõi mạch huyết áp, nhịp thở, SpO₂.

- Thở oxy 1-2 lít/phút sao cho $SpO_2 > 90\%$ và thở lại khí máu sau 30 phút nếu có điều kiện.
- Tăng số lần xịt hoặc khí dung các thuốc giãn phế quản lên 6 - 8 lần với các thuốc giãn phế quản cường β_2 -adrenergic phối hợp với kháng cholinergic (albuterol/ipratropium, fenoterol/ipratropium).
- Nếu không đáp ứng với các thuốc khí dung thì dùng salbutamol, terbutalin truyền tĩnh mạch với liều 0,5 – 2mg/giờ, điều chỉnh liều thuốc theo đáp ứng của người bệnh. Truyền bằng bơm tiêm điện hoặc bầu đếm giọt.
- Methylprednisolon: 2 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch chia 2 lần.
- Nếu người bệnh chưa dùng theophylin, không có rối loạn nhịp tim và không có salbutamol hoặc terbutalin thì có thể dùng aminophylin 0,24g x 1 ống + 100 ml glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 30 phút, sau đó chuyển sang liều duy trì. Tổng liều theophylin không quá 10mg/kg/24 giờ. Trong quá trình điều trị bằng theophylin cần lưu ý dấu hiệu ngộ độc của thuốc: buồn nôn, nôn, rối loạn nhịp tim, co giật, rối loạn tri giác.
- Thông khí nhân tạo không xâm nhập (BiPAP) khi có ít nhất 2 tiêu chuẩn sau:
 - + Khó thở vừa tới nặng có co kéo cơ hô hấp phụ và hô hấp nghịch thường.
 - + Toan hô hấp nặng (pH: 7,25 – 7,30) và $PaCO_2$ 45 – 65 mmHg.
 - + Tần số thở > 25 .
- Nếu sau 60 phút TKNTKXN, các thông số $PaCO_2$ tiếp tục tăng và PaO_2 tiếp tục giảm hoặc các triệu chứng lâm sàng tiếp tục xấu đi thì cần chuyển sang thông khí nhân tạo xâm nhập.
- Chống chỉ định TKNTKXN:
 - + Ngừng thở, ngủ gà, rối loạn ý thức, không hợp tác.
 - + Rối loạn huyết động: tụt huyết áp, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim.
 - + Nguy cơ hít phải dịch dạ dày, đờm nhiều, dính.

- + Mới phẫu thuật răng hàm mặt hoặc mổ dạ dày.
- + Bỏng, chấn thương đầu, mặt, béo phì quá nhiều.
- Sử dụng kháng sinh cho đợt cấp mức độ trung bình xin xem ở mục a phía trên.
- d) Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có suy hô hấp nặng và nguy kịch
- Thở oxy qua gọng kính oxy, giữ SpO₂ 90% - 92%.
- Dùng thuốc giãn phế quản tại chỗ:
 - + Thuốc cường 2 giao cảm, khí dung qua mặt nạ 5 mg (salbutamol, terbutalin), nhắc lại tùy theo tình trạng BN, có thể khí dung nhiều lần.
 - + Thuốc kháng cholinergic: Ipratropium (0,5 mg) khí dung qua mặt nạ, nhắc lại nếu cần thiết.
 - Kết hợp truyền tĩnh mạch các thuốc cường 2 giao cảm (salbutamol, terbutalin).
 - + Tốc độ khởi đầu 0,1 mg/kg/phút, điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh (tăng tốc độ truyền 5 - 10 phút/lần cho tới khi có đáp ứng).
 - + Có thể dùng aminophyllin 0,24g pha với 100ml dịch glucose 5%, truyền trong 30-60 phút, sau đó truyền duy trì với liều 0,5 mg/kg/giờ.
 - Methylprednisolon 2 mg/kg/24 giờ tiêm tĩnh mạch chia 2 lần.
- Thở máy không xâm nhập
- Nếu không có chống chỉ định.
- Thường lựa chọn phương thức BiPAP:
 - + Bắt đầu với IPAP = 8 - 10 cmH₂O; EPAP = 4 - 5 cmH₂O.
 - + FiO₂ điều chỉnh để có SpO₂ > 92%.
 - + Điều chỉnh thông số: Tăng IPAP mỗi lần 2 cmH₂O.
 - Mục tiêu: Người bệnh dễ chịu, tần số thở < 30/phút, SpO₂ > 92%, xét nghiệm không có nhiễm toan hô hấp.
 - Nếu thông khí không xâm nhập không hiệu quả hoặc có chống chỉ định: Đặt ống nội khí quản và thông khí nhân tạo qua ống nội khí quản.

Bệnh nhân có đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đang được thở máy không xâm nhập tại khoa cấp cứu. Ảnh: LQC

Thở máy xâm nhập

- Phương thức: Nên chỉ định thông khí nhân tạo hỗ trợ/điều khiển thể tích
- + $V_t = 5 - 8 \text{ ml/kg}$.
- + $I/E = 1/3$.
- + Trigger 3-4 lít/phút.
- + FiO_2 lúc đầu đặt 100%, sau đó điều chỉnh theo oxy máu.
- + PEEP = 5 cmH₂O hoặc đặt bằng 0,5 auto-PEEP.
- Các thông số được điều chỉnh để giữ $P_{plat} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$, auto-PEEP không tăng, $SpO_2 > 92\%$, pH máu trên 7,20. Duy trì tần số thở ở khoảng 20 lần/phút bằng thuốc an thần.
- Trong trường hợp người bệnh khó thở nhiều, không thở theo máy, có thể chuyển sang thông khí điều khiển (thể tích hoặc áp lực). Tuy nhiên việc dùng an thần liều cao hoặc giãn cơ có thể làm khó cai thở máy.
- Đánh giá tình trạng người bệnh hàng ngày để xem xét cai thở máy khi các yếu tố gây mất bù đã được điều trị ổn định.
- Sử dụng kháng sinh cho đợt cấp mức độ nặng và nguy kịch xin xem ở mục a phía trên.

Nếu người bệnh suy hô hấp nguy kịch

- Bóp bóng qua mặt nạ với oxy 100%.
- Đặt ống nội khí quản, thông khí nhân tạo xâm nhập.
- Hút đờm qua nội khí quản.
- Dùng thuốc giãn phế quản truyền tĩnh mạch.
- Tiêm tĩnh mạch corticoid.
- Dùng thuốc kháng sinh theo hướng dẫn trong mục a ở trên.

1.2. Tổng quan về thang đo CAT [64], [65]

1.2.1. Quá trình dịch và kiểm định bộ câu hỏi CAT

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đã được định nghĩa như là một bệnh có thể điều trị được và ngăn ngừa được, bệnh có những tác động đáng kể ngoài phổi mà những tác động này có thể góp phần vào độ nặng của những bệnh nhân riêng rẽ. BPTNMT là mối quan ngại sức khỏe nghiêm trọng, với những tác động có thật trên cuộc sống của bệnh nhân. Theo các hướng dẫn điều trị, cách tiếp cận chung để quản lý BPTNMT cần chú trọng cải thiện chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên nhiều bệnh nhân BPTNMT bị suy giảm chất lượng cuộc sống do tình trạng sức khỏe. Để áp dụng bảng câu hỏi này rộng rãi hơn trong thực hành, CAT đã được dịch sang ngôn ngữ của nhiều nước khác nhau. Đối thoại hiệu quả giữa bệnh nhân và thầy thuốc trong quá trình thăm khám tư vấn có thể đánh giá tác động của bệnh COPD lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Điều này là do xét nghiệm chức năng phổi đơn thuần không cho thấy một sự đo lường tác động chung của BPTNMT lên tình trạng sức khỏe và nói chung không phải nơi nào cũng có thể thực hiện xét nghiệm này đặc biệt các đơn vị chăm sóc sức khỏe ban đầu, cho dù các hướng dẫn điều trị luôn ủng hộ cho việc sử dụng hô hấp ký để xác định mức độ nặng của bệnh.

Đây là bảng câu hỏi có nguồn gốc tiếng Anh, được thiết kế bởi Paul Jones năm 2009. Bảng câu hỏi CAT phiên bản tiếng Việt được dịch xuôi bởi các chuyên gia y tế Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh dịch xuôi, và sau đó được 2 giáo viên bản ngữ dịch ngược từ tiếng Việt sang tiếng Anh. Đỗ Văn Dũng kiểm tra lại bản dịch ngược có phản ánh đúng khái niệm ban đầu hay không. 20 bệnh nhân BPTNMT ở 5 bệnh viện trong nước được hướng dẫn để điền bộ câu hỏi CAT phiên bản tiếng Việt. Cuối cùng bộ câu hỏi CAT phiên bản tiếng Việt đã được tác giả phê chuẩn và lưu hành tại Việt Nam.

Bảng câu hỏi đánh giá tác động của BPTNMT được phát triển gần đây là một bảng câu hỏi ngắn gọn, đơn giản, bệnh nhân có thể tự làm để đánh giá tình trạng của bệnh nhân và tác động chung của BPTNMT và nhằm cải thiện sự giao tiếp giữa thầy thuốc và bệnh nhân. Bảng câu hỏi này đã được phát triển với sự đóng góp đáng kể của bệnh nhân, CAT tạo ra một bảng câu hỏi bao gồm những vấn đề cốt lõi mà những vấn đề này được xem là đáng tin cậy và có thể áp dụng cho mọi bệnh nhân ở mọi nơi và có những đặc tính đo lường tốt.

Các phương pháp nghiên cứu định tính như phỏng vấn một- một và nhóm bệnh nhân nhất định được sử dụng để suy luận ra những đặc tính chủ yếu. Dựa trên nghiên cứu này, 21 vấn đề được xác định và cuối cùng chọn ra 8 vấn đề qua phân tích Rasch và chỉ số tinh thần. Mỗi vấn đề được định dạng dưới dạng câu hỏi với thang trả lời gồm sáu điểm khác biệt về mặt ngữ nghĩa, tạo ra một công cụ dễ sử dụng và dễ cho bệnh nhân hoàn tất. Các vấn đề đã thể hiện xuất sắc tính nhất quán trong nội bộ câu trả lời và thử nghiệm thực hiện lại trên những bệnh nhân ổn định. Bảng câu hỏi CAT đã chứng minh được mối tương quan tốt với phiên bản đặc hiệu cho BPTNMT của bảng câu hỏi hô hấp của St George's (SGRQ). Thêm vào đó điểm số của CAT khác nhau đáng kể giữa bệnh nhân ổn định và bệnh nhân có đợt cấp với khác biệt trung bình 4,7 điểm của thang điểm 40, tương đương với 12% phạm vi đo.

1.2.2. Cách đánh giá bộ câu hỏi CAT

Đối tượng tham gia nghiên cứu cần trả lời đầy đủ và chính xác các câu hỏi càng nhiều càng tốt. Tuy nhiên, nếu đối tượng tham gia nghiên cứu gặp khó khăn trong việc tự trả lời bảng câu hỏi, thì người thứ ba (nghiên cứu viên hoặc nhân viên của nhóm nghiên cứu) có thể giúp họ hiểu và trả lời câu hỏi. Người thứ ba không được trả lời thay cho đối tượng tham gia nghiên cứu ở bất kỳ câu hỏi nào. Sau khi đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn tất việc trả lời bảng câu hỏi, nghiên cứu viên có thể đánh giá lại sự hoàn chỉnh của bảng câu hỏi. Nếu

bảng câu hỏi (hoặc bất cứ phần nào trong bảng câu hỏi) không được trả lời hoàn chỉnh, thì đối tượng nghiên cứu được phép hoàn tất lại những phần còn thiếu trước khi bác sĩ đánh giá. Nghiên cứu viên không bị bắt buộc phải đánh giá hoặc kiểm định tính chính xác của bảng câu hỏi đã được trả lời.

Đối tượng tham gia nghiên cứu có thể sử dụng bút xanh hoặc đen để trả lời hoàn chỉnh bảng câu hỏi. Nếu đối tượng tham gia nghiên cứu muốn thay đổi câu trả lời thì phải gạch ngang câu trả lời cũ rồi ghi ngày và ký nháy bên cạnh sau đó đánh dấu vào câu trả lời mới. Một khi đối tượng tham gia nghiên cứu trả lại bảng câu hỏi đã được trả lời cho nghiên cứu viên hoặc nhân viên nhóm nghiên cứu thì không được sửa chữa gì nữa trừ trường hợp có những phần chưa trả lời như đã nêu ở trên.

Đây là thang đo chuyên biệt để đánh giá tình trạng sức khỏe của BPTNMT. 8 câu hỏi được khảo sát trong thang đo này bao gồm các vấn đề về tình trạng ho, khạc đàm, khó thở, nặng ngực, hoạt động, giao tiếp xã hội, giấc ngủ, sức khỏe. Mỗi câu hỏi sẽ có thang điểm từ 0 đến 5.

- 5 = ảnh hưởng nặng nề.
- 0 = không ảnh hưởng.

Điểm trung bình tổng thể được tính bằng cách cộng lại điểm của 8 câu hỏi. Điểm TB tổng thể càng thấp nghĩa là CLCS càng tốt. Tổng điểm được phân làm 4 loại:

< 10 điểm: *Ảnh hưởng nhẹ: BPTNMT gây vài vấn đề và ngăn BN làm 1-2 việc họ muốn làm.*

- Cảm thấy khỏe đa số ngày nhưng rất dễ kiệt sức.
- Thường ho vài ngày/tuần.
- Khó thở khi chơi thể thao, khi mang vác nặng, khi đi vội trên đường bằng/lên dốc nhẹ.

Nên:

- Cai thuốc lá và giảm tiếp xúc các yếu tố nguy cơ khác.

- Tiêm ngừa cúm hàng năm.
- Điều trị đặc hiệu dựa trên đáp ứng lâm sàng khác.

10-20: *Ảnh hưởng vừa: BPTNMT là một trong các vấn đề quan trọng nhất BN có.*

- BN cảm giác khỏe vài ngày trong tuần.
- Ho khạc đàm hầu hết các ngày, nặng ngực; có 1-2 đợt cấp/năm.
- Khó thở hầu hết các ngày, khi cúi người ra trước, chỉ có thể lên cầu thang, làm việc nhà rất chậm hay phải nghỉ nửa chừng.

Nên:

- Thực hiện khuyến cáo cho mức ảnh hưởng nhẹ.
- Tối ưu hóa điều trị thuốc điều trị kiểm soát.
- Phục hồi chức năng hô hấp.
- Áp dụng các kế hoạch để giảm thiểu và điều trị cơn cấp.

>20: *Ảnh hưởng nặng: BPTNMT ngăn BN làm hầu hết các việc họ muốn.*

- Khó thở khi đi lại xung quanh nhà, khi thay quần áo, khó thở cả khi nói.
- Mệt, mất ngủ về đêm vì ho, nặng ngực.
- Sợ tập thể dục và mọi việc dường như là quá sức.
- Sợ hãi, hoảng loạn, bất lực không thể kiểm soát được bệnh.

>30: *Ảnh hưởng rất nặng: BPTNMT ngăn BN làm tất cả mọi việc mà họ muốn.*

- Cảm thấy mệt mọi ngày.
- Không thể ra khỏi nhà.
- Không thể làm việc tại nhà.
- Không thể tự tắm rửa.
- Không thể đi xa khỏi giường.
- Cảm giác như tàn phế.

Nên:

- Thực hiện khuyến cáo cho mức ảnh hưởng nhẹ và vừa.
- Xem xét kết hợp thêm thuốc điều trị kiểm soát ngoài các thuốc đã dùng cho mức ảnh hưởng vừa.

- Xem xét chuyển đi phục hồi chức năng hô hấp.
- Đảm bảo điều trị ngăn ngừa và điều trị cơn cấp.
- Nên chuyển lên tuyến chuyên sâu (nếu BN đang được chăm sóc ở tuyến y tế cơ sở).

Thay đổi điểm số CAT = 2 điểm là thay đổi có ý nghĩa lâm sàng, cần xem xét lại điều trị hiện tại.

1.3. Tổng quan về vai trò của các chất đánh dấu viêm trong BPTNMT [27], [45], [46]

Cytokin có 3 chức năng chính

- Làm chất trung gian và điều hòa miễn dịch bẩm sinh:

Đây là các cytokin được sản xuất bởi thực bào đơn nhân. Việc sản xuất các cytokin này được kích thích bởi các sản phẩm của vi khuẩn như lipopolysaccharid (LPS) hoặc virus như RNA chuỗi kép và chúng hoạt động như là một bộ phận của hệ miễn dịch bẩm sinh. Cũng có khi các cytokin này được sản xuất do kích thích của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, lúc này chúng hoạt động với tư cách là một bộ phận của hệ miễn dịch thu được. Tác động của nhóm cytokin này là trên tế bào nội mô và các loại bạch cầu để tạo ra phản ứng viêm sớm.

- Làm chất trung gian và điều hòa miễn dịch thu được:

Đây là các cytokin được sản xuất bởi chủ yếu là tế bào lympho T nhằm chống lại kháng nguyên lạ. Một số cytokin có tác dụng chủ yếu là điều hòa sự trưởng thành và biệt hóa các của quần thể lympho bào khác nhau. Một số cytokin khác xuất xứ từ tế bào T có chức năng điều hòa các loại tế bào hoạt động như thực bào, tế bào trung tính, ái toan ...

- Làm chất kích thích tạo máu:

Các cytokin này do các tế bào đệm, bạch cầu và một vài tế bào khác của tủy xương sản xuất. Chúng có thể kích thích sự phát triển và biệt hóa của bạch cầu non.

1.3.1. Vai trò của cytokin trong phản ứng viêm

Cytokin chiêu mộ các tế bào thực bào và các phân tử hiệu ứng tại nơi nhiễm trùng. Sự chiêu mộ tăng cường nhờ vào các cytokin và các chemokin từ các tế bào miễn dịch không đặc hiệu. Các cytokin đáp ứng nhiễm trùng như IL1, IL6, IL8, IL12 và TNFalpha. Chúng tác động tại chỗ và toàn thân, có vai trò dẫn truyền tín hiệu giữa các tế bào và cho phép hoạt hoá các hệ thống khác nhau. Các cytokin tiền viêm như IL1, IL6 và TNF alpha có vai trò ưu thế trong điều hoà các đại thực bào, chúng cũng tham gia vào khả năng đánh với tế bào nội mạc, di tản đến ổ viêm, thực bào và hoạt hoá các hệ thống ly giải.

1.3.2. Interleukin-6

1.3.2.1. Interleukin-6 và phản ứng viêm

Interleukin-6 do nhiều loại tế bào tiết ra. Trong quá trình viêm IL6 hoạt động như một chất gây sốt nội sinh, tương tự như IL1 và TNF. IL6 là cytokin kích thích gan sản xuất protein viêm pha cấp như CRP, alpha1 antitrypsin, alpha2 macroglobulin cũng như lectin. Ngoài ra IL6 còn do lympho T CD4+ sản xuất và có ảnh hưởng quá trình chín của lympho B trở thành tương bào sản xuất kháng thể.

Bảng 1.1 Vai trò của các cytokin tiền viêm IL1, IL6, TNF alpha

Nguồn: Nillawar A. N., 2017 [82]

Gan	Tủy xương	Vùng dưới đồi	Cơ , mô mỡ	Tế bào B
Protein pha cấp	Huy động bạch cầu hạt trung tính	Sốt	Tăng dị hoá protein và lipid	Trưởng thành Di tản
Opsomin hoá	Thực bào	Giảm nhân lên của virus, vi khuẩn		Khởi động đáp ứng miễn dịch đặc hiệu

1.3.2.2. Nguồn sản xuất interleukin 6 ở bệnh nhân BPTNMT

Interleukin-6 (IL6) là một protein gồm 184 acid amin, có trọng lượng phân tử 20.781 dalton. IL6 được tổng hợp từ các tế bào như đại thực bào phế nang, tế bào nội mô mạch máu, tế bào xơ non, tế bào tủy xương, tế bào sừng. IL6 được tiết ra dưới sự kích thích của IL1 và TNF alpha [119].

Tại phổi sau khi được kích thích bởi khói thuốc lá thì tế bào biểu mô phế quản, tế bào cơ trơn phế quản cũng trở nên tổng hợp được IL6.

Bụi từ thức ăn gia súc cũng được chứng minh có khả năng kích thích tế bào biểu mô phế quản phóng thích IL6 và IL8.

Ở bệnh nhân BPTNMT, Song Weidong và cs đã thu lấy các đại thực bào phế nang từ dịch rửa phế quản, ủ các đại thực bào này 24 giờ, sau đó lấy môi trường nuôi đại thực bào để định lượng IL6. Ông và cộng sự đã chứng minh rằng: IL6 trong dịch rửa phế quản - phế nang chủ yếu được phóng thích từ đại thực bào phế nang .

Wedzicha và cộng sự đã sinh thiết tế bào biểu mô phế quản, nuôi cấy dưới sự kích thích của TNFalpha, rồi định lượng IL6 trong môi trường nuôi cấy đó. Họ thấy rằng tế bào biểu mô phế quản của người mắc BPTNMT sản xuất nhiều IL6 hơn so với người bình thường [129].

Người hút thuốc lá [137] có một sự gia tăng số lượng tế bào viêm trong đường hô hấp dưới. Đại thực bào phế nang là tế bào viêm nổi bật của đường hô hấp đã tăng lên rất rõ ở trong phổi người hút thuốc lá. Thêm nữa các BCDN trung tính cũng có mặt trong lòng đường thở và xung quanh các tuyến của đường thở. BC lympho cũng tăng trong thành đường thở và nhu mô phổi người hút thuốc lá. Trong đường thở bạch cầu CD8+ tăng lên.

Trong đợt cấp BPTNMT có một sự tăng rõ rệt BCDN trung tính và ura acid.

- Khói thuốc lá gây nên phản ứng viêm mạn tính trong phổi.

- Khói thuốc lá hoạt hóa tế bào biểu mô đường thở, làm các tế bào này phóng thích các cytokin tiền viêm như IL6, IL8.
- Các đại thực bào cũng được hoạt hóa như tế bào biểu mô ở trên.
- Khói thuốc lá có thể hoạt hóa các bỏ thể.

Các cơ chế này dẫn đến việc tuyển mộ và hoạt hóa các tế bào viêm khác nhau hiện diện trong phổi người hút thuốc lá.

Các tế bào viêm này tự chúng là nguồn cytokin phong phú, các cytokin này lại tác động lên tế bào biểu mô phế quản và nhu mô phổi.

Ngoài ra khói thuốc lá có chứa nhiều chất oxy hóa gây tổn thương phổi. Tế bào bị oxy hóa sản xuất ra các sản phẩm, sản phẩm của quá trình peroxid hóa lipid lại là các chất trung gian hóa học tiền viêm.

Chất oxy hóa nội bào có thể đóng vai trong việc dẫn truyền tín hiệu. Ví dụ chất ức chế nuclear transcription factor kappa B (NFKB) bị bất hoạt bởi chất oxy hóa, dẫn đến hoạt hóa NFKB, thông qua NFKB giải phóng nhiều cytokin như IL8, IL6.

Thêm nữa IL6 là một myokine tức là một cytokin được sản xuất bởi cơ, IL6 tăng lên trong đáp ứng với sự co cơ.

Tế bào xơ non cũng tiết ra IL6 để kích thích tạo xương.

1.3.2.3. Thụ thể của IL6

- IL6 có 2 loại thụ thể, thụ thể gắn màng và thụ thể hòa tan.
- Phức hợp thụ thể của IL6 gồm 2 glycoprotein gắn màng riêng biệt, một glycoprotein 80 KDa (ký hiệu IL - 6R hay CD - 126) và 1 glycoprotein 130 KDa (ký hiệu gp 130, CD 130).
- Sự tiết gp 130 được tìm thấy ở hầu hết các cơ quan tim, thận, lách, gan, phổi, nhau thai, mỡ.
- Nhưng thụ thể IL6 (IL-6R) chỉ có ở gan và các loại bạch cầu như: BC đơn nhân, BCĐN trung tính, lympho T và lympho B.

- IL6 còn có một loại thụ thể hòa tan nữa (ký hiệu SIL-6R). Thụ thể này đã được tìm thấy trong huyết thanh người, trong nước tiểu tinh lọc.

1.3.2.4. IL6 và các biểu hiện toàn thân trong BPTNMT

Trước đây người ta chỉ xem BPTNMT là một bệnh tại phổi cũng như chỉ ảnh hưởng đến tim phổi ở giai đoạn tiến triển. Từ nhiều năm nay có nhiều bằng chứng cho thấy BPTNMT là một bệnh có ảnh hưởng toàn thân, các biểu hiện ngoài phổi này góp phần vào việc giảm chất lượng sống, vào tỷ lệ bệnh tật và vào tỷ lệ tử vong.

Như vậy, ngoài giới hạn lưu lượng thở, BPTNMT còn được đặc trưng bởi các rối loạn sau:

- Viêm tại chỗ và toàn thân.
- Rối loạn chức năng cơ.
- Loãng xương.
- Suy dinh dưỡng.
- Bệnh tim mạch.
- Rất nhiều loại tế bào có thể sản xuất IL6, nhiều cytokin và những chất khác cảm ứng sự sản xuất IL6, trong khi các glucocorticoid là những chất ức chế mạnh mẽ sự sản xuất IL6.
- IL-6 cũng là một cytokine có hiệu lực tiền viêm, sản xuất bởi nhiều quần thể tế bào khác nhau, và tác động viêm bằng cách hoạt hoá tế bào bạch cầu và tế bào cấu trúc bao gồm tế bào biểu mô phổi. IL-6 là một phần trong đáp ứng cấp, và như là chất gây cảm ứng tế bào gan để sản xuất ra CRP [10]. IL-6 được phóng thích trong đáp ứng với IL-1 và TNF- α . Thụ thể IL-6 được tìm thấy trên bề mặt của nhiều loại tế bào, bao gồm tế bào T còn lại, tế bào B hoạt hóa, dòng tế bào tủy, dòng tế bào gan.
- Một trong những vai trò chủ chốt của IL6 là như một cytokin chính khởi động đáp ứng pha cấp từ gan, điển hình ở chỗ tăng mạnh nồng độ trong

huyết tương của các protein pha cấp và là một dấu hiệu tiêu chuẩn của đáp ứng viêm cấp.

Nồng độ IL-6 tăng trong đàm, dịch rửa phế quản, trong máu bệnh nhân BPTNMT và đạt nồng độ cao hơn trong đợt cấp BPTNMT.

1.3.3. C-reactive protein (CRP) [28], [90], [135], [136]

1.3.3.1. Cấu trúc của CRP

CRP chứa 5 tiểu đơn vị protein (protomer) nặng 23 Kda giống hệt nhau nối với nhau bằng mỗi liên kết không hóa trị, được sắp xếp đối xứng xung quanh một lỗ trung tâm.

1.3.3.2. Sinh lý của CRP

CRP được phát hiện vào những năm 1930 bởi Tillett và Francis trong một nghiên cứu phản ứng huyết thanh bệnh nhân với vi khuẩn phế cầu. CRP trong huyết tương được sản xuất chủ yếu bởi tế bào gan và được điều hòa bởi cytokine interleukin-6 (IL-6), và một phần nhỏ bởi IL-1 [beta] và yếu tố TNF α [46], và còn được tổng hợp ngoài gan trong tế bào thần kinh, màng xơ vữa, tế bào đơn nhân và tế bào lympho [46]. Gan cũng là nơi thanh thải CRP từ huyết tương với một tốc độ hằng định. Thời gian bán hủy của CRP khoảng 19 giờ và hằng định trong tất cả các trường hợp bình thường và bệnh lý [88], [117]. Vì vậy nồng độ của CRP hầu như được quyết định duy nhất bởi tốc độ tổng hợp của gan [106]. Sau khi có yếu tố kích thích, gan nhanh chóng tổng hợp CRP, và nồng độ CRP huyết thanh gia tăng 6mg/l khoảng 6 giờ, và đạt nồng độ đỉnh xung quanh 48 giờ [106]. Khi các kích thích việc gia tăng sản xuất CRP hoàn toàn chấm dứt, nồng độ CRP huyết thanh giảm dần theo tốc độ thanh thải của nó.

Trung vị của nồng độ CRP ở người trẻ, khỏe mạnh bình thường 0,8mg/l, ở bách phân vị thứ 90 là 3mg/l và bách phân vị thứ 99 là 10mg/l [106]. Nồng độ CRP không dao động theo chu kỳ ngày đêm [77]. CRP không được truyền

qua nhau thai. CRP ở phụ nữ ở thời điểm sanh cao hơn phụ nữ không mang thai [140]. Trong bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết, có tăng đáp ứng CRP ở nhóm bệnh nhân trẻ cao hơn nhóm bệnh nhân lớn tuổi, tuy nhiên không tạo ra điểm cắt có ý nghĩa để có thể ứng dụng trên lâm sàng [82]. Không có bệnh lý nào ngoài suy gan tối cấp làm giảm nồng độ CRP. Tình trạng béo phì, đái tháo đường, thiếu vận động, điều trị hormon (estrogens hoặc progesterones), hút thuốc lá cũng kết hợp với tăng nhẹ nồng độ CRP [31], [51], [58].

1.3.3.3. *CRP là dấu ấn của viêm*

Giống như nhiều chất trung gian của tiến trình viêm, CRP có đa hiệu ứng, có hoạt tính tiền viêm và kháng viêm. Ngoài tác động kháng viêm trong cơ thể, CRP gây ra biểu lộ chất đối kháng thụ thể của IL-1 và gia tăng phóng thích kháng viêm interleukin-10 trong khi ức chế tổng hợp của interferon- γ [59]. Ngoài ra, CRP còn có chức năng tiền viêm như CRP hoạt hóa bổ thể và gia tăng thực bào. CRP còn điều hòa lên việc bộc lộ các phân tử kết dính trong tế bào nội mô, giảm bộc lộ nitric oxide synthase nội mô trong tế bào nội mạc động mạch chủ, kích thích IL-8 phóng thích một vài loại tế bào, gia tăng hoạt tính và biểu hiện chất ức chế hoạt hóa plasminogen 1 và gia tăng phóng thích IL-1 và IL-6, IL-18 và TNF- α , [50], [71], [82].

CRP là một trong nhiều chất phản ứng của pha cấp kết hợp với tiến trình viêm. Tuy nhiên, nồng độ CRP cao thì không đặc hiệu cho nhiễm khuẩn. Nồng độ CRP cao gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus nặng, bệnh viêm hệ thống như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, bệnh Crohn, viêm mạch máu hệ thống....., hoại tử mô như nhồi máu cơ tim, viêm tụy cấp, đa chấn thương, bỏng, phẫu thuật, u ác tính như lymphoma, carcinoma, sarcom, đợt cấp BPTNMT [77]. Mặc dù CRP được sản xuất bởi tế bào gan, nhưng trong bệnh nhân xơ gan đáp ứng của CRP đối với nhiễm khuẩn vẫn như bình thường không có giảm [28]. Trong suy gan tối cấp, CRP

vẫn tăng nhưng mức độ tăng không nhiều so với những tình trạng viêm khác, chứng tỏ chỉ trong suy gan tối cấp mới làm ảnh hưởng đáp ứng của CRP [28], [61].

CRP là một trong những protein phản ứng trong giai đoạn viêm cấp, với cấu trúc polypeptide không glycosyl hóa gồm 5 tiểu đơn vị, chủ yếu do gan sản xuất dưới sự điều hòa ở cấp độ sao chép của IL-6, IL-1-beta. Ngoài ra CRP còn được sản xuất từ neurons, các mảng xơ vữa, monocytes, leukocytes. Chức năng chính xác của CRP chưa rõ, nhưng người ta đã ghi nhận dường như nó đóng một vai trò quan trọng trong hàng rào bảo vệ đầu tiên của cơ thể (hệ miễn dịch bẩm sinh). Nó vừa có vai trò của một tiền chất gây viêm, vừa là một chất ức chế viêm. Trước khi bắt đầu có diễn tiến tăng CRP sau một kích thích, cần ít nhất vài giờ cho sự hoạt hóa neutrophil, tạo IL-6, trình diện cho quá trình sinh tổng hợp tại gan. CRP là một chất tăng sớm và nhạy cảm bậc nhất trong số nhiều protein phản ứng của giai đoạn viêm cấp. Sự tăng của nó xác định sự hiện hữu của tình trạng viêm cấp, chứ không cho phép xác định nguyên nhân của tình trạng viêm đó. CRP bắt đầu được tiết ra trong vòng 4-6 giờ sau kích thích viêm và đạt đỉnh trong khoảng 36-48 giờ. Thời gian bán hủy sinh học là 19 giờ, giảm 50% nồng độ mỗi ngày sau khi kích thích viêm cấp tính đã được giải quyết [58], [106], trở về bình thường vào ngày thứ 5-7 sau đợt viêm.

1.3.3.4. CRP và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [68]

CRP được đánh giá trong nhiều bệnh cảnh khác nhau của BPTNMT nhằm tìm sự kết hợp giữa tình trạng viêm hệ thống cơ bản trong giai đoạn bệnh ổn định, các biến cố tim mạch, tiên lượng bệnh và xác định các đợt cấp nhiễm trùng. Trong giai đoạn bệnh ổn định, nồng độ CRP có khuynh hướng độc lập với việc HTL, chức năng hô hấp nhưng có liên quan mạnh với phân áp oxy trong máu động mạch và khả năng đi bộ 6 phút [75]. Các chất trung gian gây viêm như CRP có thể hiện diện 10 – 20 năm sau khi bệnh nhân đã

ngưng HTL có thể giải thích sự xuất hiện của BPTNMT trên các bn có tiền căn HTL và là mối liên kết của HTL với tình trạng viêm cơ bản trên các bệnh nhân BPTNMT có các bệnh đi kèm [15], [23], [118]. Sự gia tăng nồng độ hs-CRP trên người HTL có thể dự báo BPTNMT tiềm ẩn [121].

- hs-CRP chỉ điểm viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Một số nghiên cứu cho thấy các chất chỉ điểm viêm hệ thống như hs-CRP trong máu cao hơn trên bn BPTNMT so với người không có bệnh này và độc lập với tình trạng HTL [52].

V M Pinto-Plata nghiên cứu 88 bn BPTNMT so với nhóm chứng gồm 33 người HTL và 38 người không HTL. Kết quả là nồng độ CRP cao hơn đáng kể trong nhóm bn BPTNMT (5,03mg/L) so với nhóm chứng (2,02mg/L và 2,24mg/L) và kết luận CRP có thể là chất chỉ điểm viêm hệ thống của quá trình viêm trên các bn BPTNMT [91].

Nghiên cứu của Van Durme Y. M. và cs cho kết quả những người HTL có nồng độ hs-CRP > 3mg/L có nguy cơ cao mắc BPTNMT (HR= 2,2; khoảng tin cậy 95%: 1,12–3,74;p< 0,01) [122].

- CRP gia tăng cùng độ nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Pavol nghiên cứu trên 43 bn BPTNMT với tuổi trung bình là 65, FEV1 trung bình là 46,2%. Trong số 19 bn có tăng áp phổi, nồng độ CRP và TNF α cao hơn đáng kể so với các bệnh nhân không có tăng áp phổi (CRP là 3,6mg/L so với 1,8mg/L; TNF α trung bình là 4,2pg/ml so với 3,1pg/ml). Không có sự khác biệt về nồng độ của IL-6 giữa 2 nhóm này. Sự gia tăng của áp lực động mạch phổi có kết hợp với gia tăng nồng độ của CRP và TNF α đặt ra vai trò của viêm hệ thống ở mức độ thấp trong bệnh sinh của tăng áp phổi trên bn BPTNMT [66].

Izvorni Znanstveni Clanak nghiên cứu 150 bn BPTNMT và nhóm chứng gồm 51 người. Kết quả cho thấy nồng độ CRP gia tăng đáng kể trên các bn có

BPTNMT so với nhóm chứng (12,92 mg/l so với 7,70mg/l) và sự gia tăng của CRP theo giai đoạn nặng của BPTNMT. Nghiên cứu của J. P. de Torres cũng thấy nồng độ CRP gia tăng trên bn BPTNMT so với người khỏe mạnh và có tương quan nghịch với FEV1 và FVC [42].

Khalil Ansarin nghiên cứu 94 bn BPTNMT cho kết quả là so với các bn BPTNMT không tăng áp động mạch phổi, các bn BPTNMT có tăng áp động mạch phổi có nồng độ hs-CRP cao hơn có ý nghĩa thống kê (8,8mg/L so với 4,07mg/L; $p < 0,05$) [20].

- CRP là chỉ điểm nguy cơ tàn phế và tử vong của các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính

Các nghiên cứu gần đây cho thấy viêm hệ thống kết hợp với gia tăng tàn phế và tử vong của các bn BPTNMT. Zai-Chun Deng nghiên cứu 116 bn BPTNMT ổn định và 35 người khỏe mạnh với chức năng hô hấp bình thường làm nhóm chứng và thời gian theo dõi là 32 tháng hay khi bn tử vong. BPTNMT được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn GOLD. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP của các bn BPTNMT cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($4,48 \pm 0,83$ so với $1,01 \pm 0,27$ mg/l; $p < 0,05$). Ngoài ra, các bn có nồng độ CRP > 3 mg/l có tiên lượng xấu hơn so với các bn có nồng độ CRP < 3 mg/l [137]. Tương tự, Bartolome R. Celli nghiên cứu 1843 bn BPTNMT. Sau 3 năm theo dõi có 168 bn tử vong. Các bn tử vong có nồng độ CRP cao hơn đáng kể so với các trường hợp không tử vong (4,6mg/L so với 3,1mg/L; $p < 0,001$) [25].

Qua kết quả của nghiên cứu tim mạch thành phố Copenhagen, Dahl nhận thấy, nguy cơ nhập viện và tử vong của BPTNMT cũng cao hơn đối với các bn có nồng độ hs-CRP > 3 mg/L. Kết quả từ nghiên cứu sức khỏe phổi (The Lung Health Study) cũng thấy có liên quan giữa sự gia tăng nồng độ của CRP với tử vong của BPTNMT. Nồng độ của CRP cũng có liên quan nghịch với khả năng gắng sức của bn BPTNMT [39].

1.4. Các công trình có liên quan đến nghiên cứu

1.4.1. Nghiên cứu về nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân BPTNMT

Trong một nghiên cứu lớn, Hurst và cộng sự đã nghiên cứu khả năng của 36 chất đánh dấu viêm để xác nhận đợt cấp BPTNMT và kết quả là chỉ có 3 chất là CRP, IL-6, và MPIF-1 [60]. XN CRP được đánh giá cao nhất với giúp được chẩn đoán cơn cấp với diện tích dưới đường cong là 0,73 với độ nhạy là 47% và độ đặc hiệu là 90% cho điểm cắt là 27,6mg/l [60]. Không có chất đánh dấu viêm nào tự bản thân chúng có thể cung cấp một chẩn đoán tốt hơn được so sánh với sự hiện diện của bất kỳ các triệu chứng chính của đợt cấp (khó thở, tăng lượng đàm, đàm mủ). Sự kết hợp tốt nhất của 3 chất đánh dấu viêm (CRP, MMP-9, và MPIF-1) đã làm cho diện tích dưới đường cong không tốt hơn có ý nghĩa so với giá trị CRP [60]. Nhưng sự thêm vào giá trị của CRP đối với bất kỳ triệu chứng chính của đợt cấp đã làm gia tăng một cách có ý nghĩa diện tích dưới đường cong đến 0,88.

Alavis.A và cộng sự đã cho thấy CRP và Copectin tăng cao trong đợt cấp BPTNMT và có liên quan với mức độ nặng của bệnh [18].

Dahl M, Nordestgaard BG cũng nhận thấy mức tăng cao của CRP như là yếu tố dự báo sớm đợt cấp BPTNMT và mức độ nặng của bệnh [39].

Nghiên cứu của StolzD và cộng sự về Copectin, CRP và Procalcitonin đã nhận thấy Copectin, CRP, Procalcitonin là các dấu ấn sinh học để ước tính mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT [113].

Dev, D.,Wallace, E., Sankaran (1998) cũng nhận thấy mức tăng cao của CRP như là yếu tố dự báo sớm đợt cấp BPTNMT và mức độ nặng của bệnh [43].

Brican và cộng sự đã báo cáo điểm cắt CRP lớn hơn 10mg/l có độ nhạy là 84% nhưng độ đặc hiệu chỉ có 38% cho phát hiện tình trạng nhiễm trùng [26]. Trong khi đó kết quả được phân tích với sự thay đổi phần trăm từ giai đoạn ổn định đến đợt cấp BPTNMT cho thấy CRP gia tăng một cách đáng kể

trong các đợt cấp do vi trùng [116]. Trái lại có 1 nghiên cứu cho rằng tỉ số Odds của đợt cấp do vi trùng gia tăng khoảng 57% cho 1 đơn vị gia tăng của CRP. Trong cùng bối cảnh, nồng độ IL-6 [62] và SAA [53] đã gia tăng một cách đáng kể trong đợt cấp BPTNMT do vi khuẩn.

V M Pinto-Plata nghiên cứu 88 bn BPTNMT so với nhóm chứng gồm 33 người HTL và 38 người không HTL. Kết quả là nồng độ CRP cao hơn đáng kể trong nhóm bn BPTNMT (5,03mg/L) so với nhóm chứng (2,02mg/L và 2,24mg/L) và kết luận CRP có thể là chất chỉ điểm viêm hệ thống của quá trình viêm trên các bn BPTNMT [91]. Nghiên cứu của Van Durme Y. M. và cs cho kết quả những người HTL có nồng độ hs-CRP >3mg/L có nguy cơ cao mắc BPTNMT (HR= 2,2; khoảng tin cậy 95%: 1,12–3,74;p< 0,01) [122].

Pavol nghiên cứu trên 43 bn BPTNMT với tuổi trung bình là 65, FEV1 trung bình là 46,2%. Trong số 19 bn có tăng áp phổi, nồng độ CRP và TNF- α cao hơn đáng kể so với các bệnh nhân không có tăng áp phổi (CRP là 3,6mg/L so với 1,8mg/L; TNF- α trung bình là 4,2pg/ml so với 3,1pg/ml). Không có sự khác biệt về nồng độ của IL-6 giữa 2 nhóm này. Sự gia tăng của áp lực động mạch phổi có kết hợp với gia tăng nồng độ của CRP và TNF- α đặt ra vai trò của viêm hệ thống ở mức độ thấp trong bệnh sinh của tăng áp phổi trên bn BPTNMT [66], [140].

Izvorni Znanstveni Clanak nghiên cứu 150 bn BPTNMT và nhóm chứng gồm 51 người. Kết quả cho thấy nồng độ CRP gia tăng đáng kể trên các bn có BPTNMT so với nhóm chứng (12,92 mg/l so với 7,70mg/l) và sự gia tăng của CRP theo giai đoạn nặng của BPTNMT. Nghiên cứu của J. P. de Torres cũng thấy nồng độ CRP gia tăng trên bn BPTNMT so với người khỏe mạnh và có tương quan nghịch với FEV1 và FVC [42].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy viêm hệ thống kết hợp với gia tăng tàn phế và tử vong của các bn BPTNMT. Zai-Chun Deng nghiên cứu 116 bn

BPTNMT ổn định và 35 người khỏe mạnh với chức năng hô hấp bình thường làm nhóm chứng và thời gian theo dõi là 32 tháng hay khi bn tử vong. BPTNMT được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn GOLD. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP của các bệnh nhân BPTNMT cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($4,48 \pm 0,83$ so với $1,01 \pm 0,27$ mg/l; $p < 0,05$). Ngoài ra, các bn có nồng độ CRP > 3 mg/l có tiên lượng xấu hơn so với các bn có nồng độ CRP < 3 mg/l [128]. Tương tự, Bartolome R. Celli nghiên cứu 1843 bn BPTNMT. Sau 3 năm theo dõi có 168 bn tử vong. Các bn tử vong có nồng độ CRP cao hơn đáng kể so với các trường hợp không tử vong (4,6mg/L so với 3,1mg/L; $p < 0,001$) [32].

Reshu Agarwal nghiên cứu 50 bn BPTNMT ổn định và 50 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Kết quả cho thấy nồng độ của hs-CRP trong nhóm BPTNMT cao hơn so với nhóm chứng (4,82mg/L so với 0,88 mg/L ($p < 0,01$)). Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ của hs-CRP với %FEV1 ($r = -0,813$; $p < 0,01$). Các tác giả kết luận là nồng độ chất chỉ điểm viêm trong tuần hoàn hs-CRP gia tăng đáng kể trên các bn có BPTNMT cho thấy BPTNMT là một thành phần của rối loạn viêm [17].

SA Alavi nghiên cứu 160 BN nhập viện vì đợt cấp của BPTNMT. Kết quả nghiên cứu là nồng độ hs-CRP huyết thanh trung bình là $11,65 \pm 15,03$ mg/L. Có mối tương quan nghịch giữa hs-CRP với FEV1 với hệ số tương quan $r = -0,392$ ($p < 0,001$) [18].

1.4.2. Nghiên cứu về nồng độ IL-6 ở bệnh nhân BPTNMT

Trong một nghiên cứu khác [60], Hurst và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu về vai trò của Erythromycin (250mg dùng 2 lần/ngày) trong việc làm giảm đợt cấp BPTNMT. Tác giả đã phân tích 15 chất protein toàn thân là BD2, CC16, CRP, E-selectin, GROa, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP1a, MIP1b, MMP-9, MPO, TGF-B và TIMP-1 trên 42 BN BPTNMT. Kết quả

cho thấy có 28 BN là nam với tuổi trung bình là $65 \pm 8,3$; %FEV₁ so với dự đoán là 18,6%. Có 19 BN được dùng Erythromycin, 23 BN dùng giả dược. Kết quả cho thấy không có sự thay đổi về nồng độ pretein giữa thời điểm nền và giai đoạn sau điều trị giữa 2 nhóm BN dùng và không dùng Erythromycin ($p \geq 0.25$). Trong số 19 BN dùng Erythromycin chỉ có 9 BN có đáp ứng với trị liệu (giảm cơn cấp thường xuyên). Có sự giảm nồng độ IL-6 so với 10 BN còn lại (thay đổi trung bình là -4.8 ± 1.5 pg/ml, $p=0.004$). Thêm vào đó, có mối tương quan giữa sự thay đổi nồng độ IL-6 và tần suất đợt cấp BPTNMT ($\rho=-0.66$, $p=0.002$).

Kết luận : Trong toàn bộ dân số, điều trị Macrolide không gây ra một sự giảm viêm toàn thân. Tuy nhiên, trong số những BN đáp ứng với điều trị, tầm quan trọng của việc đáp ứng này có liên quan đến tầm quan trọng của sự thay đổi nồng độ IL-6 trong huyết tương.

Phạm Kim Liên và cộng sự đã nghiên cứu “sự biến đổi một số cytokine ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và khi vào đợt cấp”. Tác giả đã chứng minh được nồng độ IL 6 gia tăng khi vào đợt cấp [10].

Tổng kết của bệnh viện Chợ Rẫy về đề tài : “Nghiên cứu thăm dò giá trị IL6 trên người Việt Nam bình thường”, trên 47 người tình nguyện bình thường, nam /nữ là 25/22, tuổi 18-60, giá trị IL6 trung bình là $0,29 \pm 0,47$ pg/ml [1].

W.R.Perera, Wedzicha và cs nghiên cứu IL6, CRP trong máu, IL6, IL8 trong đàm của 73 bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định, rồi đợt cấp và sau đợt cấp 7,14,35 ngày. Họ nhận thấy rằng 22% bệnh nhân có một mức CRP ngày thứ 14 cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm không bị tái phát, nhóm 22 bệnh nhân này đã có một đợt tái phát trong vòng 50 ngày sau [128].

1.4.3. Nghiên cứu về bảng câu hỏi CAT ở bệnh nhân BPTNMT

Trong bài viết của Mackay và các cộng sự [74] đưa ra giả thuyết rằng điểm CAT cao tại đợt cấp BPTNMT liên quan đến độ nặng của nó, và cho rằng điểm CAT có thể được sử dụng để đánh giá quá trình phục hồi. Do đó, các tác giả đánh giá bệnh nhân BPTNMT bằng cách sử dụng CAT tại giai đoạn ổn định, khi đợt cấp và trong thời gian phục hồi.

Tác giả Paul Jones và cộng sự đã tiến hành 2 nghiên cứu cho việc ứng dụng CAT trên BN BPTNMT từ tháng 2 năm 2009 đến tháng 4 năm 2009, với 2 mục tiêu [64], [65]:

- + Xác định mối tương quan của CAT với các triệu chứng hằng ngày của BN BPTNMT giai đoạn ổn định.
- + Xác định sự thay đổi điểm CAT trong quá trình hồi phục từ sau cơn cấp.

Kết quả cho thấy :

Trong nghiên cứu 1 của tác giả Paul Jones và cộng sự : Trên 151 BN BPTNMT giai đoạn ổn định : với độ tuổi trung bình là 66 ± 9 ; 47% là nam giới, %FEV₁ so với dự đoán là 52 ± 20 % ; Tất cả BN đã hoàn thành bộ câu hỏi CAT trong 2 lần, lần 1 và lần 2 sau lần 1 là 14 ngày. Thêm vào đó BN cũng đã hoàn thành sổ nhật ký điện tử để ghi lại các hoạt động tổng thể hàng ngày trong 14 ngày (« thường xuyên », « thường xuyên hơn » và « ít thường xuyên ») và tình trạng sức khỏe tổng thể (« bình thường », « tốt », « xấu »). Điểm hoạt động tổng thể hàng ngày được tính toán dựa vào kết hợp với tình trạng sức khỏe tổng thể « bình thường », « tốt », « xấu ». Kết quả cho thấy :

Mối tương quan giữa điểm CAT ở thời điểm nền và điểm hoạt động hàng ngày là $r = -0,38$ ($p < 0,01$). 48% BN BPTNMT giai đoạn ổn định ghi nhận họ có nhiều hơn 1 ngày xấu trong suốt 14 ngày. Mối tương quan giữa điểm CAT ở lần 2 và số ngày xấu trong 14 ngày trước đó là 0.42 ($p < 0,01$).

Trong nghiên cứu 2 của tác giả Paul Jones và cộng sự: 65 BN có đợt cấp đã hoàn thành bộ câu hỏi CAT ở thời điểm nhập viện và sau 14 ngày sau đó (Tuổi trung bình 64, %FEV₁ 47% $\pm$ 22 % so với dự đoán). Ở từng thời điểm các nhà nghiên cứu sẽ quyết định BN có đáp ứng với điều trị hay không. Và kết quả là : Thay đổi điểm CAT trung bình trong suốt 14 ngày là -1.4 ± 5.3 đơn vị ($p=0.03$). Trong số 33 BN đợt cấp đáp ứng với điều trị có điểm CAT thay đổi trung bình -2.8 ± 4.6 đơn vị ($p=0.03$), được so sánh với 1 sự thay đổi trung bình 0.0 ± 5.6 đơn vị ở 32 BN đợt cấp không đáp ứng với điều trị. Ở những BN đáp ứng, có 65% BN có điểm CAT cải thiện > 1 điểm ; 59% BN có điểm CAT cải thiện ≥ 2 điểm và cải thiện ≥ 3 đơn vị được tìm thấy ở 47% BN. Kết luận :

Theo sau đợt cấp BPTNMT, điểm CAT cải thiện chỉ ở những bệnh nhân đáp ứng với điều trị.

Điểm CAT không thay đổi hoặc giảm hơn ở những bệnh nhân có đợt cấp mà kém đáp ứng với điều trị.

Phần lớn những bệnh nhân đáp ứng với điều trị, điểm CAT cải thiện >2 đơn vị.

Qua các nghiên cứu trên, ta có thể rút ra một số nhận xét như sau :

- Nhiều nghiên cứu đều ghi nhận có sự tăng nồng độ của CRP, IL-6 và điểm CAT trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn và có sự giảm tổng điểm CAT và nồng độ CRP, IL-6 trong giai đoạn ổn định.
- Điểm CAT có tương quan trung bình với các hoạt động hàng ngày của BN BPTNMT
- CAT có thể phát hiện sự cải thiện về tình trạng sức khỏe khi đợt cấp được hồi phục.
- Rất ít nghiên cứu đề cập vai trò của CRP, IL-6 trong tiên đoán đợt cấp BPTNMT.

Vì vậy, việc nghiên cứu làm sao để giúp chẩn đoán đợt cấp sắp xảy ra là điều cần thiết tại Việt Nam.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Dân số nghiên cứu

Bệnh nhân tuổi từ 40 đến khám và điều trị tại phòng khám hô hấp bệnh viện Triều An do BPTNMT từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 8 năm 2015.

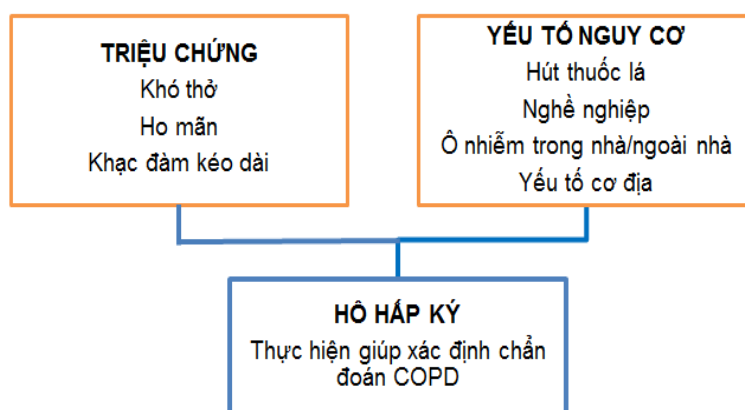
2.1.2. Tiêu chuẩn nhận vào

Đối tượng nghiên cứu đã đến khám và điều trị tại phòng khám hô hấp bệnh viện Triều An do BPTNMT từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 8 năm 2015.

Các bệnh nhân được chia thành 2 nhóm:

2.1.2.1. Nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định (nhóm chứng)

Các bệnh nhân đã được chẩn đoán là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định. Tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT giai đoạn ổn định: BN đã được chẩn đoán BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD và không có đợt cấp ít nhất 6 tuần trước khi đưa vào nghiên cứu và được điều trị theo phác đồ của GOLD:



Hô hấp ký với kết quả phù hợp hội chứng tắc nghẽn đường dẫn khí (FEV1/FVC hoặc FEV1/VC sau thử thuốc giãn phế quản < 70%).

2.1.2.2. Nhóm đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

- Tuổi từ 40 đến 80 đã được chẩn đoán BPTNMT từ giai đoạn II trở lên trong ít nhất 6 tháng trước đây có HHK là tỷ số FEV_1/FVC sau khi dùng thuốc giãn phế quản $< 0,7$.

- Đang có đợt cấp: Đợt cấp của BPTNMT được định nghĩa là nặng hơn của 2 trong 3 triệu chứng sau đây trong 2 ngày liên tiếp (Dựa vào tiêu chuẩn của Anthonisen 1987):

- Khó thở tăng lên.
- Lượng đàm nhiều hơn.
- Đàm chuyển sang màu xanh.

Độ nặng đợt cấp của BPTNMT được phân làm 3 loại [21]:

- Loại nặng: nếu có cả ba triệu chứng.
- Loại vừa: nếu có hai trong ba triệu chứng.
- Loại nhẹ: nếu có một triệu chứng và kèm theo một trong các triệu chứng phụ sau: có triệu chứng nhiễm trùng hô hấp trên trong vòng 5 ngày trước đó, sốt không do nguyên nhân khác, tăng ho hoặc khò khè hoặc tăng nhịp tim hay nhịp thở 20% so với trạng thái bình thường.
- Bản đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại ra [8], [17], [27], [46], [57]

Các đối tượng có 1 trong các tiêu chuẩn sau đây không được chọn tham gia nghiên cứu:

- Các bệnh phổi khác: Các đối tượng đang mắc các bệnh lý đường hô hấp khác ngoài BPTNMT: Hen phế quản, ung thư phổi, lao phổi, xẹp phổi...
- Bệnh nhân bị suy tim (Chẩn đoán dựa vào tiền sử, bệnh sử...).
- Bệnh mạch vành hay nhồi máu cơ tim cũ: chẩn đoán loại trừ dựa vào tiền sử, lâm sàng có cơn đau thắt ngực, ECG có hình ảnh thiếu máu cơ tim, siêu âm tim có rối loạn vận động thành tim.

- BPTNMT có biến chứng tràn dịch hay tràn khí màng phổi
- Các bệnh có thể làm gia tăng nồng độ của CRP, Interleukin-6: tiểu đường, xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, lupus ban đỏ, ung thư, viêm khớp dạng thấp, các bệnh lý nhiễm trùng.
- Bệnh nhân không thể nhận thức.
- Bệnh nhân ung thư và bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch.
- Xơ gan.
- Suy thận mãn tính.
- Bệnh tự miễn hoặc mô liên kết, dùng thuốc chống TNF- α .

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Theo phương pháp mô tả cắt ngang có so sánh và đối chiếu với nhóm chứng.

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 8 năm 2015 tại phòng khám hô hấp bệnh viện Triều An.

2.2.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Công thức xác định cỡ mẫu được tính theo công thức:

Cỡ mẫu cho độ nhạy:

$$N_{Se} = \frac{TP + FN}{P_{dis}}$$

$$\text{Với: } TP + FN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times P_{Se} \times (1 - P_{Se})}{w^2}$$

Cỡ mẫu cho độ đặc hiệu:

$$N_{Sp} = \frac{FP + TN}{(1 - P_{dis})}$$

$$\text{Với: } FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times P_{Sp} \times (1 - P_{Sp})}{w^2}$$

Trong đó:

- Z_{α}^2 là hằng số của phân phối chuẩn. Nếu $\alpha = 0.05$, hằng số Z_{α}^2 bằng 1,96.

- Xác suất dương tính thật hay độ nhạy tối thiểu (ký hiệu: p_{se}), chúng tôi chọn 0,95 (95%)
- Xác suất âm tính thật hay độ đặc hiệu tối thiểu (ký hiệu: p_{sp}), chúng tôi chọn 0,80 (80%)
- Sai số của 2 xác suất dương tính thật và âm tính thật (ký hiệu: w). chúng tôi chọn 0,06 (6%)
- Tỷ lệ lưu hành BPTNMT trong quần thể (ký hiệu: P_{dis}) là 20%

Với các thông số trên chúng ta cần 254 đối tượng cho độ nhạy và 214 cho độ đặc hiệu. Trong nghiên cứu này, thực tế sử dụng 278 đối tượng.

2.2.3. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

* Các biến số độc lập:

- CRP: nồng độ protein trong huyết thanh tính theo đơn vị mg/l, là biến số định lượng
- IL-6: nồng độ protein trong huyết thanh tính theo đơn vị pg/mL, là biến số định lượng
- CAT: là tổng điểm đánh giá tình trạng bệnh nhân qua một bộ câu hỏi, là biến số định lượng
- Tuổi: Thời điểm nghiên cứu trừ năm sinh (tính theo năm dương lịch) là biến số định lượng.
- Giới tính: là giới tính thật đúng theo chứng minh nhân dân, là biến số nhị giá gồm 2 giá trị: nam hay nữ
- Hút thuốc lá: là tình trạng đang hút thuốc , là biến số nhị giá gồm 2 giá trị: có hay không hút thuốc lá
- FEV1: là thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên tính theo %, là biến số định lượng
- Khó thở: là tình trạng khó thở , là biến số nhị giá gồm 2 giá trị: Có hay không khó thở

- Đàm nhiều: là tình trạng bài tiết đàm, là biến số nhị giá gồm 2 giá trị: Có hay không bài tiết đàm nhiều

- Đàm chuyển màu: là thay đổi màu sắc của đàm, là biến số nhị giá gồm 2 giá trị: Có hay không có chuyển màu đàm

* Biến số phụ thuộc:

- Đợt cấp: là tình trạng đợt cấp BPTNMT, là biến số nhị giá gồm 2 giá trị là đợt cấp hay ổn định.

2.2.4. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.2.4.1 Bảng câu hỏi đánh giá bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (CAT)

Đây là một bảng câu hỏi đơn giản gồm tám câu hỏi mà bệnh nhân có thể tự trả lời.

Đối tượng tham gia nghiên cứu cần trả lời đầy đủ và chính xác các câu hỏi càng nhiều càng tốt. Tuy nhiên, nếu đối tượng tham gia nghiên cứu gặp khó khăn trong việc tự trả lời bảng câu hỏi, thì người thứ ba (nghiên cứu viên hoặc nhân viên của nhóm nghiên cứu) có thể giúp họ hiểu và trả lời câu hỏi. Người thứ ba không được trả lời thay cho đối tượng tham gia nghiên cứu ở bất kỳ câu hỏi nào. Sau khi đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn tất việc trả lời bảng câu hỏi, nghiên cứu viên có thể đánh giá lại sự hoàn chỉnh của bảng câu hỏi. Nếu bảng câu hỏi (hoặc bất cứ phần nào trong bảng câu hỏi) không được trả lời hoàn chỉnh, thì đối tượng nghiên cứu được phép hoàn tất lại những phần còn thiếu trước khi bác sĩ đánh giá. Nghiên cứu viên không bị bắt buộc phải đánh giá hoặc kiểm định tính chính xác của bảng câu hỏi đã được trả lời.

Đối tượng tham gia nghiên cứu có thể sử dụng bút xanh hoặc đen để trả lời hoàn chỉnh bảng câu hỏi. Nếu đối tượng tham gia nghiên cứu muốn thay đổi câu trả lời thì phải gạch ngang câu trả lời cũ rồi ghi ngày và ký nháy bên cạnh sau đó đánh dấu vào câu trả lời mới. Một khi đối tượng tham gia nghiên cứu trả lại bảng câu hỏi đã được trả lời cho nghiên cứu viên hoặc nhân viên

nhóm nghiên cứu thì không được sửa chữa gì nữa trừ trường hợp có những phần chưa trả lời như đã nêu ở trên.

Thời gian hoàn thành bộ câu hỏi khoảng 5 đến 7 phút.

2.2.4.2 Định lượng hs-CRP huyết thanh [8]

Phương pháp: hs-CRP huyết thanh được định lượng theo phương pháp miễn dịch đo độ đục của Tina-Quant hs-CRP: CRP của huyết thanh sẽ kết hợp với kháng thể kháng CRP có sẵn trong dung dịch của Kít thử. Phức hợp kháng nguyên – kháng thể này sẽ làm đục dung dịch thử. Độ đục này thay đổi theo nồng độ của CRP có trong mẫu xét nghiệm. Đo độ đục bằng máy quang phổ và quy chiếu giá trị của CRP sang đơn vị mg/l.

Giá trị hs-CRP bình thường: 0 – 5mg/l [8].

Lấy máu xét nghiệm: Sau khi thỏa mãn tiêu chuẩn nhận vào. Mẫu bệnh phẩm là mẫu máu 2ml không có chất chống đông, quay ly tâm để tách lấy phần huyết thanh và bảo quản ở 20°C cho đến khi được xét nghiệm. Xét nghiệm được thực hiện trên máy Olympus Model AU2700 của hãng Beckman Coulter. Xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm Bệnh viện Triều An TPHCM.

2.2.4.3 Phương pháp định lượng nồng độ IL-6 huyết thanh [8]:

Thực hiện tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Triều An TP HCM, trên máy IMMULITE 1000 của hãng SIEMENS, với kit thử IMMULITE/ IMMULITE 1000 IL-6.

Phương pháp định lượng: miễn dịch điện hoá phát quang (chemiluminescent immunometric assay).

Trị số bình thường của IL6 là 3,4 - 5,9 pg/ml [8].

Nguyên lý định lượng IL-6: phản ứng ELISA phối hợp hoá phát quang làm tăng độ nhạy

Các bước tiến hành:

- Lấy máu xét nghiệm: Sau khi thỏa mãn tiêu chuẩn nhận vào. Dùng ống nghiệm, kim tiêm, bơm tiêm thật vô khuẩn (tiệt khuẩn khô). Sau khi kim đã vào tĩnh mạch phải mở dây thắt ngay nếu không thành phần máu sẽ thay đổi, nên tháo kim, bơm máu nhẹ vào thành ống, không cho sủi bọt. Để tránh sai lầm tùy trường hợp phải cho thêm vào ống nghiệm một ít hoá chất chống đông, chống lên men.

- Lấy 3ml máu bệnh nhân cho vào ống nghiệm .

- Để máu 1 - 2 giờ, máu sẽ tách ra hai phần, phần trên là huyết thanh phần dưới là huyết cầu.

- Quay ly tâm lạnh ở nhiệt độ 20⁰C, tốc độ 3000 vòng/phút để tách hoàn toàn huyết thanh.

- Đổ huyết thanh vào một dụng cụ có mã vạch, cài máy theo mã .

- Cài họ tên, tuổi bệnh nhân vào rồi cho máy chạy.

- Trong máy đã có sẵn hoá chất để gây phản ứng nhằm định lượng IL6.

- Nguyên lý : phản ứng miễn dịch hóa phát quang, gắn Enzyme, pha rắn.

Sinh phẩm chứa : Hạt Polystyrene phủ KT kháng Ligand : KT kháng IL-6 đơn dòng gắn Ligand ; KT kháng IL-6 đa dòng đánh dấu bởi Enzyme Phosphatase kiềm ; huyết thanh BN chứa IL-6.

+ Các bước thực hiện :

- Bước 1 : Trộn huyết thanh BN với sinh phẩm, ủ trong 30-60 phút ở 37⁰C. Các phản ứng tuần tự xảy ra : Hạt Polystyrene phủ KT kháng Ligand kết hợp với Ligand gắn KT kháng IL-6 đơn dòng, tạo phức hợp 1 ; KT kháng IL-6 đa dòng đánh dấu bằng Enzyme Phosphatase kiềm, tạo phức hợp miễn dịch cuối cùng có đánh dấu.

- Bước 2 : Rửa hỗn hợp để loại trừ thành phần không gắn kết. Thêm vào hỗn hợp một chất nền Phosphatase Ester mới cho vào sẽ bị thủy phân bởi sự

xúc tác của Enzyme Phosphatase kiềm có trong phức hợp miễn dịch tạo thành ở bước 1, tạo chất trung gian phát quang, cường độ này tỷ lệ thuận với Enzyme Phosphatase kiềm và vì thế tỷ lệ thuận với IL-6 trong mẫu huyết thanh BN.

Giá trị IL-6 bình thường: 0 – 5pg/mL.

2.2.4.4 *Đo chức năng hô hấp* [6]

Chuẩn bị trước khi đo chức năng hô hấp

- Mặc quần áo rộng rãi.
- Không hút thuốc 1 giờ trước khi đo.
- Không uống rượu 4 giờ trước khi đo.
- Không vận động nặng 30 phút trước khi đo.
- Không ăn no trong vòng 2 giờ trước khi đo.
- Không dùng SABA trong vòng 4 giờ.
- Không dùng LABA trong vòng 8 giờ.

Các bước tiến hành:

Chỉ tiến hành khi triệu chứng khó thở cải thiện, bệnh nhân đồng ý đo chức năng hô hấp, chỉ đo các thông số rất cơ bản là FEV1, FVC

Đo tại phòng thăm dò chức năng hô hấp Khoa Hô hấp Bệnh Viện Triều An, với máy đo hô hấp ký do hãng KoKo (Mỹ) sản xuất.

Thông thường bệnh nhân được yêu cầu làm 2 động tác chính:

- Động tác thứ nhất: hít vào thở ra bình thường, sau đó được yêu cầu hít vào sâu thật hết sức, rồi thở ra thật hết sức.
- Động tác thứ hai: hít vào thở ra bình thường, rồi sau đó được yêu cầu hít vào thật hết sức và thổi ra thật nhanh, thật mạnh, hết sức có thể, và tiếp tục thở ra cho đến khi ít nhất 6 giây.

Máy sẽ tự động chọn giá trị cao nhất, kết quả được in ra gồm giá trị đo được, giá trị lý thuyết và % giá trị lý thuyết theo Hội Hô hấp Châu Âu đưa ra [5].

Để thực hiện test giãn phế quản, bệnh nhân được hít thuốc giãn phế quản Ventoline MDI 4 nhát, 15-30 phút sau mới đo lại.

2.2.5. Quy trình nghiên cứu

- Đánh giá tiêu chuẩn nhận vào hoặc tiêu chuẩn loại ra.
- Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, tiền sử, khám xét để chẩn đoán xác định BPTNMT, đợt cấp BPTNMT.
- Tiền sử BPTNMT bao gồm:
 - Quá trình bị BPTNMT (năm, nghiên cứu viên báo cáo nếu có thể).
 - Số các đợt cấp BPTNMT trong 12 tháng trước đây mà đòi hỏi phải sử dụng corticosteroid uống và/hoặc kháng sinh và/hoặc nhập viện (số lần).
 - Tiền sử hút thuốc lá (gói năm).
 - Nghề nghiệp tiếp xúc với chất sinh khối, bụi, khói độc.
 - Tiền sử chủng ngừa vắc xin cúm trong năm vừa qua.
- Khám những bệnh lý đi kèm
- Xquang ngực thẳng.
- Đo hô hấp ký : Tất cả các thông số đều khớp với tuổi, giới tính và trọng lượng cơ thể.
- Giải thích mục đích nghiên cứu để có sự đồng ý cộng tác của bệnh nhân và gia đình.
- Nếu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nhóm nghiên cứu thì ghi nhận tất cả các thông tin vào hồ sơ nghiên cứu.
 - Các thông tin (bao gồm giới, ngày sinh, chiều cao, cân nặng và BMI).
 - Hướng dẫn bệnh nhân tự điền câu hỏi CAT,
 - Các thuốc đang dùng đồng thời cho BPTNMT và bệnh.
 - BN sẽ được hỏi về:
 - Tuổi
 - Giới

- Nghề nghiệp
 - Hút thuốc
 - Năm chẩn đoán COPD
 - Số lần nhập viện vì đợt cấp.
 - Đợt cấp BPTNMT
 - BPTNMT ổn định
- Tất cả bệnh nhân đều được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, chụp Xquang phổi, đo hô hấp ký, hoàn thành bộ câu hỏi CAT và xét nghiệm CRP, IL-6.

2.2.6. Phương pháp phân tích dữ liệu [4]

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tích trên phần mềm: SPSS 15.0, R, Microsoft Excel 2010.

Mô tả các biến số nghiên cứu

- Các biến số định tính sẽ được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ các thành phần trong mẫu nghiên cứu. Các biến số định lượng sẽ được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (trong trường hợp phân phối chuẩn) ; trung vị và tứ phân vị các vị trí 25% và 75% (trong trường hợp phân phối không chuẩn). Biến số định lượng thỏa một trong các điều kiện sau thì được xem là phân phối chuẩn: độ sai chuẩn (Standard error) của skewness và kurtosis từ -2 đến +2, đồ thị histogram có hình chuông hoặc kiểm định Kolmogorov Smirnov $>0,05$

- Tổ chức đồ (histogram) được sử dụng để biểu diễn biến số định lượng phân phối chuẩn và biểu đồ Hộp (boxplot) để biểu diễn các biến số định lượng phân phối không chuẩn.

Phép kiểm

- Kiểm định Chi-bình phương (χ^2) được sử dụng để so sánh sự khác biệt của hai hay nhiều tỷ lệ giữa các nhóm bệnh nhân của cùng một đặc tính nghiên cứu. Các tỷ lệ trình bày dưới dạng phần trăm (%). Nếu có 20% ô có tần số kỳ vọng <5 , dùng phép kiểm định chính xác Fisher

- So sánh giá trị trung bình với phân bố không chuẩn của 2 nhóm sử dụng phép thống kê Mann Whitney và trên 2 nhóm sử dụng phép thống kê Kruskal-Wallis.

Yếu tố liên quan đến nguy cơ xảy ra đợt cấp BPTNMT: bằng cách sử dụng phân tích đơn biến và đa biến hồi quy logistic so sánh giữa 2 nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp. Đồ thị của hồi quy logistic có trục hoành là yếu tố nguy cơ xảy ra đợt cấp BPTNMT và trục tung là giá trị xác suất xảy ra đợt cấp BPTNMT.

Mô hình dự đoán BPTNMT đợt cấp tốt nhất: mô hình nghiên cứu có nhiều yếu tố tác động (biến độc lập), cần xem xét để chọn ra mô hình ít biến độc lập, tiên đoán càng chính xác càng tốt đợt cấp BPTNMT.

Mô hình dự đoán của chúng ta có thể tóm tắt như sau:

Nguy cơ BPTNMT đợt cấp = [Ảnh hưởng các yếu tố] + [Nhiều]

Deviance: yếu tố nhiều càng ít thì mô hình càng tốt, trong hồi quy logistic yếu tố nhiều đo bằng trị số deviance.

AIC (Akaike Information Criterion): $AIC = Deviance \times 2$ (thông số trong mô hình)

Mô hình tối ưu nhất là mô hình có AIC thấp nhất.

Xác định điểm cắt (cut-off): Khi chẩn đoán dựa trên giá trị biến số liên tục, việc di chuyển ngưỡng chẩn đoán và chọn đúng điểm cắt (giá trị để chẩn đoán đợt cấp BPTNMT) sẽ giúp giảm tỷ lệ chẩn đoán nhầm ở mức thấp nhất và tăng độ nhạy lên mức cao nhất.

Đường cong R.O.C (receiver operator characteristic) biểu diễn mối tương quan giữa 2 đại lượng độ nhạy (xác suất chẩn đoán chính xác có bệnh _ dương tính thật) và 1-độ đặc hiệu (xác suất chẩn đoán người không bệnh nhầm có bệnh _ dương tính giả) được dùng để tìm điểm cắt của các biến định lượng có giá trị phân biệt 2 trạng thái (ví dụ: bệnh/không bệnh) tốt nhất, có nghĩa là tìm ngưỡng (threshold) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Ngưỡng cắt tốt nhất là ngưỡng khi tọa độ của ngưỡng đó nằm ở điểm uốn của đường biểu diễn (điểm này thường ngang mức

giao điểm của đường biểu diễn và đường chéo nối góc trên trái đến góc dưới phải của hình vuông nếu đường trên đối xứng qua trục là đường chéo trên)

Điểm cắt tối ưu thường được xác định bằng 2 cách:

+ Hệ số J của Youden lớn nhất

$$J = (Se + Sp) - 1$$

+ Khoảng cách d từ điểm cắt tới đỉnh cao nhất của trục tung có giá trị nhỏ nhất

$$d = \sqrt{(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2}$$

Se: Sensitivity (độ nhạy)

Sp: Specificity (độ đặc hiệu)

Diện tích nằm dưới đường cong R.O.C (AUC – Area Under Curve) cho biết mức độ hiệu quả của xét nghiệm. Tùy theo diện tích mà hiệu quả như sau:

0,90 đến 1,00 = Rất tốt

0,80 đến dưới 0,90 = Tốt

0,70 đến dưới 0,80 = Trung bình

0,60 đến dưới 0,70 = Kém

dưới 0,60 = Rất kém

Tương quan (correlation): Hệ số tương quan Pearson chỉ hợp lý nếu biến số x và y tuân theo luật phân phối chuẩn. Nếu 2 biến liên tục không tuân theo luật phân phối chuẩn dùng hệ số tương quan Spearman's rho (ρ) để đo lường sự chặt chẽ của mối liên hệ:

Loại tương quan:

+ $\rho > 0$ tương quan thuận.

+ $\rho = 0$ không tương quan.

+ $\rho < 0$ tương quan nghịch.

Mức độ tương quan

+ $\rho < 0,3$: tương quan rất ít.

- + ρ từ 0,3 đến < 0,5: tương quan mức độ vừa.
- + ρ từ 0,5 đến < 0,7: tương quan khá chặt chẽ.
- + $\rho \geq 0,7$ tương quan rất chặt chẽ.

Biểu đồ phân tán (Scatter): Biểu đồ phân tán biểu thị mối quan hệ giữa hai biến số định lượng, xác định xem chúng có mối quan hệ với nhau và mức độ phụ thuộc giữa các nhân tố với nhau.

Kết hợp xét nghiệm song song

Cả 2 xét nghiệm đều thực hiện trên cùng một mẫu. Nếu ít nhất 1 xét nghiệm có kết quả dương tính thì xem như mẫu được kết luận là dương tính. Ngược lại, nếu cả 2 xét nghiệm đều âm tính thì mẫu được kết luận là âm tính. Phương pháp kết hợp song song làm gia tăng độ nhạy một cách đáng kể. Công thức tính độ nhạy và độ đặc hiệu của kết hợp xét nghiệm song song là:

$$Se = 1 - (1 - Se_1)(1 - Se_2); Sp = Sp_1 \cdot Sp_2$$

Giá trị của p value

Mọi sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$; với khoảng tin cậy 95%.

2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

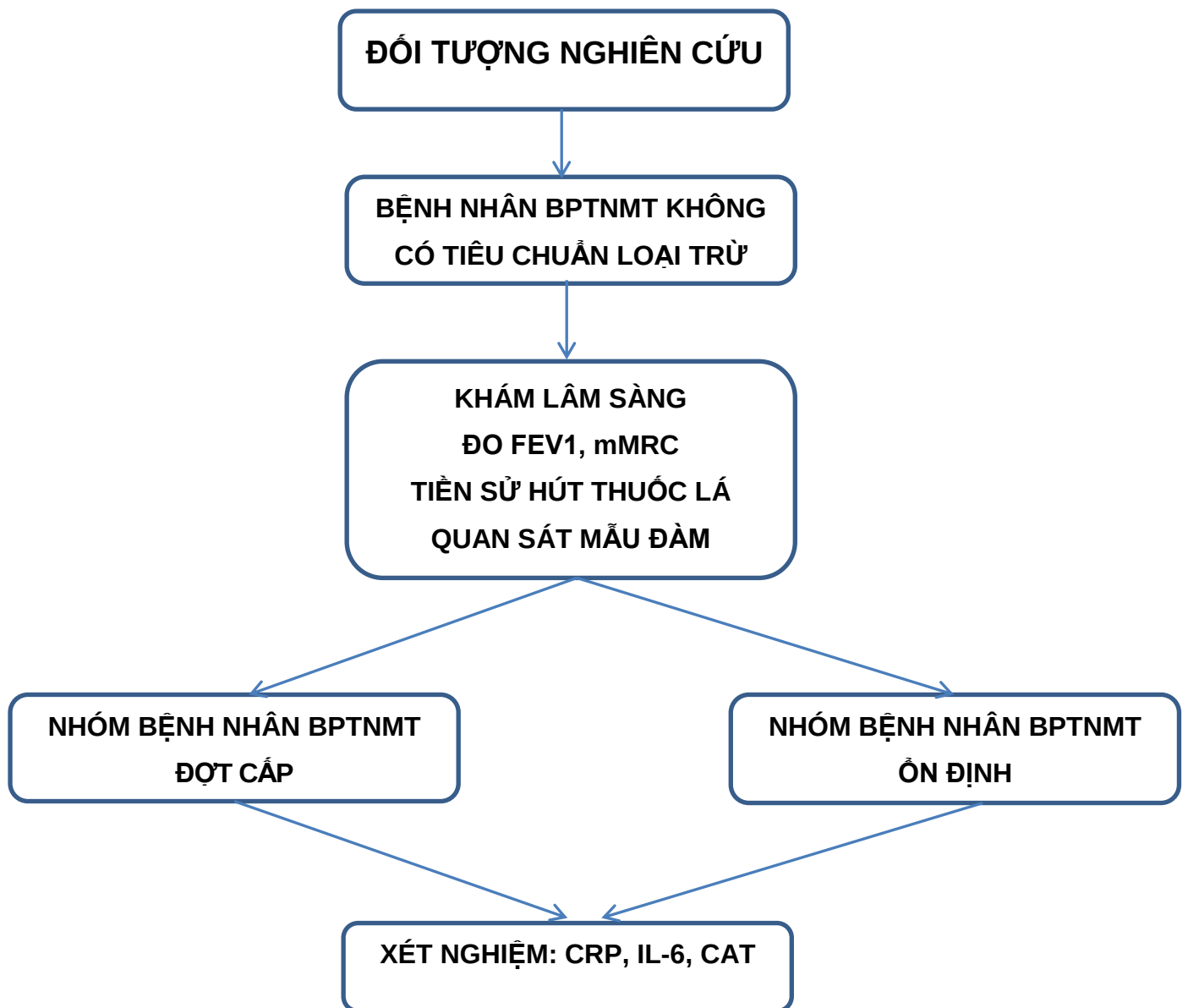
Nghiên cứu được thực hiện thông qua Hội đồng Y đức.

Bệnh nhân được miễn phí hoàn toàn các xét nghiệm CRP, IL-6, hô hấp ký (Chi phí này sẽ do nghiên cứu sinh hỗ trợ).

Nghiên cứu chỉ thực hiện khi có sự đồng ý tham gia nghiên cứu của các bệnh nhân. Đo chức năng hô hấp được tiến hành đúng chỉ định, bằng máy đo Hô hấp ký điện tử và là kỹ thuật không xâm nhập. Định lượng hs-CRP, IL-6 qua 5ml máu tĩnh mạch là thủ thuật xâm nhập nhưng không gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

Bệnh nhân ký giấy đồng ý theo mẫu ở phụ lục 4.

2.10 Sơ đồ nghiên cứu



1. Mô tả đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.
2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-), của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.
3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, Interleukin-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 278 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (BPTNMT), chúng tôi đã thu được các kết quả như sau:

3.1. Mô tả đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.

3.1.1. Các đặc điểm dân số trong nhóm nghiên cứu

Trong số 278 bệnh BPTNMT gồm 187 bệnh nhân ổn định và 91 bệnh nhân giai đoạn đợt cấp, trong nhóm đợt cấp chia ra 3 mức độ: nhẹ có 43, trung bình có 38 và nặng là 10 bệnh nhân. Các đối tượng nghiên cứu được trình bày ở **Bảng 3.1**.

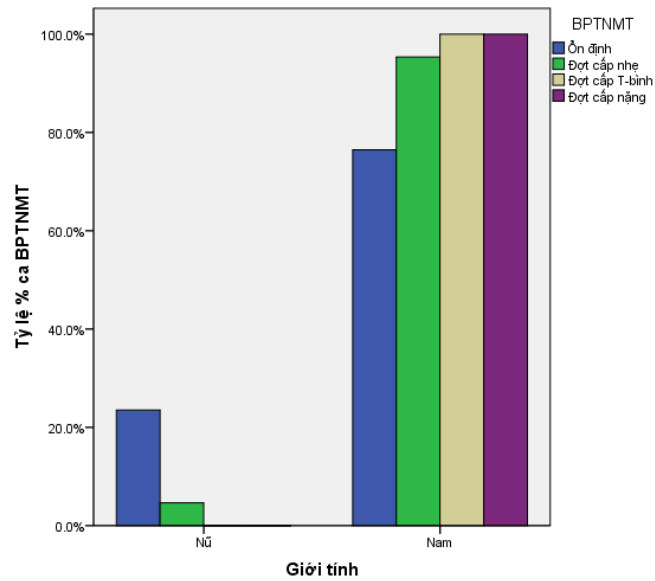
Bảng 3.1 Tỷ lệ % các nhóm bệnh trong nghiên cứu

Nhóm		N (%)
BPTNMT ổn định		187 (67,3%)
BPTNMT đợt cấp	Nhẹ	43 (47,2%)
	Trung bình	38 (41,8%)
	Nặng	10 (11,0%)
Tổng cộng		278

3.1.1.1. Giới tính

Bảng 3.2 Mối liên quan giới tính với mức độ BPTNMT

Đặc điểm		BPTNMT				Tổng	P	Phép kiểm
		Ổn định	Đợt cấp					
			Nhẹ	T-bình	Nặng			
Giới n (%)	Nam	143	41	38	10	232	< 0,0001	Fisher's Exact
	% theo bệnh	(76,5%)	(95,3%)	(100%)	(100%)	(83,45%)		
	Nữ	44	2	0	0	46		
	% theo bệnh	(23,5%)	(4,7%)	(0%)	(0%)	(16,55%)		
Tổng số		187	43	38	10	278		



Biểu đồ 3.1 Phân bố tỷ lệ các nhóm BPTNMT theo giới tính

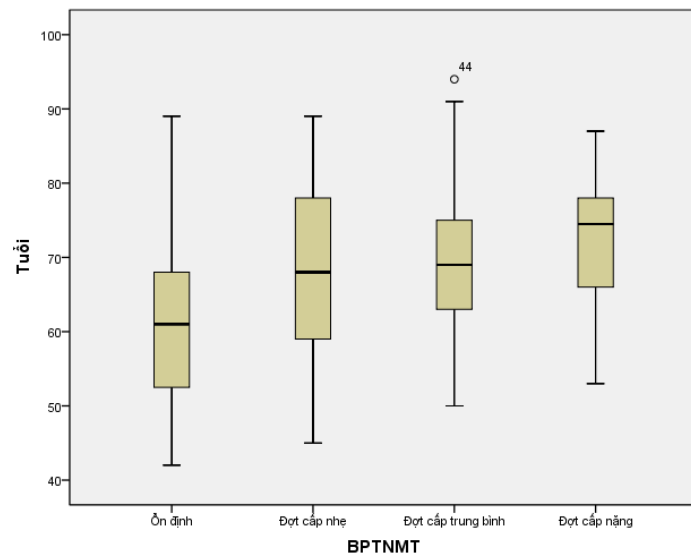
Nhận xét:

- Nhóm ổn định: chiếm tỷ lệ 76,5% ở nam và nữ là 23,5%
- Đợt cấp nhẹ: chiếm tỷ lệ 95,3% ở nam; trong khi nữ chỉ 4,7%
- Đợt cấp trung bình và nặng: chiếm tỷ lệ 100% ở nam trong khi nữ không có ca nào.
- Có sự khác biệt về mức độ BPTNMT giữa nam và nữ ($p < 0,05$).

3.1.1.2. Tuổi

Bảng 3.3 Mối liên quan giữa tuổi với mức độ BPTNMT

`Đặc điểm	BPTNMT				P	Phép kiểm
	Ổn định	Đợt cấp				
		Nhẹ	T-bình	Nặng		
Tuổi Trung vị (25% - 75%)	61 (52 - 68)	68 (59 - 78)	69 (62,2 - 76)	74,5 (63,5 - 78,7)	< 0,0001	Kruskal - Wallis



Biểu đồ 3.2 Phân bố các nhóm BPTNMT theo tuổi

Nhận xét:

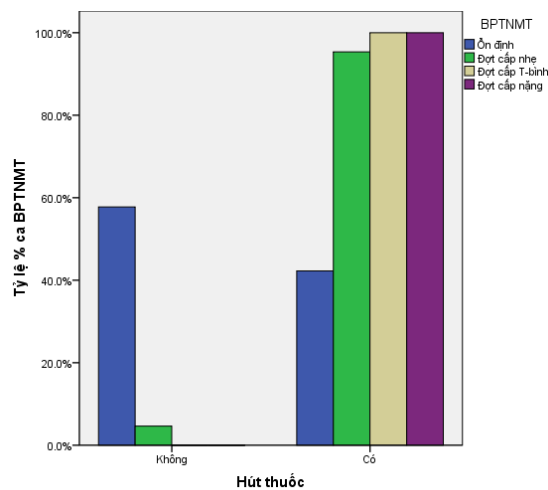
- Nhóm BPTNMT ổn định phân bố không chuẩn (Kolmogorov Smirnov có $p=0,001 < 0,05$).
- Tuổi của các nhóm BPTNMT có trung vị lần lượt là: 61 (BPTNMT Ổn định), 68 (BPTNMT đợt cấp nhẹ), 69 (BPTNMT đợt cấp trung bình), 74,5 (BPTNMT đợt cấp nặng).

Chúng ta thấy mức độ BPTNMT tăng theo tuổi và sự liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.1.1.3. Hút thuốc

Bảng 3.4 Mối liên quan hút thuốc với mức độ BPTNMT

Đặc điểm		BPTNMT				Tổng	p	Phép kiểm
		Ổn định	Đợt cấp					
			Nhẹ	T-bình	Nặng			
Hút thuốc n (%)	Không	108	2	0	0	110	< 0,0001	Fisher's Exact
	% theo bệnh	(57,8%)	(4,7%)	(0%)	(0%)	(39,6%)		
	Có	79	41	38	10	168		
	% theo bệnh	(42,2%)	(95,3%)	(100%)	(100%)	(60,4%)		
Tổng số		187	43	38	10	278		



Biểu đồ 3.3 Tỷ lệ theo đặc điểm hút thuốc

Nhận xét:

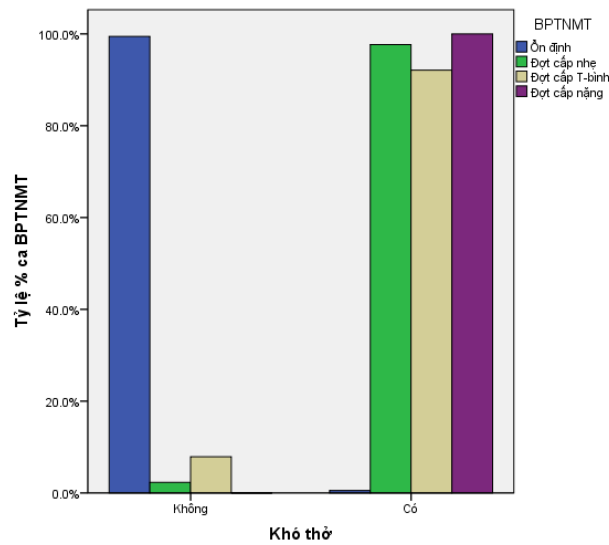
- Nhóm BTNMT ổn định: tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc (57,8%) cao hơn có hút (42,2%)
- Nhóm BTNMT nhẹ: tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc (95,3%) cao hơn không hút (4,7%) rất nhiều
- Nhóm BTNMT trung bình và nặng: tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc chiếm toàn bộ (100%)
- Ta thấy, hút thuốc lá có quan hệ chặt chẽ với mức độ BPTNMT ($p < 0,05$).

3.1.2. Các đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Khó thở

Bảng 3.5 Tỷ lệ các nhóm BPTNMT theo đặc điểm khó thở

Đặc điểm		BPTNMT				Tổng
		Ổn định	Đợt cấp			
			Nhẹ	T-bình	Nặng	
Khó thở n (%)	Không	186	1	3	0	190
	% theo bệnh	99,5%	2,3%	7,9%	0%	68,3%
	Có	1	42	35	10	88
	% theo bệnh	0,5%	97,7%	92,1%	100%	31,7%
Tổng số		187	43	38	10	278



Biểu đồ 3.4 Tỷ lệ các nhóm BPTNMT theo đặc điểm khó thở

Nhận xét:

- Nhóm BTNMT ổn định: tỷ lệ bệnh nhân không khó thở chiếm gần toàn bộ (99,5%), và khó thở chỉ có 1 ca (0,5%)
- Nhóm BTNMT nhẹ: tỷ lệ bệnh nhân có khó thở 97,7% trong khi không khó thở chỉ 2,3%
- Nhóm BTNMT trung bình: tỷ lệ bệnh nhân có khó thở 92,1% trong khi không khó thở chỉ 7,9%
- Nhóm BTNMT nặng: tỷ lệ bệnh nhân có khó thở chiếm toàn bộ 100%

Bảng 3.6 Mức độ khó thở xếp loại theo mMRC

BPTNMT					
mMRC	Ổn định	Đợt cấp			Tổng
		Nhẹ	Trung bình	Nặng	
0 và 1	103	0	0	0	103
	(55,1 %)	(0%)	(0%)	(0%)	(37,1%)
2	53	8	6	0	67
	(28,3 %)	(18,6 %)	(15,8 %)	(0%)	(24,1%)
3 và 4	31	35	32	10	90
	(16,6%)	(81,4%)	(84,2%)	(100%)	(32,4%)
Tổng số	187	43	38	10	278

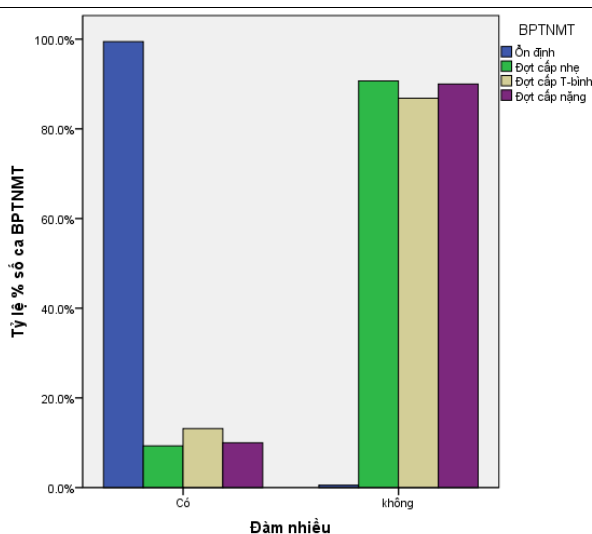
Theo bảng 3.6

- Nhóm ổn định: mức độ 0 và 1 chiếm phần lớn (55,1%) trong khi mức 2 (28,3%) và mức 3, 4 (16,6%)
- Nhóm đợt cấp nhẹ: mức độ 0 và 1 không có ca nào, mức độ 2 (18,6%), mức độ 3 và 4 chiếm cao nhất (81,4%)
- Nhóm đợt cấp trung bình: tương tự như nhóm nhẹ mức độ 0 và 1 không có ca nào, mức độ 2 (15,8%), mức độ 3 và 4 chiếm cao nhất (84,2%)
- Nhóm đợt cấp nặng: mức độ 0, 1 và 2 không có ca nào, toàn bộ (100%) đều ở mức độ 3, 4

3.1.2.2. Đàm nhiều

Bảng 3.7 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo tính chất đàm nhiều

Đặc điểm		BPTNMT				Tổng
		Ổn định	Đợt cấp			
			Nhẹ	T-bình	Nặng	
Đàm nhiều n (%)	Không	186	4	5	1	196
	% theo bệnh	99,5 %	9,3%	13,2%	10%	70,5%
	Có	1	39	33	9	82
	% theo bệnh	0,5 %	90,7 %	86,8%	90%	29,5%
Tổng số		187	43	38	10	278



Biểu đồ 3.5 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo đặc điểm đàm nhiều

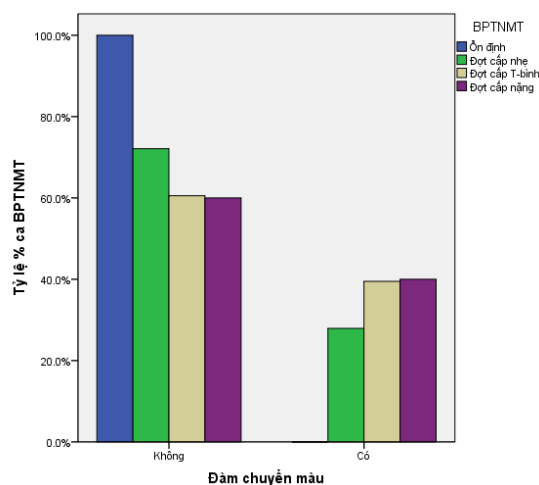
Nhận xét:

- Nhóm BTNMT ổn định: tỷ lệ bệnh nhân không đàm nhiều chiếm gần toàn bộ (99,5%), và đàm nhiều chỉ có 1 ca (0,5%).
- Nhóm BTNMT nhẹ: tỷ lệ bệnh nhân có đàm nhiều (90,7%) cao hơn không đàm nhiều (9,3%).
- Nhóm BTNMT trung bình; tỷ lệ bệnh nhân có đàm nhiều (86,8%) cao hơn không đàm nhiều (13,2%).
- Nhóm BTNMT nặng; tỷ lệ bệnh nhân có đàm nhiều chiếm (90%) cao hơn không đàm nhiều (10%).
- Ta thấy, tính chất đàm nhiều chiếm tỷ lệ cao ở các nhóm BPTNMT đợt cấp.

3.1.2.3. Đàm chuyển màu

Bảng 3.8 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo đặc điểm đàm chuyển màu

Đặc điểm		BPTNMT				Tổng
		Ổn định	Đợt cấp			
			Nhẹ	T-bình	Nặng	
Đàm chuyển màu (%)	Không	187	31	23	6	247
	% theo bệnh	100 %	72,1%	60,5%	60%	88,9%
	Có	0	12	15	4	31
	% theo bệnh	0%	27,9%	39,5%	40%	11,1%
Tổng số		187	43	38	10	278



Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT theo đặc điểm đàm chuyển màu

Nhận xét:

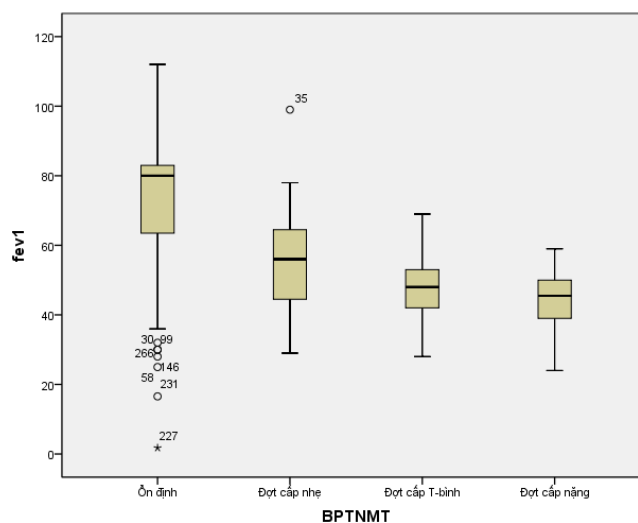
- Nhóm BTNMT ổn định: tỷ lệ bệnh nhân đàm không chuyển màu chiếm toàn bộ (100%).
- Nhóm BTNMT nhẹ: tỷ lệ bệnh nhân đàm không chuyển màu (72,1%) cao hơn đàm chuyển màu (27,9%).
- Nhóm BTNMT trung bình: tỷ lệ bệnh nhân đàm không chuyển màu (60,5%) cao hơn đàm chuyển màu (39,5%).
- Nhóm BTNMT nặng; tỷ lệ bệnh nhân đàm không chuyển màu (60 %) cao hơn đàm chuyển màu (40 %).

3.1.3. Các đặc điểm cận lâm sàng

3.1.3.1. FEV₁

Bảng 3.9 Mối liên quan FEV₁ với mức độ BPTNMT

Đặc điểm	BPTNMT				P	Phép kiểm
	Ổn định	Đợt cấp				
		Nhẹ	T-bình	Nặng		
FEV ₁ Trung vị (25% - 75%)	80 (63 - 83)	56 (44 - 65)	48 (41,7 – 53,5)	45,5 (37,7 - 51)	< 0,0001	Kruskal - Wallis



Biểu đồ 3.7 Phân bố FEV₁ của các nhóm bệnh nhân BPTNMT

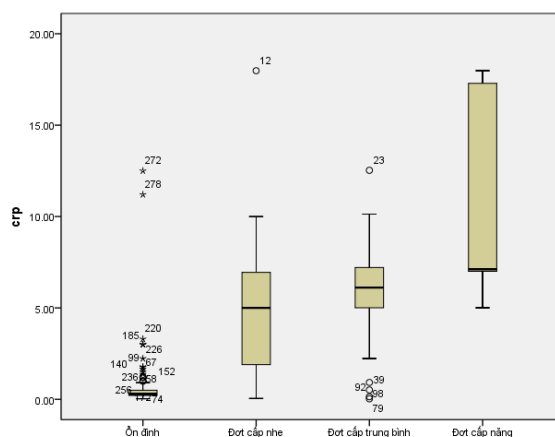
Nhận xét:

- FEV₁ nhóm BPTNMT ổn định phân bố không chuẩn (Kolmogorov Smirnov có $p=0,001 < 0,05$).
- FEV₁ của các nhóm có trung vị lần lượt là 80 (BPTNMT Ổn định), 56 (BPTNMT đợt cấp nhẹ), 48 (BPTNMT đợt cấp trung bình), 45,5 (BPTNMT đợt cấp nặng),
- Ta thấy FEV₁ giảm khi mức độ bệnh tăng và sự liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.1.3.2. CRP, IL-6, CAT

Bảng 3.10 CRP trong các nhóm BPTNMT đợt cấp và nhóm ổn định

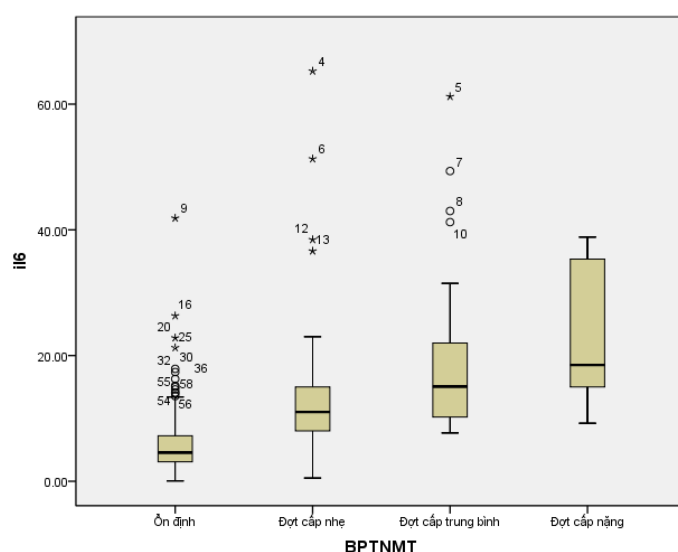
Yếu tố	BPTNMT				p
	Ổn định	Đợt cấp			
		Nhẹ	Trung bình	Nặng	
CRP (mg/l) Trung vị (25% - 75%)	2,9 (2,1 - 5)	50 (15,9 - 70)	61,1 (50 – 72,1)	71,1 (67,5 – 173,2)	0,0001
IL-6 (pg/ml) Trung vị (25% - 75%)	4,56 (3,1 - 7,23)	11,02 (8 - 15)	15,07 (10 - 22)	18,50 (14,3–35,94)	0,0001
CAT Trung vị (25% - 75%)	4 (2 - 14)	19 (15 - 21)	20,5 (17 - 24)	21 (16,75–23,25)	0,0001



Biểu đồ 3.8 Phân bố CRP các nhóm BPTNMT đợt cấp và ổn định

CRP ở 2 nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn (Kolmogorov Smirnov có $p=0,000 < 0,05$).

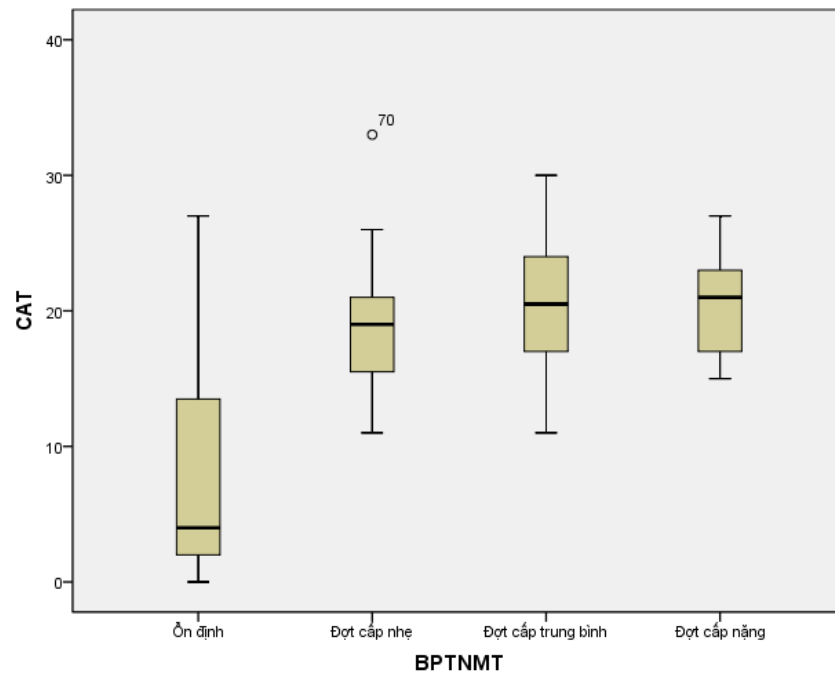
Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% CRP có giá trị từ 2,9mg/L trở lên trong khi các nhóm BPTNMT đợt cấp: mức độ nhẹ có 50% có giá trị 50mg/L trở lên, trung bình có 50% có giá trị từ 61,1mg/L trở lên và nặng có 50% có giá trị từ 71,1 mg/L trở lên. Như vậy, nồng độ CRP tăng dần theo mức độ đợt cấp và khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.9 Phân bố IL-6 của các nhóm BPTNMT đợt cấp và ổn định

IL-6 ở các nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn (Kolmogorov Smirnov có $p=0,000 < 0,05$).

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% IL-6 có giá trị từ 4,56 pg/mL trở lên trong khi các nhóm BPTNMT đợt cấp: mức độ nhẹ có 50% có giá trị 11,02 pg/mL trở lên, trung bình có 50% có giá trị từ 15,07 pg/mL trở lên và nặng có 50% có giá trị từ 18,5 pg/mL trở lên. Như vậy, nồng độ IL-6 tăng rất nhiều theo mức độ đợt cấp và khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.10 Phân bố điểm CAT trong nhóm BPTNMT đợt cấp

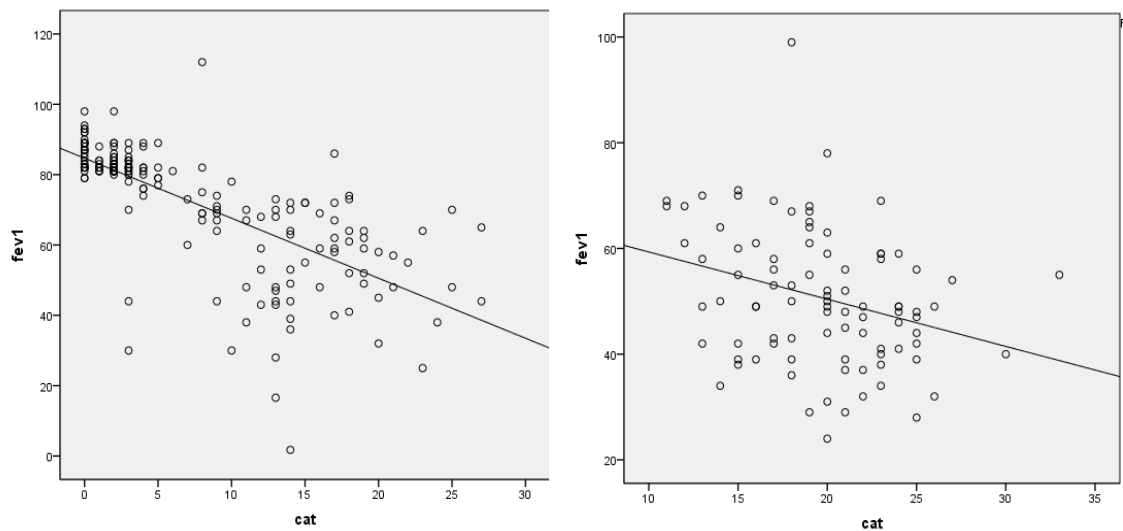
Điểm CAT ở 2 nhóm BPTNMT ổn định có phân bố không chuẩn (Kolmogorov Smirnov có $p=0,000 < 0,05$).

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% CAT có giá trị từ 4 trở lên trong khi các nhóm BPTNMT đợt cấp: mức độ nhẹ có 50% giá trị 19 trở lên, trung bình có 50% có giá trị từ 20,5 trở lên và nặng có 50% có giá trị từ 21 trở lên. Như vậy, điểm CAT tăng rất nhiều ở các mức độ đợt cấp và khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.1.4. Tương quan CAT và FEV_1 trong BPTNMT đợt cấp và ổn định

Bảng 3.11 Tương quan CAT và FEV_1 trong BPTNMT đợt cấp và ổn định

BPTNMT	Hệ số tương quan	
	Spearman's rho	p-value
Ổn định	-0,792	< 0,0005
Đợt cấp	-0,325	0,002



Biểu đồ 3.11 Tương quan CAT và FEV₁ trong BPTNMT đợt cấp và ổn định

Cho thấy mức độ tương quan khá mạnh ($r = -0,792$) ở nhóm BPTNMT ổn định; trong khi mức độ tương quan yếu ($r = -0,325$) ở nhóm đợt cấp và tất cả đều là loại tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

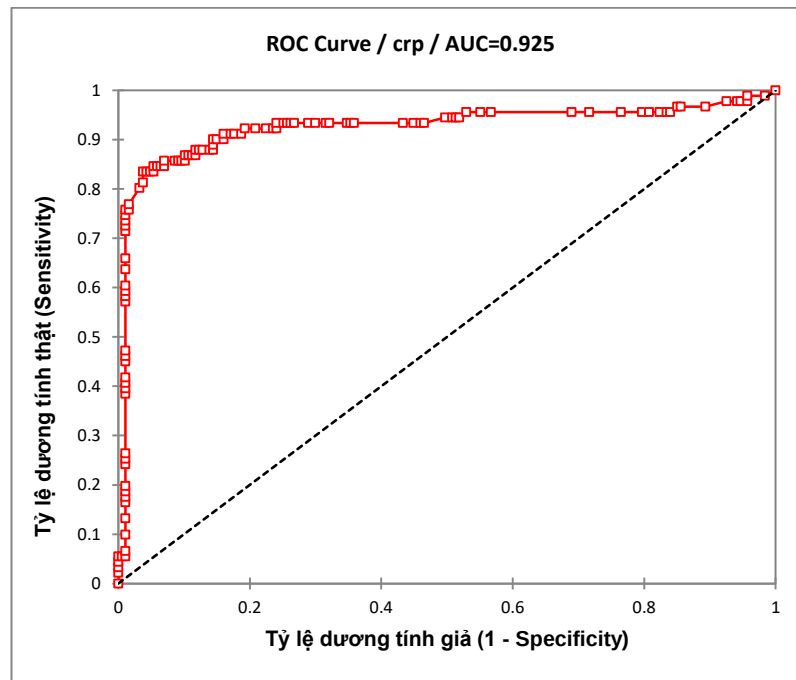
3.2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

3.2.1. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Bảng 3.12 Điểm cắt của CRP và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp

CRP	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
0.300	1.000	0.000	0.327		1.000		0.000	0.327
0.400	0.989	0.016	0.328	0.750	1.005	0.685	0.005	0.335
...	...	...	...	...	...	...	...	...
8.400	0.879	0.882	0.784	0.938	7.473	0.137	0.761	0.881
8.900	0.868	0.882	0.782	0.932	7.379	0.149	0.750	0.878
9.000	0.868	0.888	0.790	0.933	7.731	0.149	0.756	0.881
9.100	0.868	0.893	0.798	0.933	8.117	0.148	0.761	0.885
9.200	0.868	0.898	0.806	0.933	8.544	0.147	0.767	0.888

CRP	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
9.900	0.857	0.898	0.804	0.928	8.436	0.159	0.756	0.885
10.000	0.857	0.904	0.813	0.929	8.905	0.158	0.761	0.888
10.200	0.857	0.909	0.821	0.929	9.429	0.157	0.766	0.892
12.000	0.857	0.914	0.830	0.929	10.018	0.156	0.772	0.896
12.100	0.857	0.930	0.857	0.930	12.330	0.154	0.788	0.906
12.300	0.846	0.930	0.856	0.926	12.172	0.165	0.777	0.903
13.700	0.846	0.936	0.865	0.926	13.186	0.164	0.782	0.906
15.000	0.846	0.941	0.875	0.926	14.385	0.163	0.787	0.910
15.900	0.846	0.947	0.885	0.927	15.823	0.163	0.793	0.914
16.500	0.835	0.947	0.884	0.922	15.618	0.174	0.782	0.910
17.500	0.835	0.952	0.894	0.922	17.353	0.173	0.787	0.914
17.800	0.835	0.957	0.905	0.923	19.522	0.172	0.792	0.917
22.100	0.835	0.963	0.916	0.923	22.311	0.171	0.798	0.921
22.300	0.813	0.963	0.914	0.914	21.724	0.194	0.776	0.914
30.000	0.802	0.968	0.924	0.910	25.002	0.204	0.770	0.914
31.800	0.769	0.984	0.959	0.898	47.949	0.235	0.753	0.914
33.000	0.758	0.984	0.958	0.893	47.264	0.246	0.742	0.910
42.100	0.758	0.989	0.972	0.894	70.896	0.244	0.748	0.914
44.000	0.747	0.989	0.971	0.889	69.868	0.255	0.737	0.910
45.400	0.736	0.989	0.971	0.885	68.841	0.267	0.726	0.906
47.300	0.725	0.989	0.971	0.881	67.813	0.278	0.715	0.903
50.000	0.714	0.989	0.970	0.877	66.786	0.289	0.704	0.899
50.100	0.659	0.989	0.968	0.856	61.648	0.344	0.649	0.881
52.100	0.637	0.989	0.967	0.849	59.593	0.367	0.627	0.874
53.000	0.604	0.989	0.965	0.837	56.511	0.400	0.594	0.863
56.600	0.593	0.989	0.964	0.833	55.484	0.411	0.583	0.860
59.000	0.582	0.989	0.964	0.830	54.456	0.422	0.572	0.856
...	...	...	...	...	...	...	...	...
174.200	0.033	1.000	1.000	0.680	+Inf	0.967	0.033	0.683
179.800	0.022	1.000	1.000	0.678	+Inf	0.978	0.022	0.680



Biểu đồ 3.12 Đường cong ROC của CRP trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp

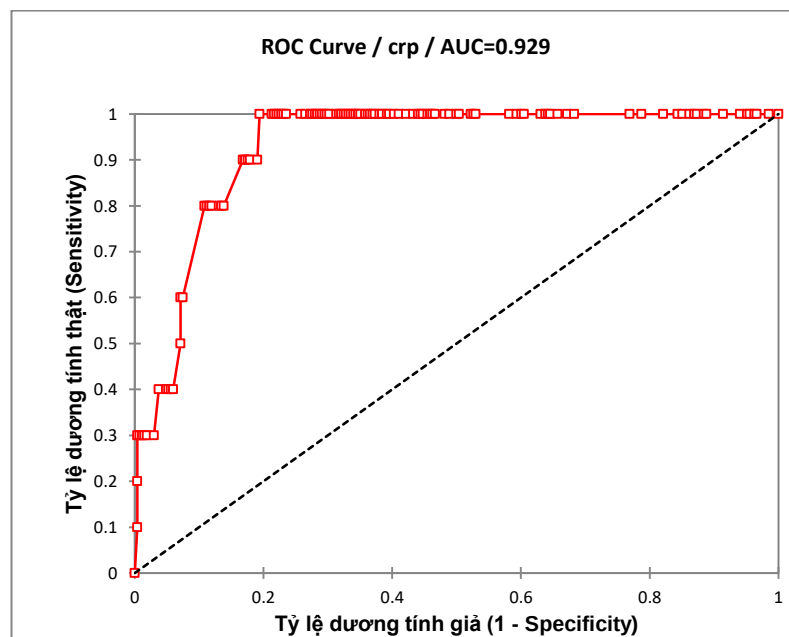
Diện tích dưới đường cong ROC của CRP trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp là 0,925 (95% CI: 0,881 – 0,969 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt CRP $\geq 22,1$ thì chỉ số youden cao nhất là 0,798 và CRP có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 83,5%, độ đặc hiệu 96,3%, PPV 91,6%, NPV 92,3%, LR+ 22,31, LR- 0,17 và độ chính xác là 92,1% (xem **Bảng 3.5**).

3.2.2. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng

Bảng 3.13 Điểm cắt của CRP và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp nặng

CRP	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
0.300	1.000	0.000	0.036		1.000		0.000	0.036
0.400	1.000	0.015	0.036	1.000	1.015	0.000	0.015	0.050
...	...	...	...	...	...	...	...	...
13.700	1.000	0.705	0.112	1.000	3.392	0.000	0.705	0.716
15.000	1.000	0.709	0.114	1.000	3.436	0.000	0.709	0.719
15.900	1.000	0.713	0.115	1.000	3.481	0.000	0.713	0.723
16.500	1.000	0.716	0.116	1.000	3.526	0.000	0.716	0.727
17.500	1.000	0.720	0.118	1.000	3.573	0.000	0.720	0.730
17.800	1.000	0.724	0.119	1.000	3.622	0.000	0.724	0.734
22.100	1.000	0.728	0.120	1.000	3.671	0.000	0.728	0.737
22.300	1.000	0.735	0.123	1.000	3.775	0.000	0.735	0.745

CRP	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
30.000	1.000	0.743	0.127	1.000	3.884	0.000	0.743	0.752
31.800	1.000	0.765	0.137	1.000	4.254	0.000	0.765	0.773
33.000	1.000	0.769	0.139	1.000	4.323	0.000	0.769	0.777
42.100	1.000	0.772	0.141	1.000	4.393	0.000	0.772	0.781
44.000	1.000	0.776	0.143	1.000	4.467	0.000	0.776	0.784
45.400	1.000	0.780	0.145	1.000	4.542	0.000	0.780	0.788
47.300	1.000	0.784	0.147	1.000	4.621	0.000	0.784	0.791
50.000	1.000	0.787	0.149	1.000	4.702	0.000	0.787	0.795
50.100	1.000	0.806	0.161	1.000	5.154	0.000	0.806	0.813
52.100	0.900	0.810	0.150	0.995	4.729	0.124	0.710	0.813
53.000	0.900	0.821	0.158	0.995	5.025	0.122	0.721	0.824
56.600	0.900	0.825	0.161	0.995	5.132	0.121	0.725	0.827
59.000	0.900	0.828	0.164	0.996	5.243	0.121	0.728	0.831
60.000	0.900	0.832	0.167	0.996	5.360	0.120	0.732	0.835
60.100	0.800	0.862	0.178	0.991	5.795	0.232	0.662	0.860
61.200	0.800	0.866	0.182	0.991	5.956	0.231	0.666	0.863
62.100	0.800	0.869	0.186	0.991	6.126	0.230	0.669	0.867
62.400	0.800	0.881	0.200	0.992	6.700	0.227	0.681	0.878
66.700	0.800	0.884	0.205	0.992	6.916	0.226	0.684	0.881
68.900	0.800	0.888	0.211	0.992	7.147	0.225	0.688	0.885
70.000	0.800	0.892	0.216	0.992	7.393	0.224	0.692	0.888
...	...	...	...	...	...	...	...	...
174.200	0.200	0.996	0.667	0.971	53.600	0.803	0.196	0.968
179.800	0.100	0.996	0.500	0.967	26.800	0.903	0.096	0.964



Biểu đồ 3.13 Đường cong ROC của CRP trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng

Diện tích dưới đường cong ROC của CRP trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng là 0,929 (95% CI: 0,884 – 0,974 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt **CR $\geq 50,1$** thì chỉ số youden cao nhất là 0,806 và CRP có thể phát hiện được BPTNMT **đợt cấp nặng** với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 80,6%, PPV 16,1%, NPV 100%, LR^+ 5,154, LR^- 0,0 và độ chính xác là 81,3% (xem **Bảng 3.6**)

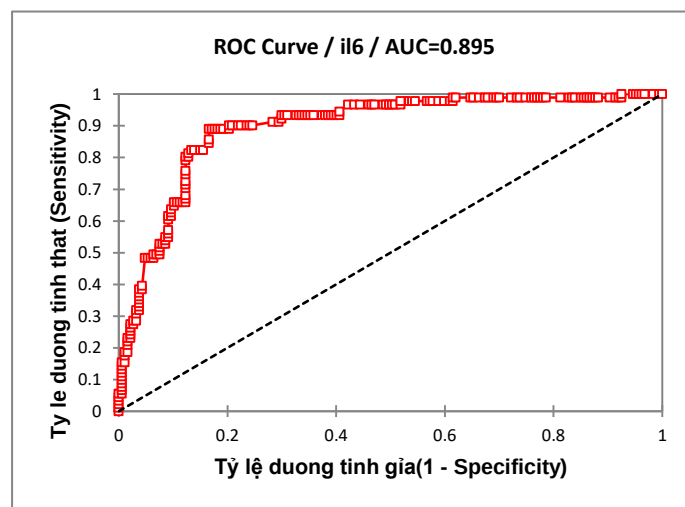
3.2.3 Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Bảng 3.14 Điểm cắt của IL-6 và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp

IL-6	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
0.040	1.000	0.000	0.327		1.000		0.000	0.327
0.210	1.000	0.005	0.329	1.000	1.005	0.000	0.005	0.331
...	...	...	...	...	...	...	...	...
7.210	0.912	0.706	0.601	0.943	3.101	0.125	0.618	0.773
7.230	0.912	0.717	0.610	0.944	3.218	0.123	0.629	0.781
7.250	0.901	0.754	0.641	0.940	3.663	0.131	0.655	0.802
7.330	0.901	0.759	0.646	0.940	3.745	0.130	0.660	0.806
7.340	0.901	0.765	0.651	0.941	3.830	0.129	0.666	0.809
7.400	0.901	0.775	0.661	0.942	4.012	0.128	0.676	0.817
7.450	0.901	0.781	0.667	0.942	4.110	0.127	0.682	0.820
7.500	0.901	0.791	0.678	0.943	4.321	0.125	0.693	0.827
7.680	0.901	0.797	0.683	0.943	4.434	0.124	0.698	0.831
7.770	0.890	0.797	0.681	0.937	4.380	0.138	0.687	0.827
7.780	0.890	0.807	0.692	0.938	4.624	0.136	0.698	0.835
7.890	0.890	0.813	0.698	0.938	4.756	0.135	0.703	0.838
7.900	0.890	0.818	0.704	0.939	4.896	0.134	0.708	0.842
7.940	0.890	0.824	0.711	0.939	5.044	0.133	0.714	0.845
7.950	0.890	0.829	0.717	0.939	5.202	0.133	0.719	0.849
8.000	0.890	0.834	0.723	0.940	5.369	0.132	0.724	0.853
8.020	0.857	0.834	0.716	0.923	5.171	0.171	0.691	0.842
8.230	0.846	0.834	0.713	0.918	5.104	0.184	0.680	0.838
8.340	0.824	0.845	0.721	0.908	5.315	0.208	0.669	0.838
8.450	0.824	0.850	0.728	0.909	5.504	0.207	0.674	0.842
8.570	0.824	0.861	0.743	0.910	5.928	0.204	0.685	0.849
8.580	0.824	0.866	0.750	0.910	6.165	0.203	0.690	0.853
8.740	0.813	0.872	0.755	0.906	6.336	0.214	0.685	0.853
8.890	0.802	0.872	0.753	0.901	6.250	0.227	0.674	0.849
8.920	0.802	0.877	0.760	0.901	6.522	0.226	0.679	0.853
9.000	0.791	0.877	0.758	0.896	6.433	0.238	0.668	0.849
9.120	0.758	0.877	0.750	0.882	6.165	0.276	0.635	0.838
9.230	0.747	0.877	0.747	0.877	6.075	0.288	0.624	0.835

IL-6	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
9.320	0.725	0.877	0.742	0.868	5.897	0.313	0.602	0.827
9.340	0.714	0.877	0.739	0.863	5.807	0.326	0.591	0.824
10.000	0.703	0.877	0.736	0.859	5.718	0.338	0.580	0.820
10.100	0.681	0.877	0.729	0.850	5.539	0.363	0.558	0.813
...	...	...	...	...	...	...	...	...
61.210	0.022	1.000	1.000	0.678	+Inf	0.978	0.022	0.680
65.260	0.011	1.000	1.000	0.675	+Inf	0.989	0.011	0.676

Ghi chú: phân tộ đậm là ngưỡng tối ưu (điểm cắt được chọn), PPV: giá trị tiên đoán (+), NPV: giá trị tiên đoán (-), LR: tỷ số khả dĩ



Biểu đồ 3.14 Đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp

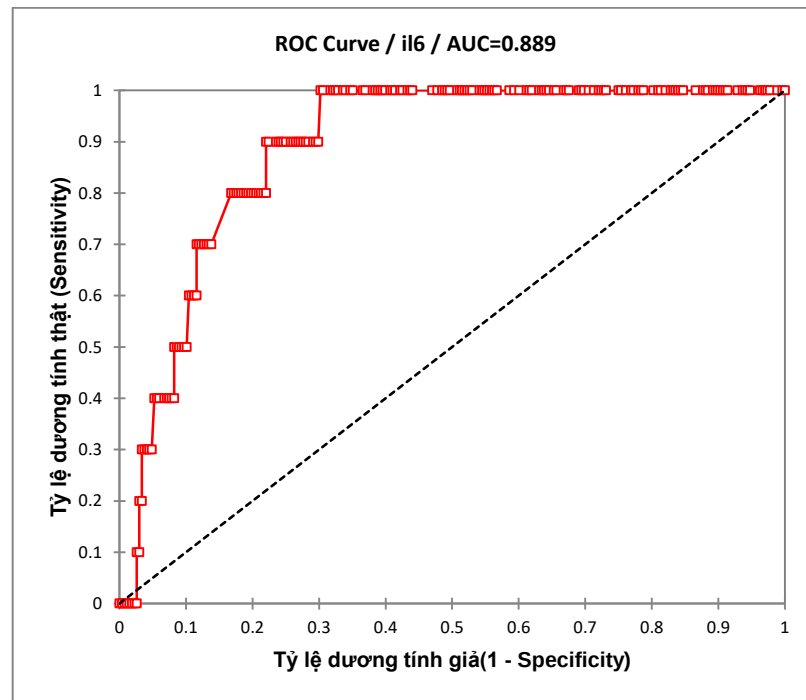
Diện tích dưới đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp là 0,895 (95% CI: 0,855 – 0,934 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt IL-6 ≥ 8.00 thì chỉ số youden cao nhất là 0,724 và IL-6 có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 89%, độ đặc hiệu 83,4%, PPV 72,3%, NPV 94,0%, LR^+ 5,369, LR^- 0,132 và độ chính xác là 85,3% (xem **Bảng 3.14**).

3.2.4. Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng

Bảng 3.15 Điểm cắt của IL-6 và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp nặng

il6	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
0.040	1.000	0.000	0.036		1.000		0.000	0.036
0.210	1.000	0.004	0.036	1.000	1.004	0.000	0.004	0.040

...	...	...	...	...	...	...	...	...
8.020	1.000	0.631	0.092	1.000	2.707	0.000	0.631	0.644
8.230	1.000	0.634	0.093	1.000	2.735	0.000	0.634	0.647
8.340	1.000	0.649	0.096	1.000	2.851	0.000	0.649	0.662
8.450	1.000	0.653	0.097	1.000	2.882	0.000	0.653	0.665
8.570	1.000	0.660	0.099	1.000	2.945	0.000	0.660	0.673
8.580	1.000	0.664	0.100	1.000	2.978	0.000	0.664	0.676
8.740	1.000	0.672	0.102	1.000	3.045	0.000	0.672	0.683
8.890	1.000	0.675	0.103	1.000	3.080	0.000	0.675	0.687
8.920	1.000	0.679	0.104	1.000	3.116	0.000	0.679	0.691
9.000	1.000	0.683	0.105	1.000	3.153	0.000	0.683	0.694
9.120	1.000	0.694	0.109	1.000	3.268	0.000	0.694	0.705
9.230	1.000	0.698	0.110	1.000	3.309	0.000	0.698	0.709
9.320	0.900	0.701	0.101	0.995	3.015	0.143	0.601	0.709
9.340	0.900	0.705	0.102	0.995	3.053	0.142	0.605	0.712
10.000	0.900	0.709	0.103	0.995	3.092	0.141	0.609	0.716
10.100	0.900	0.716	0.106	0.995	3.174	0.140	0.616	0.723
10.230	0.900	0.720	0.107	0.995	3.216	0.139	0.620	0.727
10.540	0.900	0.724	0.108	0.995	3.259	0.138	0.624	0.730
10.570	0.900	0.728	0.110	0.995	3.304	0.137	0.628	0.734
10.580	0.900	0.731	0.111	0.995	3.350	0.137	0.631	0.737
10.700	0.900	0.735	0.113	0.995	3.397	0.136	0.635	0.741
10.750	0.900	0.739	0.114	0.995	3.446	0.135	0.639	0.745
10.980	0.900	0.743	0.115	0.995	3.496	0.135	0.643	0.748
...	...	...	...	...	...	...	...	...
61.210	0.000	0.993	0.000	0.964	0.000	1.008	-0.007	0.957
65.260	0.000	0.996	0.000	0.964	0.000	1.004	-0.004	0.960



Biểu đồ 3.15 Đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng

Diện tích dưới đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng là 0,889 (95% CI: 0,827 – 0,951 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt **IL-6** ≥ 9.23 thì chỉ số youden cao nhất là 0,698 và IL-6 có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp nặng với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,8%, PPV 11%, NPV 100%, LR^+ 3,309, LR^- 0,0 và độ chính xác là 70,9% (xem **Bảng 3.8**)

3.2.5. Xác định điểm cắt của CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

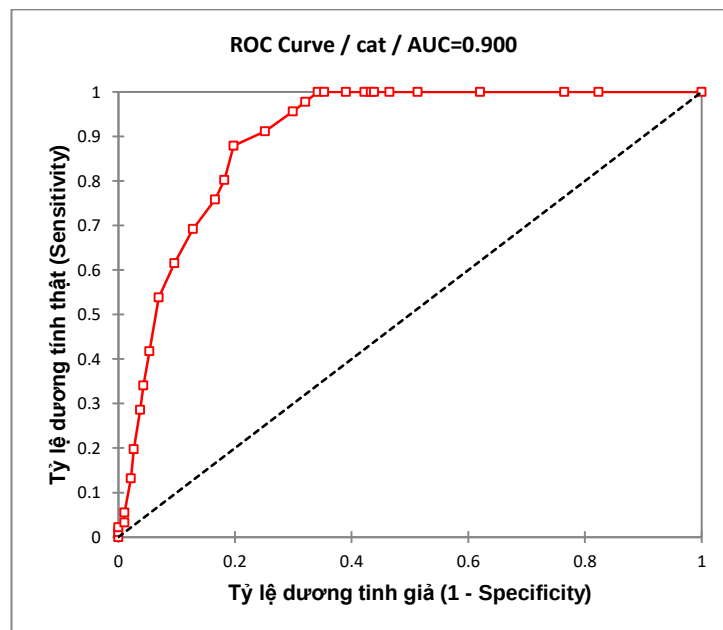
Bảng 3.16 Điểm cắt của CAT và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp

cat	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
0.000	1.000	0.000	0.327		1.000		0.000	0.327
1.000	1.000	0.176	0.371	1.000	1.214	0.000	0.176	0.446
2.000	1.000	0.235	0.389	1.000	1.308	0.000	0.235	0.486
3.000	1.000	0.380	0.440	1.000	1.612	0.000	0.380	0.583
4.000	1.000	0.487	0.487	1.000	1.948	0.000	0.487	0.655
5.000	1.000	0.535	0.511	1.000	2.149	0.000	0.535	0.687
6.000	1.000	0.561	0.526	1.000	2.280	0.000	0.561	0.705
7.000	1.000	0.567	0.529	1.000	2.309	0.000	0.567	0.709
8.000	1.000	0.578	0.535	1.000	2.367	0.000	0.578	0.716
9.000	1.000	0.610	0.555	1.000	2.562	0.000	0.610	0.737
10.000	1.000	0.647	0.580	1.000	2.833	0.000	0.647	0.763
11.000	1.000	0.658	0.587	1.000	2.922	0.000	0.658	0.770
12.000	0.978	0.679	0.597	0.984	3.048	0.032	0.657	0.777
13.000	0.956	0.701	0.608	0.970	3.193	0.063	0.657	0.784
14.000	0.912	0.749	0.638	0.946	3.629	0.117	0.661	0.802
15.000	0.879	0.802	0.684	0.932	4.443	0.151	0.681	0.827
16.000	0.802	0.818	0.682	0.895	4.412	0.242	0.620	0.813
17.000	0.758	0.834	0.690	0.876	4.574	0.290	0.592	0.809
18.000	0.692	0.872	0.724	0.853	5.394	0.353	0.564	0.813
19.000	0.615	0.904	0.757	0.828	6.393	0.426	0.519	0.809
20.000	0.538	0.930	0.790	0.806	7.746	0.496	0.469	0.802
21.000	0.418	0.947	0.792	0.770	7.809	0.615	0.364	0.773
22.000	0.341	0.957	0.795	0.749	7.963	0.689	0.298	0.755

cat	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
23.000	0.286	0.963	0.788	0.735	7.633	0.742	0.248	0.741
24.000	0.198	0.973	0.783	0.714	7.398	0.824	0.171	0.719
25.000	0.132	0.979	0.750	0.698	6.165	0.887	0.110	0.701
26.000	0.055	0.989	0.714	0.683	5.137	0.955	0.044	0.683
27.000	0.033	0.989	0.600	0.678	3.082	0.977	0.022	0.676
30.000	0.022	1.000	1.000	0.678	+Inf	0.978	0.022	0.680
33.000	0.011	1.000	1.000	0.675	+Inf	0.989	0.011	0.676

Nhận xét: phân tô đậm là ngưỡng tối ưu (điểm cắt được chọn), PPV: giá trị tiên đoán (+), NPV: giá trị tiên đoán (-), LR: tỷ số khả dĩ.

Diện tích dưới đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp là 0,90 (95% CI: 0,865 – 0,935 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt CAT ≥ 15 thì chỉ số youden cao nhất là 0,681 và CAT có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 87,9 %, độ đặc hiệu 80,2%, PPV 68,4%, NPV 93,2%, LR^+ 4,443, LR^- 0,151 và độ chính xác là 82,7% (xem **Bảng 3.9**)



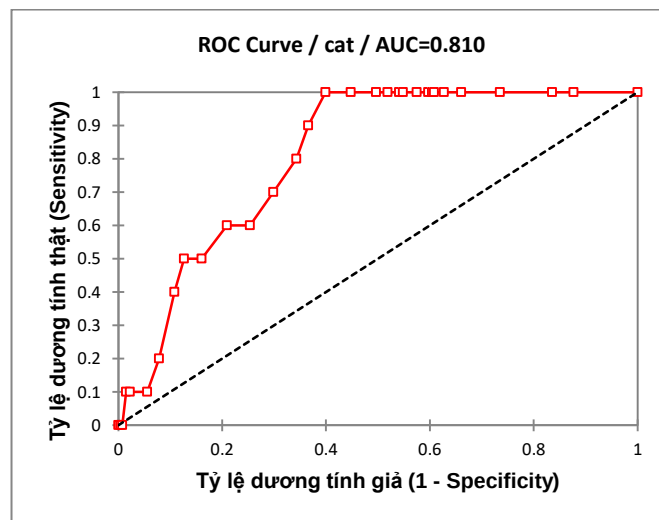
Biểu đồ 3.16 Đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp

3.2.6. Xác định điểm cắt CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng

Bảng 3.17 Điểm cắt của CAT và các giá trị tiên đoán liên quan trong xác định BPTNMT đợt cấp nặng

cat	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
0.000	1.000	0.000	0.036		1.000		0.000	0.036
1.000	1.000	0.123	0.041	1.000	1.140	0.000	0.123	0.155
2.000	1.000	0.164	0.043	1.000	1.196	0.000	0.164	0.194
3.000	1.000	0.265	0.048	1.000	1.360	0.000	0.265	0.291
4.000	1.000	0.340	0.053	1.000	1.514	0.000	0.340	0.363
5.000	1.000	0.373	0.056	1.000	1.595	0.000	0.373	0.396
6.000	1.000	0.392	0.058	1.000	1.644	0.000	0.392	0.414
7.000	1.000	0.396	0.058	1.000	1.654	0.000	0.396	0.417
8.000	1.000	0.403	0.059	1.000	1.675	0.000	0.403	0.424
9.000	1.000	0.425	0.061	1.000	1.740	0.000	0.425	0.446
10.000	1.000	0.451	0.064	1.000	1.823	0.000	0.451	0.471
11.000	1.000	0.459	0.065	1.000	1.848	0.000	0.459	0.478
12.000	1.000	0.481	0.067	1.000	1.928	0.000	0.481	0.500
13.000	1.000	0.504	0.070	1.000	2.015	0.000	0.504	0.522
14.000	1.000	0.552	0.077	1.000	2.233	0.000	0.552	0.568
15.000	1.000	0.601	0.085	1.000	2.505	0.000	0.601	0.615
16.000	0.900	0.634	0.084	0.994	2.461	0.158	0.534	0.644
17.000	0.800	0.657	0.080	0.989	2.330	0.305	0.457	0.662
18.000	0.700	0.701	0.080	0.984	2.345	0.428	0.401	0.701
19.000	0.600	0.746	0.081	0.980	2.365	0.536	0.346	0.741
20.000	0.600	0.791	0.097	0.981	2.871	0.506	0.391	0.784
21.000	0.500	0.840	0.104	0.978	3.116	0.596	0.340	0.827
22.000	0.500	0.873	0.128	0.979	3.941	0.573	0.373	0.860

cat	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Youden	Accuracy
23.000	0.400	0.892	0.121	0.976	3.697	0.673	0.292	0.874
24.000	0.200	0.922	0.087	0.969	2.552	0.868	0.122	0.896
25.000	0.100	0.944	0.063	0.966	1.787	0.953	0.044	0.914
26.000	0.100	0.978	0.143	0.967	4.467	0.921	0.078	0.946
27.000	0.100	0.985	0.200	0.967	6.700	0.914	0.085	0.953
30.000	0.000	0.993	0.000	0.964	0.000	1.008	-0.007	0.957
33.000	0.000	0.996	0.000	0.964	0.000	1.004	-0.004	0.960



Biểu đồ 3.17 Đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng

Diện tích dưới đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng là 0,810 (95% CI: 0,721 – 0,899 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt CAT ≥ 15 thì chỉ số youden cao nhất là 0,601 và CAT có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 100 %, độ đặc hiệu 60,1%, PPV 8,5%, NPV 100%, LR^+ 2,505, LR^- 0,0 và độ chính xác là 61,5% (xem **Bảng 3.10**)

3.2.7. Nhận xét giá trị chẩn đoán của CRP, IL-6 và CAT

❖ BPTNMT đợt cấp

Bảng 3.18 Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm chẩn đoán BPTNMT đợt cấp.

	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC (%)	P
CRP	≥22,1	83,5%	96,3%	91,6%	92,3%	22,31	0,17	92,5	
IL-6	≥8,00	89%	83,4%	72,3%	94%	5,36	0,13	89,5	<0,0001
CAT	≥15	87,9%	80,2%	68,4%	93,2%	4,44	0,15	90,0	

Nhận xét: Tất cả 3 giá trị điểm cắt của CRP, IL-6 và CAT đều có giá trị cao trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT vì có AUC rất tốt, xấp xỉ 90%, trong đó CRP có giá trị chẩn đoán cao nhất.

CRP có độ đặc hiệu, PPV, LR+ cao nhất, IL-6 có độ nhạy và NPV cao nhất và CAT có độ nhạy, NPV, LR- xếp thứ nhì trong 3 yếu tố trên. Như vậy trong thực tế lâm sàng:

CRP dương tính (≥22,1) thì khả năng mắc đợt cấp BPTNMT là 91,6%

IL-6 âm tính (< 8) thì khả năng không mắc đợt cấp BPTNMT là 94%

CAT âm tính (<15) thì khả năng không mắc đợt cấp BPTNMT là 93,2%

❖ BPTNMT đợt cấp nặng

Bảng 3.19 Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng.

	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC (%)	P
CRP	≥50,1	100%	80,6%	16,1%	100%	5,15	0	92,9	
IL-6	≥9,23	100%	69,8%	11%	100%	3,31	0	88,9	<0,0001
CAT	≥15	100%	60,1%	8,5%	100%	2,50	0	81,0	

Nhận xét: 2 giá trị điểm cắt của CRP, IL-6 đều tăng lên so với chẩn đoán đợt cấp nói chung, có giá trị cao trong chẩn đoán đợt cấp nặng BPTNMT vì có AUC rất tốt, xấp xỉ 90%, trong đó CRP có giá trị chẩn đoán cao nhất. Điểm cắt của điểm CAT không đổi so với chẩn đoán đợt cấp.

Cả 3 CRP, IL-6 và CAT đều có điểm chung:

Độ nhạy tối đa 100% và độ đặc hiệu giảm xuống đặc biệt là điểm CAT có độ đặc hiệu thấp nhất 60,1%.

NPV đạt tối đa 100% và PPV rất thấp; LR- tất cả đều bằng 0.

3.3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, Interleukin 6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Bảng 3.20 Độ nhạy, độ đặc hiệu sự kết hợp CRP, IL-6, CAT

Yếu tố	Song song		Tuần tự	
	Độ nhạy (Sensitivity)	Độ đặc hiệu (Specificity)	Độ nhạy (Sensitivity)	Độ đặc hiệu (Specificity)
CRP, IL-6	0,981	0,803	0,743	0,993
CRP, CAT	0,980	0,772	0,733	0,992
IL-6, CAT	0,986	0,668	0,782	0,967
CRP, IL-6, CAT	0,997	0,644	0,653	0,998

Khi kết hợp các xét nghiệm:

CRP và IL-6:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,981 và độ đặc hiệu 0,803.

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,743 và độ đặc hiệu 0,993.

CRP và CAT:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,980 và độ đặc hiệu 0,772.

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,733 và độ đặc hiệu 0,992.

IL-6 và CAT:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,986 và độ đặc hiệu 0,668.

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,782 và độ đặc hiệu 0,967.

CRP, IL-6 và CAT:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,997 và độ đặc hiệu 0,644.

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,653 và độ đặc hiệu 0,998.

Nhân xét: Khi kết hợp tuần tự thì kết quả giảm độ nhạy, tăng độ đặc hiệu so với kết hợp song song.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu.

4.1.1. Các đặc điểm dân số trong nhóm nghiên cứu

4.1.1.1. Tuổi

Tuổi: nhóm BPTNMT ổn định phân bố không chuẩn. Tuổi của các nhóm có trung vị lần lượt là 61 (BPTNMT Ổn định), 68 (BPTNMT đợt cấp nhẹ), 69 (BPTNMT đợt cấp trung bình), 74,5 (BPTNMT đợt cấp nặng), chúng ta thấy tuổi tăng theo mức độ bệnh và sự liên quan này có ý nghĩa thống kê.

Cũng tương tự như tuổi trung bình trong nhiều nghiên cứu khác về BPTNMT: của Henrik Watz và cs là 64 tuổi [127]; của Funda Aksu và cs là 60,6 tuổi [12]; của Eagan T. M. và cs là 60,9 tuổi [40]; của Mette Thomsen và cs là 65 tuổi [78], của Alvar Agusti và cs là 63,4 tuổi [14].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả khác Đỗ Thị Vân [3]. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $72,92 \pm 8,394$, tuổi thấp nhất là 54 tuổi, cao nhất là 94 tuổi. Nhóm tuổi từ 66 đến 85 gặp nhiều nhất, chiếm tỉ lệ 68%. Điều này chứng tỏ rằng các bệnh nhân đi khám bệnh hầu như ở giai đoạn muộn do họ cho rằng các triệu chứng ho hoặc là do hút thuốc hoặc do thời tiết nên họ thường bỏ qua.

Các kết quả này cũng phù hợp với Y văn là các bn BPTNMT cũng như những bệnh nhân bị đợt cấp thường là lớn tuổi.

4.1.1.2. Hút thuốc

Trong nhóm ổn định có hút chiếm 42,2% và không hút chiếm 57,8%, nhóm bệnh nhân các mức độ đợt cấp có hút (so với không hút) chiếm tỷ lệ vượt trội 95,3% (nhẹ), 100% (trung bình) và 100% (nặng), sự liên quan giữa BPTNMT với hút thuốc lá có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Các nghiên cứu cho thấy quá trình viêm bắt đầu xảy ra ở người hút thuốc lá và tăng dần khi người đó mắc BPTNMT (bệnh càng nặng viêm càng nhiều) và đặc biệt là tăng cao trong đợt cấp. Những người hút thuốc và mắc BPTNMT giai đoạn ổn định sẽ viêm mạn tính và tiến triển ảnh hưởng đến toàn bộ cây hô hấp và đặc trưng bởi sự gia tăng các đại thực bào và các tế bào lympho T CD8 trong thành đường hô hấp và bạch cầu đa nhân trung tính trong lòng đường hô hấp. Đặc điểm về tế bào này thay đổi trong đợt cấp, khi bạch cầu ái toan và bạch cầu trung tính trở thành thành phần chính trong các đáp ứng viêm [78], [97]. Bất kỳ kích thích nào làm tăng viêm đường hô hấp cấp tính đều có thể dẫn đến tăng trương lực phế quản, tăng phù nề thành phế quản và tăng tạo chất nhầy. Các quá trình này cũng có thể làm trầm trọng thêm sự mất cân bằng giữa thông khí - tưới máu và hạn chế thông khí thở ra. Các biểu hiện lâm sàng tương ứng sẽ bao gồm trao đổi khí khó khăn hơn, khó thở tăng, ho và tăng tiết đàm hay xuất hiện đàm nhầy mũi; đây là các biểu hiện chủ yếu của một cấp.

Các tác giả nước ngoài nghiên cứu về BPTNMT cho các kết quả với tỷ lệ khác nhau nhưng cũng thấy có tỷ lệ cao HTL trong BPTNMT như tỷ lệ 46% của Pei-Hsun Sung và cs [115], 36% trong nghiên cứu của Liang Bin-Miao và cs [72]; 69% của Victor Pinto-Plata và cs [91]; 86,5% trong nghiên cứu của Funda Aksu [16]. Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số gói-năm thuốc lá giữa các nhóm khảo sát ($p > 0,05$). HTL là một trong các thói quen gây nghiện thường gặp và nguy hiểm của con người từ hơn 4 thế kỷ qua và hiện nay vẫn còn gia tăng ở các nước đang phát triển. Dự đoán đến năm 2030, nếu xu hướng HTL vẫn còn tăng thì sẽ gây tử vong cho hơn 9 triệu người mỗi năm [49]. Theo y văn thì HTL là yếu tố nguy cơ chính của BPTNMT. Nhiều nghiên cứu cho thấy khói thuốc lá khởi động quá trình viêm không chỉ ở phổi mà còn gây viêm hệ thống và gây ra nhiều bệnh lý mạn tính,

được gọi là các bệnh gây ra do thuốc lá. Tại phổi, khói thuốc lá có thể tác động trực tiếp do các độc chất có trong khói thuốc. Các bệnh lý ngoài phổi có liên quan đến HTL được cho là do khói thuốc lá gây hiện tượng viêm hệ thống được nhiều nghiên cứu chứng minh qua sự gia tăng trong tuần hoàn cả các tế bào viêm và các chất trung gian gây viêm như CRP, fibrinogen, TNF- α ... Một nghiên cứu ở Anh thấy nồng độ CRP trong máu vẫn còn gia tăng đáng kể 10 – 19 năm sau khi ngưng HTL và sau 20 năm, nồng độ CRP vẫn không trở về mức cơ bản như người không HTL [120]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ cao HTL với số lượng gói-năm đáng kể ở các nhóm bệnh lý. Điều này đặc biệt quan trọng với nước ta vì theo tác giả Lương Ngọc Khuê thì ở Việt Nam, tỷ lệ người trên 15 tuổi HTL thường xuyên là 19,5% và không thường xuyên là 4,3%. 38,7% nam giới và 1,2% nữ giới HTL hằng ngày [4]. Theo điều tra toàn cầu năm 2010 về sử dụng thuốc lá ở người trưởng thành (>15 tuổi) thì Việt Nam là 1 trong 15 quốc gia có tỷ lệ người HTL cao nhất thế giới [9]. Điều đáng lưu ý ở cùng một mức độ tác nghẽn, người hút thuốc lá có ít tổn thương khí phế thũng hơn sẽ có tổn thương phế quản nhỏ nhiều hơn và ngược lại [122], [137].

4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng trong nhóm nghiên cứu

4.1.2.1. Đàm

Đàm nhiều Trong nhóm ổn định có đàm nhiều chỉ có 1 ca (5%) và, nhóm bệnh nhân đợt cấp có đàm nhiều chiếm tỷ lệ vượt trội (so với không có đàm nhiều): mức độ nhẹ có 39 (90,7 %), trung bình có 33 (86,8%) và nặng có 9 (90%), sự liên quan giữa BPTNMT với tình trạng đàm nhiều có ý nghĩa thống kê.

Đàm chuyển màu. Trong nhóm ổn định đàm chuyển màu không có ca nào, các nhóm bệnh nhân đợt cấp có đàm chuyển màu chiếm tỷ lệ ít hơn nhóm

không có đàm chuyển màu, sự liên quan giữa BPTNMT với tình trạng đàm chuyển màu có ý nghĩa.

Trong đợt cấp, có sự gia tăng tình trạng viêm tại chỗ và toàn thân. Trong tình trạng này có sự gia tăng của bạch cầu đa nhân trung tính, lymphocyte, bạch cầu ái toan trong đường thở và đàm [50], [92], [137]. Có khoảng 40% bệnh nhân BPTNMT, nhất là những trường hợp có tắc nghẽn đường thở nặng, có biểu hiện tăng tỷ lệ bạch cầu ái toan trong đàm [24], [30].

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, R. Siva và cs nhận thấy tăng bạch cầu ái toan được điều trị hướng tới làm giảm bạch cầu ái toan trong đàm so với điều trị thường quy sẽ làm giảm đợt cấp nặng ($p=0.037$), nhất là trong nhóm có tăng bạch cầu ái toan trong máu $>3\%$ [40]. Trong một nghiên cứu khác, cũng thiết kế ngẫu nhiên có đối chứng so sánh hai nhóm đợt cấp BPTNMT tăng và không tăng bạch cầu ái toan ($>2\%$ bạch cầu ái toan trong xét nghiệm máu), nhóm chứng được điều trị prednisolone 2 tuần kèm kháng sinh và nhóm nghiên cứu điều trị kháng sinh có hay không prednisolone theo hướng dẫn bạch cầu ái toan máu cho thấy điều trị theo hướng dẫn bạch cầu ái toan cho kết quả không thấp hơn điều trị thường quy cả về lâm sàng [101].

Trong đợt cấp, có sự gia tăng tình trạng viêm tại chỗ và toàn thân nên có sự liên quan giữa BPTNMT với tình trạng đàm chuyển màu.

4.1.2.2. *Khó thở*

Khó thở: Trong nhóm ổn định có khó thở chỉ có 1 ca (5%) và các nhóm bệnh nhân đợt cấp có khó thở chiếm tỷ lệ vượt trội (so với không khó thở): mức độ nhẹ có 42 (97,7%), trung bình có 35(92,1%) và nặng có 10(100%), sự liên quan giữa BPTNMT với tình trạng khó thở có ý nghĩa thống kê.

Ngoài ra, mMRC của nhóm ổn định chiếm phần lớn ở các mức độ 0 (49,7%), 1(5,3%), 2 (28,3%) trong khi các nhóm đợt cấp tập trung ở các mức độ 2, 3 và 4. Sự liên hệ này có ý nghĩa thống kê.

Như vậy tình trạng khó thở của BN BPTNMT trong nhóm nghiên cứu có liên quan đến độ nặng của bệnh.

4.1.2.3. Đặc điểm hô hấp ký của dân số nghiên cứu

FEV₁ nhóm BPTNMT ổn định phân bố không chuẩn. FEV₁ của các nhóm có trung vị lần lượt là 80 (BPTNMT ổn định), 56 (BPTNMT đợt cấp nhẹ), 48 (BPTNMT đợt cấp trung bình), 45,5 (BPTNMT đợt cấp nặng), chúng ta thấy FEV₁ giảm khi mức độ bệnh tăng và sự liên quan này có ý nghĩa thống kê.

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được đo hô hấp ký với tiêu chuẩn của hội hô hấp châu Âu và hội Lồng ngực Hoa Kỳ.

Chỉ số phần trăm FEV₁ so với giá trị dự đoán (%FEV₁) trung bình trong nghiên cứu này (49%) đối với nhóm đợt cấp. Như vậy FEV₁ ở nhóm BPTNMT đợt cấp thấp hơn rất nhiều so với nhóm BPTNMT ổn định và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Mức độ góp phần gây tử vong của giảm FEV₁ cũng là vấn đề cần quan tâm. Một nghiên cứu ở Baltimore sau 16 năm theo dõi thấy so với những người có tốc độ giảm FEV₁ chậm, những người có tốc độ giảm FEV₁ nhanh có nguy cơ tử vong tăng gấp 3 – 5 lần. Ngay cả những người không bao giờ HTL thì việc giảm nhanh FEV₁ cũng gây gia tăng nguy cơ này lên gấp 5 – 10 lần [89].

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy FEV₁ giảm khi mức độ bệnh tăng.

4.1.3. Các đặc điểm cận lâm sàng trong nhóm nghiên cứu

4.1.3.1. CRP

CRP ở 2 nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn.

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% CRP có giá trị từ 2,9mg/l trở lên trong khi nhóm BPTNMT đợt cấp có đến 50% CRP có giá trị từ 62,1 mg/l trở

lên. Như vậy, nồng độ CRP tăng rất nhiều trong nhóm BPTNMT đợt cấp so với nhóm ổn định và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ CRP trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 2,9 (nhóm ổn định), nhóm đợt cấp 62,1. Như vậy, nồng độ CRP tăng rất nhiều trong nhóm đợt cấp BPTNMT so với nhóm ổn định và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Nervana Samy và cs cũng cho kết quả nồng độ hs-CRP là 4,30 mg/L nhưng kết quả của các tác giả Nervana Samy và cs cho thấy có sự gia tăng nồng độ hs-CRP theo giai đoạn của BPTNMT (với nồng độ trung bình của các giai đoạn nhẹ, trung bình, nặng và rất nặng lần lượt là 1,19 mg/L; 2,93 mg/L; 6,13 mg/L và 6,96 mg/L) [99].

Izvorni Znanstveni Clanak nghiên cứu 150 bn BPTNMT và nhóm chứng gồm 51 người. Kết quả cho thấy nồng độ CRP gia tăng đáng kể trên các bn có BPTNMT so với nhóm chứng (12,92 mg/l so với 7,70mg/l) và sự gia tăng của CRP theo giai đoạn nặng của BPTNMT [43]. Nghiên cứu của J. P. de Torres cũng thấy nồng độ CRP gia tăng trên bn BPTNMT so với người khỏe mạnh và có tương quan nghịch với FEV1 và FVC [42].

SA Alavi nghiên cứu 160 BN nhập viện vì đợt cấp BPTNMT. Kết quả nghiên cứu là nồng độ hs-CRP huyết thanh trung bình là $11,65 \pm 15,03$ mg/L. Có mối tương quan nghịch giữa hs-CRP với FEV1 với hệ số tương quan $r = -0,392$ ($p < 0,001$) [18].

Dahl M, Nordestgaard BG cũng nhận thấy mức tăng cao của CRP như là yếu tố dự báo sớm đợt cấp BPTNMT và mức độ nặng của bệnh [39].

Tóm lại, dù khảo sát ở nhóm ổn định hay từng phân nhóm, protein phản ứng C độ nhạy cao đều có tăng và tăng dần khi đi từ phân nhóm có đợt cấp nhẹ lên phân nhóm có đợt cấp nặng.

4.1.3.2. IL-6

IL-6 ở 2 nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn.

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% IL-6 có giá trị từ 4,56 pg/mL trở lên trong khi nhóm BPTNMT đợt cấp có đến 50% IL-6 có giá trị từ 13,23 pg/mL trở lên.) Nồng độ IL-6 trung bình trong nhóm BPTNMT ổn định là 4,56; nhóm đợt cấp là 13,23. Như vậy, nồng độ IL-6 tăng rất nhiều trong nhóm đợt cấp BPTNMT so với nhóm ổn định và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Tổng kết của bệnh viện Chợ Rẫy về đề tài « Nghiên cứu thăm dò giá trị IL6 trên người Việt Nam bình thường », trên 47 người tình nguyện bình thường, nam /nữ là 25/22, tuổi 18-60, giá trị IL6 trung bình là $0,29 \pm 0,47$ pg/ml [1]. So với kết quả của Chợ Rẫy, nồng độ trung bình IL6 nhóm đợt cấp của chúng tôi cao hơn rõ.

Phạm Kim Liên và cộng sự đã nghiên cứu “sự biến đổi một số cytokine ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”. Tác giả đã chứng minh được nồng độ IL 6 gia tăng khi vào đợt cấp [10].

Pinto-Plata V.M, Celli B.R. và cs nghiên cứu 20 bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp BPTNMT [91], các thông số được đo trong vòng 48 giờ sau khi vào viện và 8 tuần sau khi ra viện (giai đoạn hồi phục), gồm sự khó thở, huyết đồ, nồng độ IL6 huyết tương, IL8, leukotriene B4(LTB4), TNFalpha và kháng men tiêu protein bạch cầu (SLPI), tác giả nhận thấy rằng:

- Khó thở hiện diện trong tất cả các bệnh nhân
- Khả năng hít vào cải thiện nhanh hơn FEV1
- Trong đợt cấp trung bình IL6 huyết tương tăng $6,38 \pm 0,72$ pg/ml so với nồng độ IL6 ở giai đoạn hồi phục là $2,80 \pm 0,79$ ($p = 0,0001$).

Wedzicha và cs đã nghiên cứu 93 bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định và giai đoạn cấp. Khi bệnh nhân BPTNMT của nhóm nghiên cứu ở giai

đoạn ổn định, nồng độ IL6 của họ là 4,3 pg/ml (2,4 - 6,8). Khi bệnh nhân của họ rơi vào đợt cấp BPTNMT, họ thấy trung bình của IL6 tăng thêm 1,1 pg/ml [128].

Như vậy, qua nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-6 tăng rất nhiều trong nhóm đợt cấp BPTNMT so với nhóm ổn định.

4.1.3.3. Thang điểm CAT

CAT ở 2 nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn.

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% CAT có giá trị từ 4 trở lên trong khi nhóm BPTNMT đợt cấp có đến 50% CAT có giá trị từ 20 trở lên. Như vậy, điểm CAT tăng rất nhiều trong nhóm BPTNMT đợt cấp so với nhóm ổn định và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Mackay AJ và cộng sự về việc đánh giá tính hữu ích của bộ câu hỏi CAT về việc đánh giá độ nặng của đợt cấp BPTNMT [74].

Cơ sở: CAT là một bảng câu hỏi gồm tám mục được thiết kế để đánh giá và định lượng tác động của các triệu chứng BPTNMT lên tình trạng sức khỏe. BPTNMT làm ảnh hưởng chất lượng cuộc sống và được đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp nặng hơn từ trạng thái ổn định. Chúng tôi giả thiết rằng điểm của CAT ở cơn cấp có liên quan đến độ nặng của cơn cấp, suy giảm chức năng phổi và viêm hệ thống.

Mục tiêu: Đánh giá tính hữu ích của CAT để đánh giá độ nặng của đợt cấp BPTNMT.

Phương pháp: 161 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đoàn hệ BPTNMT tại London đã hoàn thành CAT ở giai đoạn đầu (trạng thái ổn định), đợt cấp và trong thời gian hồi phục từ tháng 4 năm 2010 đến tháng 6 năm 2011.

Đo lường và Kết quả chính: Các bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên thường có điểm CAT cao hơn đáng kể so với những người ít có đợt cấp (19,5

$\pm 6,6$ so với $16,8 \pm 8,0$, $P = 0,025$). Trong 152 đợt cấp, điểm CAT tăng từ mức cơ bản trung bình là $19,4 \pm 6,8$ lên $24,1 \pm 7,3$ ($p < 0,01$) ở đợt cấp. Sự thay đổi điểm CAT từ ban đầu đến khởi phát đợt cấp tăng đáng kể nhưng liên quan đến sự thay đổi CRP ($\rho = 0,26$, $P = 0,008$) nhưng không thay đổi fibrinogen ($\rho = 0,09$, $P = 0,351$) từ giai đoạn ổn định tới đợt cấp. Khi đợt cấp, điểm số CAT tăng lên đáng kể có liên quan đến sự suy giảm FEV1 ($\rho = -0,20$; $P = 0,032$).

Kết luận: CAT cung cấp một số điểm đáng tin cậy ở đợt cấp. Điểm số CAT cơ bản được tăng lên ở những người có đợt cấp thường xuyên. Điểm CAT tăng lên ở đợt cấp và phản ánh mức độ nặng được xác định bởi hô hấp ký và thời gian đợt cấp.

4.1.4. Liên quan giữa CRP, IL-6, CAT và nguy cơ BPTNMT đợt cấp

CRP ở 2 nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn.

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% CRP có giá trị từ 2,9mg/l trở lên trong khi các nhóm BPTNMT đợt cấp: mức độ nhẹ có 50% có giá trị 50 mg/L trở lên, trung bình có 50% có giá trị từ 61,1 mg/l trở lên và nặng có 50% có giá trị từ 71,1 mg/l trở lên.

Như vậy, nồng độ CRP tăng dần theo mức độ đợt cấp và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

IL-6 ở các nhóm BPTNMT ổn định và đợt cấp đều phân bố không chuẩn (Kolmogorov Smirnov có $p=0,000 < 0,05$).

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% IL-6 có giá trị từ 4,56 pg/mL trở lên trong khi các nhóm BPTNMT đợt cấp: mức độ nhẹ có 50% có giá trị 11,02 pg/mL trở lên, trung bình có 50% có giá trị từ 15,07 pg/mL trở lên và nặng có 50% có giá trị từ 18,5 pg/mL trở lên. Như vậy, nồng độ IL-6 tăng rất nhiều theo mức độ đợt cấp và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Cơ chế viêm xảy ra trong BPTNMT ở giai đoạn ổn định hay khi vào đợt cấp tương đối phức tạp và hiện chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Hơn nữa, về nguyên nhân thì đa phần đợt cấp do nhiễm siêu vi hay vi trùng nhưng nhiều trường hợp không xác định được nguyên nhân [54] nên đặc tính viêm cũng rất khác nhau khi các nguyên nhân gây ra đợt cấp khác nhau. Nhiều tế bào viêm như BCĐNTT, lymphocyte và bạch cầu ái toan (BCAT) gia tăng trong đợt cấp và các chất trung gian viêm như các chất hoá hướng động của BCĐNTT (IL-8, và leukotriene -B4), các sản phẩm ly giải hạt của BCĐNTT (bao gồm myeloperoxidase) và các marker viêm hệ thống (IL-6, CRP) cũng như chemokine cũng gia tăng so với BPTNMT giai đoạn ổn định [41]. Kiểu hình BPTNMT cũng liên quan đến tình trạng viêm của đường hô hấp trong giai đoạn ổn định nói chung và đợt cấp nói riêng. Nhóm bệnh nhân bị BPTNMT kiểu hình có nhiều đợt cấp có mức độ viêm nhiều hơn nhóm có kiểu hình ít đợt cấp. Điều này gợi ý có một sự liên quan giữa mức độ viêm và tần suất đợt cấp BPTNMT [50].

Điểm CAT ở 2 nhóm BPTNMT ổn định có phân bố không chuẩn.

Trong nhóm BPTNMT ổn định có 50% CAT có giá trị từ 4 trở lên trong khi các nhóm BPTNMT đợt cấp: mức độ nhẹ có 50% giá trị 19 trở lên, trung bình có 50% có giá trị từ 20,5 trở lên và nặng có 50% có giá trị từ 21 trở lên. Như vậy, điểm CAT tăng rất nhiều ở các mức độ đợt cấp và khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

CAT cung cấp một số điểm đáng tin cậy ở đợt cấp. Điểm số CAT cơ bản được tăng lên ở những người có đợt cấp thường xuyên.

4.1.5. Xác định sự tương quan của CAT với FEV1

Cho thấy mức độ tương quan khá mạnh ($r = -0,792$) ở nhóm BPTNMT ổn định trong khi mức độ tương quan yếu ($r = -0,325$) ở nhóm đợt cấp và tất cả đều là loại tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về FEV1 giữa nhóm BPTNMT ổn định với nhóm đợt cấp (80% so với 49%).

FEV1 của nhóm đợt cấp thấp hơn nhóm ổn định khá nhiều, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Chúng tôi đánh giá 105 bệnh nhân BPTNMT ổn định [65]. Dữ liệu nhân khẩu học thu được tại thời điểm bắt đầu. Mức độ nặng của tắc nghẽn đường dẫn khí được đánh giá bằng hô hấp ký và tiêu chuẩn GOLD. Sau đó, tác động của BPTNMT đối với tình trạng sức khỏe được đánh giá bằng cách sử dụng CAT. Điểm CAT được phân thành 4 nhóm. Chúng tôi so sánh thống kê mối quan hệ giữa điểm CAT, giai đoạn BPTNMT, nhóm CAT và PFT. CÁC KẾT QUẢ: Tuổi trung bình của bệnh nhân và thời kỳ trung bình hút thuốc lần lượt là $59,60 \pm 11,93$ và $35,43 \pm 15,33$. FEV1% dự đoán là $71,01 \pm 26,70$. Điểm số CAT trung bình là $19,61 \pm 8,07$. Tương quan giữa mức độ nặng của hút thuốc và phân loại GOLD là đáng kể ($p = 0,006$). Có sự liên quan đáng kể giữa FEV1% dự đoán và tổng số điểm CAT ($r = -0,55$, $p < 0,01$). Tương quan giữa FEV1% trung bình dự đoán và điểm trung bình của nhóm CAT 1, 2, 3 và 4 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). KẾT LUẬN: Mối quan hệ giữa điểm CAT và FEV1% dự đoán gợi ý rằng CAT liên quan đến mức độ nặng của giới hạn luồng khí và phân loại GOLD ở bệnh nhân BPTNMT. Tình trạng sức khỏe được đo bằng CAT liên quan với mức độ nặng của giới hạn luồng khí.

Theo nghiên cứu của Mackay AJ và cộng sự về việc đánh giá tính hữu ích của bộ câu hỏi CAT về việc đánh giá độ nặng của đợt cấp BPTNMT [74]:

Cơ sở: CAT là một bảng câu hỏi gồm tám mục được thiết kế để đánh giá và định lượng tác động của các triệu chứng BPTNMT lên tình trạng sức khỏe. BPTNMT làm ảnh hưởng chất lượng cuộc sống và được đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp nặng hơn từ trạng thái ổn định. Chúng tôi giả thiết rằng

điểm của CAT ở cơn cấp có liên quan đến độ nặng của cơn cấp, suy giảm chức năng phổi và viêm hệ thống.

Mục tiêu: Đánh giá tính hữu ích của CAT để đánh giá độ nặng của đợt cấp BPTNMT.

Phương pháp: 161 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đoàn hệ BPTNMT tại London đã hoàn thành CAT ở giai đoạn đầu (trạng thái ổn định), đợt cấp và trong thời gian hồi phục từ tháng 4 năm 2010 đến tháng 6 năm 2011.

Đo lường và Kết quả chính: Các bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên thường có điểm CAT cao hơn đáng kể so với những người ít có đợt cấp ($19,5 \pm 6,6$ so với $16,8 \pm 8,0$, $P = 0,025$). Trong 152 đợt cấp, điểm CAT tăng từ mức cơ bản trung bình là $19,4 \pm 6,8$ lên $24,1 \pm 7,3$ ($p < 0,01$) ở đợt cấp. Sự thay đổi điểm CAT từ ban đầu đến khởi phát đợt cấp tăng đáng kể nhưng liên quan đến sự thay đổi CRP ($\rho = 0,26$, $P = 0,008$) nhưng không thay đổi fibrinogen ($\rho = 0,09$, $P = 0,351$) từ giai đoạn ổn định tới đợt cấp. Khi đợt cấp, điểm số CAT tăng lên đáng kể có liên quan đến sự suy giảm FEV₁ ($\rho = -0,20$; $P = 0,032$).

Kết luận: CAT cung cấp một số điểm đáng tin cậy ở đợt cấp. Điểm số CAT cơ bản được tăng lên ở những người có đợt cấp thường xuyên. Điểm CAT tăng lên ở đợt cấp và phản ánh mức độ nặng được xác định bởi hô hấp ký và thời gian đợt cấp.

Theo nghiên cứu của tác giả Thùy Linh và cộng sự [9], có sự tương quan giữa FEV₁ so với CAT, sự liên quan này có ý nghĩa thống kê.

Tóm lại, qua các nghiên cứu ngoài nước cũng như trong nước, các tương quan giữa FEV₁ so với CAT là tương quan nghịch, nghĩa là điểm CAT càng cao thì % FEV₁ so với dự đoán càng thấp và ngược lại. Nói cách khác, bệnh nhân với % FEV₁ so với dự đoán cao có CLCS-SK tốt hơn bệnh nhân với % FEV₁ so với dự đoán thấp.

4.2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

4.2.1. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Với điểm cắt CRP $\geq 22,1$ thì chỉ số youden cao nhất là 0,798 và CRP có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 83,5%, độ đặc hiệu 96,3%, PV+ 91,6%, PV- 92,3%, LR+ 22,31, LR- 0,17 và độ chính xác là 92,1%.

Trước đây, người ta chỉ biết đến protein phản ứng C như là một chất chỉ điểm viêm. Hiện nay, người ta đã nghiên cứu kỹ về protein phản ứng C và phát hiện nó cũng có các tính chất riêng. Chính vì vậy mà người ta đang nghiên cứu rất nhiều về khả năng protein phản ứng C ở bệnh nhân BPTNMT đặc biệt là có thể chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Trong một nghiên cứu lớn, Hurst và cộng sự đã nghiên cứu khả năng của 36 chất đánh dấu viêm để xác nhận đợt cấp BPTNMT và kết quả là chỉ có 3 chất là CRP, IL-6, và MPIF-1 [60]. XN CRP được đánh giá cao nhất giúp được chẩn đoán cơn cấp với diện tích dưới đường cong là 0,73 với độ nhạy là 74,4% và độ đặc hiệu là 57% cho điểm cắt là 5mg/L [60]. Không có chất đánh dấu viêm nào tự bản thân chúng có thể cung cấp một chẩn đoán tốt hơn được so sánh với sự hiện diện của bất kỳ các triệu chứng chính của đợt cấp (khó thở, tăng lượng đàm, đàm mủ). Sự kết hợp tốt nhất của 3 chất đánh dấu viêm (CRP, MMP-9, và MPIF-1) đã làm cho diện tích dưới đường cong không tốt hơn có ý nghĩa so với giá trị CRP [60]. Nhưng sự thêm vào giá trị của CRP đối với bất kỳ triệu chứng chính của đợt cấp đã làm gia tăng một cách có ý nghĩa diện tích dưới đường cong đến 0,88.

V M Pinto-Plata nghiên cứu 88 bn BPTNMT so với nhóm chứng gồm 33 người HTL và 38 người không HTL. Kết quả là nồng độ CRP cao hơn đáng kể trong nhóm bn BPTNMT (5,03mg/L) so với nhóm chứng (2,02mg/L và

2,24mg/L) và kết luận CRP có thể là chất chỉ điểm viêm hệ thống của quá trình viêm trên các bn BPTNMT [91].

Nghiên cứu của Van Durme Y. M. và cs cho kết quả những người HTL có nồng độ hs-CRP >3mg/L có nguy cơ cao mắc BPTNMT (HR= 2,2; khoảng tin cậy 95%: 1,12–3,74; $p < 0,01$) [122].

Izvorni Znanstveni Clanak nghiên cứu 150 bn BPTNMT và nhóm chứng gồm 51 người. Kết quả cho thấy nồng độ CRP gia tăng đáng kể trên các bn có BPTNMT so với nhóm chứng (12,92 mg/l so với 7,70mg/l) và sự gia tăng của CRP theo giai đoạn nặng của BPTNMT [43]. Nghiên cứu của J. P. de Torres cũng thấy nồng độ CRP gia tăng trên bn BPTNMT so với người khỏe mạnh và có tương quan nghịch với FEV1 và FVC [42].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy viêm hệ thống kết hợp với gia tăng tàn phế và tử vong của các bn BPTNMT. Có 1 nghiên cứu tiến hành trên 116 bn BPTNMT ổn định và 35 người khỏe mạnh với chức năng hô hấp bình thường làm nhóm chứng và thời gian theo dõi là 32 tháng hay khi bn tử vong. BPTNMT được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn GOLD. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP của các bn BPTNMT cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($4,48 \pm 0,83$ so với $1,01 \pm 0,27$ mg/l; $p < 0,05$). Ngoài ra, các bn có nồng độ CRP > 3mg/l có tiên lượng xấu hơn so với các bn có nồng độ CRP < 3mg/l [122]. Tương tự, Bartolome R. Celli nghiên cứu 1843 bn BPTNMT. Sau 3 năm theo dõi có 168 bn tử vong. Các BN tử vong có nồng độ CRP cao hơn đáng kể so với các trường hợp không tử vong (4,6mg/L so với 3,1mg/L; $p < 0,01$) [25].

Tóm lại, với điểm cắt CRP $\geq 22,1$ giúp chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

4.2.2. Xác định điểm cắt CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng

Với điểm cắt CRP $\geq 50,1$ thì chỉ số youden cao nhất là 0,806 và CRP có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp nặng với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 80,6%, PV+ 16,1%, PV- 100%, LR+ 51,54, LR- 0,0 và độ chính xác là 81,3%.

Qua kết quả của nghiên cứu tim mạch thành phố Copenhagen, Dahl nhận thấy, nguy cơ nhập viện và tử vong của BPTNMT cũng cao hơn đối với các bn có nồng độ hs-CRP $> 3\text{mg/L}$ [39]. Kết quả từ nghiên cứu sức khỏe phổi (The Lung Health Study) cũng thấy có liên quan giữa sự gia tăng nồng độ của CRP với tử vong của BPTNMT. Nồng độ của CRP cũng có liên quan nghịch với khả năng gắng sức của BN BPTNMT[18].

Brican và cộng sự đã báo cáo điểm cắt CRP lớn hơn 10mg/l có độ nhạy là 84% nhưng độ đặc hiệu chỉ có 38% cho phát hiện tình trạng nhiễm trùng [26]. Trong khi đó kết quả được phân tích với sự thay đổi phần trăm từ giai đoạn ổn định đến đợt cấp BPTNMT cho thấy CRP gia tăng một cách đáng kể trong các đợt cấp do vi trùng [26]. Trái lại có 1 nghiên cứu cho rằng tỉ số Odds của đợt cấp do vi trùng gia tăng khoảng 57% cho 1 đơn vị gia tăng của CRP. Thật thú vị, giá trị tiên đoán của CRP để phân biệt một đợt cấp BPTNMT do 1 loại vi trùng mới được cải thiện thêm khi nó được kết hợp với giá trị của TNF- α [79].

Trong nghiên cứu của Phạm Kim Liên và cộng sự [10]: toàn nhóm nghiên cứu có: Protein phản ứng C độ nhạy cao: $46,55 \pm 53,32 \text{ mg/l}$. Như vậy nhóm nghiên cứu có nồng độ protein phản ứng C độ nhạy cao tăng, thể hiện một hiện tượng viêm toàn thân đang xảy ra ở bệnh nhân BPTNMT. Ở phân nhóm đợt cấp mức độ nhẹ:

Protein phản ứng C độ nhạy cao: $6,40 \pm 5,44\text{mg/l}$

Giá trị bình thường protein phản ứng C độ nhạy cao 5mg/l. Như vậy ở phân nhóm đợt cấp nhẹ có tăng protein phản ứng C độ nhạy cao.

Xét phân nhóm đợt cấp mức độ vừa và đợt cấp mức độ nặng đều thấy protein phản ứng C độ nhạy cao tăng dần.

Tóm lại, dù khảo sát toàn nhóm bệnh hay từng phân nhóm, protein phản ứng C độ nhạy cao đều có tăng và tăng dần khi đi từ phân nhóm có đợt cấp nhẹ lên phân nhóm có đợt cấp nặng.

Theo nghiên cứu của Hakan Tanriverdi và cộng sự [55] so sánh các giá trị chẩn đoán của procalcitonin, protein phản ứng C và tỷ lệ bạch cầu trung tính / tế bào lympho trong máu để dự đoán nhiễm khuẩn ở 77 bệnh nhân nhập viện với đợt cấp BPTNMT. Kết quả cho thấy các giá trị giới hạn cho PCT, CRP và tỷ lệ N / L để dự đoán nhiễm vi khuẩn lần lượt là 0,40 ng / mL, 91,50 mg / L và 11,5; độ nhạy lần lượt là 61, 54 và 61%; độ đặc hiệu lần lượt là 67, 52 và 58%; và diện tích dưới các giá trị đường cong (AUC) lần lượt là 0,64, 0,52 và 0,58. PCT tốt hơn CRP và tỷ lệ N / L để dự đoán nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT nhập viện. Tuy nhiên, PCT không đáng tin cậy trong việc dự đoán nhiễm vi khuẩn trong đợt cấp BPTNMT do độ nhạy và độ đặc hiệu dưới 80% và giá trị AUC thấp.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, với điểm cắt CRP $\geq 50,1$ có thể giúp chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng.

4.2.3. Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Diện tích dưới đường cong ROC của IL-6 trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp là 0,895. Với điểm cắt IL-6 ≥ 8.00 thì chỉ số youden cao nhất là 0,724 và IL-6 có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 89%, độ đặc hiệu 83,4%, PV+ 72,3%, PV- 94,0%, LR+ 5,369, LR- 0,132 và độ chính xác là 85,3%.

Karadag F và cs đánh giá về các dấu ấn sinh học trong viêm của bệnh nhân trong đợt ổn định và đợt cấp của BPTNMT cũng nhận định rằng IL6 là một cytokine tiền viêm đóng vai trò đáng kể trong viêm hệ thống trong BPTNMT [68].

Với điểm cắt IL-6 ≥ 8.00 có thể giúp chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng.

4.2.4. Xác định điểm cắt IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng

Với điểm cắt IL-6 ≥ 9.23 thì chỉ số youden cao nhất là 0,698 và IL-6 có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp nặng với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,8%, PV+ 11%, PV- 100%, LR+ 3,309, LR- 0,0 và độ chính xác là 70,9%

Wedzicha và cs đã nghiên cứu 93 bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định và giai đoạn cấp. Khi bệnh nhân BPTNMT của nhóm nghiên cứu ở giai đoạn ổn định, nồng độ IL6 của họ là 4,3 pg/ml (2,4 - 6,8). Khi bệnh nhân của họ rơi vào đợt cấp BPTNMT, họ thấy trung bình của IL6 tăng thêm 1,1 pg/ml [128].

Victor M. Pinto – Plata nhận thấy sự tăng đáng kể nồng độ IL6 trong huyết thanh bệnh nhân khi nhập viện vì đợt cấp BPTNMT và giảm khi bệnh ổn định và xuất viện [91].

4.2.5. Xác định điểm cắt đoạn điểm CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Diện tích dưới đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp là 0,90 (95% CI: 0,865 – 0,935 với $p < 0,0001$). Với điểm cắt CAT ≥ 15 thì chỉ số youden cao nhất là 0,681 và CAT có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 87,9 %, độ đặc hiệu 80,2%, PV+ 68,4%, PV- 93,2%, LR+ 44,43, LR- 0,151 và độ chính xác là 82,7%.

Tác giả Namhee Kwon và cộng sự đã tiến hành đánh giá giá trị tiên đoán đợt cấp BPTNMT của CAT trong sáu tháng hoặc hơn sau đợt kịch phát đầu tiên trong số bệnh nhân BPTNMT có tiền sử đợt cấp [65]. Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu và dân số: Trong nghiên cứu 6 tháng quan sát tiên cứu này, nghiên cứu viên tuyển dụng 545 bệnh nhân BPTNMT từ phòng khám ngoại trú trên 19 bệnh viện ở Úc, Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài Loan từ tháng Tám năm 2010 và tháng 4 năm 2011. Bệnh nhân ít nhất 40 tuổi, có tiền sử hút thuốc hơn 10 gói-năm, được chẩn đoán BPTNMT trong ít nhất sáu

tháng, được định nghĩa là tỷ lệ $FEV_1 / FVC < 0,7$ [48] , và với tiền sử có ít nhất một đợt cấp BPTNMT. Bệnh nhân có chẩn đoán hiện tại hen phế quản đã được loại trừ. Tất cả bệnh nhân được cung cấp bằng văn bản thông báo chấp thuận và nghiên cứu được sự chấp thuận của Ủy ban đạo đức trước khi bắt đầu của bất kỳ hoạt động nghiên cứu liên quan đến. Nghiên cứu được tiến hành phù hợp với thực hành tốt lâm sàng (GCP), tất cả các yêu cầu bảo mật của bệnh nhân được áp dụng, và các nguyên tắc đạo đức được nêu trong Tuyên bố Helsinki. Đánh giá nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân tham gia phòng khám mỗi tám tuần và nhận được một cuộc điện thoại mỗi tám tuần ở giữa các lần tham gia nghiên cứu. Bệnh sử điều trị, tiền sử BPTNMT, tiền sử hút thuốc lá, và các bệnh đi kèm được thu thập từ các hồ sơ y tế trong lần khám ban đầu. Một cuộc phỏng vấn lâm sàng có cấu trúc cũng được thực hiện để ghi lại thông tin chi tiết của các bệnh đi kèm cụ thể, bao gồm ung thư phổi, tiểu đường, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh thấp khớp, suy tim (bất kỳ nguyên nhân), bệnh tim thiếu máu cục bộ, cao huyết áp và bệnh tim mạch. Trong lần ban đầu và mỗi lần nghiên cứu, chất lượng cuộc sống liên quan với sức khỏe, khó thở, và hô hấp ký được đánh giá bằng cách sử dụng phiên bản ngôn ngữ địa phương của bảng câu hỏi CAT tại mỗi quốc gia, thang khó thở MRC, và đo hô hấp ký. Đợt cấp trong tháng trước đó được đánh giá bằng cách sử dụng một bảng câu hỏi mỗi khi truy cập nghiên cứu và điện thoại liên lạc. Đợt cấp dựa theo tiêu chuẩn của Anthonisien. Phân tích thống kê: Phân tích chưa điều chỉnh và điều chỉnh được thực hiện bằng cách sử dụng hồi quy Poisson để đánh giá mối quan hệ giữa điểm CAT nền và sự xuất hiện của bất kỳ đợt cấp hay đợt cấp trung bình đến nặng. Các phân tích đã được lặp đi lặp lại sử dụng hồi quy Cox để đánh giá mối quan hệ giữa điểm CAT nền và thời gian để có đợt cấp BPTNMT đầu tiên. Các yếu tố lâm sàng có liên quan mà có thể ảnh hưởng đến kết quả hay điểm CAT nền được đưa vào điều chỉnh phân tích:

tuổi, giới tính, chỉ số BMI, giai đoạn GOLD (1-4), số lượng các đợt cấp BPTNMT trong năm trước, thời gian BPTNMT, tình trạng hút thuốc hiện nay, số bệnh đi kèm, tiền sử của chủng ngừa cúm, và quốc gia. Thời gian trung bình để có đợt cấp BPTNMT đầu tiên được phân loại bởi điểm CAT nên được ước tính bằng cách sử dụng kỹ thuật Kaplan-Meier. Một p có giá trị nhỏ hơn 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. Tất cả các phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm thống kê SPSS PASW 18. Kết quả: Tổng cộng có 495 bệnh nhân đã hoàn thành bảng câu hỏi CAT tại chuyên thăm ban đầu đã được bao gồm trong dân số nghiên cứu. Tuổi trung bình là $69,4 \pm 8,8$ năm và 22% là người hút thuốc hiện tại. Điểm số trung bình là CAT $14,8 \pm 7,7$ và 48% đã có một số điểm của CAT 10-19. FEV1 trung bình là 47,0% giá trị dự đoán (từ 13,0-121,0%). Gần một nửa số bệnh nhân (49%) đã có nhiều hơn một đợt cấp BPTNMT trong năm trước. Có một xu hướng cho các bệnh nhân với điểm số CAT nên cao hơn có thời gian BPTNMT dài hơn, chức năng phổi kém hơn, và đợt cấp thường xuyên hơn trong các năm trước. Tương tự như vậy, tỷ lệ các bệnh đi kèm và sử dụng thuốc trước đây có xu hướng điểm số CAT cao hơn. Trong thời gian nghiên cứu, 338 bệnh nhân (68%) và 226 bệnh nhân (46%) có ít nhất một đợt cấp BPTNMT và một đợt cấp trung bình đến nặng tương ứng. Có một xu hướng cho tăng nguy cơ đợt cấp với điểm số CAT nên cao hơn (52%, 71%, 80% và 100% đối với bốn loại điểm CAT thứ tự tăng dần). Một xu hướng tương tự cũng được quan sát thấy tỷ lệ mắc đợt cấp trung bình nặng (33%, 44%, 58%, và 95% tương ứng. Tỷ lệ đợt cấp trung bình của dân số nghiên cứu là 1,00 (khoảng 0,00-6,00) trong thời gian hơn sáu tháng. Bàn luận:

Khả năng chẩn đoán của CAT cho đợt cấp BPTNMT:

Điểm số CAT được phân loại cho thấy một khả năng cao dự đoán cho thời gian để xuất hiện đợt cấp đầu tiên (diện tích dưới đường cong [AUC]

0.83) và một khả năng tiên đoán khiêm tốn đối với bất kỳ đợt cấp BPTNMT (AUC 0.64) hay đợt cấp trung bình đến nặng (AUC 0.63) trong sáu tháng sau. Điểm số CAT không được phân loại cung cấp dự đoán độ lớn tương tự. Trong các mô hình điều chỉnh yếu tố gây nhiễu tiềm năng, số điểm CAT không được phân loại tiếp tục cho thấy dự đoán có thể so sánh như số điểm CAT được phân loại. Độ nhạy và độ đặc hiệu để dự đoán thời gian để có đợt cấp đầu tiên tại CAT không được phân loại điểm cắt tương ứng là 60% và 95%. Xác suất điểm cắt của CAT không được phân loại để quan sát một đợt cấp BPTNMT ở bệnh nhân BPTNMT là 11 và 17 tương ứng, với độ nhạy và độ đặc hiệu 75% và 47%, và tương ứng 52% và 69%. Điểm số CAT phân loại cho thấy hiệu suất dự đoán tương tự khi được thử nghiệm trong các phân nhóm bệnh nhân đồng mắc tim mạch. Các AUCs cho thời gian để xuất hiện đợt cấp đầu tiên, và đợt cấp vừa nặng là 0,87, 0,66 và 0,60 tương ứng ở những bệnh nhân với bất kỳ bệnh lý tim mạch kèm theo là 0,82, 0,72 và 0,62 tương ứng ở bệnh nhân suy tim, bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc cả hai. Thay đổi trong điểm số CAT giữa hai lần thăm khám có liên quan với dự đoán thấp–trung bình của đợt cấp trong giai đoạn nghiên cứu tiếp theo. Thay đổi trong điểm số CAT ở tuần 8 so với ban đầu cho thấy giá trị tiên đoán tương đối thấp cho đợt cấp trong tám tuần tiếp theo (AUC 0,54, 95% CI 0,48-0,59) hoặc 16 tuần (AUC 0,55, KTC 95% 0,50-0,61). Thay đổi trong điểm số CAT ở tuần 16 từ tuần 8 cho thấy dự đoán khiêm tốn (AUC 0,61, KTC 95% 0,56-0,66) cho đợt cấp trong tám tuần tiếp theo.

Mối quan hệ giữa CAT và đợt cấp:

Kết quả phân tích đa biến đánh giá mối quan hệ giữa số điểm CAT và thời gian để xuất hiện đợt cấp đầu tiên hoặc nguy cơ đợt cấp được phân tích. Trong phân tích không điều chỉnh, số điểm CAT phân loại liên quan đáng kể với thời gian để xuất hiện đợt cấp đầu tiên, và các nguy cơ có bất kỳ đợt cấp COPD hay

đợt cấp trung bình nặng ($p < 0,001$ cho tất cả). Các mối quan hệ rất có ý nghĩa sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm năng ảnh hưởng của ($p = 0,01$ hay $p < 0,01$). Tương tự như vậy, số điểm CAT không phân loại cũng là dự đoán của tất cả ba kết quả trong cả hai không điều chỉnh ($p < 0,01$ cho tất cả) và phân tích điều chỉnh ($p < 0,01$; $p = 0,01$; $p = 0,02$ tương ứng).

Mối quan hệ giữa từng loại điểm CAT và từng kết quả cũng được đánh giá. Loại điểm CAT cao hơn có liên quan đáng kể với thời gian ngắn hơn để vào đợt cấp đầu tiên, so với loại thấp nhất. Tỷ lệ nguy cơ điều chỉnh tương ứng (HR) là 1,00, 1,73, 2,41 và 4,16 tương ứng và thời gian điều chỉnh trung bình là > 24 , 14, 9, và 5 tuần tương ứng cho bốn loại tăng dần theo thứ tự. Tương tự như vậy, loại CAT điểm cao hơn có liên quan đáng kể với nguy cơ đợt cấp cao hơn; rủi ro điều chỉnh tương đối (RR) 1.00, 1.30, 1.37, 1.50 theo thứ tự. Bệnh nhân trong nhóm cao nhất là gấp đôi nguy cơ có đợt cấp trung bình đến nặng (RR điều chỉnh 2,01; $p < 0,01$) so với bệnh nhân trong các loại thấp nhất.

Mối quan hệ giữa các yếu tố khác và các đợt cấp:

Tiền sử đợt cấp (≥ 2 so với 1 đợt cấp trong năm qua) liên quan đáng kể với thời gian để xuất hiện đợt cấp đầu tiên ($p = 0,023$) và nguy cơ của bất kỳ đợt cấp ($p = 0,016$). So với những bệnh nhân có đợt cấp ít thường xuyên hơn trước (1 đợt cấp), những bệnh nhân có các đợt cấp trước thường xuyên (≥ 2 đợt cấp) cho thấy một thời gian ngắn hơn để xuất hiện đợt cấp đầu tiên (HR điều chỉnh 1,35) và tăng nguy cơ đợt cấp (điều chỉnh RR 1,15). Tuy nhiên, tiền sử đợt cấp không liên quan đến nguy cơ đợt cấp trung bình- nặng; điều chỉnh RR 1,14; $p = 0,181$. Giai đoạn của GOLD liên quan đáng kể với thời gian để có đợt cấp đầu tiên ($p = 0,029$) và nguy cơ đợt cấp trung bình- nặng ($p = 0,008$), nhưng không có nguy cơ của bất kỳ đợt cấp ($p = 0,128$). Thảo luận: Đây là nghiên cứu lớn, đa quốc gia đầu tiên đánh giá giá trị tiên đoán của CAT cho đợt cấp BPTNMT trong bệnh nhân ngoại trú COPD là những

người có nguy cơ bệnh đột cấp. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng quan trọng về tiềm năng của CAT để sử dụng như một công cụ bổ sung để hỗ trợ các bác sĩ phân tầng hơn nữa bệnh nhân có nguy cơ bệnh đột cấp, dựa trên tiền sử đột cấp của họ, theo sắp xảy ra hoặc khả năng xảy ra đột cấp của họ.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số điểm CAT, phân loại thành bốn nhóm hoặc được sử dụng như là một biến liên tục, có một giá trị tiên đoán khiêm tốn cho đột cấp và đột kích phát trung bình nặng trong sáu tháng sau (AUC 0,63-0,64). Một mức độ tương tự về khả năng tiên đoán đột cấp BPTNMT (AUC 0,62-0,69) đã được báo cáo trong các nghiên cứu khác, nơi mà các mô hình dự đoán bao gồm một sự kết hợp của các yếu tố nguy cơ, có thể là không thực tế để sử dụng trong thực hành lâm sàng. Những phát hiện này hỗ trợ việc sử dụng CAT như là một thay thế thuận tiện và đáng tin cậy để các mô hình này để đạt được cùng một mức độ dự đoán cho đột cấp.

Dữ liệu của nghiên cứu cho thấy số điểm CAT phù hợp trong khả năng dự đoán của nó trong các phân nhóm bệnh nhân khác nhau. Xem xét rằng bệnh tim thường gặp ở bệnh nhân BPTNMT và các triệu chứng của nó có thể giống những người BPTNMT, nghiên cứu đánh giá hiệu suất của số điểm CAT trong việc dự đoán đột cấp BPTNMT hoặc thời gian để đột cấp đầu tiên ở bệnh nhân có bệnh tim mạch đi kèm. Tác giả tìm thấy những dự đoán về độ lớn tương tự như những người quan sát với dân số nghiên cứu tổng thể. Quan sát này là đáng khích lệ và cho thấy số điểm CAT là đáng tin cậy trong việc dự đoán các đột cấp trong sự hiện diện của bệnh lý tim mạch. Phân tích sâu hơn về phân nhóm bệnh nhân khác là cần thiết để xác nhận sự quan sát này.

Một số yếu tố đã được báo cáo trước đây có liên quan với tăng nguy cơ đột cấp. Chúng bao gồm tình trạng sức khỏe kém hơn, chức năng phổi xấu đi, khó thở, một tiền sử của đột cấp, và bệnh nặng hơn. Hurst và các cộng sự báo cáo tiền sử một đợt kích phát (≥ 1 so với 0) là chỉ báo mạnh nhất của đột cấp

giữa các yếu tố quan trọng khác. Phát hiện của nghiên cứu này mở rộng những phát hiện trước đây và cho thấy rằng đợt cấp thường xuyên trong năm qua (≥ 2) là một yếu tố dự báo mạnh mẽ của đợt cấp ở những bệnh nhân có nguy cơ cao hơn đợt cấp. Quan trọng hơn, nghiên cứu viên thấy rằng điểm số CAT cao hơn vẫn liên quan với tăng nguy cơ đợt cấp và thời gian ngắn hơn để có đợt cấp đầu tiên sau khi điều chỉnh các yếu tố lâm sàng có liên quan. Loại cao nhất cũng liên quan đến gấp đôi nguy cơ đợt cấp trung bình- nặng như các loại thấp nhất. Ngược lại, nghiên cứu không quan sát xu hướng như vậy với các giai đoạn COPD. Tóm lại, những phát hiện này hỗ trợ việc sử dụng tiền sử đợt cấp để xác định những bệnh nhân có nguy cơ bị đợt cấp BPTNMT và sử dụng CAT như một công cụ để phân tầng xa hơn những bệnh nhân có nguy cơ gia tăng các đợt cấp theo sắp xảy ra và khả năng đợt cấp, qua đó tạo điều kiện thực hiện kịp thời và hiệu quả của các can thiệp dự phòng. Hơn nữa, những phát hiện của nghiên cứu cũng hỗ trợ việc sử dụng CAT trong việc thiết kế các thử nghiệm lâm sàng nơi đợt cấp BPTNMT là một kết quả để đo lường tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và tạo điều kiện tính toán cỡ mẫu chính xác hơn [25].

Một trong những thế mạnh của nghiên cứu này là cỡ mẫu lớn, cho phép một mức độ hợp lý chính xác để đạt được về sức mạnh CAT trong việc tiên đoán đợt cấp BPTNMT. Sử dụng số điểm CAT, đánh giá đợt khởi phát hoặc nguy cơ đợt cấp BPTNMT có thể được thực hiện dễ dàng và nhanh chóng như các câu hỏi CAT là thuận tiện áp dụng tại các phòng khám; các bác sĩ không cần thu thập một kết hợp của các thông tin lâm sàng khác để đạt được cùng một mức độ dự đoán.

Tóm lại: Ở những bệnh nhân có tiền sử đợt cấp BPTNMT trong năm trước, CAT có thể xác định bệnh nhân có nguy cơ tiếp tục đợt cấp trong sáu tháng tiếp theo. Điều này có thể cho phép các quyết định tốt hơn trong việc

quản lý lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT và cải thiện phân bổ nguồn lực y tế. CAT cũng có thể được sử dụng trong việc thiết kế các thử nghiệm lâm sàng giúp tiên đoán đợt cấp BPTNMT.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, với điểm cắt CAT ≥ 15 giúp chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

4.2.6. Xác định điểm cắt CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng

Diện tích dưới đường cong ROC của CAT trong chẩn đoán BPTNMT đợt cấp nặng là 0,810. Với điểm cắt CAT ≥ 15 thì chỉ số youden cao nhất là 0,601 và CAT có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp với độ nhạy 100 %, độ đặc hiệu 60,1%, PV+ 8,5%, PV- 100%, LR+ 2,505, LR- 0,0 và độ chính xác là 61,5%.

Trong bài viết của Mackay và các cộng sự [74] đưa ra giả thuyết rằng điểm CAT cao tại đợt cấp BPTNMT liên quan đến độ nặng của nó, và cho rằng điểm CAT có thể được sử dụng để đánh giá quá trình phục hồi. Do đó, các tác giả đánh giá bệnh nhân BPTNMT bằng cách sử dụng CAT tại giai đoạn ổn định, khi đợt cấp và trong thời gian phục hồi.

Cũng theo nghiên cứu của chúng tôi, với điểm cắt CAT ≥ 15 giúp chẩn đoán đợt cấp BPTNMT nặng.

4.2.7. Nhận xét giá trị chẩn đoán của CRP, IL-6 và CAT

4.2.7.1. BPTNMT đợt cấp

Tất cả 3 giá trị điểm cắt của CRP, IL-6 và CAT đều có giá trị cao trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT vì có AUC rất tốt, xấp xỉ 90%, trong đó CRP có giá trị chẩn đoán cao nhất.

CRP có độ đặc hiệu, PPV, LR+ cao nhất, IL-6 có độ nhạy và NPV cao nhất và CAT có độ nhạy, NPV, LR- xếp thứ nhì trong 3 yếu tố trên. Như vậy trong thực tế lâm sàng :

- CRP dương tính ($\geq 22,1$) thì khả năng mắc đợt cấp BPTNMT là 91,6%
- IL-6 âm tính (< 8) thì khả năng không mắc đợt cấp BPTNMT là 94%
- CAT âm tính (< 15) thì khả năng không mắc đợt cấp BPTNMT là 93,2%.

Giá trị của CRP trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT đã được nhiều nghiên cứu chứng minh [78]. 77 BN BPTNMT giai đoạn ổn định. Họ được XN CTM, CRP, Procalcitonin. Kết quả cho thấy giá trị điểm cắt trong tiên đoán đợt cấp BPTNMT của ba giá trị PCT, CRP, CTM lần lượt là 0.40 ng/mL, 91.50 mg/L, và 11.5; độ nhạy lần lượt 61,54; 67,52, 61%; AUC lần lượt 0,52; 0,64; 0,58 ($p = 0.042$) .

Cũng trong 1 nghiên cứu khác [79], tác giả đã chứng minh được CRP có giá trị nhất trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Do đó qua nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành, cả 3 giá trị điểm cắt của CRP, IL-6 và CAT đều có giá trị cao trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT, trong đó CRP có giá trị chẩn đoán cao nhất.

4.2.7.2. BPTNMT đợt cấp nặng

2 giá trị điểm cắt của CRP, IL-6 đều tăng lên so với chẩn đoán đợt cấp nói chung, có giá trị cao trong chẩn đoán đợt cấp nặng BPTNMT, trong đó

CRP có giá trị chẩn đoán cao nhất. Điểm cắt của điểm CAT không đổi so với chẩn đoán đợt cấp.

- Dahl M, Nordestgaard BG cũng nhận thấy mức tăng cao của CRP như là yếu tố dự báo sớm đợt cấp BPTNMT và mức độ nặng của bệnh [39].

- Izvorni Znanstveni Clanak nghiên cứu 150 bn BPTNMT và nhóm chứng gồm 51 người. Kết quả cho thấy nồng độ CRP gia tăng đáng kể trên các bn có BPTNMT so với nhóm chứng (12,92 mg/l so với 7,70mg/l) và sự gia tăng của CRP theo giai đoạn nặng của BPTNMT [43]. Nghiên cứu của J. P. de Torres cũng thấy nồng độ CRP gia tăng trên bn BPTNMT so với người khỏe mạnh và có tương quan nghịch với FEV1 và FVC [42].

Wedzicha và cs [128] trong "Các thay đổi viêm, hồi phục và tái phát ở đợt cấp BPTNMT" đã nghiên cứu 73 bệnh nhân BPTNMT, ở giai đoạn ổn định, rồi ở giai đoạn cấp và theo dõi cho đến giai đoạn hồi phục và tái phát đợt cấp lần thứ 2. Họ đã nghiên cứu IL6 và protein phản ứng C trong máu, IL6 và IL8 trong đàm và thấy rằng:

- Trong đợt cấp BPTNMT có một sự tăng rõ rệt và có ý nghĩa của IL6 và CRP máu, của IL 6 đàm so với giai đoạn ổn định.

- Nồng độ IL6 máu vào ngày thứ 7 là thấp hơn so với IL6 ở giai đoạn ổn định thể hiện sự đáp ứng với điều trị.

- Vào khoảng ngày thứ 14 kể từ khi khởi phát đợt cấp BPTNMT, nồng độ các chỉ điểm viêm toàn thân (IL6, CRP máu) và đường thở (IL6, IL8 đàm) đều trở về mức cơ bản (như khi ở giai đoạn ổn định).

- Thời gian trung bình của sự hồi phục các triệu chứng là 9 ngày (11-18 ngày).

- So sánh diễn tiến nồng độ IL6, protein phản ứng C của nhóm thường có đợt cấp và nhóm không thường có đợt cấp họ thấy có khác nhau nhưng không có ý nghĩa ($p = 0,75$).

- Thời gian trung bình để xuất hiện lại đợt bộc phát cấp là 93 ngày (50 - 178) và một điều quan trọng nữa là nồng độ CRP vẫn còn cao vào ngày thứ 14 của đợt cấp BPTNMT lần này báo hiệu một đợt cấp lần kế tiếp nội trong vòng 50 ngày (dù đã được điều trị). Wedzicha và cs cũng nhận thấy rằng: nhóm bệnh nhân hay rơi vào đợt cấp BPTNMT có nồng độ IL6, CRP trong máu suốt thời gian hồi phục cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ít xảy ra đợt cấp, điều này có lẽ dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở nhóm này [119].

IL6 và các cytokin được tiết ra ở ổ viêm tại phổi gắn với các thụ thể hoà tan, lan toả theo máu đến gan, kích thích gan tiết protein phản ứng C, fibrinogen ... Protein phản ứng C là một chỉ điểm của hiện tượng viêm tại một nơi nào đó trong cơ thể, nên trong lâm sàng thường được dùng để tìm kiếm các ổ viêm nhất là các ổ viêm âm thầm, không triệu chứng lâm sàng. Protein phản ứng C được sản xuất chỉ bởi tế bào gan một cách nhanh chóng sau kích thích, nồng độ trong huyết thanh tăng lên trên 5mg/l khoảng giờ thứ 6 và đạt đỉnh vào khoảng trước - sau 48 giờ. Khi sự kích thích chấm dứt thì CRP giảm xuống nhau với tốc độ thanh thải của nó [62].

- Nghiên cứu nồng độ IL6 trong mối tương quan với hsCRP chúng tôi thấy rằng:

IL6 tăng dần từ phân nhóm đợt cấp mức độ nhẹ lên phân nhóm đợt cấp nặng, hsCRP ở các phân nhóm cũng thay đổi song song cùng chiều như IL6. Xét phân nhóm đợt cấp mức độ nhẹ, hsCRP và IL6 có hệ số tương quan thuận rất khá chặt chẽ với $r = 0,515$, ở phân nhóm mức độ vừa thể hiện sự tương quan thuận mức độ vừa với $r = 0,279$, ở phân nhóm mức độ nặng cũng là tương quan thuận mức độ vừa. Nhìn toàn nhóm bệnh xu hướng chung thể hiện mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa IL6 và hsCRP, $r = 0,625$.

Điều này củng cố cho kết luận: ở đợt cấp BPTNMT, nồng độ IL6 và hsCRP tăng dần theo mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT, có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa IL6 và hsCRP.

- Theo nghiên cứu của Samy N và cộng sự [99]: Tăng mức độ CRP, IL-6 và IL-8 có liên quan đến giảm FEV1, và tăng chứng khó thở và các giai đoạn 3 và 4 ở bệnh nhân BPTNMT hỗ trợ mối quan hệ giữa các chất trung gian gây viêm với độ nặng BPTNMT. Mối quan hệ nghịch giữa CRP và IL-6 đến FEV1 hỗ trợ chức năng của các protein này trong quá trình tắc nghẽn của BPTNMT. Các kết quả này ủng hộ tầm quan trọng của những dấu ấn sinh học này như những cơ chế mới để xác định độ nặng của BPTNMT.

Tóm lại, 2 giá trị điểm cắt của CRP, IL-6 đều tăng lên so với chẩn đoán đợt cấp nói chung, có giá trị cao trong chẩn đoán đợt cấp nặng BPTNMT, trong đó CRP có giá trị chẩn đoán cao nhất.

4.3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Khi kết hợp các xét nghiệm:

- CRP và IL-6:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,981 và độ đặc hiệu 0,803

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,743 và độ đặc hiệu 0,993

- CRP và CAT:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,980 và độ đặc hiệu 0,772

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,733 và độ đặc hiệu 0,992

- IL-6 và CAT:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,986 và độ đặc hiệu 0,668

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,782 và độ đặc hiệu 0,967

- CRP, IL-6 và CAT:

Song song: cho kết quả độ nhạy 0,997 và độ đặc hiệu 0,644

Tuần tự: cho kết quả độ nhạy 0,653 và độ đặc hiệu 0,998

Wedzicha và cs [128] trong "Các thay đổi viêm, hồi phục và tái phát ở đợt cấp BPTNMT" đã nghiên cứu 73 bệnh nhân BPTNMT, ở giai đoạn ổn định, rồi ở giai đoạn cấp và theo dõi cho đến giai đoạn hồi phục và tái phát đợt cấp lần thứ 2. Họ đã nghiên cứu IL6 và protein phản ứng C trong máu, IL6 và IL8 trong đàm và thấy rằng:

- Trong đợt cấp BPTNMT có một sự tăng rõ rệt và có ý nghĩa của IL6 và CRP máu, của IL 6 đàm so với giai đoạn ổn định.

- Nồng độ IL6 máu vào ngày thứ 7 là thấp hơn so với IL6 ở giai đoạn ổn định thể hiện sự đáp ứng với điều trị.

IL6 tăng dần từ phân nhóm đợt cấp mức độ nhẹ lên phân nhóm đợt cấp nặng, hsCRP ở các phân nhóm cũng thay đổi song song cùng chiều như IL6. Xét phân nhóm đợt cấp mức độ nhẹ, hsCRP và IL6 có hệ số tương quan thuận rất khá chặt chẽ với $r = 0,515$, ở phân nhóm mức độ vừa thể hiện sự tương quan thuận mức độ vừa với $r = 0,279$, ở phân nhóm mức độ nặng cũng là tương quan thuận mức độ vừa. Nhìn toàn nhóm bệnh xu hướng chung thể hiện mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa IL6 và hsCRP, $r = 0,625$.

Điều này củng cố cho kết luận: ở đợt cấp BPTNMT, nồng độ IL6 và hsCRP tăng dần theo mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT, có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa IL6 và hsCRP.

Tóm lại qua nghiên cứu của chúng tôi, khi kết hợp tuần tự thì kết quả giảm độ nhạy, tăng độ đặc hiệu so với kết hợp song song.

Như vậy CRP, IL-6 kết hợp song song cho độ nhạy (0,981) và độ đặc hiệu tối ưu (0,803).

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Để có thể nâng cao mức điều trị cho bệnh nhân BPTNMT thì bên cạnh việc tăng cường các biện pháp nhằm giúp bệnh nhân có thể tiếp cận dễ dàng với các thuốc điều trị, biết cách sử dụng đúng kỹ thuật các loại thuốc hít và tuân thủ tốt điều trị thì việc đổi mới cách tiếp cận quản lý BPTNMT dựa vào các chất chỉ điểm viêm như CRP, Interleukin 6 là rất cần thiết.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu này chỉ được thực hiện tại BV Triều An TPHCM nên không thể khái quát hóa cho bệnh nhân BPTNMT tại Việt Nam. Do vậy cần thêm nhiều nghiên cứu ở các địa phương khác với đặc điểm dịch tễ khác biệt để có cái nhìn tổng quát về giá trị của CRP, Interleukin 6 ở bệnh nhân BPTNMT tại Việt Nam.

KẾT LUẬN

Qua các nghiên cứu trên, ta có thể rút ra một số nhận xét như sau :

1. Đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng tham gia nghiên cứu

- Nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ.
- Đàm nhiều ở nhóm ổn định chiếm tỷ lệ rất thấp (0,5%) trong khi nhóm đợt cấp lại có tỷ lệ rất cao.
- Nồng độ CRP, IL6 tăng rất nhiều trong nhóm BPTNMT đợt cấp so với nhóm ổn định.
- Nồng độ CRP, IL6 có liên quan đến độ nặng đợt cấp BPTNMT, nồng độ CRP, IL6 tăng theo mức độ nặng của đợt cấp.
- Có sự tương quan của CAT với FEV1.

2. Xác định điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), giá trị tiên đoán (-) của CRP, Interleukin-6, CAT trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Điểm cắt của CRP = 22,1 mg/L có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp. Điểm cắt $CRP \geq 50,1$ có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp nặng.

Điểm cắt IL-6 là 8 pg/ml có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp. Với điểm cắt $IL-6 \geq 9.23$ có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp nặng.

Điểm cắt tối ưu cho điểm CAT là 15 có thể phát hiện được BPTNMT đợt cấp.

- CRP dương tính ($\geq 22,1$) thì khả năng mắc đợt cấp BPTNMT là 91,6%
- IL-6 âm tính (< 8) thì khả năng không mắc đợt cấp BPTNMT là 94%
- CAT âm tính (< 15) thì khả năng không mắc đợt cấp BPTNMT là 93,2%

3. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của sự kết hợp CAT, CRP, IL-6 trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Khi kết hợp các xét nghiệm:

- CRP, IL-6 và CAT

Song song: có độ nhạy cao nhất (0,997) và độ đặc hiệu thấp nhất (0,644).

Tuần tự: có độ đặc hiệu cao nhất (0,998) nhưng độ nhạy thấp nhất (0,653).

- CRP, IL-6 kết hợp song song cho độ nhạy (0,981) và độ đặc hiệu tối ưu (0,803).

KIẾN NGHỊ

Trong đợt cấp BPTNMT IL6 có tăng, đồng thời các chỉ điểm viêm khác cũng tăng đồng bộ, trong đó hsCRP và IL6 có mối tương quan thuận chặt chẽ nhất. Do đó nên đưa thăm dò các chỉ điểm viêm như hsCRP vào trong xét nghiệm thăm dò, đánh giá, theo dõi bệnh nhân BPTNMT tùy theo khả năng của mỗi cơ sở y tế.

Ở tuyến y tế chuyên sâu, nhất là các bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng, định lượng thêm IL6 máu sẽ góp phần tiên lượng bệnh, từ đó có chế độ điều trị thích hợp.

CAT là một công cụ có giá trị để nâng cao và chuẩn hóa các đánh giá của các đợt cấp BPTNMT. Vì vậy, công cụ mới này cũng có thể được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để khách quan đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị để giảm hoặc ngăn chặn các đợt cấp BPTNMT.

Như vậy, ở môi trường y tế không có đủ điều kiện, chúng tôi nghĩ rằng CRP vẫn có thể thay thế vai trò của IL6 để giúp chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng cho bệnh nhân đợt cấp BPTNMT.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Thái Thị Thùy Linh, Quang Văn Trí, Lê Hoàng Ninh (2019), “Xác định tính vai trò của nồng độ CRP, interleukin-6 trong xác định và phân loại độ nặng, trung bình, nhẹ của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, *Tạp chí Y Học Thực Hành* (1102) , số 7/2019, tr.62-66.
2. Thái Thị Thùy Linh, Quang Văn Trí, Lê Hoàng Ninh (2019), “Xác định sự tương quan của CAT với FEV1 trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, *Tạp chí Y Học Thực Hành* (1104), số 8/2019, tr. 8-11.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bệnh viện chợ Rẫy (2008), “Nghiên cứu thăm dò giá trị IL6 trên người Việt Nam bình thường”, Nhà xuất bản y học, TP HCM, tr. 34-38.
2. Bộ Y Tế (2018), “ Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, Nhà xuất bản y học Hà Nội.
3. Đỗ Thị Vân (2005), “Đặc điểm lâm sàng và thông khí phổi ở bệnh nhân BPTNMT tại khoa nội 2- Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng năm 2003- 2004 ”, Tạp chí Y học số 10/2005, trang 43- 51.
4. Đỗ Văn Dũng (2011), “Phương pháp nghiên cứu khoa học và phân tích thống kê với phần mềm STATA 10.0”.
5. Lê Minh Khôi (2002), “Nghiên cứu giá trị của một số xét nghiệm phát hiện viêm nhằm góp phần chẩn đoán phân biệt giữa viêm màng não mủ và viêm não-màng não do virus ở trẻ em”, Tạp chí Y học Thực hành.
6. Lê Thị Tuyết Lan (2005), Hô Hấp Ký, Nhà xuất bản y học, TP Hồ Chí Minh.
7. Lê Thị Tuyết Lan, Nguyễn Trần Tố Trân (2014), “Chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, Y Học TP. Hồ Chí Minh, tập 18. Phụ bản của số 1. 2014.
8. Lê Xuân Trường, Nguyễn thị Băng Sương, Đỗ thị Thanh Thủy và cs (2013), hs-CRP. Những xét nghiệm hóa sinh hiện đại sử dụng trong lâm sàng. NXB Y học, TP Hồ Chí Minh, tr 115-126.
9. Lương Ngọc Khuê, Hoàng Văn Minh (2013), “Nghiên cứu Tần suất và Mức độ người hút thuốc lá ở người Việt Nam”, Y Học TP. Hồ Chí Minh, 15(2), tr 94-100.

10. Phạm Kim Liên và cộng sự (2011), “Nghiên cứu sự biến đổi một số cytokine ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, Nhà xuất bản Đại học Y-Dược Thái Nguyên, tr. 34-38.
11. Thái Thị Thùy Linh, Lê Thị Tuyết Lan (2012), “Ứng dụng bộ câu hỏi CAT phiên bản tiếng Việt để đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, Y Học TP. Hồ Chí Minh, tập 16. Phụ bản của số 1. 2012.

TIẾNG ANH

12. Agarwal R., Zaheer M. S., Ahmad Z., et al (2013), "The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease". *Multidisciplinary respiratory medicine*, 8(1), pp 8:63.
13. Agusti A. G. N. (2005), "COPD, a multicomponent disease: implications for management". *Respir Med*, 99, (6), pp 670-82.
14. Agusti A., Calverley P. M., Celli B., et al (2010), "Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort". *Respir Res*, 11, pp 122.
15. Agusti A., Faner R. (2012), "Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease". *Proc Am Thorac Soc*, 9(2), pp 43-6.
16. Aksu F., Capan N., Aksu K., et al (2013), "C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure". *J. Thorac Dis*, 5(4), pp 414-21.
17. Al-Aarag A. H., Ismaeil Y. M., Mohammad A. A. (2012), "Study of Serum C-Reactive Protein Level in Patients with COPD.". *Med. J. Cairo Univ.*, 80(2), pp 163-168.
18. Alavi S. A., Soati F., Forghanparast K., et al (2011), "Hs-CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease". *Iranian Red Crescent medical journal*, 13(10), pp 713-718.

19. Almirall, J., I. Bolibar, P. Toran, G. Pera, X. Boquet, X. Balanzó, et al. 2014. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 125: 1335–1342.
20. Ansarin K., Rashidi F., Ghaffari M., et al (2014), "Evaluation of the relationship between WBC, HS-CRP and secondary pulmonary hypertension in patients with COPD". *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*, 17(10), pp 622-627.
21. Anthonosen NR Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
22. Ashton CM, Ferguson JA, Goldacre MJ. In-patient workload in medical specialities. 2. Profiles of individual diagnoses from linked statistics. *Q J Med* 1995;88:661–672.
23. Barnes P. J., Celli B. R. (2009), "Systemic manifestations and comorbidities of COPD". *Eur Respir J*, 33(5), pp 1165-85.
24. Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, Timens W, MacNee W. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2008; 3 (2):217–29.
25. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Change in inflammation in outpatient COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;4:101-9.
26. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract* 2008; 17:202-8.
27. Black, S., Kushner, I., Samols, D. (2004), "C-reactive Protein". *J Biol Chem*, 279(47), 48487-48490.

28. Bota, D. P., Van Nuffelen, M., Zakariah, A. N., Vincent, J. L. (2005), "Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver". *J Lab Clin Med*, 146(6), 347-351.
29. Brashier B. B., Kodgule R. (2012), "Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)". *J Assoc Physicians India*, 60, pp 17-21.
30. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-8.
31. Broekhuizen, R., E.F.M. Wouters, E.C. Creutzberg, and A.M.W.J. Schols. 2006. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 61: 17–22.
32. Celli B. R., Locantore N., Yates J., et al (2012), "Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Respir Crit Care Med*, 185 (10), pp 1065-72.
33. Chetta A, Olivieri D. The COPD assessment test in the evaluation of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:373–375.
34. Chetta A1, Olivieri D. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 1;185(11):1218-24. doi: 10.1164/rccm.201110-1843OC. Epub 2012 Jan 26.
35. Christ-Crain, M, Stolz, D, Bingisser, R, et al Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;174,84-93.

36. Ciccarelli, D. D., Vieira, J. E., Bensenor, F. E. (2009), "C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units". Sao Paulo Med J, 127(6), 350-354.
37. Connors AF, Jr., DAWSON NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive pulmonary disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med 1996;154(4 Pt 1): 959-67.
38. Curtis JR, Martin DP, Martin TR. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease. What are they, How do they help us, and Where do we go from here? Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1032-1039.
39. Dahl, M., J. Vestbo, P. Lange, S.E. Bojesen, A. Tybjaerg-Hansen, and B.G. Nordestgaard. 2009. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 175: 250–255.
40. Dave Singh, Umme Kolsum, Chris E. Brightling, Nicholas Locantore, Alvar Agusti and Ruth Tal-Singer on behalf of the ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics Eur Respir J 2014; 44: 1697–1700.
41. de Moraes MR,(2014), "Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD". International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 29 July 2014 Volume 2014:9(1) Pages 735—743.
42. de Torres J. P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., et al (2006), "C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients". Eur Respir J, 27(5), pp 902-7.

43. Dev, D.,Wallace, E., Sankaran, R., Cunniffe, J., Govan, J.R.W., Wathen, C.G., et al. (1998). Value of C-reactive Protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 92(4), 664-667.
44. Diagnostic Use of C-Reactive (CRP) in Assessment of Neonatal Sepsis- Jo m-Hendrik Weitkamp, MD,* Judy L. Aschner, MD*- NeoReviews Vol.6 No.11 November 2005 -   2005 American Academy of Pediatrics.
45. Dinarello, C.A. 1996. The acute phase response. In *Cecil textbook of medicine*, 20th ed, ed. J.C. Bennett and F. Plum, 1535–1537. Philadelphia: WB Saunders.
46. Eagan T. M., Ueland T., Wagner P. D., et al (2010), "Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study". *Eur Respir J*, 35(3), pp 540-8.
47. El-Shimy WS, El-Dib AS, Nagy HM, Sabry W. A study of IL-6, IL-8, and TNF- α as inflammatory markers in COPD patients. *Egypt J Bronchol* 2014;8:91-9.
48. Erturk, E., M. Polatlı, A. Kocaba , N. Yıldıırım, A. G rg n, S. Saryal, and N. Kokturk. 2010. Consensus report of Turkish Thoracic Society for the diagnosis and treatment of chronic obstructive lung disease. *Turkish Thoracic Journal* 11(Suppl 1): S5–S63
49. Gan, W.Q., S.F. Paul Man, and D.D. Sin. 2005. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 127: 558–564.
50. Gan, W.Q., S.F.P. Man, A. Senthilselvan, and D.D. Sin. 2014. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and meta-analysis.*Thorax* 59: 574–580.

51. Garcia-Rio, F., M. Miravittles, J.B. Soriano, L. Munoz, E.D. Tauleria, and G. Sanchez. 2010. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study. *Respiratory Research* 11: 63–75.
52. Gaur SN., Nitin Goel (2012), "Systemic Manifestations of COPD". *Medicine Update*, 22, pp 286-289.
53. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Executive Summary: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019: <http://www.gold.copd.org>.
54. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;
55. Hakan Tanrıverdi et al (2018), "Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD". *Wiener klinische Wochenschrift*, Volume 127, Issue 19–20, pp 756–763.
56. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;159:179-87.
57. Higashimoto Y., Iwata T., Okada M., et al (2016), "Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease". *Respir Med*, 103(8), pp 1231-8.
58. Ho, K. M., Lipman, J. (2017), "An update on C-reactive protein for intensivists". *Anaesth Intensive Care*, 37(2), 234-241.
59. Holland, M., Alkhalil, M., Chandromouli, S., Janjua, A., Babores, M. (2015), "Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients

admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease". *Respirology*, 15(1), 165-167.

60. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-74.
61. Izumi, S., Hughes, R. D., Langley, P. G., Pernambuco, J. R., Williams, R. (2018), "Extent of the acute phase response in fulminant hepatic failure". *Gut*, 35(7), 982-986.
62. Janssens JP. When and how to assess quality of life in chronic lung disease. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 623-629.
63. Jia Wei¹, Xiao-feng Xiong¹, Yi-hua, "Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease", 2015-08-27.
64. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
65. Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P, Leidy N. improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardized assessment tool. *Prim Care Respir J* 2009;18: 208-15.
66. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., et al (2016), "Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension". *Chest*, 130(2), pp 326-33.
67. Kang, B. U., Lee, S. H., Ahn, Y., Choi, W. C., Choi, Y. G. (2017), "Surgical site infection in spinal surgery: detection and management based on serial C-reactive protein measurements". *J Neurosurg Spine*, 13(2), 158-164.
68. Karadag F., Kirdar S., Karul A. B., et al (2018), "The value of C- reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease". *Eur J. Intern Med*, 19(2), pp 104-8.

69. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, et al. Upper viral respiratory infection, biomarkers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Chest* 2010;138:896-904.
70. Lacoma A., Prat C., Andreo F., et al (2013), "Biomarkers in the management of COPD". *Eur Respir Rev*, 18(112), pp 96-104.
71. Lacoma, A., C. Prat, F. Andreo, L. Lores, J. Ruiz-Manzano, V. Ausina, and J. Domínguez. 2011. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 6: 157–169. doi:10.2147/COPD.S16070. LDH-3 isoenzyme in chronic obstructive pulmonary disease". *Lung India*, 29(1), pp 24-9. LDH-3 isoenzyme in chronic obstructive pulmonary disease". *Lung India*, 29(1), pp 24-9.
72. Liang B. M., Xu Z. B., Yi Q., et al (2012), "Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease". *Chinese medical journal*, 126(17), pp 3205-3208.
73. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2016;27(2):397-412.
74. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218-24.
75. Mannino, D.M., E.S. Ford, and S.C. Redd. 2013. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: Data from the Third National Health and Nutrition Examination. *American Journal of Medicine* 114: 758–762.

76. Meguro M, Elizabeth AB, Spencer S, Jones PW. Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest* 2007;132:456-63.
77. Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Price, N., Dinges, D. F., Mullington, J. M. (2011), "Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects". *Clin Chem*, 47(3), 426-430.
78. Mette Thomsen, MD; Truls Sylvan Ingebrigtsen, MD; Jacob Louis Marott, MSc; et al, "Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *JAMA*. 2018;309(22):2353-2361. doi:10.1001/jama.2013.5732.
79. Mohammad Shameem, Rakesh Bhargava, Zuber Ahmad, et al (2011), "Association between Serum C- reactive Protein Levels and Other Important Predictive Markers of Outcome in COPD". *Acta Medica Iranica*, 49(1), pp 18-20.
80. Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., Du Clos, T. W. (2012), "C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R". *J Immunol*, 169(12), 7019-7025.
81. Mona Bafadhel, Susan McKenna, Sarah Terry, et al. Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 1, pp 48–55, Jul 1, 2012.
82. Nillawar A. N., Bardapurkar J. S., Bardapurkar S. J. (2017), "High sensitive C-reactive protein as a systemic inflammatory marker and LDH-3 isoenzyme in chronic obstructive pulmonary disease". *Lung India*, 29(1), pp 24-9.
83. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K. F. (2011), "Systemic manifestations of COPD". *Chest*, 139(1), pp 165-73.

84. O'Boyle CA, McGee H, Hickey A, O'Malley K, Joyce CRB. Individual quality of life in patients undergoing hip replacement. *Lancet* 2012;339:1088-91.
85. O'Reilly J, Rice L. Health status and utility for COPD patients: a questionnaire-based study. *Eur Respir J* 2007;30:779s.
86. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 173 (10):1114–21.
87. Park T. Y., Kim K. H., Koo H. K., et al (2018), "Prognosis in patients having chronic obstructive pulmonary disease with significant coronary artery lesion angina". *Korean J Intern Med*, 27(2), pp 189-96.
88. Peisajovich, A., L. Marnell, C. Mold, and T.W. Du Clos. 2008. C- reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. *Expert Review of Clinical Immunology* 4: 379–390.
89. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2015;26(5):948-68.
90. Pepys, M. B., Hirschfield, G. M. (2013), "C-reactive protein: a critical update". *J Clin Invest*, 111(12), 1805-1812.
91. Pinto-Plata V. M., Mullerova H., Toso J. F., et al (2016), "C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers". *Thorax*, 61(1), pp 23-8.
92. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rossouw, J. E., Siscovick, D. S., Mouton, C. P., Rifai, N., et al. (2012), "Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study". *JAMA*, 288(8), 980-987.

93. Quint JK, Donaldson GC, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Hurst JR, Wedzicha JA. Serum IP-10 as a biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:812-22.
94. R. Siva, R.H. Green, C.E. Brightling, M. Shelley, B. Hargadon, S. McKenna, W. Monteiro, M. Berry, D. Parker, A.J. Wardlaw and I.D. Pavord. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial *Eur Respir J* 2012; 29: 906–913.
95. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2010; 117(5 Suppl 2): 398S-401S.
96. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients. Mohammad Emami Ardestani, Omid Zaerin Tanaffos. 2015; 14(2): 134–140.
97. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;163:1304–1309.
98. Sala E, Balaguer C, Villena C, et al. Low Erythropoietin Plasma during Exacerbations of COPD. *Respiration* 2010;80:190-7.
99. Samy N., ElMaksoud A., Khayyal A. E., et al (2010), "Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease". *NY Sci. J*, 3(3), pp 25-32.
100. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 161(5): 1608-13.
101. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2010; 16: 677–683.

102. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;157:1418–1422
103. Seppa, Y., A. Bloigu, P.O. Honkanen, L. Miettinen, and H. Syrjälä. 2011. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Archives of Internal Medicine* 161: 2709–2713.
104. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;177:491-7.
105. Sethi S. (2010). Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 117(s 2):380S-313S.
106. Shine, B., de Beer, F. C., Pepys, M. B. (2012), "Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein". *Clin Chim Acta*, 117(1), 13-23.
107. Sin D. D., Man S. F. (2015), "Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality". *Proc Am Thorac Soc*, 2(1), pp 8-11.
108. Soler-Cataluña J, Martí'nez-García MA, Román Sa'nchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;60: 925–931.
109. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2014; 23(5): 698-702.
110. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2013;58:752-6.

111. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2015; 117: 1638–1645.
112. Stockley, R.A., C. O'Brien, A. Pye, and S.L. Hill. 2010. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 117: 1638–1645.
113. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk Stratification of Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2015; 133:1088-94.
114. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058-67.
115. Sung P. H., Chung S. Y., Sun C. K., et al (2013), "Impact of chronic obstructive pulmonary disease on patient with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention". *Biomed J*, 36(6), pp 274-81.
116. Tascı, C., A. Balkan, N. Karadurmus, S. Inal, S. Kılıç, and M. Ozkan. 2018. The importance of serum procalcitonin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Turkish Journal of Medical Sciences* 38: 139–145.
117. Thompson, D., Pepys, M. B., Wood, S. P. (2015), "The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine". *Structure*, 7(2), 169-177.
118. Thomsen M., Dahl M., Lange P., et al (2017), "Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Respir Crit Care Med*, 186(10), pp 982-8.

119. Tilg, H., Vannier, E., Vachino, G., Dinarello, C. A., Mier, J. W. (2015), "Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells". *J Exp Med*, 178(5), 1629-1636.
120. Tofan, F., M.H. Rahimi-Rad, Y. Rasmi, and S. Rahimirad. 2018. High sensitive C-reactive protein for prediction of adverse outcome in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologia* 61: 160–162.
121. Tonstad S., Cowan J. L. (2009), "C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review". *Int J Clin Pract*, 63(11), pp 1634-41.
122. Van Durme Y. M., Verhamme K. M., Aarnoudse A. J., et al (2009), "C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Respir Crit Care Med*, 179(5), pp 375-82.
123. Venugopal, S. K., Devaraj, S., Yuhanna, I., Shaul, P., Jialal, I. (2012), "Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells". *Circulation*, 106(12), 1439-1441.
124. Verma S., Szmitko P. E., Yeh E. T. (2004), "C-reactive protein: structure affects function". *Circulation*, 109(16), pp 1914-7.
125. Vijayan V.K. (2013), "Chronic obstructive pulmonary disease". *Indian J Med Res*, 137, pp 251-269.
126. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001288.

127. Watz H., Waschki B., Boehme C., et al (2013), "Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study". *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7), pp 743-51.
128. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2010;84:210–215.
129. Wedzicha, J.A., and G.C. Donaldson. 2013. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care* 48: 1204–1213.
130. Weis N, Almdal T. C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med* 2016; 17: 88-91.
131. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2013;58:73–80.
132. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop Quality of Life assessment instruments (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993;2:153-9.
133. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 169(12): 1298-303.
134. Wood, W. G., Ludemann, J., Mitusch, R., Heinrich, J., Maass, R., Frick, U. (2015), "Evaluation of a sensitive immunoluminometric assay for the determination of C-reactive protein (CRP) in serum and plasma and the establishment of reference ranges for different groups of subjects". *Clin Lab*, 46(3-4), 131-140.

135. Wouters EFM. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur Respir J* 2016; 27: 877–879.
136. Xie J., Yang X. Y., Shi J. D., et al (2010), "A new inflammation marker of chronic obstructive pulmonary disease-adiponectin". *World journal of emergency medicine*, 1(3), pp 190-195.
137. Yanbaeva D. G., Dentener M. A., Creutzberg E. C., et al (2017), "Systemic effects of smoking". *Chest*, 131(5), pp 1557-66.
138. Young R. P., Hopkins R., Eaton T. E. (2007), "Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes". *Eur Respir J*, 30(4), pp 616-22.
139. Zeng M, Wen Y, Liu LY, Wang H, Guan KP, Huang Huang X. Role of TNF-alpha, sTNF-R55 and sTNF-R75 in Inflammation of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2019;78:399-403.
140. Zhang Y., Bunjhoo H., Xiong W., et al (2012), "Association between C-Reactive Protein Concentration and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of International Medical Research*, 40(5), pp 1629-1635.

PHỤ LỤC 1. MẪU HỒ SƠ NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÁNH

Tên BN: _____

Tuổi: _____

Địa chỉ: _____

ĐT: _____

II. LÝ DO ĐẾN KHÁM BỆNH:

1. Ho ☐ 2. Khó thở ☐ 3. Khò khè ☐ 4. Nặng ngực ☐

5. Lý do khác ☐

Phổi: _____

Xquang: _____

CRP: _____ ; IL-6: _____

Các bệnh lý đi kèm: _____

Hô hấp ký:

FEV₁:

Tiền sử COPD và Y khoa <i>Medical & COPD History</i>	
Tiền sử hút thuốc lá:	_____ gói năm
Đang hút thuốc lá?	☐ 1 Có ☐ 2 Không
Thời gian bị COPD:	_____ tháng
Số đợt cấp trong 12 tháng qua hoặc từ khi chẩn đoán BPTNMT, nếu đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán bệnh trong vòng 6-12 tháng trước lần khám 1 _____	

BPTNMT NHÓM

Nhóm A ☐ Nhóm B ☐ Nhóm C ☐ Nhóm D ☐ Đợt cấp ☐

TÌNH TRẠNG HÚT THUỐC LÁ☐

1. Ngưng hút ☐ 2. Còn hút ☐ ____ Điều/ngày

★ Khó thở theo MRC

0– Không khó thở, chỉ khó thở khi làm nặng

1– Khó thở khi đi vội hay lên dốc thẳng

2 – Đi chậm hơn người cùng tuổi hoặc phải dừng lại dù đi trên đường phẳng với tốc độ của mình

3 – Khó thở sau khi đi được 100m hoặc vài phút trên đường bằng phẳng

4 – Khó thở khi thay quần áo hoặc không thể ra khỏi nh vì khĩ thở

Triệu chứng khi lên cơn: Ho ☐ Đàm xanh,vàng ☐ Khó thở ☐ Nặng ngực☐

Khác

PHỤ LỤC 2. BẢNG CÂU HỎI CAT

BẢNG CÂU HỎI CAT PHIÊN BẢN TIẾNG ANH

I never cough	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	I cough all the time
I have no phlegm(mucus) in my chest at all	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	My chest is full of phlegm(mucus)
My chest does not feel tight at all	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	My chest feels very tight
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless
I am not limited doing any activities at home	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	I am very limited doing activities at home
I am confident leaving my home despite my lung condition	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition
I sleep soundly	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	I don't sleep soundly because of my lung condition
I have lots of energy	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	I have no energy at all

BẢNG CÂU HỎI CAT PHIÊN BẢN TIẾNG VIỆT

Họ tên:	Ngày đánh giá:	 COPD Assessment Test™
---------	----------------	--

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) của ông/bà như thế nào? Hãy sử dụng công cụ đánh giá BPTNMT™ (CAT)

Bộ câu hỏi này sẽ giúp ông/bà và các nhân viên y tế đánh giá tác động của BPTNMT ảnh hưởng lên sức khỏe và cuộc sống hàng ngày của ông/bà. Nhân viên y tế sẽ sử dụng những câu trả lời của ông/bà và kết quả đánh giá để giúp họ nâng cao hiệu quả điều trị BPTNMT của ông/bà và giúp ông/bà được lợi ích nhiều nhất từ việc điều trị.

Đối với mỗi mục dưới đây, có các ô điểm số từ 0 đến 5, xin vui lòng đánh dấu (X) vào ô mô tả đúng nhất tình trạng hiện tại của ông/bà. Chỉ chọn một trả lời cho mỗi câu hỏi.

Ví dụ: Tôi rất hạnh phúc 0 ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Tôi rất buồn

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

PHỤ LỤC 3. MẪU GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU CỦA BỆNH NHÂN

Khi Ông/ Bà ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu, Ông/ Bà đồng ý cho việc sử dụng thông tin cá nhân và y khoa như đã mô tả ở trên.

Các khoản chi trả trong nghiên cứu?

Ông/Bà sẽ không được trả tiền khi tham gia nghiên cứu. Sự nghiên cứu của Ông/Bà trong nghiên cứu này là tự nguyện.

Trong khi tham gia nghiên cứu, Ông/Bà vẫn cần thực hiện các thăm khám y khoa định kỳ. Ông/Bà (và/hoặc công ty bảo hiểm của Ông/Bà) vẫn sẽ phải chi trả cho các lần thăm khám định kỳ không thuộc phạm vi của nghiên cứu.

Nếu có các thông tin mới?

Các thông tin mới có được trong trong khi nghiên cứu diễn ra mà có thể làm thay đổi quyết định tham gia nghiên cứu của Ông/Bà. Nếu có các thông tin loại này, bác sĩ nghiên cứu của Ông/Bà sẽ thông báo cho Ông/Bà biết càng sớm càng tốt. Nếu Ông/Bà vẫn muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu sau khi bác sĩ nghiên cứu đã thảo luận về các thông tin mới này với Ông/Bà thì Ông/Bà sẽ được yêu cầu ký vào bản đồng ý tham gia nghiên cứu phiên bản mới.

ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU KIỂM ĐỊNH BẢNG CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD) MỚI (CAT)- PHIÊN BẢN TIẾNG VIỆT TRÊN BỆNH NHÂN BỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH VÀ XÉT NGHIỆM CRP, INTERLEUKIN 6

Bằng cách ký tên dưới đây, tôi xác nhận rằng

1. Tôi đã đọc mẫu đơn này và tôi đã được giải thích về nghiên cứu.
2. Tôi đã thảo luận về nghiên cứu và đã đưa ra các câu hỏi. Tôi hài lòng với các câu trả lời.

3. Tôi có thời gian suy nghĩ và quyết định tham gia nghiên cứu.
4. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia vào nghiên cứu như đã được mô tả trong mẫu đơn này.
5. Tôi đã biết tên và số điện thoại của nhân viên nghiên cứu.

Chữ ký của người tham gia

Ngày tháng

Chữ ký của chứng nhân

Ngày

tháng

PHỤ LỤC 4. CÁC MÁY DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU



Hình máy đo hô hấp ký



Hình máy xét nghiệm hs-CRP.



Hình máy xét nghiệm Interleukin-6

PHỤ LỤC 5: GIẤY CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH

BỘ Y TẾ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH
Số: 1871 /ĐHYD-HĐ
V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH TP Hồ Chí Minh, ngày 04 tháng 7 năm 2014

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 415/QĐ-ĐHYD-TC ngày 12 tháng 04 năm 2012 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 04 tháng 7 năm 2014,

Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Giá trị của CRP, Interleukin-6 và bảng câu hỏi đánh giá COPD trong tiên đoán đợt kịch phát bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính*
- Mã số: 14176 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Thái Thị Thùy Linh - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Triều An*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: từ tháng 8/2014 đến tháng 8/2015
- Phương thức xét duyệt: *Quy trình rút gọn.*

Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 04/7/2014.

Lưu ý: HĐDD có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

Y FM. HỘI ĐỒNG
KT. Chủ tịch Hội đồng
Thường trực Hội đồng
ĐẠI HỌC
Y DƯỢC
TP. HỒ CHÍ MINH
PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

PHỤ LỤC 6: DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU