

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2020

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

1. PSG. TS. QUANG VĂN TRÍ

2. GS. TS. LÊ HOÀNG NINH

Phản biện 1:.....

Phản biện 2:.....

Phản biện 3:.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

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

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

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 [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 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 biomarker 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

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.

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Đề tài có tính thực tiễn, khảo sát thêm những chỉ số cận lâm sàng giúp hỗ trợ chẩn đoán đợt cấp BPTNMT hiện nay còn khá nhiều bất cập về chưa dựa trên lâm sàng vì vậy thiếu tính khách quan.

Bố cục của luận án

Luận văn dài 108 trang, có cấu trúc như sau: Mở đầu + Mục tiêu nghiên cứu 3 trang, Tổng quan tài liệu 31 trang, Phương pháp nghiên cứu: 13 trang, Kết quả nghiên cứu 25 trang, Bàn luận 29 trang, Kết luận + Kiến nghị 3 trang. Tài liệu tham khảo: có 11 tài liệu tiếng Việt và 130 tài liệu tiếng Anh. Luận án bao gồm 20 bảng, 17 biểu đồ, 6 phụ lục và một danh sách bệnh nhân có xác nhận của bệnh viện Triều An.

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. 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 phòng 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.

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) [16]:

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 khô 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.

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

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.

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.
- Làm chất trung gian và điều hòa miễn dịch thu được.
- Làm chất kích thích tạo máu.

1.3.1. Interleukin-6

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.

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.

1.3.2. C-reactive protein (CRP)

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 kịch phát 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. 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. Sự gia tăng nồng độ hs-CRP trên người HTL có thể dự báo BPTNMT tiềm ẩn.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang có so sánh và đối chiếu với nhóm chứng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. 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.

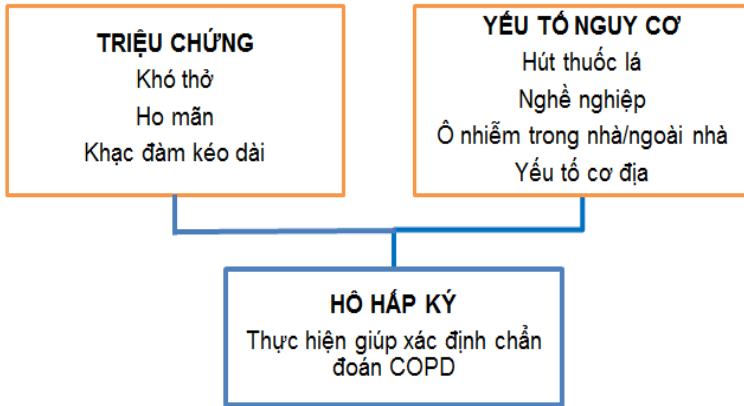
2.2.2. Tiêu chuẩn nhận vào

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:

2.2.2.1. 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 và điều trị theo phác đồ của BPTNMT:



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%)

2.2.2.2. 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 FEV₁/FVC sau khi dùng thuốc giãn phế quản < 0,7.

Giới tính: Nam hoặc nữ.

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:

- 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.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại ra

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: 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. Xơ gan. Suy thận mãn tính.

Bệnh nhân ung thư và bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch.

Bệnh tự miễn hoặc mô liên kết, dùng thuốc chống TNF- α .

2.3. 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.

2.4. 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.

2.5. 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/dL, 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.

2.7. 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.
- 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.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

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

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

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.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1.1. Mô tả đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng của BN tham gia 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. 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. 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 ($p < 0,05$).

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.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng 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)	2,9	50	61,1	71,1	0,0001
Trung vị (25% - 75%)	(2,1 - 5)	(15,9 - 70)	(50 – 72,1)	(67,5 – 173,2)	
IL-6 (pg/ml)	4,56	11,02	15,07	18,50	0,0001
Trung vị (25% - 75%)	(3,1 - 7,23)	(8 - 15)	(10 - 22)	(14,3–35,94)	
CAT	4	19	20,5	21	0,0001
Trung vị (25% - 75%)	(2 - 14)	(15 - 21)	(17 - 24)	(16,75–23,25)	

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.

- 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%.

- 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%.

- 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%.

- 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%.

- 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%.

- 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%.

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	$\geq 22,1$	83,5%	96,3%	91,6%	92,3%	22,31	0,17	92,5	
IL-6	$\geq 8,00$	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 ($\geq 22,1$) 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%

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	$\geq 50,1$	100%	80,6%	16,1%	100%	5,15	0	92,9	
IL-6	$\geq 9,23$	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, IL-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.

Nhận 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.

- 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.

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.

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%.

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%.

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.

Victor M. Pinto – Plata (2007) 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.

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%.

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%.

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 [129]. 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 ($p = 0.042$). Qua nghiên cứu trên 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

Hai 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. Giá trị điểm cắt của CAT không đổi so với chẩn đoán đợt cấp.

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

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

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 CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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.