

## NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA NỒNG ĐỘ CRP, PCT HUYẾT THANH TRONG ĐỢT BÙNG PHÁT BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN MẠN TÍNH

*Võ Phạm Minh Thư\**; *Nguyễn Việt Nhung\*\**; *Tạ Bá Thắng\*\*\**

### TÓM TẮT

Các bệnh nhân (BN) bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (BPTNMT) nhập viện vì đợt bùng phát được đưa vào nghiên cứu. Lấy máu đo nồng độ CRP, PCT và cấy đờm định lượng khi nhập viện. Các thông tin cần thu thập: đặc điểm BN, giá trị CRP, PCT và kết quả vi khuẩn học. Kết quả: 29/66 BN (43,9%) có kết quả cấy đờm dương tính, chủ yếu là *Streptococcus pneumoniae* (55,2%). Giá trị CRP và PCT tăng có ý nghĩa trong đợt bùng phát với trung vị của CRP và PCT lần lượt: 12,2 mg/l (4,95 - 28,4 mg/l) và 0,1 ng/dl (0,039 - 0,212 ng/dl). Sự khác biệt giữa nồng độ CRP, PCT và phân lập vi khuẩn ở hai nhóm cấy dương tính và âm tính có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Để xác định đợt bùng phát do nhiễm khuẩn, PCT là dấu ấn có ý nghĩa nhất. Diện tích dưới đường cong của PCT, CRP và bạch cầu máu lần lượt: 0,794; 0,74; 0,63.

\* Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính; Nồng độ CRP, PCT huyết tương; Đợt bùng phát.

## STUDY OF THE ROLE OF SERUM CRP, PCT CONCENTRATION IN EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

### SUMMARY

*Consecutive patients with a COPD exacerbation requiring an emergency visit were prospectively enrolled. A serum sample was collected from each patient at the time of being to identify serum CRP, PCT concentration. Quantitative sputum culture was performed on-site. Data on the patient's characteristics, serum CRP, PCT concentration, results of bacterial culture were recorded. Result: Of the 66 patients enrolled, 29 patients yielded positive sputum cultures, mainly *Streptococcus pneumoniae* (55.2%). Serum CRP and PCT levels significantly increased in exacerbation. The median CRP and PCT were 12.2 mg/L (4.95 - 28.4) and 0.1 ng/dL (0.039 - 0.212). There were significant differences between serum CRP and PCT concentrations and bacterial isolation in positive and negative sputum culture groups ( $p = 0.002$  and  $0.039$ ). To confirm the diagnosis of infectious exacerbation, the most selective biomarker was PCT. The AUC of PCT, CRP and neutrophils were 0.794; 0.74; 0.63, respectively.*

\* *Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Serum CRP, PCT concentration; Exacerbation.*

---

\* Đại học Y - Dược Cần Thơ

\*\* Bệnh viện Phổi Trung ương

\*\*\* Bệnh viện 103

Chịu trách nhiệm nội dung khoa học: PGS. TS. Đỗ Quyết

PGS. TS. Nguyễn Huy Lực

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là bệnh lý đặc trưng bởi giới hạn luồng khí thở không hồi phục hoàn toàn. Đợt bùng phát BPTNMT là một hiện tượng phổ biến trong tiến trình của bệnh, với các yếu tố thúc đẩy chủ yếu là do nhiễm trùng. Ước tính khoảng 50% đợt bùng phát do vi khuẩn gây ra. Tuy nhiên, > 30% trường hợp chẩn đoán nguyên nhân đợt bùng phát không thể đạt được và khó phân biệt nguyên nhân nhiễm khuẩn hay không trong đợt bùng phát. Một xu hướng đang được quan tâm là tìm ra các dấu ấn sinh học có thể dự đoán đợt bùng phát và đánh giá những khía cạnh khác nhau của đợt bùng phát BPTNMT. Cần có những đánh giá sự khác biệt dấu ấn viêm trong giai đoạn ổn định và đợt bùng phát, nhằm tìm ra mối liên quan giữa dấu ấn sinh học với tình trạng viêm và tác nhân khởi phát đợt bùng phát, cũng như tiên lượng bệnh [3].

CRP là một dấu ấn viêm, đáp ứng với kích thích pha cấp, giá trị của nó có thể tăng từ < 50 µg/l - 500 mg/l. Một vài nghiên cứu cho thấy, CRP tăng ở BN BPTNMT ổn định và đợt bùng phát. CRP được cho là một dấu ấn viêm trong đợt bùng phát và sử dụng như một dấu ấn cho tình trạng nhiễm khuẩn. PCT là một dấu ấn chuyên biệt đánh giá nhiễm khuẩn hệ thống và giá trị của nó liên quan đến nguyên nhân và mức độ của nhiễm khuẩn hô hấp. Những nghiên cứu về nhiễm trùng trong đợt bùng phát BPTNMT cũng cho thấy giá trị của PCT trong nhận diện sớm tình trạng nhiễm khuẩn, giúp chỉ định kháng sinh hợp lý [3]. Hơn nữa, những dấu ấn sinh học này còn có giá trị dự đoán độ nặng và tiên lượng của bệnh [7]. Do vậy, mục tiêu nghiên cứu của đề tài là: *Đánh giá sự thay đổi nồng độ CRP và PCT huyết thanh, mối liên quan giữa chúng với căn nguyên vi khuẩn trong đợt bùng phát*

BPTNMT.

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU****1. Đối tượng nghiên cứu.**

- 66 BN BPTNMT đợt bùng phát nhập viện tại Khoa Phổi thận, Bệnh viện Đa khoa TW Cần Thơ từ 01 - 06 - 2011 đến 01 - 12 - 2011.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT và phân giai đoạn theo tiêu chuẩn GOLD (2010). Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt bùng phát BPTNMT (theo Anthonisen, 1987) khi: (1) có  $\geq 2$  trong 3 triệu chứng: tăng khó thở, lượng đờm tăng và đờm mủ, hoặc (2) có 1 trong 3 triệu chứng kể trên và kèm theo ít nhất 1 trong 4 triệu chứng sau: có triệu chứng viêm đường hô hấp trên trong 5 ngày trước đó, sốt không do nguyên nhân nào khác, thở khò khè tăng lên, ho tăng lên, nhịp thở và nhịp tim tăng > 20% trước khi có đợt bùng phát.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN đã sử dụng kháng sinh trong suốt thời gian 2 tuần trước khi nhập viện. BN có tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi, ho ra máu, viêm phổi, thuyên tắc phổi, lao phổi hoặc đang điều trị lao, giãn phế quản. BN có bệnh lý tim mạch, bệnh toàn thân hoặc bệnh lý ác tính. BN không đồng ý tham gia.

**2. Phương pháp nghiên cứu.**

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Khám lâm sàng ghi nhận bệnh sử, triệu chứng thực thể đợt bùng phát, tiền sử (tình trạng hút thuốc lá, tiền sử dùng thuốc và oxy trị liệu kéo dài tại nhà), giai đoạn BPTNMT, bệnh phổi hợp. Chụp X quang phổi chuẩn cho tất cả BN. Đo thông khí phổi và test hồi phục phế quản nhằm xác định bệnh và giai đoạn BPTNMT. Cây đờm định lượng vi khuẩn: nếu số lượng vi khuẩn  $\geq 10^5$  đơn vị khuẩn lạc được xem là dương tính, nếu <  $10^5$  thì xem là âm tính. Lấy máu

tính mạch, ly tâm lấy huyết thanh xét nghiệm nồng độ CRP và PCT, với ngưỡng CRP > 5 mg/l và PCT > 0,06 ng/ml được xem là tăng [3].

- Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Epidata.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm BN.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của BN.

ĐẶC ĐIỂM	X ± SD	SỐ BN (%)
Tuổi (năm)	71 ± 11	
Hút thuốc lá (gói/năm)	38 ± 14	
Giai đoạn BPTNMT (n, %):		
I		8 (12,1%)
II		22 (33,3%)
III		26 (39,4%)
IV		10 (15,2%)
Bệnh đồng phát (n, %):		
t nhất 1 bệnh		10 (15,2%)
Suy tim		2 (2,9%)
ái tháo đường		5 (7,6%)
Hội chứng Cushing		5 (7,6%)
Thời gian nằm viện (ngày)	7,8 ± 5	
Cấy đờm dương tính		29 (40,9%)

Nhóm tuổi thường gặp từ 70 - 79, tuổi trẻ nhất 44, cao nhất 88, phù hợp với đa số nghiên cứu về BPTNMT (thường ở lứa tuổi > 40) [1]. Tiền sử hút thuốc lá trung bình 38 gói/năm. Phân bố giai đoạn BPTNMT tập trung ở giai đoạn II, III (72,7%), giai đoạn I và IV chiếm tỷ lệ thấp (khoảng 12 - 15%). Đây là đặc điểm chung của BN đợt bùng phát BPTNMT nhập viện tại khoa nội. Bệnh kết hợp thường gặp là đái tháo đường và hội chứng Cushing (7,6%). 15% BN có ít nhất một bệnh đồng phát. Hầu hết BN có ngày điều trị trung bình 7,8 ngày.

### 2. Kết quả cấy khuẩn đờm.

Kết quả cấy khuẩn đờm dương tính với 40,9%. Trong đó, loài *Streptococcus pneumoniae*: 16 BN (55,2%); loài *Hemophilus influenzae*: 5 BN (17,2%); loài *Acinetobacter baumannii*: 3 BN (10,3%); loài *Klebsiella pneumoniae*: 3 BN (10,3%); loài *Pseudomonas aeruginosa*: 1 BN (3,4%); loài *Enterobacter spp*: 1 BN (3,4%).

Kết quả cấy khuẩn của chúng tôi tương tự kết quả của các tác giả khác [1, 3, 5]. Theo Paul, tỷ lệ cấy khuẩn đờm dương tính chỉ đạt khoảng 19% nếu chọn ngưỡng dương tính là  $10^6$  CFU/ml, tỷ lệ tăng lên 46% nếu chọn ngưỡng  $10^5$  CFU/ml. Theo Angeliki M, tỷ lệ cấy khuẩn đờm dương tính là 38,3% và các tác nhân thường gặp là *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella* và *Streptococcus pneumoniae* [5]. Theo Alicia, tỷ lệ cấy đờm dương tính 46,6% với các tác nhân thường gặp là *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* và *Streptococcus pneumoniae*, tỷ lệ gram âm và gram dương lần lượt là 73,7% và 22,3% [3].

### 3. Thay đổi nồng độ CRP huyết thanh.

Bảng 2:

THAY ĐỔI CRP	n	%
Trung vị (IQR)	12,2 (4,95 - 28,4)	
Bình thường	19	28,8
Tăng	47	71,2

Giá trị trung bình của CRP trong đợt bùng phát tương tự với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài [2]. Gan và CS نشان CRP tăng liên quan đến phản ứng viêm hệ thống của BN BPTNMT, sự khác biệt trung bình chuẩn là 0,53 đơn vị. Một số nghiên cứu khác cho thấy, CRP cao có liên quan đến tiên lượng nặng, suy hô hấp và tăng tỷ lệ tử vong [2]. Điều đó có thể lý giải do suy giảm chức năng hô hấp là do nhiễm khuẩn và đây chính là tác nhân kích thích

CRP tăng.

#### 4. Mối liên quan giữa CRP và kết quả cấy khuẩn.

Trong nghiên cứu này, CRP cao có liên quan đến tỷ lệ cấy đờm dương tính: nồng độ trung bình CRP ở nhóm cấy đờm dương tính (29 BN) là  $38 \pm 35,7$  mg/l và ở nhóm cấy đờm âm tính (37 BN)  $13,1 \pm 18,8$  mg/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,002$ ). Theo Hurst, trong 36 dấu ấn sinh học xác định đợt bùng phát và dự đoán độ nặng đợt bùng phát BPTNMT, CRP là dấu ấn sinh học chọn lọc nhất, nhưng chưa đủ độ nhạy và độ đặc hiệu. Kết quả nghiên cứu của Weis cho thấy, nồng độ CRP máu là một dấu ấn có ý nghĩa trong xác định nhiễm khuẩn đợt bùng phát BPTNMT. Vì vậy, các tác giả cho rằng, có thể sử dụng CRP để xác định đợt bùng phát BPTNMT và quyết định dùng kháng sinh điều trị hay không. Bircan xác định giá trị ngưỡng của CRP  $> 10$  mg/l sẽ có độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 38,4% để xác định nhiễm khuẩn [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu chọn ngưỡng  $> 10$  mg/l, CRP có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt: 79,3% và 56,7% với  $p = 0,01$  (test  $\chi^2$ ).

#### 5. Thay đổi nồng độ PCT huyết thanh.

Bảng 3:

THAY ĐỔI PCT	n	%
Trung vị (IQR)	0,1 (0,039 - 0,212)	
Bình thường	26	39,4
Tăng	40	60,6

Kết quả này cao so với nghiên cứu của Daubin, Kherad, Stolz với giá trị dao động từ 0,088 - 0,096 ng/ml. Daubin C gặp giá trị trung vị của PCT là 0,096 (IQR 0,065 - 0,178), PCT thấp  $< 0,1$  ng/ml, khả năng cấy đờm dương tính rất thấp, chỉ khoảng 40% [9].

#### 6. Mối liên quan giữa PCT và cấy đờm

#### dương tính.

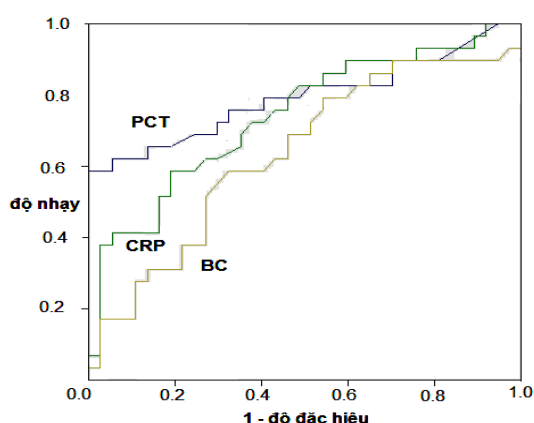
Trong nghiên cứu này, PCT cao có liên quan đến tỷ lệ cấy đờm dương tính: nồng độ trung bình ở nhóm cấy đờm dương tính (29 BN) là  $1,58 \pm 4,37$  ng/ml và ở nhóm cấy đờm âm tính (37 BN) là  $0,07 \pm 0,05$  ng/ml. Giá trị trung bình PCT ở nhóm cấy khuẩn dương tính cao hơn nhóm cấy khuẩn âm tính ( $p < 0,05$ ), phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới: Chang C nhận thấy giá trị trung bình PCT là 0,24 ng/ml (0,17 - 0,28 ng/ml) ở nhóm cấy đờm dương tính và 0,13 ng/ml (0,1 - 0,18 ng/ml) ở nhóm cấy đờm âm tính với  $p = 0,0001$  và khi BPTNMT trở về giai đoạn ổn định, trị số PCT giữa hai nhóm này không còn sự khác biệt nữa. Nghiên cứu của Gamal trong đợt bùng phát BPTNMT thấy: giá trị PCT ở nhóm cấy đờm dương tính ( $1,59 \pm 0,52$  ng/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm cấy đờm âm tính ( $0,08 \pm 0,02$  ng/ml) và khi BN về giai đoạn ổn định, trị số PCT giảm nhanh ở nhóm cấy đờm dương tính (xuống còn  $0,07 \pm 0,04$  ng/ml), nhóm cấy đờm âm tính cũng có giảm, nhưng ít hơn ( $0,078 \pm 0,03$  ng/ml) [10]. Theo Falsey AR, ở nhóm phân lập được vi khuẩn, giá trị trung bình của PCT ( $0,32 \pm 0,57$  ng/ml) cao hơn so với nhóm không phân lập được vi khuẩn ( $0,2 \pm 0,66$  ng/ml), nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,06$ ) [6]. Alicia [3] nghiên cứu nhóm BN BPTNMT cấy đờm âm tính có PCT 0,1 ng/ml (IQR 0,06 - 0,21), ở nhóm cấy đờm dương tính cũng là 0,1 ng/ml (0,06 - 0,022),  $p = 0,62$  và giá trị trung vị PCT ở nhóm vi khuẩn gram dương cao hơn ở gram âm, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Gamal Agmy [10] thấy, số lượng BN có ngưỡng PCT  $> 0,5$  ng/ml có tỷ lệ phân lập được vi khuẩn cao hơn so với nhóm không phân lập được.

#### 7. Mối liên quan giữa CRP, PCT, số lượng bạch cầu và kết quả cấy khuẩn.

Bảng 4:

CÂY KHUẨN		BẠCH CẦU (mm <sup>3</sup> )	(mg/l)	PCT (ng/ml)
Âm tính	Trung vị	9.960	7,4	0,055
	IQR	7.025 - 12.800	2,6 - 14,5	0,031 - 0,119
Dương tính	Trung vị	12.100	18,0	0,247
	IQR	9.585 - 15.900	10 - 65	0,084 - 0,699
Tổng cộng	Trung vị	11.000	12,2	0,10
	IQR	7.950 - 13.900	4,9 - 28,4	0,03 - 0,21

Nồng độ trung bình PCT, CRP cao ở BN có số lượng bạch cầu máu tăng và kết quả cấy đờm dương tính.



Sơ đồ 1: Đường cong ROC biểu thị độ nhạy và độ đặc hiệu của CRP và PCT trong định hướng căn nguyên nhiễm khuẩn.

Ở ngưỡng PCT > 0,5 ng/ml, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn cao hơn so với nhóm không phân lập được vi khuẩn với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 54,5% và 72,27%. Khi tính diện tích dưới đường cong (ROC), nồng độ PCT có diện tích dưới đường cong cao nhất (0,794), kế đến là CRP (0,74) và thấp nhất là số lượng bạch

cầu máu (0,63). Như vậy, nồng độ PCT càng cao, khả năng cấy đờm dương tính ở đợt bùng phát của BPTNMT càng cao. Theo Liliana Simon và CS, PCT có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt hơn CRP trong phân biệt nhiễm vi khuẩn với các tác nhân gây nhiễm trùng khác (88% so với 75%, 81% so với 67%). Diện tích dưới đường cong của PCT (0,82) cũng cao hơn so với diện tích dưới đường cong của CRP (0,73). Trong việc phân biệt tác nhân gây nhiễm trùng là vi khuẩn hay virus, PCT có độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong của PCT vẫn cao hơn so với CRP. Kết quả nghiên cứu của Alicia Lacoma và CS thấy diện tích dưới đường cong của PCT thấp hơn của CRP (0,663 so với 0,683) trong xác định tác nhân vi khuẩn [3]. Daniels và CS phát hiện, diện tích dưới đường cong của PCT vẫn thấp hơn CRP (0,54 so với 0,609,  $p = 0,19$ ) khi dự đoán sự hiện diện của vi khuẩn trong đờm ở BN đợt bùng phát BPTNMT [8].

## KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy:

- Nồng độ của CRP và PCT huyết thanh đều tăng cao trong đợt bùng phát BPTNMT với trung vị của CRP và PCT lần lượt là 12,2 mg/l và 0,102 ng/ml.

- Nồng độ CRP huyết thanh ở BN cấy khuẩn đờm dương tính cao hơn nhóm cấy khuẩn âm tính ( $p = 0,039$ ). Ở ngưỡng PCT > 0,5 ng/ml, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn cao hơn so với nhóm không phân lập được vi khuẩn với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 54,5% và 72,27%. Diện tích dưới đường cong ROC định hướng nhiễm khuẩn của PCT cao hơn CRP và bạch cầu máu, với giá trị lần lượt là 0,794; 0,74; 0,63.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Trần Hoàng Thành*. Nghiên cứu mối liên quan giữa vi khuẩn hiếu khí gây bệnh với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trong đợt bội nhiễm của BPTNMT. Tạp chí Y học thực hành. 2009, 664, số 6.
2. *Ahmet Bircan et al*. C-reactive protein levels in patients with COPD: role of infection. Med Princ Pract. 2008, 17, pp.202-208.
3. *Alicia Lacoma et al*. Value of procalcitonin, C-reactive protein and neopterin in exacerbations of COPD. International Journal of COPD. 2011, 6, pp.157-169.
4. *Angela Koutsokera et al*. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. Chest, Prepublished Online. August 11, 2011.
5. *Angeliki M, Tsimogianni et al*. Predictors of positive sputum cultures in exacerbations of COPD. Respirology. 2009, 14, pp.1114-1120.
6. *Ann R Falsey et al*. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of COPD: a cautionary note. International Journal of COPD. 2012, 7, pp.127-135.
7. *Barnes PJ et al*. Pulmonary biomarkers in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2006, 174 (1), pp.6-14.
8. [Daniels JM](#), [Schoorl M](#), [Snijders D](#), [Knol DL](#), [Lutter R](#), [Jansen HM](#), [Boersma WG](#). Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. [Chest](#). 2010, Nov, 138 (5), pp.1108-1115. Epub 2010, Jun 24.
9. *Daubin C, et al*. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2008, 8, p.145.
10. *Gamal Agmy, et al*. Clinical implication of serum procalcitonin in acute exacerbations of COPD. Chest. 2011, 140 (4\_Meeting Abstracts), pp.559A-559A.

**Ngày nhận bài: 29/8/2012**

**Ngày giao phản biện: 10/10/2012**

**Ngày giao bản thảo in: 16/11/2012**



