

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

.....

**TRẦN VĂN THI**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ hsCRP VÀ TNF $\alpha$  HUYẾT  
THANH Ở BỆNH NHÂN BỆNH MẠCH VÀNH CÓ HAY  
KHÔNG CÓ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2016**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

.....

**TRẦN VĂN THI**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- $\alpha$  HUYẾT  
THANH Ở BỆNH NHÂN BỆNH MẠCH VÀNH CÓ HAY  
KHÔNG CÓ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

**Chuyên ngành: NỘI – TIM MẠCH**

**Mã số : 62.72.01.41**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC  
PGS-TS. LÊ VĂN BÀNG  
PGS-TS HOÀNG THỊ THU HƯƠNG**

**HUẾ - 2016**

## LỜI CẢM ƠN

Qua luận án này, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

- Ban Giám Đốc Đại học Huế, Ban Sau Đại học – Đại học Huế.
- Ban Giám Hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, GS.TS Hoàng Khánh-Nguyên Trưởng phòng Đào tạo Sau Đại học, PGS.TS Hoàng Bùi Bảo-Trưởng Phòng Đào tạo Sau Đại học và Phòng Đào tạo Sau Đại học – Trường Đại học Y Dược Huế.
- GS.TS Huỳnh văn Minh-Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Nội, PGS.TS Trần văn Huy – Chủ nhiệm Bộ môn Nội, PGS.TS Nguyễn Anh Vũ- Phó Chủ nhiệm Bộ môn Nội, TS Lê văn Chi-Phó Chủ nhiệm Bộ môn Nội; PGS.TS Hoàng Anh Tiến-Giáo vụ Sau Đại học Bộ môn Nội cùng toàn thể các GS, PGS, TS và các giảng viên Bộ môn Nội – Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi được học tập và nghiên cứu.
- PGS.TS Lê văn Bằng- Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Nội, PGS.TS Hoàng thị Thu Hương- Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Sinh hóa Trường Đại học Y Dược Huế là những người đã trực tiếp hướng dẫn, luôn động viên, tận tình chỉ dạy và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án.
- Ban Giám Hiệu Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, PGS.TS Phạm Nguyễn Vinh-Phó Chủ nhiệm Bộ môn Nội, tập thể Bộ môn Nội cùng các Thầy Cô của Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch đã động viên và tạo thuận lợi cho tôi trong thời gian học tập.
- Ban Giám Đốc Viện Tim thành phố Hồ Chí Minh, Ban Giám Đốc và Khoa Tim mạch can thiệp Bệnh viện Thống nhất thành phố Hồ Chí

Minh, Ban Giám Đốc, Khoa Tim mạch can thiệp và Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Nhân dân 115.

- Ban Giám Đốc và Phòng xét nghiệm Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện cho tôi được thực hiện luận án này.
  - Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế.
  - Thư viện Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch đã cung cấp nhiều tài liệu tham khảo quý giá cho luận án.
  - BS Nguyễn An Thắng-Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp Viện tim.
  - Ths-BS Lê Đức Sỹ-Phó khoa Tim mạch can thiệp-cấp cứu, BS Lê Công Vân Khoa Tim mạch can thiệp bệnh viện Thống Nhất.
  - BS CKII Nguyễn Quang Minh-Phó Khoa Hô hấp, Ths.BS Lê Hà Hồng Thanh Khoa Hô hấp bệnh viện Thống Nhất.
  - BS CKII Phạm Đức Đạt-Trưởng khoa Tim mạch can thiệp; Ths.BS Tạ Công Thành, BS Nguyễn Kim Phương, BS CKI Phan Công Thụy bệnh viện Nhân dân 115 đã hỗ trợ giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập số liệu nghiên cứu.
  - Xin chân thành biết ơn đến các bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu để tôi hoàn thành luận án.
  - Xin biết ơn bố mẹ, vợ và các con cùng các bạn bè luôn động viên giúp đỡ tôi trong thời gian học tập.
- Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng tri ân vô hạn.

Trần Văn Thi



## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

*Tác giả Luận án*

Trần Văn Thi

# MỤC LỤC

Trang phụ bìa

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình, biểu đồ và sơ đồ

<b>MỞ ĐẦU</b> .....	1
-Tính cấp thiết của đề tài .....	1
-Mục tiêu nghiên cứu của luận án .....	3
-Ý nghĩa khoa học và tính thực tiễn của luận án.....	3
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN</b> .....	4
1.1 Tổng quan về bệnh mạch vành .....	4
1.2 Tổng quan về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	
1.3 Mối liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành .	17
1.4 Tổng quan về hs-CRP và TNF- $\alpha$ .....	28
1.5 Các nghiên cứu liên quan đến đề tài .....	41
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	47
2.1 Đối tượng nghiên cứu.....	47
2.2 Phương pháp nghiên cứu.....	51
2.3 Phương pháp xử lý số liệu.....	61
2.4 Đạo đức nghiên cứu .....	63
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	64
3.1 Đặc điểm của các nhóm nghiên cứu .....	64
3.2 Nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ trong các nhóm nghiên cứu .....	75

3.3 Khảo sát mối liên quan và tương quan giữa nồng độ hs-CRP và TNF $\alpha$ với các yếu tố nguy cơ, đặc điểm của bệnh mạch vành, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính .....	77
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN</b> .....	87
4.1 Đặc điểm của các nhóm nghiên cứu .....	87
4.2 Nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ trong các nhóm nghiên cứu .....	107
4.3 Khảo sát mối liên quan và tương quan giữa nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ với các yếu tố nguy cơ, đặc điểm của bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính .....	111
<b>KẾT LUẬN</b> .....	120
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	123
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng việt</b>
AHA:	American Heart Association	Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ
BMI:	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
BMV:		Bệnh mạch vành
bn:		bệnh nhân
BPTNMT:		Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
BMV+BPTNMT:		Bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
CRP:	C- reactive protein	Protein phản ứng C
cs:		cộng sự
ĐMV:		Động mạch vành
FEV1:	Forced expiratory volume in 1 second	Thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây
FVC:	Forced vital capacity	Dung tích sống gắng sức
HDL-c:	High density lipoprotein Cholesterol	Cholesterol của lipoprotein có tỉ trọng cao
hs-CRP:	high sensitivity C reactive protein	Protein phản ứng C độ nhạy cao
HTL:		Hút thuốc lá
IL:	Interleukin	
LAD:	Left artery decending	Nhánh liên thất trước
LCx:	Left circumflex	Nhánh mũ của động mạch vành
LDL-c:	Low density lipoprotein cholesterol	Cholesterol của lipoprotein có tỉ trọng thấp

LM:	Main left artery	Thân chung động mạch vành trái
LT:	Lymphotoxin	
OR	Odds ratio	Tỷ suất chênh
RCA:	Right coronary artery	Động mạch vành phải
TCYTTG:		Tổ chức Y tế Thế giới.
TNF- $\alpha$ :	Tumor necrosing factor alpha	Yếu tố hoại tử u alpha
XVĐM:		Xơ vữa động mạch

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1 Vị trí tổn thương ở phổi và sự hiện diện của các loại tế bào viêm..	15
Bảng 1.2 Đánh giá độ nặng của BPTNMT dựa theo hô hấp ký .....	16
Bảng 2.1 Hệ số theo vị trí mạch vành tổn thương tính điểm Gensini.....	49
Bảng 2.2 Phân chia giai đoạn bệnh của BPTNMT .....	50
Bảng 3.1 Tỷ lệ % bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu .....	64
Bảng 3.2 Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu.....	64
Bảng 3.3 Tỷ lệ % giới tính của đối tượng nghiên cứu .....	65
Bảng 3.4 Tình trạng hút thuốc lá trong nghiên cứu .....	66
Bảng 3.5 Tương quan FEV1 với lượng thuốc lá hút (số gói-năm).....	66
Bảng 3.6 Liên quan hút thuốc lá giữa nam và nữ giới .....	67
Bảng 3.7 BMI của các đối tượng nghiên cứu .....	67
Bảng 3.8 Phân loại BMI của các nhóm nghiên cứu.....	68
Bảng 3.9 Glucose huyết tương của các nhóm nghiên cứu.....	68
Bảng 3.10 Kết quả lipid máu trong các nhóm nghiên cứu.....	69
Bảng 3.11 Tỷ số TG/HDL-c trong các nhóm nghiên cứu.....	70
Bảng 3.12 Tỷ số TG/HDL-c và BMV.....	70
Bảng 3.13 FEV1 trong các nhóm nghiên cứu .....	71
Bảng 3.14 Phân độ nặng của BPTNMT của nhóm BPTNMT thành 2 nhóm nhẹ-trung bình và nặng-rất nặng .....	72
Bảng 3.15 Số mạch vành tổn thương 1 nhánh và nhiều nhánh ( $\geq 2$ nhánh) trong nhóm BMV .....	72
Bảng 3.16 Các nhánh mạch vành tổn thương trong nhóm BMV .....	72
Bảng 3.17 Phân nhóm thang điểm Gensini trong nhóm BMV .....	73
Bảng 3.18 Các giai đoạn bệnh của BPTNBMT trong nhóm BMV + BPTNMT .....	73

Bảng 3.19 Vị trí động mạch vành tổn thương trong nhóm BMV + BPTNMT .....	74
Bảng 3.20 Số mạch vành tổn thương 1 nhánh và nhiều nhánh ( $\geq 2$ nhánh) trong nhóm BMV + BPTNMT.....	74
Bảng 3.21 Thang điểm Gensini trong nhóm BMV + BPTNMT .....	75
Bảng 3.22 Nồng độ hs-CRP trong các nhóm nghiên cứu .....	75
Bảng 3.23 Nồng độ TNF- $\alpha$ trong nhóm nghiên cứu .....	76
Bảng 3.24 Liên quan nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ với giới.....	77
Bảng 3.25 Liên quan nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ với hút thuốc lá.....	77
Bảng 3.26 Tương quan hs-CRP và TNF- $\alpha$ với FEV1 .....	78
Bảng 3.27 Tương quan nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ với độ nặng của BMV theo thang điểm Gensini của nhóm BMV.....	79
Bảng 3.28 Tương quan hs-CRP và TNF- $\alpha$ với thang điểm Gensini trong nhóm BMV + BPTNMT .....	80
Bảng 3.29 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với FEV1 trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính .....	80
Bảng 3.30 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với FEV1 trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính .....	82
Bảng 3.31 Số điểm Gensini của nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT ....	82
Bảng 3.32 Phân tích đa biến với các yếu tố nguy cơ kinh điển của bệnh mạch vành và các yếu tố nghiên cứu (hs-CRP, TNF- $\alpha$ , BPTNMT) với bệnh mạch vành .....	83
Bảng 3.33 Liên quan giữa BPTNMT và nhánh mạch vành tổn thương .....	84
Bảng 3.34 Liên quan BPTNMT với số mạch vành tổn thương (1 nhánh và nhiều nhánh).....	85

# DANH MỤC CÁC HÌNH, BIỂU ĐỒ VÀ SƠ ĐỒ

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1 Hình ảnh trên CT 3 chiều của ĐMC xuống và hệ mạch vành.....	5
Hình 1.2 Các thay đổi sinh lý bệnh của BPTNMT .....	15
Hình 1.3 Viêm trong BPTNMT góp phần gây các biến cố tim mạch .....	22
Hình 1.4 Cơ chế bệnh sinh chung của BPTNMT và BMV với trọng tâm là viêm hệ thống gây tổn thương và sửa chữa mô, dẫn đến hậu quả là làm tổn thương nhu mô và biểu hiện lâm sàng .....	27
Hình 1.5 Phân tử C Reactive Protein .....	29
Hình 1.6 Kích thích và sinh tổng hợp các protein phản ứng pha cấp trong viêm.....	30
Hình 1.7 CRP tham gia vào quá trình gây xơ vữa động mạch .....	31
Hình 1.8 CRP tham gia vào quá trình bệnh sinh mảng xơ vữa .....	32

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1 Phân bố tuổi trong nghiên cứu.....	65
Biểu đồ 3.2 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP với % FEV1.....	78
Biểu đồ 3.3 Tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$ với % FEV1 .....	78
Biểu đồ 3.4 Tương quan nồng độ hs-CRP với độ nặng của tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini trong nhóm BMV .....	79
Biểu đồ 3.5 Tương quan nồng độ TNF- $\alpha$ với độ nặng của tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini trong nhóm BMV .....	80
Biểu đồ 3.6 Tương quan giữa độ nặng tổn thương mạch vành với nồng độ hs-CRP trong nhóm BPTNMT+BMV .....	81
Biểu đồ 3.7 Tương quan giữa độ nặng của tổn thương mạch vành với nồng độ TNF- $\alpha$ trong nhóm BPTNMT+BMV .....	81
Biểu đồ 3.8: Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ với bệnh mạch vành ...	84



## **DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu .....	61
-----------------------------------	----

## MỞ ĐẦU

### - Tính cấp thiết của đề tài

Bệnh mạch vành là một trong các nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế và tử vong ở các nước đã phát triển cũng như các nước đang phát triển. Bệnh mạch vành gây ra do tiến triển của các mảng xơ vữa trong động mạch vành. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một bệnh có thể phòng ngừa và điều trị được với các bệnh đi kèm và các hậu quả đáng kể trên hệ thống. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hiện nay đứng thứ tư trong các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới và là bệnh lý duy nhất trong 10 bệnh lý hàng đầu vẫn còn tiếp tục gia tăng[158]. Trong thời gian từ năm 1970 đến năm 2002, tỷ lệ tử vong do đột quỵ giảm 63% và tử vong do bệnh tim mạch giảm 52% trong khi tỷ lệ tử vong do bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tăng 100%[158].

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một bệnh lý phức tạp gồm các biểu hiện tại phổi và các biểu hiện ngoài phổi. Sự liên kết giữa các biểu hiện tại phổi và các biểu hiện ngoài phổi vẫn còn chưa được biết rõ và các biểu hiện ngoài phổi trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được gọi là các ảnh hưởng hệ thống của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính[26]. Do đó, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hiện nay được xem là một bệnh lý đa thành phần, bệnh hệ thống[30],[39],[55].

Các chứng cứ hiện nay cho thấy viêm hệ thống, được biểu hiện qua sự gia tăng nồng độ của các chất chỉ điểm viêm trong máu như protein phản ứng C, yếu tố hoại tử u alpha, đóng vai trò quan trọng trong các hậu quả trên hệ thống của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bao gồm yếu các cơ ngoại biên, rối loạn chức năng tim, dinh dưỡng... Hơn nữa, các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng hay có các bệnh lý đi kèm đáng kể như

bệnh lý tim mạch không những gây khó khăn trong chẩn đoán và điều trị bệnh mà còn góp phần vào sự gia tăng tàn tật cũng như tử vong của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Nghiên cứu TORCH cho kết quả là trong 911 trường hợp tử vong có 35% do nguyên nhân hô hấp (75% sau một đợt kịch phát của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính), 26% do các biến cố tim mạch trong đó biến cố bệnh mạch vành là quan trọng nhất, 21% do ung thư, 10% do các nguyên nhân khác và 7% không rõ nguyên nhân[166].

Cả bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành có cùng các yếu tố nguy cơ quan trọng như thói quen hút thuốc lá, tuổi gia tăng và đều là bệnh lý viêm mạn tính. Nhiều nghiên cứu thấy có phối hợp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành và ngược lại. Bệnh mạch vành có thể gặp với tần suất từ 7 -13% các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có thể gặp trong 26 – 35% các bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ. Tần suất của bệnh tim thiếu máu cục bộ gia tăng cùng với độ nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đạt đến 60% trên các bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tiến triển. Tình trạng hút thuốc lá và viêm hệ thống mức độ thấp được coi là cơ chế chính gắn kết giữa hai bệnh lý này. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dường như là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành. Các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim hay nhập viện điều trị bệnh tim thiếu máu cục bộ có kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có nguy cơ tử vong trong 3 năm cao hơn 50% so với các bệnh nhân không có kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ngược lại, bệnh mạch vành là nguyên nhân hàng đầu của tử vong của các bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ nhẹ – trung bình[152].

Có nhiều nghiên cứu về vai trò của các yếu tố viêm hs-CRP, TNF- $\alpha$  trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng như trên bệnh mạch

vành. Tuy nhiên, ít có tài liệu về các yếu tố chỉ điểm viêm này trên các bệnh nhân có bệnh lý phối hợp của cả bệnh mạch vành và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  huyết thanh ở bệnh nhân bệnh mạch vành có hay không có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính” với các mục tiêu:

1. Xác định nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  ở ba nhóm bệnh mạch vành, bệnh mạch vành kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
2. Khảo sát mối liên quan và tương quan giữa hs-CRP và TNF- $\alpha$  ở các nhóm bệnh nhân trên với một số yếu tố nguy cơ, FEV1 và mức độ tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini.

#### **- Ý nghĩa khoa học và tính thực tiễn của luận án**

##### **+ Ý nghĩa khoa học**

Qua nghiên cứu hs-CRP và TNF- $\alpha$  sẽ cung cấp thêm các thông tin mới về nồng độ các chất gây viêm hệ thống này trên bệnh nhân bệnh mạch vành, bệnh mạch vành kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Đồng thời, nghiên cứu này cũng giúp đánh giá các mối liên quan của tổn thương hệ động mạch vành khi có hiện diện của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

##### **+ Ý nghĩa thực tiễn**

Xét nghiệm hs-CRP và TNF- $\alpha$  trên bệnh nhân bệnh mạch vành, bệnh mạch vành kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có thể giúp đánh giá mức độ viêm hệ thống. Qua đó góp phần vào việc đánh giá mức độ nặng của bệnh và dự phòng các biến chứng của bệnh mạch vành, bệnh mạch vành kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

### 1.1 TỔNG QUAN VỀ BỆNH MẠCH VÀNH

#### 1.1.1 Dịch tễ học bệnh mạch vành

Bệnh tim thiếu máu cục bộ hay bệnh mạch vành (BMV) theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới là một bệnh của các mạch máu cung cấp cho cơ tim[132]. Bệnh mạch vành là nguyên nhân thường gặp gây tử vong trên toàn thế giới với ước tính 6 trường hợp tử vong thì có một trường hợp do BMV. Năm 2010, có hơn 52,7 triệu trường hợp tử vong trên toàn thế giới trong đó 15,6 triệu là tử vong do nguyên nhân bệnh tim mạch. Ước tính đến năm 2030, tử vong do bệnh tim mạch ước tính đạt đến 23,4 triệu người trong đó BMV chiếm hơn 50%[61]. Một mình BMV chiếm khoảng 50% các trường hợp tử vong liên quan đến bệnh tim mạch ở Hoa Kỳ trong năm 2009; gây ra hơn 116 trên 100.000 trường hợp tử vong và là nguyên nhân hàng đầu của tử vong sớm trong năm 2010.

#### 1.1.2 Giải phẫu động mạch vành

Các ĐMV bình thường phát sinh vuông góc với động mạch chủ phía dưới phần chuyển tiếp giữa thân động mạch chủ và xoang Valsalva. Thường có hai lỗ ĐMV: một của ĐMV phải và một của ĐMV trái [71].

##### 1.1.2.1 Động mạch vành trái

Thân chung của ĐMV trái xuất phát từ xoang vành trái đến chỗ xuất phát của động mạch liên thất trước và động mạch mũ, có đường kính 3 – 6mm và dài khoảng 0 – 10mm.

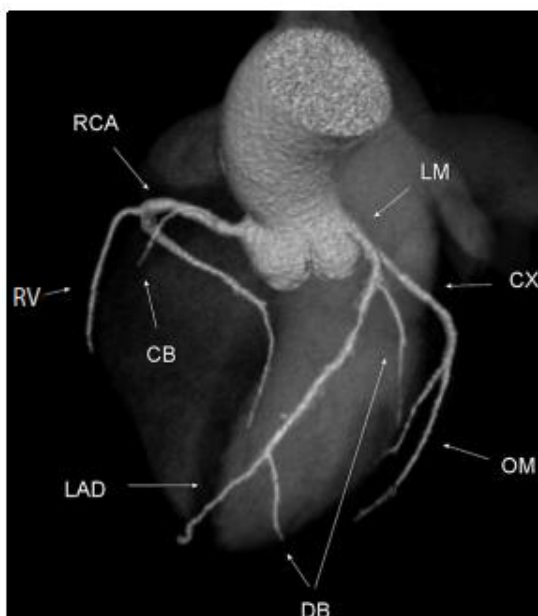
Động mạch liên thất trước: đi trong rãnh liên thất trước đến mỏm tim, gồm có các nhánh chính là các nhánh vách và các nhánh chéo. Nhánh

vách của động mạch liên thất trước có thể nối với nhánh vách của động mạch liên thất sau của ĐMV phải tạo thành hệ thống bàng hệ. Nhánh chéo của động mạch liên thất trước chạy mặt trước bên của tim.

Động mạch mũ: bắt nguồn từ chỗ phân nhánh của thân chung ĐMV trái, đi xuống theo nhánh nhĩ – thất trái[4].

#### *1.1.2.2 Động mạch vành phải*

Từ xoang vành đi xuống rãnh liên thất đến mỏm tim. ĐMV phải chia các nhánh gồm động mạch nón, động mạch nút xoang nhĩ, động mạch liên thất sau.



Hình 1.1 Hình ảnh trên CT 3 chiều của ĐMC xuống và hệ mạch vành[71].

RCA: ĐMV phải; LM: thân chung ĐMV trái; CX: ĐM mũ; OM: nhánh bờ; DB: các nhánh chéo; LAD: nhánh liên thất trước; RV: nhánh thất phải.

#### *1.1.2.3 Phân bố cung cấp máu cho các vùng của tim*

- Hai tâm nhĩ phải và trái được cấp máu bởi nhánh mũ và nhánh nhĩ của hai động mạch vành.

- Mặt trước của vách liên thất được cấp máu bởi nhánh liên thất trước của ĐMV trái. Nhánh động mạch vách sau của ĐMV phải cấp máu cho mặt sau của vách liên thất.
- Thành tự do của thất trái được tưới máu bởi các nhánh của ĐMV trái. Mặt hoành của thất trái do nhánh của ĐMV phải và nhánh mũ của ĐMV trái cung cấp.
- Cơ nhú: phía trước do ĐMV trái cung cấp; phía sau do cả ĐMV phải và trái cung cấp.
- Thất phải: chủ yếu do ĐMV phải cung cấp máu nuôi[4].

### **1.1.3 Các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành**

Các yếu tố nguy cơ kinh điển của BMV là hút thuốc lá, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, đái tháo đường, tuổi, lối sống ít vận động, béo phì, và yếu tố gia đình[112].

#### *1.1.3.1 Hút thuốc lá*

Hút thuốc lá là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của BMV. Nguy cơ mạch vành tăng gấp đôi ở người hút thuốc, nhất là ở người hút 40 điếu/ ngày[12]. Một số nghiên cứu thấy tần suất HTL của các bn mắc BMV sớm (40 – 50 tuổi) lên đến 80%[167]. Kết quả của nghiên cứu INTERHEART cho thấy HTL đứng thứ hai trong các yếu tố nguy cơ hàng đầu có thể điều chỉnh được của bệnh tim thiếu máu cục bộ, chỉ đứng sau tăng cholesterol máu [154]. HTL làm gia tăng gấp 2 lần nguy cơ mắc tất cả các loại bệnh tim mạch trong đó có bệnh mạch vành. Người HTL có gia tăng nguy cơ mắc BMV cao hơn người không HTL gấp 4 lần và nguy cơ tử vong liên quan với BMV gấp 2 đến 3 lần[107]. Các tế bào viêm bị hoạt hóa do khói thuốc lá gây sản sinh ra các chất trung gian gây viêm như các protein pha cấp và các cytokin. Gần đây, các chất trung gian gây viêm được nghiên cứu cho thấy là các chất chỉ điểm của các thay đổi hệ thống tiềm ẩn

và kéo dài. Nhiều nghiên cứu thấy có thay đổi nồng độ của các chất trung gian viêm không chỉ ở phổi mà còn có trong hệ tuần hoàn của người hút thuốc lá như CRP, TNF- $\alpha$  và fibrinogen và sự gia tăng của các chất trung gian gây viêm này cũng kết hợp với nguy cơ các biến cố tim mạch.

#### *1.1.3.2 Rối loạn lipid máu*

Đây là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của BMV. Nói chung, tăng LDL-c 1% làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch 2 – 3% [17]. Nồng độ cholesterol càng cao thì nguy cơ tim mạch càng cao. Giảm LDL-c 1mg/% giúp giảm 30 – 35% bệnh mạch vành. Nguy cơ bị BMV tăng gần 2 lần với nồng độ cholesterol máu trong khoảng 5,5 mmol/L (212mg/dl) đến 6,5 mmol/L (250 mg/dL) [78]. Tỷ số cholesterol toàn phần/ HDL-c là yếu tố dự đoán nguy cơ BMV mạnh duy nhất. Trên các đối tượng có nồng độ cholesterol toàn phần và nồng độ HDL-c thấp thì tỷ số cholesterol toàn phần/ HDL-c cao có thể đại diện cho hội chứng HDL-c thấp đơn độc thường gặp trên các bn có BMV [83].

#### *1.1.3.3 Tăng huyết áp*

Có mối liên quan thuận liên tục theo đường thẳng giữa huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương với tần suất nhồi máu cơ tim ở mọi lứa tuổi. Trên các bn tăng huyết áp, BMV là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất. Khoảng 50% bn tăng huyết áp cũng có bất thường lipid máu [78].

Tăng huyết áp làm tổn thương động mạch, tăng xơ vữa động mạch, tăng nhu cầu oxy cho cơ tim và làm trầm trọng thêm mức độ thiếu máu cục bộ trên bệnh nhân có BMV. Giảm huyết áp tâm thu 10mmHg hay huyết áp tâm trương 5mmHg trong nhóm tuổi 40 – 69 kết hợp với giảm 40% nguy cơ đột quỵ và 30% nguy cơ tử vong của bệnh tim do thiếu máu cục bộ và các biến cố mạch máu khác.



#### *1.1.3.4 Đái tháo đường*

Cả bệnh đái tháo đường típ 1 và típ 2 đều làm gia tăng nguy cơ mắc BMV độc lập với các yếu tố nguy cơ khác. Các bn bị bệnh đái tháo đường típ 2 có gia tăng nguy cơ mắc BMV gấp 2 – 4 lần và nguy cơ tử vong do BMV tăng gấp 4 lần. Tuy nhiên, ảnh hưởng của đái tháo đường phụ thuộc nhiều vào các yếu tố nguy cơ khác đi kèm như triglycerid máu, huyết áp, fibrinogen, HTL, cholesterol và insulin cùng với béo phì và nồng độ HDL-c. Nồng độ glucose máu sau ăn cũng có liên quan với bệnh tim mạch trên người không bị bệnh đái tháo đường nhưng ảnh hưởng đến các biến cố mạch máu não hơn là nhồi máu cơ tim[78]. Bệnh nhân đái tháo đường thường có tổn thương mạch vành lan tỏa và phức tạp. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan theo đường thẳng giữa nguy cơ bệnh tim mạch với nồng độ HbA1C và giữa nguy cơ tim mạch với nồng độ glucose máu 2 giờ sau ăn. Trên các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường, giảm HbA1C 1% giúp giảm 7% nhồi máu cơ tim sau 5 năm.

#### *1.1.3.5 Tuổi và giới tính*

Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BMV tăng theo tuổi. Khi tuổi tăng, quá trình xơ vữa động mạch cũng tăng. Đối với người trưởng thành, tăng mỗi 5 tuổi kết hợp với gia tăng nguy cơ tử vong do BMV gấp 2 lần ở cả nam và nữ giới[78]. Ở New Zealand, 85% trường hợp tử vong do BMV xảy ra ở người sau 65 tuổi. Tần suất biểu hiện BMV ở nữ giới xảy ra sau nam giới khoảng 10 năm. Tần suất nhồi máu cơ tim hay đột tử ở nữ giới chậm hơn nam giới 20 năm[107]. Nam giới < 55 tuổi có nguy cơ nhồi máu cơ tim cao hơn nữ giới gấp gần 4 lần. Mặc dù sự khác biệt này giảm dần theo tuổi nhưng tần suất nhồi máu cơ tim ở nữ giới vẫn thấp hơn so với nam giới[123].

#### *1.1.3.6 Tiền sử gia đình có bệnh mạch vành*

Tiền sử gia đình có người quan hệ thân thuộc bậc một mắc BMV khi còn trẻ cũng là một trong các nguy cơ của BMV.

#### *1.1.3.7 Các yếu tố nguy cơ khác*

Ngoài các yếu tố nguy cơ trên, các yếu tố như tăng lipoprotein, homocystein và CRP cũng được xem là các yếu tố nguy cơ của BMV[17]. Viêm là một yếu tố nguy cơ khác của BMV. Viêm gây bất ổn mảng xơ vữa. CRP cho thấy là một yếu tố chỉ điểm nguy cơ của BMV. Có mối liên quan chặt chẽ giữa hs-CRP với cải thiện tiên lượng trong đáp ứng điều trị statin cho thấy vai trò hs-CRP là chất chỉ điểm tiên lượng độc lập với nồng độ lipid máu và vai trò của viêm hệ thống trong tiến triển của BMV[83].

### **1.1.4 Chẩn đoán bệnh mạch vành**

#### *1.1.4.1 Lâm sàng*

Sự tiến triển của tổn thương XVĐM có thể gây giảm lưu lượng máu động mạch dẫn đến khởi phát triệu chứng đau thắt ngực. Đau thắt ngực điển hình thường xảy ra với tổn thương gây hẹp 60 – 70% trong các tình huống làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim như gắng sức. Khi mức độ hẹp động mạch vành trở nên trầm trọng hơn, các triệu chứng có thể xảy ra lúc nghỉ ngơi hay chỉ với gắng sức nhẹ[78].

Cơn đau thắt ngực điển hình có các tính chất: thường xuất hiện khi gắng sức hay tăng xúc cảm, bn có cảm giác nặng ngực hay bóp nghẹt vùng sau xương ức, lan lên cổ, góc hàm, tay trái. Cơn đau tăng dần về cường độ trong vài phút và giảm khi bn nghỉ ngơi hay dùng các thuốc giãn mạch vành nhóm nitrate [131].

Trường hợp nhồi máu cơ tim bn cũng có cơn đau tương tự nhưng thời gian kéo dài, thường > 30 phút, không giảm khi nghỉ ngơi hay dùng

các thuốc giãn mạch vành nhóm nitrate. Trong hội chứng mạch vành cấp, cơn đau thắt ngực có thể xuất hiện khi nghỉ.

#### *1.1.4.2 Điện tim*

Trong cơn đau thắt ngực, điện tim có thể bình thường trong 50% trường hợp. Các thay đổi điển hình trên điện tim trong cơn đau thắt ngực là sóng T cao nhọn (thiếu máu), ST chênh lên (tổn thương) và xuất hiện sóng Q bệnh lý (hoại tử) trên các chuyển đạo tương ứng với mạch vành tổn thương. Điện tim bình thường không giúp loại trừ chẩn đoán BMV mạn. Tuy nhiên, điện tim bình thường cho tiên lượng tốt hơn vì thường ản ý chức năng thất trái có thể bình thường[131].

#### *1.1.4.3 Các enzym chẩn đoán và theo dõi bệnh tim mạch*

Các enzym chỉ điểm tổn thương của cơ tim như CK-MB, CK, LDH, SGOT, Troponin tăng khi có nhồi máu cơ tim. Ngày nay, hai chỉ dấu CK-MB và Troponin I hoặc Troponin T được sử dụng chính trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp, đặc biệt hs-Troponin I đã trở nên một chỉ dấu sinh học có cửa sổ chẩn đoán rộng và có vai trò tiên lượng.

#### *1.1.4.4 Điện tim gắng sức – Holter điện tim – Siêu âm tim gắng sức – Xạ hình cơ tim gắng sức*

Các xét nghiệm thăm dò trên có giá trị chẩn đoán, tiên lượng và đánh giá điều trị. Holter tim dùng để theo dõi chẩn đoán các rối loạn nhịp tim không xảy ra thường xuyên. Siêu âm tim gắng sức không những có vai trò trong đánh giá hình thể học của tim mà còn cho biết chức năng. Đặc biệt siêu âm tim gắng sức bằng dobutamine là một phương pháp đánh giá tính sống còn của cơ tim, cho phép chỉ định can thiệp mạch vành có hiệu quả.

Điện tim gắng sức nhạy hơn và đặc hiệu hơn điện tâm đồ lúc nghỉ trong phát hiện BMV và là xét nghiệm được chọn lựa trên các bn nghi ngờ BMV và đánh giá khả năng gắng sức ở các bệnh nhân đã biết BMV và tiên

lượng. Xét nghiệm này có độ nhạy là 68% và độ đặc hiệu là 77% trong việc phát hiện có ĐMV[131].

#### *1.1.4.5 Siêu âm nội mạch vành*

Siêu âm nội mạch vành cung cấp các thông tin về vị trí tổn thương của mạch vành, thấy được các đặc tính tổn thương của mạch vành như bong mảng xơ vữa, bóc tách, tụ máu thành mạch. Siêu âm nội mạch vành còn cho phép đánh giá chính xác đường kính trong của ĐMV, đánh giá các tổn thương XVD. Đây cũng là một công cụ quan trọng để đánh giá các tổn thương cấu trúc mục tiêu cần can thiệp và vị trí đặt stent. Phương pháp này giúp đánh giá tốt giải phẫu ĐMV và gia tăng hữu ích khi phối hợp với chụp ĐMV, đặc biệt trong các trường hợp cần can thiệp ĐMV[131].

#### *1.1.4.6 Chụp mạch vành*

Là xét nghiệm có vai trò quyết định chẩn đoán và đánh giá, dùng để đánh giá độ nặng của ĐMV cũng như dùng để khẳng định chẩn đoán vị trí hẹp động mạch vành, giúp cho chỉ định can thiệp và là phương tiện để can thiệp[13]. Chụp mạch vành cung cấp các thông tin về vị trí, mức độ tổn thương của hệ mạch vành và qua đó giúp hướng can thiệp mạch vành như nong động mạch vành bằng bóng qua da, đặt stent hay phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành. Chụp ĐMV là phương pháp chẩn đoán giải phẫu ĐMV trên các bn đau thắt ngực ổn định khi nghi ngờ có ĐMV nặng hay có triệu chứng không đáp ứng với điều trị nội khoa tối ưu. Các chỉ định khác gồm: có triệu chứng đau thắt ngực và suy tim, đạt tiêu chuẩn nguy cơ cao trên kết quả xét nghiệm gắng sức, bn sống sót sau ngưng tim, có rối loạn nhịp thất và tiền căn có can thiệp mạch vành (còn đau thắt ngực tái đi tái lại sau can thiệp mạch vành qua da hay sau mổ bắc cầu mạch vành)[131].

## **1.2 TỔNG QUAN VỀ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**

### **1.2.1 Định nghĩa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh thường gặp có khả năng phòng ngừa và điều trị được, đặc trưng bởi giới hạn lưu lượng khí dai dẳng, thường tiến triển và kết hợp với gia tăng đáp ứng viêm ở các đường dẫn khí và phổi với các chất khí hay các phần tử độc hại. Các đợt kịch phát và các bệnh lý đi kèm góp phần vào độ nặng chung của từng bệnh nhân[96].

### **1.2.2 Dịch tễ học của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

BPTNMT là một trong các nguyên nhân hàng đầu của bệnh suất và tử suất trên thế giới. Trong số các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong thì BPTNMT đứng thứ sáu vào năm 1990, đứng thứ tư kể từ năm 2000 và dự báo sẽ đứng thứ ba vào năm 2020. Vào năm 2030, BPTNMT sẽ là nguyên nhân trực tiếp của 7,8% các trường hợp tử vong và chiếm đến 27% các trường hợp tử vong có liên quan với hút thuốc lá [23], [44]. [23, 44].

Một số nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở 12 nước khu vực châu Á Thái Bình Dương cho thấy tỷ lệ bệnh thấp nhất là 3,5% (Hong Kông và Xinh-ga-po) và cao nhất là 6,7% ở Việt Nam. Tuy vậy, một nghiên cứu năm 2007 ở Trung Quốc cho tần suất BPTNMT là 8,2%[170]. Tần suất của BPTNMT khoảng 10% trên toàn thế giới[164]. Ước tính đến năm 2030, mỗi năm sẽ có khoảng 9 triệu người chết do BPTNMT[158].

Theo kết quả nghiên cứu được thực hiện trên gần 2.600 người ở Hà Nội, 6,8% số người trên 40 tuổi bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Tại khoa Hô hấp của Bệnh viện Bạch Mai, số bệnh nhân nội trú điều trị bệnh này chiếm 26%[2]. Ở Hoa kỳ, BPTNMT là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 4 sau bệnh tim, ung thư, bệnh mạch máu não[2]. Hơn 10% dân số trên 45

tuổi ở Hoa Kỳ bị giới hạn lưu lượng khí ít nhất ở mức độ trung bình theo tiêu chuẩn của hô hấp ký. Năm 2007, chi phí y khoa và mất ngày công lao động do BPTNMT vượt quá 40 tỷ đô la ở Hoa Kỳ. Chi phí trực tiếp điều trị cũng gia tăng do BPTNMT ngày càng nặng hơn và số lần nhập viện vì các đợt kịch phát của bệnh cũng gia tăng hơn 1,5 lần[62].

### **1.2.3 Các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Có nhiều yếu tố góp phần gây BPTNMT gồm các yếu tố di truyền và các yếu tố môi trường. Sự tương tác giữa các yếu tố này đóng vai trò quan trọng gây BPTNMT[159].

#### *1.2.3.1 Những yếu tố cơ địa*

+*Gen*: Thiếu trầm trọng enzym  $\alpha$ 1-antitrypsin là yếu tố di truyền duy nhất được chứng minh là yếu tố nguy cơ của BPTNMT[2]. Tình trạng này chỉ thấy 1 – 2% những bệnh nhân mắc BPTNMT[62],[159]. Những người này rất nhạy với các tổn thương do khói thuốc lá và có thể mắc BPTNMT rất sớm.

#### *1.2.3.2. Những yếu tố môi trường*

- *Hút thuốc lá*: Hút thuốc lá là nguyên nhân chính của BPTNMT[62],[159]. Hút thuốc lá liên hệ rất chặt chẽ với BPTNMT. 50% người HTL 10 gói-năm bị BPTNMT[46]. Hút thuốc lá > 20 gói-năm có nguy cơ cao dẫn đến BPTNMT. Tuy nhiên, không phải tất cả người hút thuốc lá đều bị BPTNMT. Mặc dù 85 - 90% bệnh nhân bị BPTNMT là do thuốc lá nhưng chỉ khoảng 15 - 20% người HTL bị BPTNMT. Điều này có thể còn có sự tham gia của những yếu tố di truyền[2].

Mỗi hơi thuốc lá có chứa hơn 2000 thành phần độc hại và 10 gốc tự do[132]. Tiếp xúc thụ động với khói thuốc lá cũng có thể góp phần gây nên những triệu chứng hô hấp và BPTNMT[2]. Hút thuốc lá làm giảm chức năng phổi nhiều hơn sự suy giảm chức năng phổi do tuổi và mức độ suy

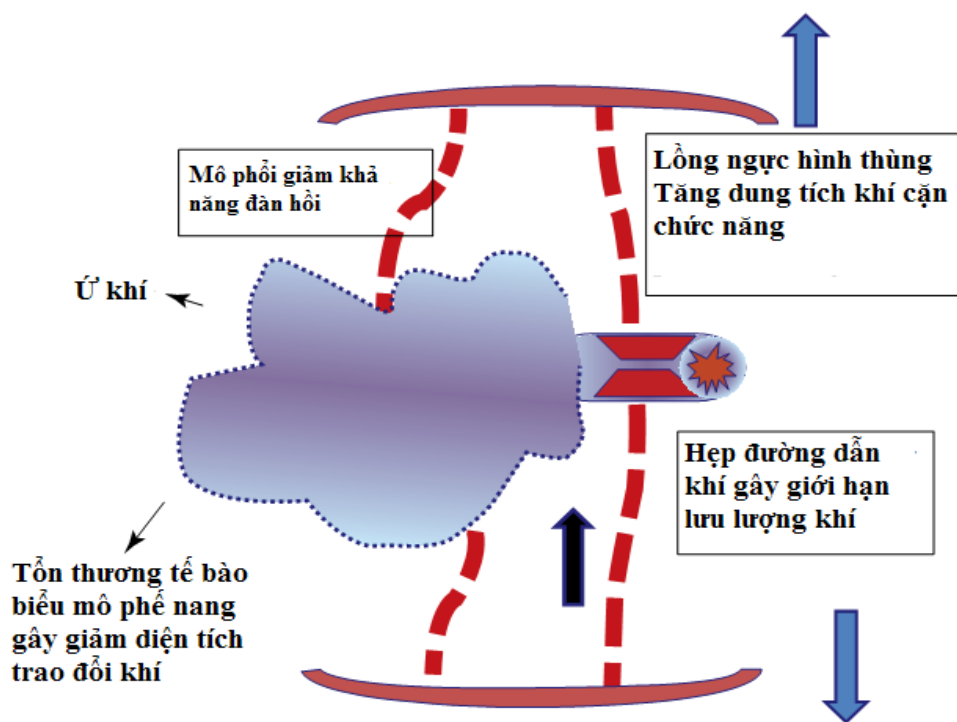
giảm này tùy thuộc cả vào mức độ và thời gian tiếp xúc với khói thuốc lá. Hút thuốc lá góp phần gây tử vong do BPTNMT gấp 10 lần so với những người không HTL[166].

- *Bụi và chất hoá học nghề nghiệp*: Khi tiếp xúc bụi và chất hoá học nghề nghiệp đầy đủ và kéo dài, có thể gây nên BPTNMT độc lập với HTL và làm gia tăng nguy cơ bệnh nếu đồng thời HTL[2].

- *Ô nhiễm môi trường trong và ngoài nhà*: Ô nhiễm môi trường trong nhà như chất đốt, chất đốt cháy từ nấu ăn và hơi nóng là những yếu tố nguy cơ của BPTNMT ở các nước đang phát triển[2], [158]. Ở Ấn Độ, 30% – 50% BPTNMT không liên quan với HTL[46].

#### **1.2.4 Các hậu quả của viêm tại phổi trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Viêm tại phổi gây những biến đổi giải phẫu bệnh của BPTNMT xảy ra ở các đường dẫn khí trung tâm, đường dẫn khí ngoại biên, chủ mô phổi và hệ thống mạch máu phổi [99],[143]. Tổn thương của các đường dẫn khí gây hẹp và giới hạn lưu lượng khí. Tình trạng phá hủy các thành vách của phế nang gây khí phế thũng và làm ứ khí phổi. Giảm số lượng mạch máu phổi và co thắt mạch máu phổi do giảm oxy máu làm tăng áp động mạch phổi.



Hình 1.2 Các thay đổi sinh lý bệnh của BPTNMT[46].

Bảng 1.1 Vị trí tổn thương ở phổi và sự hiện diện của các loại tế bào viêm[2].

Những phế quản lớn	+ Đại thực bào + Tế bào lymphô T (đặc biệt CD8+ ) + Bạch cầu trung tính (chỉ trong bệnh nặng) + Bạch cầu ái toan (ở một số bệnh nhân)
Những phế quản nhỏ	+ Đại thực bào + Tế bào lymphô T (đặc biệt CD8+ ) + Bạch cầu ái toan (ở một số bệnh nhân)
Nhu mô phổi	+ Đại thực bào + Tế bào lymphô T (đặc biệt CD8+ ) + Bạch cầu trung tính
Những động mạch phổi	+ Tế bào lymphô T (đặc biệt CD8+ ) + Bạch cầu trung tính



### 1.2.5 Chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đặc trưng bởi sự giới hạn lưu lượng khí và phân giai đoạn bệnh mà hiện nay đang sử dụng chủ yếu là dựa trên mức độ giới hạn lưu lượng khí không hồi phục mặc dù không có liên quan chặt chẽ giữa mức độ tắc nghẽn của đường dẫn khí với các triệu chứng lâm sàng. Nghiên cứu ECLIPSE ghi nhận mức độ giới hạn lưu lượng khí ít liên quan với triệu chứng khó thở, khả năng gắng sức và số đợt kịch phát bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính/năm[24]. Sự hiện diện của tắc nghẽn lưu lượng khí và độ nặng của BPTNMT được xác định bằng đo hô hấp ký và là tiêu chuẩn vàng của chẩn đoán.

Bảng 1.2 Đánh giá độ nặng của BPTNMT dựa theo hô hấp ký [2].

<b>Giai đoạn bệnh</b>	<b>Tiêu chuẩn(sau test giãn phế quản)</b>
Giai đoạn 1 (nhẹ)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li><li>▪ FEV1 <math>\geq</math>80% so với lý thuyết.</li><li>▪ Có hay không có triệu chứng mạn tính (ho, khạc đờm).</li></ul>
Giai đoạn 2 (trung bình)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li><li>▪ 50% <math>\leq</math> FEV1 &lt; 80% so với lý thuyết.</li></ul>
Giai đoạn 3 (nặng)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li><li>▪ 30% <math>\leq</math> FEV1 &lt; 50% so với lý thuyết.</li></ul>
Giai đoạn 4 (rất nặng)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li><li>▪ FEV1 &lt; 30% so với lý thuyết hay &lt;50% + phổi hợp với suy hô hấp mạn hay dấu chứng suy tim phải.</li></ul>

### **1.3 MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH VÀ BỆNH MẠCH VÀNH**

Cả BPTNMT và BMV đều là các bệnh có tần suất cao trên toàn thế giới và gia tăng cùng với tuổi. Đối với BPTNMT, khoảng 9 – 10% dân số  $\geq 40$  tuổi mắc bệnh. Tần suất này gia tăng nhanh với tuổi, có thể đến hơn 20% ở những người  $> 70$  tuổi, đặc biệt đối với những người hút thuốc lá  $> 20$  gói-năm thì tần suất này lên đến 34%. Tần suất của BMV cũng gia tăng theo tuổi. Khoảng 35 – 40% người trong nhóm tuổi 40 – 59 mắc bệnh và có thể đạt đến 70% ở nhóm tuổi 60 – 70[132]. Ước tính đến năm 2020, BMV, bệnh mạch máu não và BPTNMT là 3 bệnh lý gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới.

BPTNMT và bệnh tim thiếu máu cục bộ là hai nguyên nhân hàng đầu của nhập viện và tử vong ở Bắc Mỹ. Cả hai bệnh lý này chiếm  $> 60\%$  các trường hợp tử vong có liên quan với hút thuốc lá. Theo Jonathan P. Man, bệnh tim thiếu máu cục bộ và BPTMT thường đi kèm với nhau. Hơn 1/3 các bn có BMV được chứng minh qua chụp động mạch vành cũng có BPTNMT được chứng minh bằng đo hô hấp ký [103]. Do có gia tăng tần suất của BPTNMT trong BMV và ngược lại cũng như cả hai bệnh lý đều là viêm mạn tính nên Agglos S. Aggelakas đặt vấn đề “Bệnh mạch vành là biểu hiện ngoài phổi của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”[23] cũng như Don D. Sin nghi vấn “bệnh phổi tắc nghẽn có phải là một bệnh tim mạch?”[141].

BPTNMT được coi là yếu tố nguy cơ của BMV. Nghiên cứu của Lies Lahousse và cs trên 253 bn BPTNMT cho thấy các bn BPTNMT có gia tăng độ dày của lớp nội-trung mạc động mạch cảnh và mảng xơ vữa ít ổn định hơn[91]. Mặc dù có sự kết hợp giữa BPTNMT với bệnh tim thiếu máu cục bộ nhưng cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn[34].

Theo Sunil K. Chhabra, viêm hệ thống là mối liên kết giữa BPTNMT và BMV bởi cơ chế bệnh sinh qua trung gian TNF- $\alpha$ [51].

Khởi thuốc lá có vai trò quan trọng trong khởi động quá trình viêm ở các bn BPTNMT. Viêm không chỉ là yếu tố bệnh sinh chính gây BPTNMT mà còn là một thành phần sinh lý bệnh quan trọng trong việc hình thành XVDM[34]. Viêm hệ thống mức độ thấp ảnh hưởng cả trên các tế bào nội mô tim mạch và trên đường dẫn khí cũng như nhu mô phổi. Nghiên cứu cho thấy viêm hệ thống có tương quan nghịch với chức năng phổi[38] và giảm FEV1 có nguy cơ gia tăng xơ vữa động mạch[34]. Ngoài ra, các thay đổi sinh lý bệnh của BPTNMT cũng có thể ảnh hưởng trực tiếp lên chức năng tim mạch. Nghiên cứu của Joseph Finkelstein và cs cho thấy BPTNMT cũng là một yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch[67]. Tuy nhiên, có khả năng đa yếu tố như các yếu tố di truyền, thay đổi mô có liên quan với tuổi, các kích thích gây độc từ môi trường cùng tham gia gây ra các biểu hiện của BPTNMT và BMV[132].

### **1.3.1 Tàn suất liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành**

BPTNMT có đặc trưng là giới hạn lưu lượng khí tiến triển kéo dài và kết hợp với đáp ứng viêm bất thường của phổi và đường dẫn khí với các phần tử hay các chất khí độc hại. Bệnh mạch vành là hậu quả của sự tích tụ các mảng xơ vữa trong thành của các động mạch vành cung cấp oxy và các chất dinh dưỡng cho cơ tim. Phân tích dữ liệu từ Nghiên cứu Dinh dưỡng và Sức khỏe quốc gia từ năm 2007 đến năm 2010 ghi nhận tàn suất bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não là 20% trên các bn có BPTNMT so với 7,4% trên các đối tượng không có BPTNMT ( $p < 0,001$ ). BPTNMT là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não (OR= 1,4; khoảng tin cậy 95%: 1,1 – 1,8)[21]. Hana Müllerova và cs tổng hợp 25

ngiên cứu về kết hợp BPTNMT với bệnh tim mạch. Tần suất bệnh tim mạch trong BPTNMT thay đổi từ 28% đến 70% tùy đối tượng nghiên cứu và các định nghĩa về bệnh tim mạch trong đó bệnh tim do bệnh mạch vành (gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, bệnh động mạch vành và bệnh tim thiếu máu cục bộ) có tần suất từ 4,7% đến 60% bn có BPTNMT[113].

#### *1.3.1.1 Tần suất bệnh mạch vành trên các bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Các bn bị BPTNMT có tần suất cao bị bệnh tim thiếu máu cục bộ. Pilar de Lucas-Ramos và cs thực hiện nghiên cứu đa trung tâm trên 1200 bn BPTNMT và 300 đối tượng làm nhóm chứng. Kết quả: so với nhóm chứng, các bn bị BPTNMT có tần suất cao hơn đáng kể của bệnh tim thiếu máu cục bộ (12,5% so với 4,7%;  $p < 0,001$ ), bệnh mạch máu não (10% so với 2%;  $p < 0,001$ ) và bệnh mạch máu ngoại biên (16,4% so với 4,1%;  $p < 0,001$ )[58]. Tea Yun Park và cs nghiên cứu 113 bn BPTNMT ghi nhận 61% bn có hẹp mạch vành đáng kể[124].

Te-Chun Shen và cs thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên các hồ sơ của bảo hiểm Y tế ở Đài Loan trong thời gian từ 1998 and 2008 ghi nhận tần suất BMV trên bn BPTNMT là 38,6%, cao hơn đáng kể so với các bn không có BPTNMT là 16,1% ( $p < 0,001$ )[138].

#### *1.3.1.2 Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành*

Các nghiên cứu về tần suất của BPTNMT trên các bn bị nhồi máu cơ tim cho kết quả khác nhau. Nghiên cứu SPRINT nghiên cứu các bn sau giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim cho tỷ lệ BPTNMT là 7% trong khi kết quả nghiên cứu PREMIER cũng trên các bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim nhưng tiêu chuẩn áp dụng không loại trừ được bệnh hen thì cho tỷ lệ

lên đến 15,6%[75]. Bursi nghiên cứu trên các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim lần đầu và loại trừ hen cho tỷ lệ BPTNMT là 12%[47].

Bất kể sự khác biệt về áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT, các kết quả nghiên cứu ghi nhận có sự gia tăng tần suất của bệnh lý này trong số các bệnh nhân có bệnh mạch vành. Soriano J.B. báo cáo tần suất của BPTNMT có xác định giới hạn lưu lượng khí lên đến 33,6% trong số 119 bn BMV được theo dõi tại bệnh viện trường đại học từ tháng 10/ 2006 đến tháng 6/2008[144]. AlaEldin H. Ahmed thực hiện nghiên cứu tìm BPTNMT trên 59 bn có BMV. Kết quả là có đến 44% bn bị BMV có BPTNMT đi kèm[28].

### *1.3.1.3 Ảnh hưởng qua lại của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành*

#### *- Ảnh hưởng của BPTNMT lên BMV*

Sự hiện diện của cả BPTNMT và BMV trên cùng một bệnh nhân có thể cho các ảnh hưởng làm trầm trọng thêm từng bệnh[120]. Sự hiện diện của BPTNMT làm gia tăng nguy cơ biến cố mạch vành 30%. Với mỗi 10% giảm của FEV1 làm gia tăng tử vong chung của tất cả các nguyên nhân lên 14%, gia tăng tử vong do bệnh tim mạch lên 28% và gia tăng các biến cố mạch vành không tử vong lên 20%[49]. Gavin C. Donaldson ghi nhận viêm hệ thống gia tăng trong các đợt kịch phát của BPTNMT và nguy cơ NMCT tăng gấp 2,27 lần trong vòng 5 ngày sau đợt kịch phát[63]. Mặt khác, sự hiện diện của BPTNMT làm tăng nguy cơ tử vong và nhu cầu tái tưới máu mạch vành sau can thiệp mạch vành[66]. Pontus Andell nghiên cứu tìm ảnh hưởng của BPTNMT trên tiên lượng lâu dài của các bn bị NMCT trên 81.191 bn trong thời gian 2005 – 2010 và được chia làm 2 nhóm: nhóm có tiền căn được chẩn đoán BPTNMT và nhóm không có tiền căn BPTNMT. Kết quả cho thấy so với các bn không có kèm BPTNMT, các bn có kèm

BPTNMT có tỷ lệ tử vong trong 1 năm cao hơn (24,6% so với 13,8%) và có tỷ lệ suy tim mới xuất hiện cao hơn (gấp 1,35 lần)[35]. Artur Dziewierz nghiên cứu 714 bn có hội chứng vành cấp gồm 81 bn có kèm BPTNMT (11,3%) và 633 bn không có BPTNMT (88,7%). Kết quả nghiên cứu cho thấy so với các bn không có kèm BPTNMT, các bn có kèm BPTNMT có tỷ lệ tử vong trong thời gian nằm viện cao hơn (29,6% so với 14,1%)[64]. Tomas Konecny nghiên cứu 14.346 bn có BMV được can thiệp động mạch vành qua da trong đó có 2001 bn có kèm BPTNMT (16,21%). Chỉ có 60% bn BPTNMT được đo hô hấp ký để chẩn đoán BPTNMT. Kết quả cho thấy thời gian sống 5 năm sau can thiệp động mạch vành qua da là 84% đối với các bn không có kèm BPTNMT; 79% đối với các bn có kèm BPTNMT nhẹ-trung bình; 65% đối với các bn có kèm BPTNMT mức độ nặng và 56% đối với các bn có kèm BPTNMT giai đoạn rất nặng ( $p < 0,001$ )[89].

#### - Ảnh hưởng của BMV lên BPTNMT

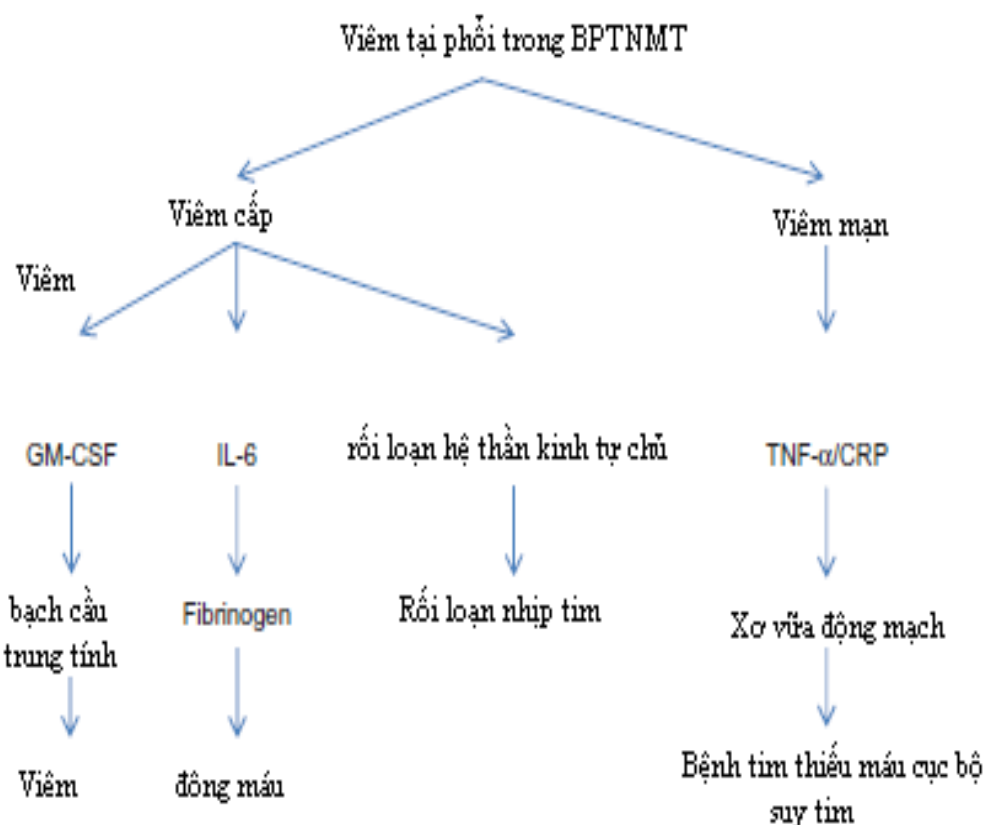
Các bn bị BPTNMT có nguy cơ cao tử vong do bệnh tim mạch gấp 2-3 lần; chiếm khoảng 50% các trường hợp tử vong[120]. Antonelli Incalzi và cs theo dõi các bn BPTNMT sau khi nhập viện vì đợt kích phát thấy những bn có biểu hiện bệnh tim thiếu máu cục bộ trên điện tim có thời gian sống sót ngắn hơn (2,19 năm so với 3,26 năm;  $p < 0,01$ ). Sự hiện diện của BPTNMT cũng có ảnh hưởng xấu trên số lần nhập viện và tử vong trong bệnh viện của các bn bị bệnh tim thiếu máu cục bộ[79].

### **1.3.2 Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành cùng có các yếu tố gây và duy trì tình trạng viêm hệ thống ở mức độ thấp**

Trong các yếu tố nguy cơ chung giữa BPTNMT và BMV gây ra viêm hệ thống thì hút thuốc lá là yếu tố thường gặp nhất[97], [166]. Khói thuốc lá gây ra tổn thương của cả biểu mô phổi và các tế bào nội mô mạch máu. Khói thuốc lá gây tổn thương mô do tác động tại chỗ của các hóa chất trong

khói thuốc, và gây kích thích đáp ứng viêm hệ thống ảnh hưởng trên toàn bộ cơ quan trong cơ thể[132].

Hút thuốc lá rõ ràng là một yếu tố nguy cơ tim mạch nhưng các ảnh hưởng của HTL không đủ để giải thích nguy cơ tim mạch gia tăng trên các bn mắc BPTNMT[82]. %FEV1 giảm cũng gia tăng nguy cơ tử vong trên những người không HTL[167]. Cùng với HTL, các yếu tố nguy cơ khác như lối sống ít vận động, béo phì và tình trạng kháng insulin cũng có liên quan với viêm hệ thống mức độ thấp và stress oxy hóa. Các nghiên cứu cho thấy béo phì dạng nam làm giảm chức năng hô hấp và làm tăng tình trạng đề kháng insulin/ đái tháo đường cũng hay gặp trên các bn BPTNMT.



Hình 1.3 Viêm trong BPTNMT góp phần gây các biến cố tim mạch. (GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor Yếu tố kích thích tạo dòng tế bào hạt-đại thực bào)[59].

### **1.3.3 Các ảnh hưởng của viêm hệ thống trên động mạch vành và trên phổi**

Viêm hệ thống gây tổn thương mô và hoạt hóa hệ miễn dịch bất thường có thể là con đường chung liên kết giữa XVĐM và tắc nghẽn đường dẫn khí. Nhiều nghiên cứu cho thấy có vai trò của các tế bào viêm và các chất trung gian gây viêm tại mảng xơ vữa. Viêm tham gia vào quá trình khởi đầu, phát triển và vỡ mảng xơ vữa[98].

Nền tảng của BMV là hàng loạt các đáp ứng viêm gây ra dưới tác động của các yếu tố kích thích như tăng cholesterol máu, béo phì, tăng đường huyết, tăng huyết áp và HTL[37]. Quá trình xơ vữa khởi đầu với tổn thương của lớp nội mô làm thay đổi hàng rào lớp nội mô. Lớp nội mô bộc lộ nhiều các phân tử kết dính bề mặt và gây thâm nhập các bạch cầu và các LDL bị oxy hóa vào thành mạch máu. Các cytokin, các yếu tố tăng trưởng và các chất trung gian khác từ lớp nội mô bị viêm thúc đẩy bạch cầu đơn nhân đi vào mảng xơ vữa và biệt hóa ban đầu thành đại thực bào và sau đó là các tế bào bọt. Các thành phần lipoprotein của huyết tương, LDL bị oxy hóa và các chất khác đóng vai trò như kháng nguyên, kích thích gia tăng xâm nhập thêm các tế bào viêm như tế bào lymphô T và khuếch đại phản ứng viêm. Đáp ứng miễn dịch phối hợp tại mảng xơ vữa là biến cố chính dẫn đến hình thành và cuối cùng là vỡ mảng xơ vữa[132].

Viêm hệ thống trong BPTNMT là một phần quan trọng của vòng xoắn bệnh lý. Viêm ngoài phổi đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của các thành phần hệ thống trong BPTNMT. Thành phần hệ thống này không chỉ do sự gia tăng của IL-8 và TNF- $\alpha$  ở phổi thâm nhập vào máu mà còn có sự tham gia của các tế bào viêm trong tuần hoàn. Các yếu tố khác đóng góp vào ảnh hưởng hệ thống của BPTNMT gồm giảm oxy mô, stress oxy hóa, lối sống ít vận động và các bất thường về chuyển hóa khác. Các ảnh hưởng



hệ thống gặp trong BPTNMT gồm rối loạn chức năng cơ xương, sụt cân, các bất thường trên hệ tim mạch và hệ thần kinh, loãng xương[93]. Giảm khối cơ và sụt cân trầm trọng của các bn BPTNMT có thể liên quan với gia tăng nồng độ của TNF- $\alpha$ , gây chết theo chương trình của các tế bào cơ. Mức độ ảnh hưởng hệ thống của BPTNMT thay đổi trên từng bn và tùy thuộc vào các yếu tố khác như di truyền và các bệnh lý kết hợp như bệnh tim, đái tháo đường và HTL[27].

Xơ vữa động mạch cũng chia sẻ nhiều cơ chế viêm như trong BPTNMT. Quá trình bệnh lý gây ra do các chất trung gian gây viêm ở động mạch của XVĐM với ở phổi trong BPTNMT giống nhau[156]. Cũng như trong XVĐM, tái cấu trúc đường dẫn khí và hủy hoại nhu mô phổi có thể do các cơ chế viêm tại chỗ và viêm hệ thống. Khởi đầu, có sự gia tăng đáp ứng miễn dịch qua tăng phóng thích các cytokin như TNF- $\alpha$  và các interleukin, các đại thực bào và bạch cầu trung tính tập trung tại vùng viêm. Sau đó, đáp ứng viêm gây phóng thích các enzym phân hủy protein và các gốc oxy phản ứng làm tổn thương mô hơn nữa. Các chất được phóng thích từ mô hoại tử hay các tế bào tổn thương và các chất lạ có thể đóng vai trò như các kháng nguyên và trình diện với tế bào lymphô T. Quá trình này gây tăng tiết đàm, hủy hoại nhu mô phổi gây khí phế thũng, xơ hóa quanh tiểu phế quản, dày và tái cấu trúc đường dẫn khí, giảm khả năng thanh lọc chất nhầy và phá vỡ hàng rào bảo vệ lớp biểu mô[132]. Ở giai đoạn sau, các thay đổi ở nhu mô phổi và đường dẫn khí như ly giải protein và thoái biến chất nền ngoại bào cho các biểu hiện giống như trong XVĐM. Ở phổi, ly giải protein gây khí phế thũng còn trong XVĐM gây nứt vỡ bao sợi của mảng xơ vữa[132].

Do đó, tình trạng viêm mạn tính cũng như tình trạng tổn thương và sửa chữa mô tái đi tái lại xảy ra ở các các mạch máu của tim và ở nhu mô

phổi. Tiến trình này gây ra hình thành, phát triển và vỡ mảng xơ vữa trong bệnh tim thiếu máu cục bộ và gây giới hạn lưu lượng khí và viêm phế quản mạn trong BPTNMT[132]. Kết quả sau 3 năm theo dõi trong nghiên cứu 1755 bn có BPTNMT của Agusti A. cho thấy so với các bn không có viêm hệ thống, các bn có viêm hệ thống có tỷ lệ tử vong cao hơn (13% so với 2%;  $p < 0,001$ ) và có nhiều đợt kịch phát của BPTNMT hơn (1,5 đợt kịch phát BPTNMT/năm so với 0,9 đợt kịch phát BPTNMT/năm;  $p < 0,001$ )[25].

#### **1.3.4 Các chất chỉ điểm viêm trong tuần hoàn trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành**

Trong cả BPTNMT và BMV có chung cơ sở bệnh lý là sự gia tăng trong huyết tương nồng độ của các protein pha cấp và các chất chỉ điểm viêm như bạch cầu, CRP, các interleukin 6, 7, 8 và fibrinogen[132].

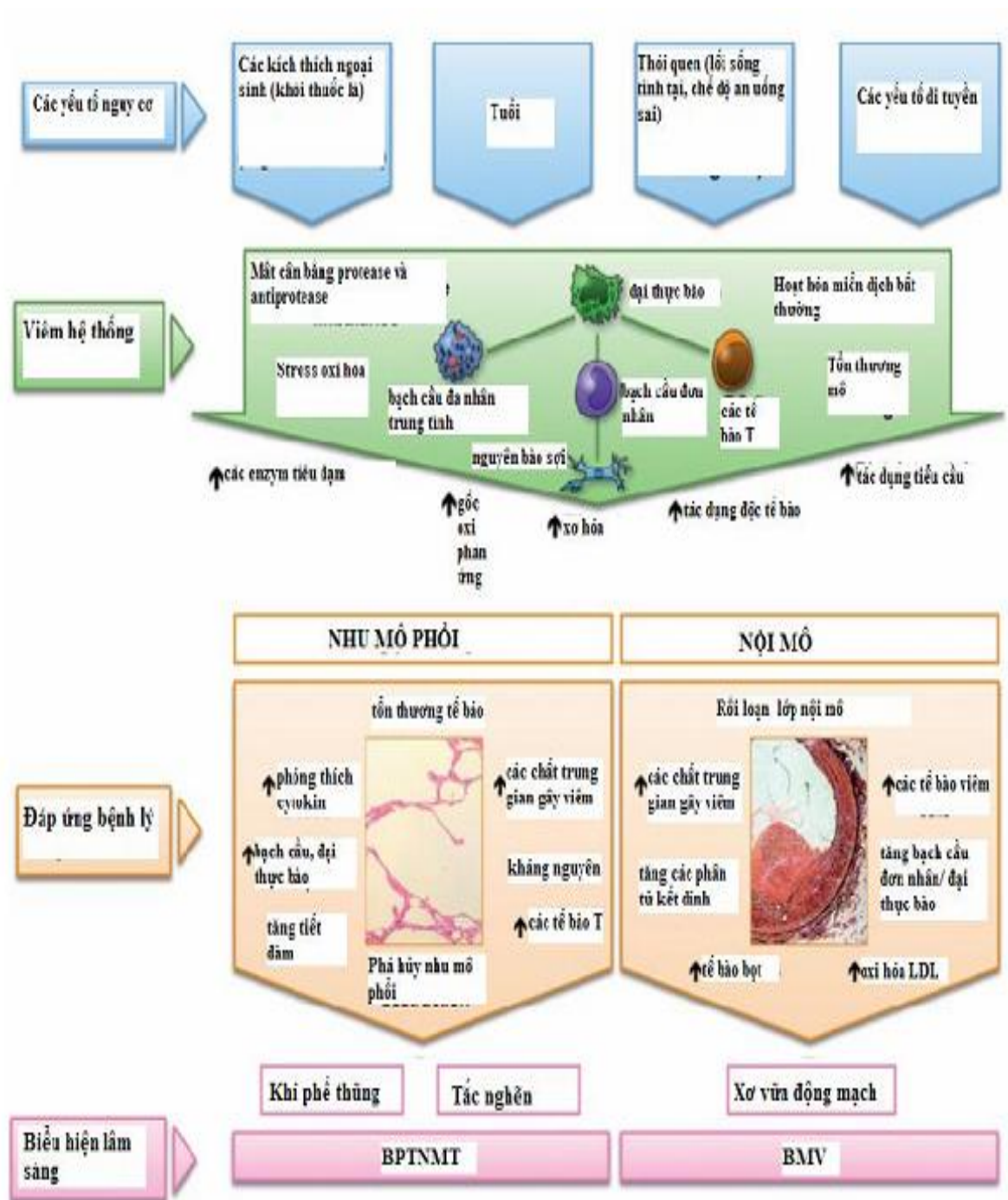
CRP là chất chỉ điểm viêm và cũng là một yếu tố trong bệnh sinh của XVĐM qua hoạt hóa các tế bào nội mô và tế bào cơ trơn của động mạch vành. Sự gia tăng nồng độ của CRP có thể đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của XVĐM ở các bn bị BPTNMT. Các bn có tắc nghẽn lưu lượng khí mức độ trung bình – nặng có tình trạng viêm hệ thống mức độ thấp làm gia tăng nguy cơ bị tổn thương tim. Hơn nữa, viêm hệ thống mức độ thấp kéo dài trong BPTNMT có thể gây các ảnh hưởng xấu trên tim và các mạch máu [156].

#### **1.3.5 Các cơ chế bệnh sinh chung khác của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành**

Viêm hệ thống dường như là cơ chế chính liên kết giữa BPTNMT và BMV. Tuy nhiên, cũng có các cơ chế khác có thể góp phần:

Mất cân bằng giữa hình thành cục máu đông và chống cục máu đông với gia tăng hoạt tính tiền đông máu cũng thấy trên các bn có BPTNMT. Do đó, các bệnh lý có liên quan với tăng đông máu như các rối loạn tim

mạch, nhồi máu cơ tim và thuyên tắc phổi cũng hay gặp trên các bn BPTNMT[132]. Tuổi gia tăng gây viêm hệ thống mức độ thấp, stress oxy hóa mạn tính cũng gặp trên cả các bn có BMTNMT cũng như các bn có BMV. Các yếu tố này làm gia tăng mật độ đàn hồi của nhu mô phổi, gia tăng độ cứng của thành động mạch, rối loạn chức năng của lớp nội mô và gây canxi hóa thành mạch[132].



Hình 1.4 Cơ chế bệnh sinh chung của BPTNMT và BMV với trọng tâm là viêm hệ thống gây tổn thương và sửa chữa mô, dẫn đến hậu quả là làm tổn thương nhu mô và biểu hiện lâm sàng[132].

## 1.4 TỔNG QUAN VỀ hs-CRP VÀ TNF- $\alpha$

Khi đáp ứng với tổn thương, các tế bào viêm tại chỗ (bạch cầu trung tính và đại thực bào) tiết ra một số cytokin vào máu, trong đó đáng chú ý nhất là IL-1, IL-6 và IL-8, và TNF- $\alpha$ . Gan đáp ứng gây sinh ra một số các protein pha cấp như CRP. Các protein pha cấp có nhiều tác dụng góp phần vào cơ chế bảo vệ cơ thể. Chúng có thể trực tiếp trung hòa các tác nhân gây viêm, giúp giảm mức độ tổn thương mô tại chỗ cũng như tham gia vào quá trình sửa chữa và tái tạo mô[54].

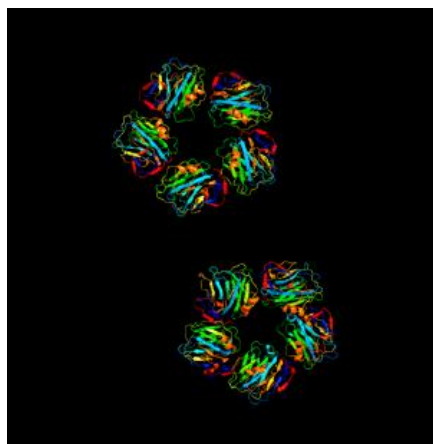
### 1.4.1 Tổng quan về hs-CRP

Vào thập niên 1990, các kỹ thuật mới giúp phát hiện được nồng độ CRP trong huyết thanh ở ngưỡng thấp hơn so với các kỹ thuật cận lâm sàng trước đó (đến 0,3mg/L) và được gọi là hs-CRP. Các kỹ thuật này được dùng để đánh giá nguy cơ tim mạch kết hợp với viêm mạch máu mạn tính trong XVĐM[140]. hs-CRP là kỹ thuật có độ nhạy cao có thể phát hiện được nồng độ CRP trong máu ở ngưỡng rất thấp so với xét nghiệm CRP thông thường[129]. Theo Hiệp hội Tim mạch và Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Bệnh tật của Hoa Kỳ (AHA/CDC) thì độ nhạy cao là có khả năng đo được CRP ở mức thấp đủ chính xác để phân tầng ở người khỏe mạnh theo tam phân vị, tứ phân vị và ngũ phân vị. Trên thực tế, là xét nghiệm phải đo được nồng độ  $\leq 0,3\text{mg/L}$  và độ lệch  $< 10\%$  ở nồng độ CRP từ  $< 0,5$  đến  $1\text{mg/L}$ [18].

#### 1.4.1.1 Cấu trúc phân tử của CRP

CRP tồn tại nhiều cấu trúc khác nhau trong thể dịch và cả trên màng phospholipid của tế bào[5]. Dạng hình vòng bậc 5 của CRP: là một protein của pha cấp gồm 5 chuỗi polypeptid. Mỗi chuỗi có trọng lượng phân tử 23kDa chứa 1 điểm nối với 1 phân tử phosphocholin và 2 điểm nối với canxi. Những vị trí này cho phép CRP nhận diện và gắn với các vi sinh vật,

tế bào sợi, các hợp chất sinh học khác của màng tế bào bị tổn thương, chất nhiễm sắc và kháng nguyên. Kết quả là hình thành phức hợp CRP-phối tử. Phức hợp này có thể gắn trực tiếp với bạch cầu trung tính, đại thực bào và các loại thực bào khác, kích thích đáp ứng viêm và giải phóng cytokine[5].



Hình 1.5 Phân tử C Reactive Protein[127].

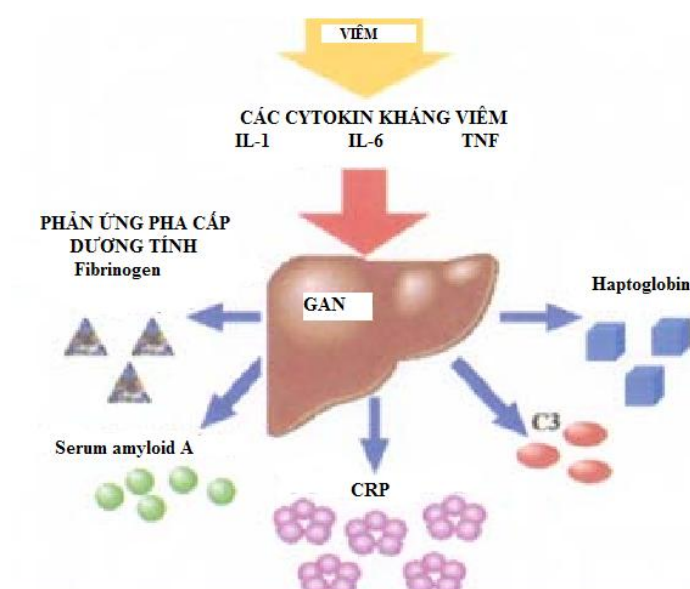
#### *1.4.1.2 Sinh tổng hợp CRP*

CRP là một thành viên của một nhóm các chất phản ứng pha cấp và nồng độ của nó gia tăng trong quá trình viêm. IL-6 và TNF- $\alpha$  là các cytokin gây viêm và là các chất chính gây gan tăng sản xuất CRP[100]. CRP chủ yếu do gan sinh ra đáp ứng với các yếu tố trung gian của quá trình viêm, tổn thương mô như interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6 và TNF- $\alpha$ [162]. Một số cơ quan ngoài gan cũng tham gia tổng hợp CRP là tế bào biểu mô đường hô hấp và lymphô T. Trên các bệnh có hội chứng vành cấp, CRP được phát hiện trong thành mạch máu và nồng độ của CRP ở xoang vành cao hơn ở động mạch chủ, gợi ý tim cũng là nguồn gốc của CRP. Tuy nhiên, gan vẫn là cơ quan chính sinh tổng hợp CRP[140].

#### *1.4.1.3 Chức năng của CRP đối với hệ thống miễn dịch*

CRP là một protein phản ứng pha cấp do gan tổng hợp để đáp ứng với các kích thích của IL-6. CRP có thuộc tính tiền viêm và tiền xơ vữa

mạnh trên các tế bào nội mô[34]. CRP rất nhạy, có thể tăng gấp 100 lần trong quá trình viêm. CRP bắt đầu tăng 4 – 6 giờ sau khi có nhiễm khuẩn hay mô bị tổn thương. Nồng độ CRP tăng ở mức tối đa trong vòng 48 giờ và nếu không còn tác nhân kích thích sẽ trở về bình thường sau 96 giờ. Thời gian bán hủy khoảng 19 giờ[134], [150]. Không giống với các chất chỉ điểm pha cấp khác, nồng độ CRP tương đối ổn định, không thay đổi đáng kể trong ngày[140].



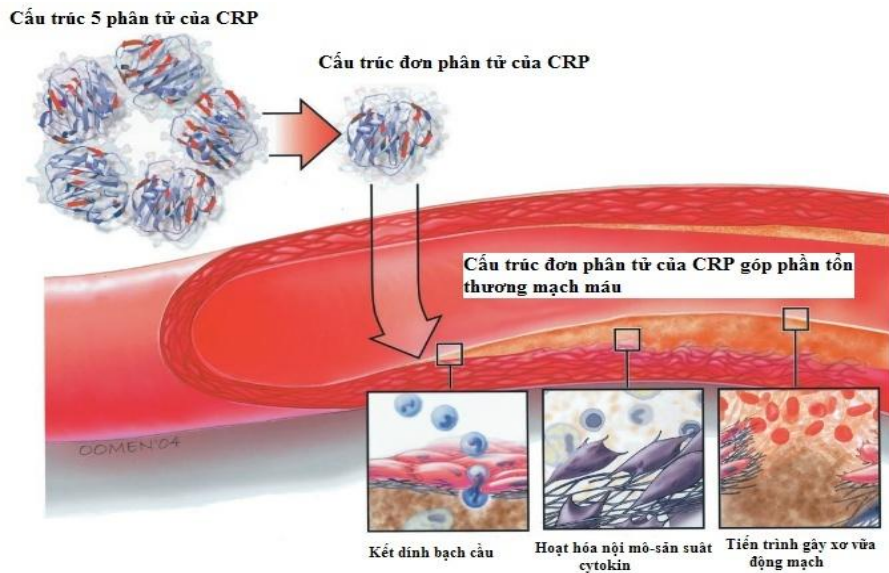
Hình 1.6 Kích thích và sinh tổng hợp các protein phản ứng pha cấp trong viêm[157].

#### 1.4.1.4 CRP và bệnh mạch vành

Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh mạch vành là một bệnh lý viêm mạn tính với sự gia tăng của các chất chỉ điểm viêm, đặc biệt là chất protein phản ứng C và yếu tố hoại tử u[98]. CRP có các ảnh hưởng trên bệnh sinh của XVĐM và rối loạn chức năng tế bào nội mô. CRP kích thích IL-6 và sản xuất ra endothelin-1, thúc đẩy các biến cố gây hình thành cục máu đông[98].

- *Vai trò của CRP trong xơ vữa động mạch*

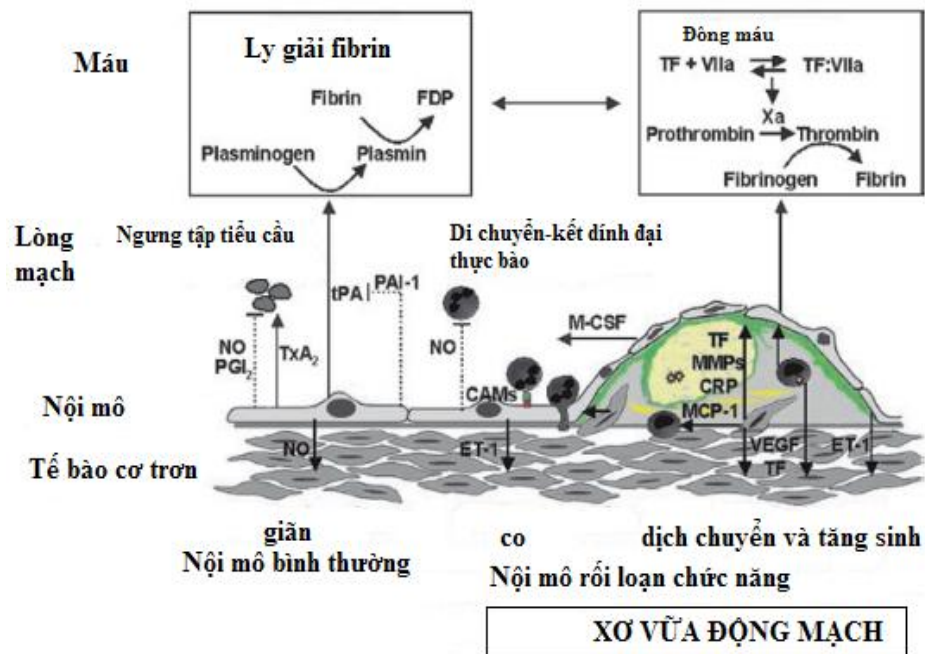
Nhiều nghiên cứu cho thấy CRP có vai trò trực tiếp trong hoạt hóa lớp nội mạc mạch máu, trong tiến trình viêm và tổn thương xơ vữa động mạch.



Hình 1.7 CRP tham gia vào quá trình gây xơ vữa động mạch[157].

CRP liên quan đến rối loạn chức năng lớp nội mạc do làm tăng stress oxy hóa và làm giảm tác dụng sinh học của Nitric oxide (NO), làm giảm phóng thích prostacyclin từ tế bào nội mạc, kích thích bạch cầu phóng thích ET-1. CRP không chỉ hoạt hóa tế bào nội mạc mà còn tham gia chủ động trong đáp ứng viêm ngay tại lòng mạch[5].





Hình 1.8 CRP tham gia vào quá trình bệnh sinh mảng xơ vữa[85].

- Vai trò của CRP trong bệnh mạch vành

CRP được tổng hợp chủ yếu ở tế bào gan nhưng cũng được phóng thích từ các tế bào mô mỡ và từ các tế bào cơ trơn của ĐMV được nuôi cấy cho thấy tình trạng viêm tại chỗ có thể làm tiết CRP. CRP được phát hiện bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang từ các mảng xơ vữa của ĐMV[150]. Sudha Thakur nghiên cứu 150 bn BMV và 50 người khỏe mạnh làm nhóm chứng cho kết quả nồng độ hs-CRP trung bình trong nhóm BMV là  $1,7 \pm 0,75\text{mg/L}$ , cao hơn đáng kể so với nhóm chứng  $0,93 \pm 0,35\text{mg/L}$  ( $p < 0,001$ )[147].

Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) và Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) phân nhóm nguy cơ bệnh mạch vành theo nồng độ hs-CRP:

- Nguy cơ thấp: hs-CRP < 1mg/L.
- Nguy cơ trung bình: hs-CRP 1 – 3mg/L.

- Nguy cơ cao: hs-CRP > 3mg/L[18],[115].

Năm 2003 AHA và CDC đưa khuyến cáo chung về việc ứng dụng các chỉ điểm sinh học trong đánh giá nguy cơ BMV, tiên lượng và quyết định điều trị gồm:

(1)-hs-CRP là chất chỉ điểm viêm của bệnh mạch vành được chỉ định trên lâm sàng.

(2)-Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ mạch vành trung bình (10% - 20%) nên được chỉ định hs-CRP để đánh giá và quyết định điều trị (dự phòng).

(3)-hs-CRP giúp tiên lượng ở bn bệnh mạch vành (gồm tử vong và biến cố mạch vành tái phát).

hs-CRP được dùng để tái phân bố nhóm nguy cơ trong thang điểm Framingham. Thang điểm Framingham được chia làm 3 nhóm nguy cơ: thấp – vừa – cao. Nhóm nguy cơ thấp ước tính có < 10% khả năng bị các sự cố mạch vành, nhóm nguy cơ trung bình có 10 – 20% và nhóm nguy cơ cao có > 20%. Người ta thấy là Thang điểm Framingham ban đầu dựa vào các yếu tố nguy cơ truyền thống (không tính hs-CRP) là nặng về tuổi, có nhiều trường hợp ước tính dưới mức nguy cơ thật sự, nhất là ở nhóm nguy cơ trung bình. Kết quả từ nhiều nghiên cứu cho thấy hs-CRP là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh mạch vành và việc đưa hs-CRP vào giúp sắp xếp lại Bảng phân loại nguy cơ, đặc biệt là nhóm có nguy cơ trung bình có đến 20% - 30% có hs-CRP > 3mg/L được xếp lại vào nhóm nguy cơ cao[18].

So với các yếu tố nguy cơ truyền thống, hs-CRP là yếu tố tiên lượng mạnh nhất và kết hợp với các yếu tố tiên lượng khác như nồng độ cholesterol, LDL-C, triglycerid và glucose làm tăng khả năng tiên lượng bệnh. Trên các bn có hội chứng vành cấp, hs-CRP có liên quan đến độ nặng, là yếu tố giúp tiên lượng các sự cố mạch vành và tử vong. Ngưỡng của hs-CRP trong trường hợp này là 10mg/L. Những bn được can thiệp

mạch vành qua da có nồng độ hs-CRP cao hơn cũng có dự hậu xấu hơn nhóm có hs-CRP thấp[18].

#### *1.4.1.5 CRP và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

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[90]. 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 bn BPTNMT có các bệnh đi kèm[165]. Sự gia tăng nồng độ hs-CRP trên người HTL có thể dự báo BPTNMT tiềm ẩn[153].

#### *- 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[70].

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[126]. 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)[153].

*- 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  đặt ra vai trò của viêm hệ thống ở mức độ thấp trong bệnh sinh của tăng áp phổi trên bn BPTNMT[84].

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[60].

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;  $p < 0,05$ )[36].

*- CRP là chỉ điểm nguy cơ tàn phế và tử vong của các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn 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[169]. 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 ( $4,6$ mg/L so với  $3,1$ mg/L;  $p < 0,001$ )[50].

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[27].

#### **1.4.2 Tổng quan về TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  là chất trung gian gây viêm tham gia vào nhiều quá trình bệnh lý của viêm, nhiễm trùng, bệnh tự miễn cũng như các bệnh lý ác tính. TNF- $\alpha$  được sản xuất ra để đáp ứng với nhiễm trùng được xem như đáp ứng miễn dịch cơ thể. Mặc dù ảnh hưởng của TNF- $\alpha$  trong bệnh lý nhiễm trùng có hiệu quả bảo vệ nhưng cũng cần kiểm soát chặt chẽ sự sản xuất TNF- $\alpha$  để giảm tác dụng bất lợi của TNF- $\alpha$  đối với cơ thể[105]. TNF- $\alpha$  có thể gia tăng quá mức ở những người HTL[74]. Theo Felipe Villar Álvarez, mối liên quan giữa BPTNMT và bệnh tim mạch có thể qua trung gian của TNF- $\alpha$ [34].

##### *1.4.2.1. Nguồn gốc của TNF- $\alpha$*

Nhiều loại tế bào có khả năng tiết TNF- $\alpha$  gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu trung tính, các tế bào biểu mô, tế bào lymphô T và các tế bào cơ trơn của đường dẫn khí và tế bào cơ tim[40],[45]. Đoạn gen

mã hóa cho TNF- $\alpha$  nằm trên nhiễm sắc thể số 6, giữa các gen HLA-DR nhóm I và các gen HLA-B nhóm II. Vị trí này đưa đến giả thuyết có sự kết hợp của các allele tạo TNF- $\alpha$  với một số bệnh lý[56],[80].

#### *1.4.2.2 Chức năng của TNF- $\alpha$*

TNF- $\alpha$  tham gia vào phản ứng viêm theo nhiều cách khác nhau. Các tế bào nội mô tiếp xúc với TNF- $\alpha$  dẫn đến gia tăng các phân tử kết dính bề mặt, làm gia tăng sự kết dính của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân. TNF- $\alpha$  gây tăng sản xuất IL-6, một chất gây tăng sản xuất các protein pha cấp ở gan. Ngoài ra, TNF- $\alpha$  hoạt hóa các đại thực bào, các tế bào biểu mô và trung mô gây sản xuất các chất hóa hướng động đối với các tế bào viêm như IL-8 và leukotrien B<sub>4</sub>[52].

TNF- $\alpha$  có các thuộc tính tiền viêm quan trọng[87]. Cytokin này được nhiều loại tế bào bài tiết ra như đại thực bào, các bạch cầu đơn nhân, các tế bào lymphô T, các tế bào cơ trơn, tế bào mô mỡ và các nguyên bào sợi[34]. TNF- $\alpha$  cũng được tìm thấy ở mảng xơ vữa[87].

#### *1.4.2.3 TNF- $\alpha$ tầm soát bệnh mạch vành*

TNF- $\alpha$  tham gia vào bệnh sinh của nhiều bệnh lý tim mạch như XVDM, nhồi máu cơ tim, suy tim và viêm cơ tim[45]. TNF- $\alpha$  cùng với các phân tử viêm khác đóng vai trò khởi phát và kéo dài nhiều bệnh tim mạch. Mặc dù tim người bình thường không sinh TNF- $\alpha$  nhưng khi tim bị tổn thương có thể tiết ra một lượng đáng kể TNF- $\alpha$ [22]. Nồng độ TNF- $\alpha$  gia tăng trong tuần hoàn cũng kết hợp với gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát, dày động mạch cảnh do xơ vữa[87].

Viêm đóng vai trò chính trong bệnh mạch vành. Viêm tham gia tất cả các giai đoạn từ lúc hình thành mảng xơ vữa đến khi vỡ mảng xơ vữa gây hội chứng vành cấp. Theo Anthony S. McLean, hầu hết các bệnh tim có thể

chia làm 3 giai đoạn: giai đoạn viêm, giai đoạn tổn thương tế bào cơ tim và giai đoạn stress trên tim. Trong mỗi giai đoạn này có các chất chỉ điểm sinh học tương ứng trong đó CRP và TNF- $\alpha$  có vai trò trong giai đoạn viêm[37].

Shubair M.K. nghiên cứu trên 100 bn có BMV do xơ vữa được chứng minh qua chụp mạch vành và 81 người khỏe mạnh. Kết quả nồng độ TNF- $\alpha$  trên các bn có BMV cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ( $129,13 \pm 325,29$ pg/ml so với  $25,90 \pm 27,76$ pg/ml)[111].

Một nghiên cứu khác tại Trung tâm nghiên cứu bệnh tim mạch của Iran năm 2009 do Basiri tiến hành trên 135 bn được chụp mạch vành, trong đó 19 trường hợp (14,1%) có mạch vành bình thường, 6 trường hợp (4,4%) có tổn thương mạch vành nhẹ, 43 trường hợp (31,8%) có BMV 1 nhánh, 29 trường hợp (21,5%) tổn thương 2 nhánh và 38 trường hợp (28,1%) bị tổn thương 3 nhánh mạch vành[42]. Nồng độ CRP trung bình trên người có mạch vành bình thường là  $6 \pm 4$  mg/L và trên bn có BMV là  $17 \pm 9$  mg/L. Nồng độ TNF- $\alpha$  của các bn có BMV trung bình là  $6,3 \pm 3,8$  pg/mL, còn trên người có mạch vành bình thường là  $4,5 \pm 2,2$  pg/mL. Nghiên cứu của Israel Gotsman cũng cho thấy TNF- $\alpha$  có liên quan với độ nặng của BMV qua số mạch vành bị tổn thương và thang điểm Gensini[72]. Điều này cho thấy có sự liên quan giữa các yếu tố viêm (CRP và TNF- $\alpha$ ) với bệnh lý mạch vành[132].

#### *1.4.2.4 TNF- $\alpha$ tăng nguy cơ biến cố mạch vành tái phát*

Nghiên cứu của Paul M. Ridker trên 272 bn sau nhồi máu cơ tim sau 8,9 tháng theo dõi biến cố tim mạch tái phát tử vong và không tử vong. Kết quả là nồng độ TNF- $\alpha$  gia tăng kéo dài trên các bn sau nhồi máu cơ tim có nguy cơ bị các biến cố mạch vành tái phát. Nguy cơ này gia tăng gần 3 lần

(RR = 2,7; khoảng tin cậy 95%: 1,4 – 5,2, p<0,01) trên các bn có nồng độ TNF- $\alpha$  > 4,17pg/ml[130].

Basiri nghiên cứu 135 bn được chụp mạch vành, trong đó 19 trường hợp (14.1%) có mạch vành bình thường, 6 trường hợp (4.4%) có tổn thương mạch vành nhẹ, 43 trường hợp (31.8%) có bệnh mạch vành 1 nhánh, 29 trường hợp (21.5%) tổn thương 2 nhánh và 38 trường hợp (28.1%) bị tổn thương 3 nhánh mạch vành. Nồng độ CRP trung bình trên người có mạch vành bình thường là  $6\pm 4$  mg/l và trên bn có BMV là  $17\pm 9$  mg/L. Nồng độ TNF- $\alpha$  của các bn có BMV trung bình là  $6,3\pm 3.8$  pg/mL, còn trên người có mạch vành bình thường là  $4,5 \pm 2.2$  pg/mL[42].

#### *1.4.2.5 TNF- $\alpha$ và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

TNF- $\alpha$  đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh lý hô hấp như hen, BPTNMT, tổn thương phổi cấp và hội chứng nguy kịch hô hấp cấp[45]. TNF- $\alpha$  được cho là đóng vai trò trọng tâm trong viêm tại phổi và viêm hệ thống của BPTNMT[143]. TNF- $\alpha$  gây ra các tổn thương bệnh lý giống với BPTNMT trên động vật thí nghiệm như thâm nhiễm các tế bào viêm ở phổi, xơ hóa phổi và khí phế thũng[22]. Chất trung gian viêm đầu tiên được tìm thấy có gia tăng trên bn BPTNMT là TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  là một cytokin tiền viêm mạnh, có liên quan với yếu cơ và tăng áp động mạch phổi trên các bn BPTNMT. Sevenoaks coi TNF- $\alpha$  có vai trò trọng tâm trong bệnh sinh của BPTNMT, thậm chí đưa ra thuật ngữ “viêm kiểu TNF- $\alpha$  - inflammation TNF- $\alpha$  phenotype”[88].

Thuốc lá là yếu tố nguy cơ chính của BPTNMT. Hút thuốc lá có thể gây viêm hệ thống nhưng trên các bn BPTNMT, tình trạng viêm hệ thống nhiều hơn[41]. Những bn bị BPTNMT có gia tăng số lượng bạch cầu trung tính trong phổi, gia tăng hoạt hóa của bạch cầu trung tính trong máu ngoại



vi và gia tăng TNF- $\alpha$  và thụ thể TNF hoà tan. Khói thuốc lá gây tăng phóng thích TNF- $\alpha$  và đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của BPTNMT[3].

TNF- $\alpha$  là một protein đóng vai trò quan trọng của viêm hệ thống trong BPTNMT[34]. Tanni nghiên cứu 53 bn BPTNMT đã ngưng hút thuốc lá, 24 bn BPTNMT còn hút thuốc lá, 24 người chứng còn hút thuốc lá và 34 người chứng không hút thuốc thấy nồng độ của TNF- $\alpha$  cao hơn trên những người còn hút thuốc lá so với những người đã ngưng hút và không hút (4,8pg/ml và 4,8pg/ml so với 4,3pg/ml và 3,7pg/ml) và kết luận là hút thuốc lá có thể gây viêm hệ thống qua trung gian của TNF- $\alpha$ [146]. Nghiên cứu của Victor Pinto-Plata cho thấy có mối tương quan của TNF- $\alpha$  với các chất chỉ điểm viêm khác như IL-6, IL-8 trên bn có BPTNMT[126].

TNF- $\alpha$  gia tăng với mức độ nặng của BPTNMT[90]. Pavol Joppa nghiên cứu về viêm hệ thống trên 43 bn BPTNMT trong đó 19 bn BPTNMT có tăng áp động mạch phổi. Kết quả là có sự gia tăng đáng kể về nồng độ CRP trong nhóm bn BPTNMT có tăng áp động mạch phổi so với các bn có BPTNMT không có tăng áp động mạch phổi (3,6mg/L so với 1,8mg/L) cũng như về nồng độ của TNF- $\alpha$  giữa 2 nhóm này (4,2pg/ml so với 3,1pg/ml). Tác giả cho là sự gia tăng áp lực động mạch phổi trên các bn BPTNMT kết hợp với sự gia tăng về nồng độ của CRP và TNF  $\alpha$  đặt ra khả năng về vai trò bệnh sinh của viêm hệ thống ở mức độ thấp trong bệnh sinh của tăng áp động mạch phổi trên các bn BPTNMT[84].

TNF  $\alpha$  cũng gia tăng trong các đợt kịch phát của BPTNMT. Eric Bathoorn nghiên cứu 45 bn BPTNMT trong lúc bệnh ổn định và trong đợt kịch phát. Kết quả có sự gia tăng của bạch cầu ái toan, bạch cầu trung tính và bạch cầu lymphô trong các đợt kịch phát của BPTNMT. Sự gia tăng viêm hệ thống dường như có liên quan với nhiễm trùng đường hô hấp dưới.

Nồng độ TNF- $\alpha$  chỉ điểm khả năng có nhiễm trùng đường dẫn khí. Juan Xie nghiên cứu 30 bn BPTNMT trong đợt kịch phát, 30 bn BPTNMT ổn định và 30 người khỏe mạnh không HTL làm nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh gia tăng đáng kể trong đợt kịch phát BPTNMT và BPTNMT ổn định so với nhóm chứng (nồng độ TNF- $\alpha$  trong đợt kịch phát BPTNMT:  $84,43 \pm 14,73$ pg/ml; BPTNMT ổn định:  $30,59 \pm 5,62$ pg/ml và nhóm chứng:  $15,12 \pm 4,62$ ;  $p < 0,01$ )[163].

## **1.5 CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI**

### **1.5.1 Nghiên cứu về nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ**

Phạm Trung Hà và cs nghiên cứu hs-CRP ở bn bệnh tim thiếu máu cục bộ ở BV Thống Nhất trên 74 bn có BMV mạn, 51 bn bị NMCT cấp và 43 người khỏe mạnh. Kết quả nồng độ hs-CRP trung bình ở nhóm bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính là  $3,89 \pm 2,89$  mg/L, ở nhóm bn NMCT cấp là  $28,01 \pm 27,64$  mg/L. Không thấy tương quan giữa hs-CRP với số nhánh mạch vành bị hẹp[7].

### **1.5.2 Nghiên cứu nồng độ TNF- $\alpha$ trên người cao tuổi có hội chứng mạch vành cấp**

Tô Văn Tuấn và cs nghiên cứu nồng độ TNF- $\alpha$  ở 30 bn bị hội chứng vành cấp có độ tuổi 70 – 80 và 20 người khỏe mạnh có độ tuổi tương đương tại BV Trung ương Huế[19]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ của TNF- $\alpha$  trong nhóm bệnh trung bình là  $52,64$ pg/ml so với nhóm chứng là  $13,43$ pg/ml ( $p < 0,001$ ). Điểm cắt ROC của TNF- $\alpha$  là  $24,50$ pg/ml với độ nhạy giá trị chẩn đoán là 86,7% và độ đặc hiệu là 95%. Có sự tương quan của TNF- $\alpha$  với CRP ( $r = 0,705$ ;  $p < 0,005$ ). Sự gia tăng của nồng độ TNF- $\alpha$  là một yếu tố nguy cơ ở bn hội chứng vành cấp.

### **1.5.3 Nghiên cứu liên quan nồng độ hs-CRP với tổn thương mạch vành**

Nguyễn Minh Đức và cs nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP với tổn thương giải phẫu động mạch vành qua chụp mạch vành cản quang ở bn có bệnh động mạch vành trên 129 bn ở BV Thống Nhất gồm 53 bn được chẩn đoán là đau thắt ngực ổn định và 76 bn có hội chứng mạch vành cấp[6]. Kết quả là nồng độ trung bình của hs-CRP trong nhóm hội chứng vành cấp là 21,39mg/L, cao hơn so với nhóm không hẹp là 4,55mg/L ( $p < 0,001$ ). Điểm Gensini trung bình trong nhóm hội chứng vành cấp là 37,61. Có mối tương quan giữa nồng độ hs-CRP với số nhánh mạch vành hẹp trong nhóm hội chứng vành cấp ( $r = 0,516$ ;  $p < 0,001$ ) và với thang điểm Gensini ( $r = 0,518$ ,  $p < 0,001$ ).

### **1.5.4 Nghiên cứu về nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ trong bệnh mạch vành**

Mahalle N. và cs nghiên cứu trên 300 bn bị BMV cho kết quả nồng độ hs-CRP trung bình là  $11,7 \pm 9,7$ mg/L và nồng độ TNF- $\alpha$  trung bình là  $25,3 \pm 40,9$ pg/ml[100].

### **1.5.5 Nghiên cứu tổn thương ĐMV trên bệnh nhân có BPTNMT**

Pei-Hsun Sung và cs nghiên cứu 1554 bn bị NMCT có ST chênh lên được can thiệp mạch vành qua da với 124 bn BPTNMT (9,7%) và 1430 bn không có BPTNMT (90,3%)[145].

Tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT: có 1 trong 4 yếu tố: tiền căn cần dùng thuốc giãn phế quản; tiền căn FEV1 < 70%; khám thực thể bn thở khò khè thì thở ra, khí phế thũng; đang dùng thuốc giãn phế quản trong khi bị NMCT. Kết luận của nghiên cứu là không có khác biệt về tổn thương mạch vành giữa 2 nhóm có và không có kèm BPTNMT.

Ngược lại, Liang B. M. nghiên cứu trên 354 bn được chụp MDCT động mạch vành và đo hô hấp ký để chẩn đoán BPTNMT cho kết luận là so

với các bn không có BPTNMT, các bn có BPTNMT có tổn thương nhiều nhánh ĐMV hơn và có nồng độ CRP cao hơn so với các bn bị BMV không có kèm BPTNMT[95].

### **1.5.6 Nghiên cứu hs-CRP trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

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.

SA Alavi nghiên cứu 160 bn nhập viện vì đợt kịch phát 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  $r = -0,392$  ( $p < 0,001$ )[32].

### **1.5.7 Nghiên cứu hs-CRP và TNF alpha trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Nervana Samy và cs nghiên cứu 90 bn BPTNMT và 20 người khỏe mạnh làm nhóm chứng ghi nhận có sự gia tăng đáng kể nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  trong BPTNMT và có liên quan với mức độ nặng của bệnh. Có mối tương quan nghịch giữa hs-CRP và FEV1[136].

Sanja Marevíe và cs nghiên cứu 34 bn BPTNMT được chẩn đoán dựa vào kết quả đo hô hấp ký với FEV1  $< 80\%$  dự đoán. Nhóm chứng gồm 34 người trong đó 28 người HTL và 6 người không HTL[104]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm BPTNMT có nồng độ TNF- $\alpha$  trung bình 11,6pg/ml và hs-CRP trung bình là 3,9mg/L.

Juan Xie và cs nghiên cứu 30 bn BPTNMT trong đợt kịch phát, 30 bn BPTNMT ổn định và 30 người khỏe mạnh không HTL làm nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh gia tăng đáng kể trong đợt kịch phát BPTNMT và BPTNMT ổn định so với nhóm chứng (nồng độ TNF- $\alpha$  trong đợt kịch phát BPTNMT:  $84,43 \pm 14,73$ pg/ml; BPTNMT ổn định:  $30,59 \pm 5,62$ pg/ml và nhóm chứng:  $15,12 \pm 4,62$ ;  $p < 0,01$ )[163].

### **1.5.8 Nghiên cứu tần suất của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong bệnh mạch vành và tổn thương động mạch vành**

Tần suất của BPTNMT trong BMV thay đổi giữa các nghiên cứu tùy thuộc vào tiêu chuẩn chọn bệnh và phương pháp nghiên cứu.

- Sonkamble Siddharth và cs nghiên cứu bn BMV. Tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT dựa theo tiêu chuẩn GOLD. Tiêu chuẩn chẩn đoán BMV: tiền căn có thay đổi trên điện tim, stress gắng sức, siêu âm tim hay chụp mạch vành. Kết quả của nghiên cứu là có 19 bn (19%) có BPTNMT theo tiêu chuẩn GOLD[139].

- Joan B. Soriano và cs nghiên cứu trên 450 người làm chứng không có bệnh tim mạch, 52 bn bệnh tim mạch và 119 bn nhập viện vì bệnh mạch vành. Tiêu chuẩn chẩn đoán giới hạn lưu lượng khí của nghiên cứu dựa theo tiêu chuẩn GOLD. Tần suất giới hạn lưu lượng khí của 3 nhóm lần lượt là 17,5%, 19,2% và 33,6%. Tỷ lệ giới hạn lưu lượng khí không được chẩn đoán trước đó trong các bn có bệnh tim mạch là 60% và ở các bn nhập viện vì bệnh mạch vành là 87,2%. 60% người có giới hạn lưu lượng khí trong cả 3 nhóm nghiên cứu chưa bao giờ được điều trị về giới hạn lưu lượng khí[144].

- Hesham Z. Saleha nghiên cứu trên 11.217 bn mô bắc cầu động mạch vành có đo hô hấp ký ghi nhận có 2895 (25,8%) bn có BPTNMT theo tiêu chuẩn GOLD[135].

- Talha Mahmud và cs nghiên cứu trên 124 bn có bệnh tim thiếu máu cục bộ ghi nhận có 47 bn (37,9%) có kèm BPTNMT theo tiêu chuẩn GOLD[101].

- Faris Muthana và cs nghiên cứu 59 bn có BMV ở 2 trung tâm với tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT là dựa vào bảng câu hỏi tìm các bn có nguy cơ cao bị BPTNMT hoặc đo hô hấp ký có % FEV1 < 80% dự đoán.

Kết quả nghiên cứu cho thấy trong 59 bn có BMV thì có 27 bn có kèm BPTNMT (chỉ có 9 bn được chứng minh có FEV1 < 80%), tần suất BPTNMT trong BMV của nghiên cứu là 44%. 18 bn BPTNMT có tổn thương 1 nhánh động mạch vành (62%) so với 9 bn BPTNMT có tổn thương nhiều nhánh động mạch vành (30%). Các tác giả kết luận là các bn BPTNMT thường có tổn thương 1 nhánh ĐMV [114].

### **1.5.9 Nghiên cứu liên quan nồng độ TNF- $\alpha$ với độ nặng của bệnh mạch vành qua thang điểm Gensini.**

Israel Gotsman và cs nghiên cứu nồng độ của TNF- $\alpha$  trên 201 bn BMV. Kết quả cho thấy có gia tăng nồng độ của TNF- $\alpha$  trên các bn BMV và có tương quan với độ nặng của BMV qua Thang điểm Gensini với  $r = 0,23$  ( $p < 0,05$ ) cho quần thể nghiên cứu;  $r = 0,26$  ( $p < 0,05$ ) đối với các bn BMV ổn định và  $r = 0,15$  trong hội chứng vành cấp[72].

### **1.5.10 Nghiên cứu tổn thương động mạch vành trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

- Tae Yun Park và cs nghiên cứu các bn BPTNMT được chụp động mạch vành vì đau thắt ngực. BPTNMT được định nghĩa khi FEV1/FVC sau test giãn phế quản < 70%. Tổn thương động mạch vành đáng kể khi hẹp ít

nhất 50% của một nhánh mạch vành [124]. Kết quả của nghiên cứu trên 113 bn BPTNMT, 88% ở giai đoạn nhẹ – trung bình (trong đó 46% ở giai đoạn nhẹ; 42% ở giai đoạn trung bình); chỉ có 9% (6 bn) ở giai đoạn nặng và không có giai đoạn rất nặng. 100% có liên quan với HTL với trung bình là 38,95 gói–năm. % FEV1 trung bình là 75,74%; FEV1/FVC trung bình là 55,48.61% bn BPTNMT có kết quả tổn thương hẹp động mạch vành đáng kể. 34,8% bệnh 1 nhánh động mạch vành, 65,2% có tổn thương  $\geq 2$  nhánh (27,5% tổn thương 2 nhánh động mạch vành và 37,7% có tổn thương 3 nhánh động mạch vành).

- Ramazan Topsakal và cs nghiên cứu trên 88 bn BPTNMT, 82 bn không có bệnh phổi làm nhóm chứng. Chẩn đoán BPTNMT dựa trên kết quả đo hô hấp ký và theo tiêu chuẩn GOLD. Các bn được chụp ĐMV và tính độ nặng theo thang điểm Gensini[151].

Kết quả nghiên cứu là không có sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm ( $61 \pm 7$  tuổi so với  $63 \pm 5$  tuổi;  $p > 0,05$ ). So với nhóm BMV, các bn có bệnh phổi hợp BPTNM+BMV có số nhánh mạch vành tổn thương nhiều hơn có ý nghĩa thống kê (2,5 nhánh so với 2,1 nhánh;  $p < 0,01$ ). Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm Gensini với FEV1 và FEV1/FVC ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Các trường hợp được chọn nghiên cứu là các bệnh nhân đã được chụp động mạch vành, đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### 2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh

Đối tượng nghiên cứu là 193 trường hợp đã được chụp động mạch vành tại 3 BV ở thành phố Hồ Chí Minh, trong đó tại Viện tim có 15 trường hợp; BV Thống Nhất có 87 trường hợp và ở BV Nhân dân 115 có 91 trường hợp.

Các bệnh nhân được chia thành 4 nhóm:

##### 2.1.1.1 Nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Là 33 bn có kết quả chụp mạch vành có tổn thương ý nghĩa ở ít nhất 1 vị trí của hệ động mạch vành và kết quả đo hô hấp ký có bằng chứng giới hạn lưu lượng khí không hoàn toàn hồi phục.

##### 2.1.1.2 Nhóm bệnh mạch vành

Là 86 bn có kết quả chụp mạch vành có tổn thương ý nghĩa ở ít nhất 1 vị trí của hệ động mạch vành và kết quả đo hô hấp ký không có bằng chứng giới hạn lưu lượng khí. Đây là các bn bị BMV mạn và các trường hợp hội chứng vành cấp được loại trừ nghiên cứu.

##### 2.1.1.3 Nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Là 21 bn có kết quả chụp mạch vành không có tổn thương hay có tổn thương nhưng không có ý nghĩa và kết quả đo hô hấp ký có bằng chứng giới hạn lưu lượng khí không hoàn toàn hồi phục.



#### 2.1.1.4 Nhóm chứng

Là 53 trường hợp có kết quả chụp mạch vành không có tổn thương hay có tổn thương nhưng không có ý nghĩa và kết quả đo hô hấp ký không có bằng chứng giới hạn lưu lượng khí.

### 2.1.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh

#### 2.1.2.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh mạch vành

Chúng tôi chọn tiêu chuẩn chẩn đoán BMV là các bệnh nhân có bệnh mạch vành được chẩn đoán qua chụp mạch vành có bằng chứng xơ vữa động mạch gây hẹp hoặc tắc ít nhất ở một vị trí của mạch vành.

##### + *Tổn thương động mạch vành có ý nghĩa*

Tổn thương động mạch vành có ý nghĩa khi có tổn thương xơ vữa gây hẹp ít nhất  $\geq 70\%$  của một nhánh động mạch vành hoặc hẹp  $\geq 50\%$  của thân chung động mạch vành trái[78].

##### + *Nhánh mạch vành tổn thương*

- LM: thân chung động mạch vành trái.
- LAD: động mạch vành nhánh liên thất trước.
- LCx: động mạch vành nhánh mũ.
- RCA: động mạch vành phải.

##### + *Đánh giá độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini*

##### - Mức độ giảm khẩu kính

- 25% - 1 điểm.
- 50% - 2 điểm.
- 75% - 4 điểm.
- 90% - 8 điểm.
- 99% - 16 điểm.
- 100% - 32 điểm.

- Vị trí mạch vành tổn thương

Bảng 2.1 Hệ số theo vị trí mạch vành tổn thương tính điểm Gensini

Vị trí mạch vành bị tổn thương		Hệ số
Thân chung		5
Động mạch liên thất trước	Đoạn gần	2,5
	Đoạn giữa	1,5
	Vùng mỏm	1
	Nhánh chéo 1	1
	Nhánh chéo 2	0,5
Động mạch mũ	Đoạn gần	2,5 (3,5)
	Đoạn xa	1 (2)
	Nhánh bờ	1
	Nhánh sau dưới	1
	Nhánh sau bên	0,5
Động mạch vành phải		1

- Độ nặng của tổn thương động mạch vành

Độ nặng của tổn thương = Tổng số các điểm tổn thương x Hệ số [69].

2.1.2.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (GOLD 2010)

- Các dấu hiệu chính để chẩn đoán

- + Ho mạn tính: cách khoảng hay hằng ngày. Thường bệnh nhân ho cả ngày, hiếm khi chỉ ho về đêm.
- + Khạc đàm mạn tính: bất kỳ tình trạng ho mạn tính nào cũng nên nghĩ khả năng BPTNMT, nhất là khi bệnh nhân có tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ..
- + Nhiều đợt viêm phế quản cấp tái đi tái lại.

- + Khó thở từ từ (ngày càng nặng dần), thường xuyên (hằng ngày), nặng thêm khi bệnh nhân gắng sức hay khi có nhiễm trùng đường hô hấp.
- + Tiền căn tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ: hút thuốc lá và các chất hóa học nghề nghiệp, khói bếp[96].

*- Chẩn đoán và phân giai đoạn bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Bệnh nhân BPTNMT điển hình cho kết quả giảm cả 2 trị số FEV1 và FEV1/FVC. Mức độ giảm FEV1 sau test giãn phế quản phản ánh mức độ nặng của BPTNMT. Theo GOLD, BPTNMT có thể chẩn đoán xác định bằng đo hô hấp kỹ có tỷ số FEV1/FVC < 70% sau test giãn phế quản[121].

Bảng 2.2 Phân chia giai đoạn bệnh của BPTNMT[2].

<b>Giai đoạn bệnh</b>	<b>Tiêu chuẩn</b>
Giai đoạn 1 (nhẹ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li> <li>▪ FEV1 ≥80% so với lý thuyết.</li> <li>▪ Có hay không có triệu chứng mạn tính (ho, khạc đờm).</li> </ul>
Giai đoạn 2 (trung bình)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li> <li>▪ 50% ≤ FEV1 &lt; 80% so với lý thuyết.</li> </ul>
Giai đoạn 3 (nặng)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li> <li>▪ 30% ≤ FEV1 &lt; 50% so với lý thuyết.</li> </ul>
Giai đoạn 4 (rất nặng)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1/FVC &lt;70%.</li> <li>▪ FEV1 &lt; 30% so với lý thuyết hay &lt;50% + phổi hợp với suy hô hấp mạn hay dấu chứng suy tim phải.</li> </ul>

### **2.1.3 Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các bệnh nhân suy tim (phân suất tổng máu thất trái <40%), nhồi máu cơ tim hay đau thắt ngực không ổn định: còn đau ngực, khó thở, Điện tim có ST chênh lên động học, tăng men tim.
- Các bệnh nhân đang có nhiễm trùng cấp phát hiện qua khám lâm sàng hoặc cận lâm sàng.
- Sốt do các nguyên nhân khác nhau.
- Đang được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch.
- Bệnh ung thư đã được chẩn đoán hay nghi ngờ.
- Suy thận, chấn thương hay tai biến mạch máu não dưới 3 tháng.
- Tiền căn có bệnh đái tháo đường.
- Có các bệnh kèm theo như viêm khớp, bệnh hệ thống...
- Các trường hợp chống chỉ định đo hô hấp ký[57]:
  - + Mới bị nhồi máu cơ tim (trong vòng 1 tháng), tăng huyết áp không kiểm soát hoặc đột quy.
  - + Ho ra máu lượng trung bình hay nhiều không rõ nguyên nhân.
  - + Đang bị hay nghi ngờ có viêm phổi, lao phổi.
  - + Mới bị hay đang có tràn khí màng phổi.
  - + Mới phẫu thuật ngực, bụng hay mắt.
- Các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1 Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

### **2.2.2 Cỡ mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ.

$$n = \frac{p(1-p)}{d^2} (Z_{1-\alpha/2})^2$$

$$p = 0,28; 1 - p = 0,78.$$

$$\alpha = 5\%$$

$$d = 10\%$$

( $p=0,28$  là tần suất của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành theo kết quả nghiên cứu của AlaEldin H.Ahmed[28]).

Kết quả:  $n = 77,44$  bệnh nhân. Dự trữ nghiên cứu  $\geq 80$  bệnh nhân có kết quả chụp mạch vành có tổn thương ý nghĩa. Mặt khác, trong quá trình thu thập số liệu, các trường hợp kết quả chụp mạch vành không có tổn thương động mạch vành có ý nghĩa và đo hô hấp ký không có giới hạn lưu lượng khí sẽ được thu thập vào nhóm chứng và các bn kết quả chụp động mạch vành không có tổn thương động mạch vành có ý nghĩa nhưng kết quả đo hô hấp ký có giới hạn lưu lượng khí không hoàn toàn hồi phục được thu thập vào nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

### **2.2.3 Các bước tiến hành nghiên cứu**

#### **2.2.3.1 Khám lâm sàng**

- Thu thập các hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân đã được chụp động mạch vành, xác định các tiêu chuẩn chọn bệnh, tìm các tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu.
- Hỏi bệnh.
- Tiền căn hút thuốc lá
  - + Số gói thuốc lá bệnh nhân hút trong một ngày. Số gói tính bằng số điếu thuốc hút trong ngày chia 20.
  - + Số năm hút thuốc lá.

- + Tính chỉ số gói – năm = số gói hút trong ngày x số năm hút thuốc lá.
- Hỏi và khám lâm sàng tìm các tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu.

#### 2.2.3.2 Đo chiều cao của bệnh nhân

Thước đo chiều cao là thước đo mẫu của Việt Nam được gắn liền với cân bàn.

Bệnh nhân đo chiều cao trong tư thế đứng thẳng thoải mái, mắt nhìn về phía trước, hai gót chân đứng sát mặt sau của cân, bàn chân đặt hoàn toàn trên mặt cân và chụm lại thành hình chữ V, đảm bảo bốn điểm trên cơ thể chạm vào thước đo chiều cao là vùng cằm, xương vai, mông và gót chân. Bệnh nhân đi chân trần, không đội nón, không cầm bất cứ vật gì, mặc quần áo mỏng.

Chiều cao được tính bằng mét (m) và sai số không quá 0,5cm.

#### 2.2.3.3 Đo trọng lượng cơ thể

Cân bàn của Việt Nam được đặt trên mặt phẳng ổn định. Bệnh nhân đứng nhẹ nhàng trên bàn cân. Khi kim báo trọng lượng đã hoàn toàn đứng yên mới đọc kết quả.

Kết quả được tính bằng Kg và sai số không quá 100g.

#### 2.2.3.4 Phân loại BMI

BMI được tính theo công thức

$$\text{BMI} = \text{cân nặng (kg)} / [\text{chiều cao (m)}]^2.$$

Dựa theo tiêu chuẩn đánh giá béo phì theo các nước Asean giống với tiêu chuẩn Châu Á trưởng thành[119]:

- Gầy: BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Bình thường: BMI 18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Tăng cân: BMI 23 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Béo phì độ 1: BMI 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Béo phì độ 2: BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### 2.2.3.5. Phương pháp đo động mạch vành

- Đo QCA: Các bệnh viện đo QCA cùng phương pháp. ( Xin xem phần phụ lục)

- Các máy chụp động mạch vành ( xin xem phần phụ lục)

+ Viện tim thành phố Hồ Chí Minh: Máy Philips ( hãng Philips Hòa Lan )

+ Bệnh viện Nhân dân 115: Máy Siemens Axiom Artis ( hãng Siemens Đức)

+ Bệnh viện Thống Nhất thành phố Hồ Chí Minh: Máy Siemens Axiom Artis ( hãng Siemens Đức)

Các máy chụp động mạch vành của 3 Bệnh viện nói trên đều hiện đại, được bảo trì và kiểm tra chất lượng thường xuyên qua các công ty cung cấp máy.

#### 2.2.3.6 Phương pháp đo chức năng hô hấp

Đo hô hấp ký bằng máy Koko, do hãng sản xuất nSpire Health – USA nối với máy vi tính xách tay. Cách đo[108]:

- Chuẩn bị bệnh nhân:

+ Bệnh nhân được giải thích về lợi ích của việc đo chức năng thông khí phổi, được hướng dẫn các bước tiến hành. Người thực hiện đo cần làm mẫu cho bệnh nhân xem và bệnh nhân cần thực hiện thử trước khi tiến hành đo.

+ Bệnh nhân không thở oxy ít nhất 15 phút trước đó, không hút thuốc lá 1 giờ trước khi đo và không đo ngay sau khi ăn.

+ Ngưng các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn ít nhất 3 giờ trước đó

+ Đo chiều cao và cân nặng của bệnh nhân. Bệnh nhân cần được nghỉ ngơi ít nhất 15 phút trước khi đo, cởi lỏng quần áo và lấy răng giả (nếu có).

- Công tác chuẩn bị máy:
  - + Nối bộ đo lưu lượng tuốc bin vào máy.
  - + Bật công tắc.
  - + Nhập ngày, tháng, năm và các dữ liệu của bệnh nhân về tên, tuổi, chiều cao, cân nặng, chẩn đoán.
- Tiến hành đo:
  - + Tư thế bệnh nhân: ngồi hay đứng thẳng, thoải mái, tay cầm Bộ đo lưu lượng tuốc bin ngang tầm miệng bệnh nhân, ngậm kín ống thổi, kẹp mũi bệnh nhân và dặn bệnh nhân thở hoàn toàn qua đường miệng, không đè lưỡi vào lòng ống.
  - + Người đo nhân phẩm chức năng FVC.
  - + Bệnh nhân hít vào và thở ra bình thường qua đường miệng (ngậm ống) 3 lần rồi hít vào cố hết sức sau đó thở ra nhanh và hoàn toàn.
  - + Đo 3 lần và chọn ra chỉ số tốt nhất của bệnh nhân. Máy sẽ tự động đo các thể tích phổi (L), đo các lưu lượng (L/giây) và tính tỷ số phần trăm các trị số đo được với các trị số lý thuyết.
  - + Các đối tượng có giá trị  $FEV1/FVC < 70\%$  trị số lý thuyết được test giãn phế quản với thuốc salbutamol hít (ventolin) 400 $\mu$ g và đo lại chức năng hô hấp sau 30 phút hít salbutamol.
- Cách đánh giá kết quả đo thông khí hô hấp:
  - + Thông khí bình thường:  $FEV1 \geq 80\%$  trị số lý thuyết,  $FVC \geq 80\%$  trị số lý thuyết và tỷ số  $FEV1/FVC \geq 70\%$ .
  - + Hội chứng rối loạn thông khí tắc nghẽn: khi  $FEV1/FVC < 70\%$  trị số lý thuyết.[62] Dựa vào % FEV1 so với trị số lý thuyết để đánh giá độ nặng của BPTNMT[96].



#### 2.2.3.7 Định lượng hs-CRP huyết thanh

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 – 3mg/L.

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. Các bệnh nhân được lấy mẫu máu ngày đầu tiên nhập viện. Xét nghiệm được thực hiện tại khoa sinh hóa Bệnh viện Nhân dân 115.

#### 2.2.3.8. Định lượng TNF- $\alpha$ huyết thanh

- Nguyên lý: TNF- $\alpha$  được định lượng bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang (chemiluminescent immune Assay– CLIA) với chu trình ủ là 60 phút. Xét nghiệm được thực hiện trên máy Immulite 1000 System do hãng Siemens, Đức sản xuất.

- Nguyên tắc: Kháng nguyên TNF- $\alpha$  có trong huyết thanh của bệnh nhân sẽ ngưng kết với kháng thể TNF- $\alpha$  trong kít thử tạo thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể. Máy miễn dịch phát quang giúp nhận biết phức hợp kháng nguyên – kháng thể, qua đó đo được nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh của bệnh nhân.

- Lấy mẫu xét nghiệm:

Tất cả đối tượng trong mẫu nghiên cứu đều được lấy mẫu máu xét nghiệm TNF- $\alpha$  vào ngày vào viện.

Các đối tượng xét nghiệm cần nhịn đói qua đêm ít nhất 12 giờ, không dùng các thuốc có thể gây ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm như corticosteroid, các thuốc ức chế miễn dịch. Mẫu máu xét nghiệm là 2ml máu tĩnh mạch, được lấy vào buổi sáng theo đúng quy trình vô trùng và kỹ thuật và được chuyển ngay đến phòng xét nghiệm. Mẫu máu được để trong môi trường lạnh 2°C – 8°C khoảng 30 phút rồi quay ly tâm 3.500 – 4.000 vòng/ phút trong 15 phút. Sau khi quay ly tâm, tách lấy 100 $\mu$ l huyết thanh đưa vào máy Immulite 1000 System để định lượng TNF- $\alpha$ .

- Thuốc thử:

Thuốc thử là các đơn vị test TNF- $\alpha$ . Mỗi đơn vị mã vạch được đánh dấu chứa một hạt phủ kháng thể đơn dòng chuột kháng TNF- $\alpha$  và được bảo quản ở 2°C – 8°C.

Giá trị bình thường của TNF- $\alpha$  theo phòng xét nghiệm là < 8,1pg/ml.

Xét nghiệm này được thực hiện tại Khoa sinh hóa của Trung tâm chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo thành phố Hồ Chí Minh. Các mẫu máu xét nghiệm sau khi lấy được bảo quản trong túi chứa đá lạnh để giữ nhiệt độ 2 – 8°C và vận chuyển ngay đến phòng xét nghiệm.

#### 2.2.3.9 Định lượng bilan lipid máu

Lấy máu cùng thời điểm với các xét nghiệm hs-CRP, TNF- $\alpha$  vào lúc 6 giờ sáng, trước đó bệnh nhân phải nhịn ăn ít nhất 12 giờ. Mẫu máu xét nghiệm là 2ml máu tĩnh mạch, được quay ly tâm để tách phần huyết tương và tiến hành định lượng ngay trên máy phân tích tự động Cobas C 501. Hóa chất sử dụng là kit của hãng Roch với phương pháp định lượng là phương pháp so màu dùng enzym.

- Định lượng Cholesterol toàn phần

Nguyên lý: cholesterol ester được thủy phân bằng enzyme cholesterol-esterase. Cholesterol được giải phóng ra được định lượng bằng phương pháp so màu dùng enzym (enzymatic colorometric) theo kỹ thuật CHOD-PAP.

Các phản ứng xảy ra trong xét nghiệm định lượng cholesterol máu:

Cholesterol esterase

Cholesterol ester -----> cholesterol + R1-COOH.

Cholesterol oxydase

Cholesterol ----->4-cholestentrione + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Peroxydase

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + phenol + 4-amino antipyrine -----> quinoneinin + 4H<sub>2</sub>O

Cường độ màu tỷ lệ nồng độ cholesterol huyết thanh.

Giá trị cholesterol toàn phần bình thường: <200mg/dl hay < 5,17 mmol/L.

- Định lượng triglycerid:

Nguyên lý: triglycerid huyết thanh được định lượng bằng phương pháp so màu dùng enzyme (enzymatic colorometric).

Các phản ứng xảy ra trong xét nghiệm triglycerid:

Lipase

Triglycerid + H<sub>2</sub>O -----> glycerol + acid béo.

Glycerol kinase

Glycerol + ATP -----> glycerol – 3 – photphat + ADP

Glycerol – 3 – photphat oxydase

Glycerol – 3 – photphat + O<sub>2</sub>-----> dihydroxyacetonphotphat + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Peroxydase

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Parachlorophenol + 4-aminoantipyrine -----> quinoneimine + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
(màu đỏ hồng)

Cường độ màu tỷ lệ nồng độ triglyceride huyết thanh.

Giá trị triglyceride bình thường: <150mg/dl hay < 1,7mmol/L.

*- Định lượng HDL-c*

Nguyên lý: HDL-c được định lượng bằng phương pháp so màu dùng enzyme (enzymatic colorometric). Các thành phần như chylomicron, VLDL và LDL-c trong huyết thanh của bệnh nhân sẽ bị kết tủa khi gặp acid phosphotungstic với sự có mặt của ion magnesium. Sau khi ly tâm hỗn hợp này sẽ thu được dung dịch nổi chứa HDL-c. Nồng độ HDL-c trong dung dịch nổi được định lượng theo kỹ thuật CHOD-PAP như đối với định lượng cholesterol toàn phần.

Giá trị HDL-c bình thường: >40mg/dl (>1,03mmol/L) ở nam và >50mg/dl (> 1,3mmol/L) ở nữ.

*- Định lượng LDL-c*

Nguyên lý: LDL-c được định lượng bằng phương pháp enzyme. Kết tủa LDL-c bằng dung dịch thích hợp gồm các polyanion surfactant và dung dịch đệm ở pH bằng 6,1. LDL-c kết tủa được hòa tan và được định lượng bằng kỹ thuật CHOD – PAP như đối với cholesterol.

Hoặc LDL-c được tính gián tiếp qua công thức FRIEDWALD:

$$\text{LDL-c} = \text{Cholesterol toàn phần} - (\text{Triglycerid}/2,2 + \text{HDL-c}) \text{ mmol/L}$$

$$\text{LDL-c} = \text{Cholesterol toàn phần} - (\text{Triglycerid}/5 + \text{HDL-c}) \text{ mgdl.}$$

Công thức này áp dụng khi nồng độ triglyceride dưới 400mg/dl.

Giá trị LDL-c bình thường: <100mg/dl. ( tương đương 2,6 mmol/L)

*- Tỷ số TG/HDL-c:*

Bình thường TG/HDL-c  $\leq 3$ .

Tỷ số TG/HDL-c tăng khi  $> 3$ .

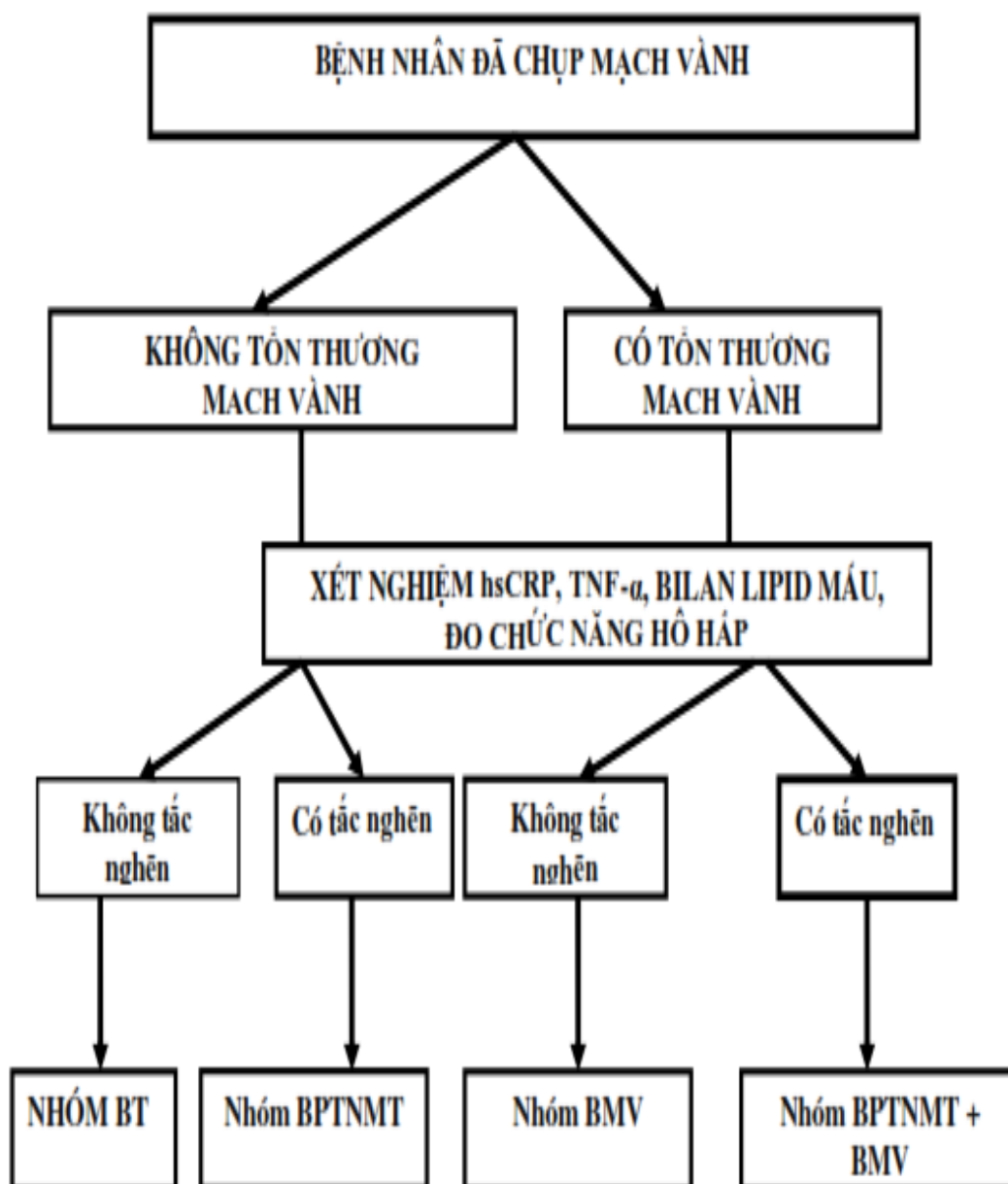
*2.2.3.10. Định lượng glucose/ huyết tương:*

Lấy mẫu máu tĩnh mạch vào buổi sáng sau khi nhịn đói ít nhất 12 giờ, bỏ vào ống nghiệm có chất chống tiêu đường Na Fluor. Glucose huyết tương được định lượng bằng phương pháp so màu dùng enzym GOD-PAP.

#### **2.2.4 Các biến số nghiên cứu**

- Tuổi: tính theo năm tuổi.
- Giới tính: nam hay nữ.
- Hút thuốc lá: có hay không hút thuốc lá.
- Gói năm: số gói thuốc lá hút trong một ngày x số năm hút thuốc lá hoặc số điếu thuốc lá hút trong một ngày/ 20 x số năm hút thuốc lá.
- BMI: tính bằng cân nặng/ chiều cao<sup>2</sup>theo đơn vị kg/m<sup>2</sup>.
- FEV1: tính theo % của FEV1 với trị số tham chiếu của bệnh nhân.
- hs-CRP: tính theo đơn vị mg/L.
- TNF- $\alpha$ : tính theo đơn vị pg/ml.
- Độ nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: theo FEV1 của bệnh nhân thành các giai đoạn nhẹ, trung bình, nặng và rất nặng.
- Độ nặng của tổn thương mạch vành: theo Thang điểm Gensini tùy thuộc vào mức độ tổn thương x hệ số của nhánh mạch vành tổn thương.
- Bilan lipid máu tính theo đơn vị mg/dl.
  - + cholesterol toàn phần
  - + triglyceride
  - + HDL-c
  - + LDL-c
- Tỷ lệ triglyceride/ HDL-c

## 2.2.6 Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu.

## 2.3 PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Các số liệu được nhập vào máy vi tính và sử dụng phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science) ấn bản 17.0 for window.

Các biến số định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng các trị số trung bình và độ lệch chuẩn. Các biến số định lượng có phân phối

không chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, trung vị, trung bình và độ lệch chuẩn của log của biến số đó.

Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%).

So sánh các trị số trung bình đối với các biến số định lượng có phân phối chuẩn dùng phép kiểm T Test đối để kiểm định 2 trị số trung bình và phân tích phương sai ANOVA để so sánh nhiều trị số trung bình. Đối với các biến số có phân phối không chuẩn dùng phép kiểm Mann – Whistney để so sánh 2 trị số trung bình và dùng phép kiểm Kruskal – Wallis khi so sánh hơn 2 trị số trung bình.

Dùng phép kiểm Chi bình phương để tìm mối tương quan giữa các biến định tính.

Sử dụng hệ số tương quan Spearman's rho để xác định mối tương quan giữa nồng độ hs-CRP với số nhánh mạch vành bị hẹp và điểm số Gensini.

Đối với biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày bằng biểu đồ Histogram; các biến định lượng có phân bố không chuẩn được trình bày qua biểu đồ Boxplot so sánh các trị số trung bình.

Các biến định tính được trình bày qua biểu đồ tròn với tỷ lệ phần trăm (%).

Tương quan giữa các yếu tố được biểu hiện qua hệ số tương quan r

+  $r > 0$  tương quan thuận.

+  $r = 0$  không tương quan.

+  $r < 0$  tương quan nghịch.

+  $r < 0,3$ : tương quan rất ít.

+  $r: 0,3 - < 0,5$ : tương quan mức độ vừa.

+  $r: 0,5 - < 0,7$ : tương quan khá chặt chẽ.

+  $r \geq 0,7$  tương quan rất chặt chẽ.

Giá trị của p

+  $p \geq 0,05$ : khác biệt không có ý nghĩa thống kê

+  $p < 0,05$ : khác biệt có ý nghĩa thống kê.

+  $p < 0,01$ : khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

## **2.4 ĐẠO ĐỨC CỦA NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu được thực hiện thông qua Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Dược Huế. Nghiên cứu cũng được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức của bệnh viện Nhân dân 115 và được sự cho phép lấy mẫu nghiên cứu của Ban giám đốc Viện tim thành phố Hồ Chí Minh, Ban Giám đốc bệnh viện Thống Nhất thành phố Hồ Chí Minh và Ban Giám đốc bệnh viện Nhân dân 115.

Nghiên cứu chỉ thực hiện khi có sự đồng ý tham gia nghiên cứu của các bệnh nhân. Nghiên cứu sử dụng các kết quả chụp động mạch vành của các bn đã được chụp động mạch vành. 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 và TNF- $\alpha$  qua 5ml máu tĩnh mạch không gây nguy hiểm cho bệnh nhân.



### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 193 trường hợp tham gia nghiên cứu, gồm 119 trường hợp tổn thương động mạch vành. Các trường hợp tham gia nghiên cứu được chia làm 4 nhóm với các đặc điểm sau:

#### 3.1 ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1 Tỷ lệ % bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1 Tỷ lệ % bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu.

Nhóm	n	Tỷ lệ %
chúng	53	27,46
BPTNMT	21	10,88
BMV	86	44,56
BMV +BPTNMT	33	17,10
Tổng cộng	193	100,00

Nhóm BMV chiếm 44,56%; nhóm BMV+ BPTNMT chiếm 17,10%.

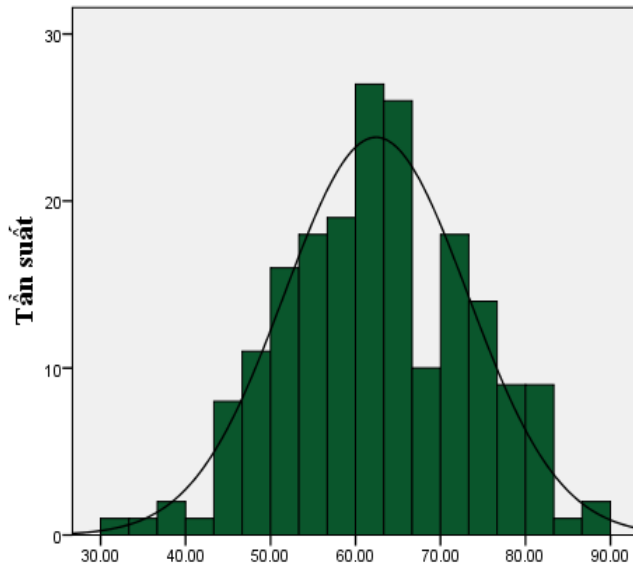
##### 3.1.2 Tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 62,41.

Bảng 3.2 Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	chúng	BPTNMT	BMV	BMV+ BPTNMT	p
n	53	21	86	33	>0,05
$\bar{X} \pm SD$ (tuổi)	60,47 ± 11,65	64,14 ± 9,82	62,11 ± 10,64	65,21 ± 9,92	
Lớn nhất	88	83	84	87	
Nhỏ nhất	32	45	42	44	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trong các nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).



Biểu đồ 3.1 Phân bố tuổi trong nghiên cứu.

### 3.1.3 Giới tính của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.3 Tỷ lệ % giới tính của đối tượng nghiên cứu

Nhóm		chứng	BPTNMT	BMV	BMV +BPTNMT
n		53	21	86	33
Giới tính	nam	31 (58,50%)	21 (100%)	69 (80,20%)	33 (100%)
	nữ	22 (41,50%)	0 (0,00%)	17 (19,80%)	0 (0,00%)

Số bn nam tham gia nghiên cứu là 154 trường hợp, chiếm 79,80%.

Số bn nữ trong nghiên cứu là 39 trường hợp, chiếm 20,20%. Trong nhóm chứng, số trường hợp nam và nữ xấp xỉ (58,50% và 41,50%) nhưng trong các nhóm bệnh lý, nam giới chiếm ưu thế rõ rệt với 80,20% trong nhóm BMV, 100% trong nhóm BPTNMT và 100% trong nhóm BMV+BPTNMT.

### 3.1.4 Tình trạng hút thuốc lá của các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.4 Tình trạng hút thuốc lá trong nghiên cứu.

Nhóm		chứng	BPTNMT	BMV	BMV+BPTNMT	p
n		53	21	86	33	
Hút thuốc lá	Không	33 (62,30%)	1 (4,80%)	31 (36%)	0 (0,00%)	<0,01
	có	20 (37,70%)	20 (95,20%)	55 (64%)	33 (100,00%)	
	Gói-năm	22,95 ± 16,02	35,45 ± 14,25	29,16 ± 20,38	29,16 ± 20,38	>0,05

66,3% (128/193) đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có HTL. Trong khi nhóm chứng chỉ có 37,70% có HTL thì tỷ lệ này trong nhóm BMV là 64,0%; trong nhóm BPTNMT là 95,2% và trong nhóm BMV+BPTNMT là 100%. Không có khác biệt về số gói-năm thuốc lá giữa các nhóm khảo sát ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.5 Tương quan FEV1 với lượng thuốc lá hút (số gói-năm) của các đối tượng nghiên cứu.

Tương quan(Spearman's rho)	r	p
FEV1	- 0,22	<0,05
Số gói-năm		

Có mối tương quan nghịch giữa số gói-năm với giá trị % FEV1 ( $r = - 0,22, p < 0,05$ ).

Bảng 3.6 Liên quan hút thuốc lá giữa nam và nữ giới

		Hút thuốc lá		Tổng số	p
		không	có		
Giới tính	nam	28 (18,20%)	126 (81,80%)	154 (100%)	<0,05
	nữ	37 (94,90%)	2 (5,10%)	39 (100%)	
Tổng số		65	128	193	

126/ 154 bn nam trong nghiên cứu có HTL, chiếm 81,80% trong khi chỉ có 5,10% bn nữ có HTL ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.5 Chỉ số khối cơ thể (BMI) của các đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.5.1 BMI của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.7 BMI của các đối tượng nghiên cứu.

Nhóm	chứng	BPTNMT	BMV	BMV+BPTNMT
BMI	53	21	86	33
$\bar{X} \pm SD$ (kg/m <sup>2</sup> )	23,35 $\pm$ 4,09	22,25 $\pm$ 3,62	23,32 $\pm$ 3,21	20,74 $\pm$ 2,81
Lớn nhất	38,54	27,34	34,89	27,18
Nhỏ nhất	15,06	15,05	16,41	13,67
p (so với nhóm chứng)		>0,05	>0,05	<0,01 >0,05* <0,01**

\* p so với nhóm BPTNMT.

\*\* p so với nhóm BMV.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa nhóm chứng so với các nhóm BPTNMT và nhóm BMV ( $p > 0,05$ ). BMI trung bình trong nhóm BMV+BPTNMT thấp hơn BMI trung bình của nhóm chứng và nhóm BMV ( $p < 0,01$ ).

### 3.1.5.2 Phân loại BMI trong các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.8 Phân loại BMI của các nhóm nghiên cứu.

Nhóm BMI	chứng	BPTNMT	BMV	BMV+BPTNMT	p
	53	21	86	33	
Gầy – bình thường	27 (50,90%)	10 (47,60%)	38 (44,20%)	26 (78,80%)	<0,05
Tăng cân – béo phì	26 (49,10%)	11 (52,40%)	48 (55,80%)	7 (21,20%)	

Các bn bị BMV+ BPTNMT có BMI thấp hơn các nhóm khác ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.6 Glucose huyết tương

Bảng 3.9 Glucose huyết tương của các nhóm nghiên cứu (mmol/L)

Nhóm	chứng	BPTNMT	BMV	BMV+ BPTNMT	p
n	53	21	86	33	>0,05
$\bar{X}$	5,87	5,82	5,88	5,54	
SD	1,27	1,38	1,86	0,99	

Sự khác biệt về glucose huyết tương giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.7 Bilan lipid máu

Trong nghiên cứu, chỉ có 180 bn được xét nghiệm lipid máu.

### 3.1.7.1-Các kết quả lipid máu trong các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.10 Kết quả lipid máu trong các nhóm nghiên cứu

Thông số	Giá trị	chứng	BPTNMT	BMV	BMV +BPTNMT
n		49	20	82	29
Cholesterol mg/dl	$\bar{X} \pm SD$	169,96 $\pm$ 39,65	162,86 $\pm$ 43,24*	170,06 $\pm$ 41,33*	159,90 $\pm$ 56,47*
	Trung vị	169,99	159,03	160,57	151,92
Triglycerid mg/dl	$\bar{X} \pm SD$	167,06 $\pm$ 121,81	151,35 $\pm$ 88,49*	207,99 $\pm$ 130,98*	247,20 $\pm$ 271,85*
	Trung vị	134,00	131,00	175,83	168,00
HDL-c mg/dl	$\bar{X} \pm SD$	42,39 $\pm$ 9,35	40,05 $\pm$ 7,25*	37,80 $\pm$ 7,45**	36,75 $\pm$ 9,57**
	Trung vị	41,61	40,25	36,78	36,00
LDL-c mg/dl	$\bar{X} \pm SD$	99,79 $\pm$ 33,60	94,42 $\pm$ 34,83*	97,84 $\pm$ 32,76*	85,01 $\pm$ 43,11*
	Trung vị	101,00	97,50	93,51	77,60

\* Không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ).

\*\* Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cholesterol toàn phần, nồng độ triglyceride và nồng độ LDL-c giữa các nhóm khảo sát ( $p > 0,05$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HDL-c giữa nhóm chứng với nhóm BPTNMT ( $p > 0,05$ ).

Nồng độ HDL-c trong nhóm BMV và nhóm BMV+ BPTNMT thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.7.2 Tỷ số TG/HDL-c trong các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.11 Tỷ số TG/HDL-c trong các nhóm nghiên cứu.

Thông số TG/HDL-c	chứng *	BPTNMT **	BMV ***	BMV+BPTNMT ****	p
n	49	20	82	29	* và ** >0,05;
$\bar{X}$	4,15	3,94	5,72	6,96	*** và **** >0,05;
SD	2,91	2,50	3,81	6,60	* và *** <0,05; * và **** <0,05; ** và **** <0,05

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ số TG/HDL-c giữa nhóm chứng với nhóm BPTNMT ( $p > 0,05$ ); giữa nhóm BMV với nhóm BMV+ BPTNMT ( $p > 0,05$ ).

Có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ số TG/HDL-c giữa nhóm chứng với các nhóm BMV ( $p < 0,05$ ) và nhóm BPTNMT+BMV: nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT có tỷ số TG/HDL-c cao hơn so với nhóm chứng.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ số TG/HDL-c giữa nhóm BPTNMT với BMV + BPTNMT ( $p < 0,05$ ): nhóm bệnh phối hợp có tỷ số TG/HDL-c cao hơn.

### 3.1.7.3 Tỷ số TG/HDL-c và BMV

Bảng 3.12 Tỷ số TG/HDL-c và BMV.

		BMV		Tổng số	p
		không	có		
TG/HDL-c	$\leq 3$	30 (50,0%)	30 (50,0%)	60(100%)	<0,05 OR=2,07 (1,10-3,91)
	$> 3$	39(32,5%)	81(67,5%)	120(100%)	
Tổng số		69	111	180	

120/180 bn trong nghiên cứu có tỷ số TG/HDL-c > 3, chiếm 66,7%. Trong số 60 bn có TG/HDL-c ≤ 3 thì có 30 bn (50,00%) có BMV trong khi 81/120 bn có TG/HDL-c > 3 có BMV, chiếm 67,50%. Các bn có tỷ số TG/HDL-c > 3 có nguy cơ bị BMV cao hơn (OR=2,07; khoảng tin cậy 95%: 1,10 - 3,91).

### 3.1.8 FEV1 của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.13 FEV1 trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm FEV1	chứng *	BPTNMT **	BMV ***	BMV + BPTNMT ****
n	53	21	86	33
$\bar{X} \pm SD$ (%)	97,22 ± 21,19	59,00 ± 13,66	88,97 ± 20,99	61,48 ± 13,79
p (so với nhóm chứng)		<0,001 ** và *** <0,01	<0,05 *** và **** <0,01	< 0,001 ** và **** >0,05

% FEV1 trong các nhóm bệnh lý đều giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng. Có sự giảm có ý nghĩa của % FEV1 giữa các nhóm BPTNMT với nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT với nhóm BMV (p <0,001). Không có sự khác biệt về % FEV1 giữa nhóm BPTNMT và nhóm BMV + BPTNMT (p >0,05).

### 3.1.9 Đặc điểm nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong 21 trường hợp BPTNMT trong nghiên cứu được phân thành các giai đoạn của bệnh, tùy thuộc vào % FEV1, theo phân độ nặng GOLD.



Bảng 3.14 Phân độ nặng của BPTNMT của nhóm BPTNMT thành 2 nhóm nhẹ-trung bình và nặng-rất nặng

Giai đoạn	n	Tỷ lệ %
Nhẹ – Trung bình	16	76,2
Nặng – Rất nặng	5	23,8
Tổng số	21	100

Hầu hết các bn BPTNMT trong nghiên cứu thuộc nhóm bệnh nhẹ-trung bình theo phân loại bệnh GOLD.

### 3.1.10 Đặc điểm nhóm bệnh mạch vành

#### 3.1.10.1 Số mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh mạch vành

Bảng 3.15 Số mạch vành tổn thương 1 nhánh và nhiều nhánh ( $\geq 2$  nhánh) trong nhóm BMV

Số mạch vành tổn thương	n	Tỷ lệ %
1	60	69,80
$\geq 2$ nhánh	26	30,20
Tổng số	86	100

Phần lớn bn bị tổn thương 1 nhánh động mạch vành (69,80%).

#### 3.1.10.2 Nhánh mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh mạch vành

Bảng 3.16 Các nhánh mạch vành tổn thương trong nhóm BMV

Nhánh mạch vành	n	Tỷ lệ %
LAD	60	69,8
LCx	22	25,6
RCA	38	44,2

Tổn thương thường gặp nhất là nhánh LAD (69,8%) và nhánh RCA (44,2%).

### 3.1.10.3 Thang điểm Gensini trong nhóm bệnh mạch vành

Thang điểm Gensini trung bình trong nhóm BMV là  $27,59 \pm 28,24$

Bảng 3.17 Phân nhóm thang điểm Gensini trong nhóm BMV

Điểm	n	Tỷ lệ %
< 10	24	27,9
10 – 29	32	37,2
30 – 49	16	18,6
50 – 69	3	3,5
70 – 89	7	7,1
$\geq 90$	4	4,7
Tổng	86	100

65,1% bn trong nhóm BMV có thang điểm Gensini < 30.

### 3.1.11 Đặc điểm nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Chúng tôi thu thập được 33 trường hợp có kết quả chụp động mạch vành có tổn thương ý nghĩa đồng thời thỏa tiêu chuẩn BPTNMT thành nhóm BMV + BPTNMT, 100% là nam giới với tuổi trung bình là 65,21; người lớn tuổi nhất là 87 (tuổi) và nhỏ tuổi nhất là 44 (tuổi); 100% có HTL với trung bình số thuốc lá hút là  $33,36 \pm 12,40$  gói-năm.

#### 3.1.11.1 Các giai đoạn bệnh của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.18 Các giai đoạn bệnh của BPTNBMT trong nhóm BMV + BPTNMT

	BMV + BPTNMT	Tỷ lệ %	p
Giai đoạn nhẹ-trung bình	26	78,80	>0,05
Giai đoạn nặng-rất nặng	7	21,20	
Tổng số	33	100	

78,8% bn thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình của BPTNMT.

*3.1.11.2 Vị trí động mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành*

Bảng 3.19 Vị trí động mạch vành tổn thương trong nhóm BMV +BPTNMT

Nhánh mạch vành	n	Tỷ lệ %
LAD	22	66,70
LCx	12	36,40
RCA	21	63,60

Tổn thương nhánh LAD thường gặp nhất (66,60%); nhánh RCA chiếm 63,60%.

*3.1.11.3 Số nhánh mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Bảng 3.20 Số mạch vành tổn thương 1 nhánh và nhiều nhánh ( $\geq 2$  nhánh) trong nhóm BMV + BPTNMT

Số mạch vành tổn thương	n	Tỷ lệ %
1	15	45,50
$\geq 2$ nhánh	18	54,50
Tổng số	33	100

54,5% trường hợp có tổn thương  $\geq 2$  nhánh động mạch vành.

*3.1.11.4 Thang điểm Gensini của nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Thang điểm Gensini trung bình trong nhóm BMV + BPTNMT là  $33,66 \pm 27,43$ .

Bảng 3.21 Thang điểm Gensini trong nhóm BMV + BPTNMT

Điểm	n	Tỷ lệ %
< 10	8	24,20
10 – 29	9	27,30
30 – 49	9	27,30
50 – 69	3	9,10
70 – 89	2	6,10
≥90	2	6,10
Tổng	33	100

51,5% bn có thang điểm Gensini < 30 điểm. 78,8% bn có thang điểm Gensini < 50 điểm.

### 3.2 NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- $\alpha$ TRONG CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

#### 3.2.1 So sánh nồng độ hs-CRP của các nhóm nghiên cứu

3.2.1.1 So sánh nồng độ hs-CRP giữa các nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.22 Nồng độ hs-CRP trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm hs-CRP	chứng * n=53	BPTNMT ** n=21	BMV *** n=86	BMV + BPTNMT **** n=33
$\bar{X} \pm SD$ (mg/L)	2,38±2,58	4,18 ± 3,94	9,91±12,97	12,15 ±18,91
Trung vị (mg/L)	1,30	3,20	4,54	5,20
p (so với nhóm chứng)		<0,05	<0,001	<0,01
p giữa các nhóm bệnh		** và *** <0,01	** và **** <0,05	*** và **** >0,05

Có sự gia tăng nồng độ của hs-CRP trong các nhóm bệnh lý khảo sát so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

Có sự khác biệt về nồng độ hs-CRP giữa nhóm BPTNMT với BMV ( $p < 0,001$ ) và với nhóm bệnh phổi hợp BMV + BPTNMT ( $p < 0,05$ ) nhưng không có sự khác biệt về nồng độ hs-CRP giữa nhóm BMV với nhóm BMV + BPTNMT ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2 So sánh nồng độ TNF- $\alpha$ của các nhóm nghiên cứu

3.2.2.4 So sánh nồng độ TNF- $\alpha$  giữa các nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.23 Nồng độ TNF- $\alpha$  trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm TNF- $\alpha$	chứng n=53	BPTNMT n=21	BMV n=86	BMV + BPTNMT n=33
$\bar{X} \pm SD$ (pg/ml)	18,84 $\pm$ 8,67	38,62 $\pm$ 24,29	28,35 $\pm$ 29,07	33,26 $\pm$ 18,60
Trung vị (pg/ml)	16,8	29,60	21,00	26,10
p (so với nhóm chứng)		<0,05	<0,01	< 0,001
p giữa các nhóm bệnh		>0,05		

Có sự gia tăng nồng độ của TNF- $\alpha$  trong các nhóm bệnh lý khảo sát so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

Nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm BPTNMT cao hơn nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.3 KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN VÀ TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- $\alpha$ VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ, ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH, BỆNH MẠCH VÀNH VÀ BỆNH MẠCH VÀNH CÓ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

#### 3.3.1 Liên quan giữa hs-CRP và TNF- $\alpha$ với giới

Bảng 3.25 Liên quan nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  với giới

Giới		n	$\bar{X}$	SD	p
hs-CRP (mg/L)	Nam	154	8,18	12,91	> 0,05
	Nữ	39	5,34	9,54	
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	Nam	154	29,94	25,63	< 0,01
	Nữ	39	18,82	7,20	

Nồng độ TNF- $\alpha$  ở nam giới cao hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

#### 3.3.2 Liên quan giữa hs-CRP và TNF- $\alpha$ với tình trạng hút thuốc lá

Bảng 3.26 Liên quan nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  với hút thuốc lá

HTL		n	$\bar{X}$	SD	p
hs-CRP (mg/L)	không	65	5,27	8,19	< 0,05
	có	128	8,79	13,86	
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	không	65	20,72	12,11	< 0,01
	có	128	31,24	26,94	

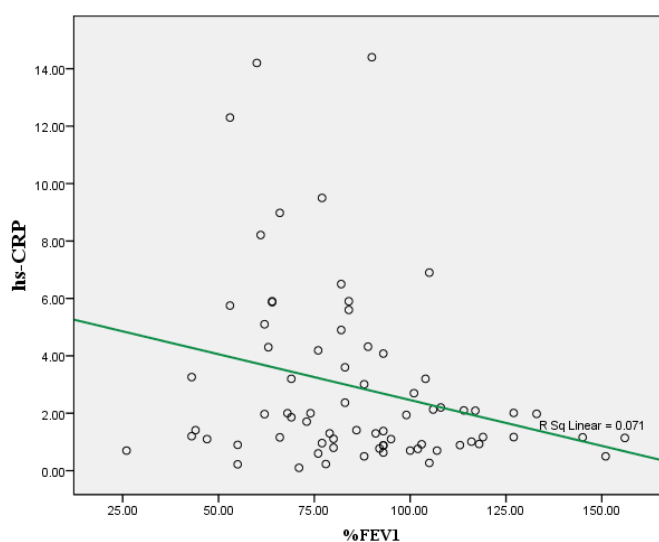
Nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  có liên quan với HTL ( $p < 0,05$ ) và  $p < 0,01$ ).

#### 3.3.3 Tương quan giữa hs-CRP và TNF- $\alpha$ với FEV1 của nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

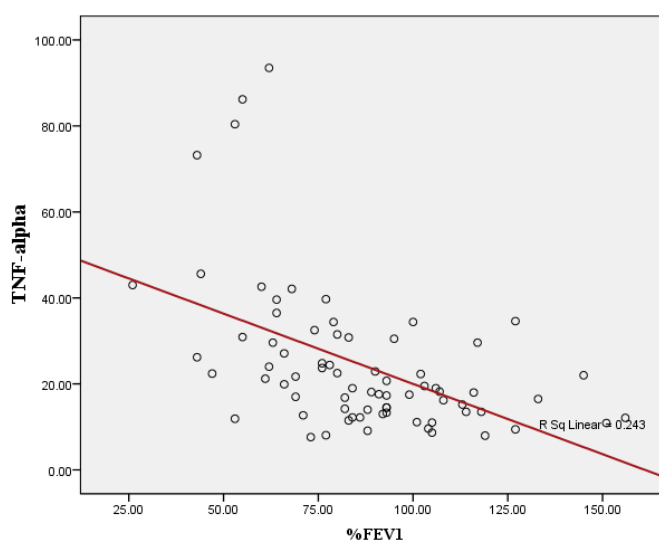
Bảng 3.27 Tương quan hs-CRP và TNF- $\alpha$  với FEV1

Tương quan FEV1 với (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP(mg/L)	- 0,240	<0,05
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	- 0,531	<0,001

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$  với % FEV1 ( $p < 0,05$ ).



Biểu đồ 3.2 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP với % FEV1.



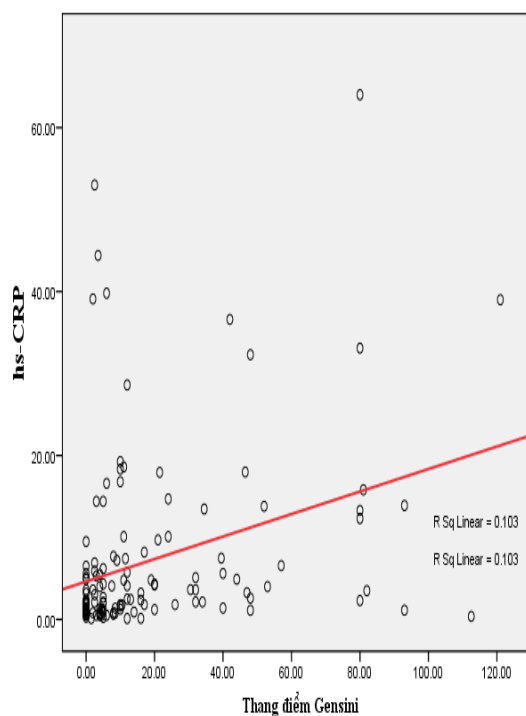
Biểu đồ 3.3 Tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với % FEV1.

### 3.3.4 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini ở nhóm bệnh mạch vành

Bảng 3.28 Tương quan nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  với độ nặng của BMV theo thang điểm Gensini của nhóm BMV

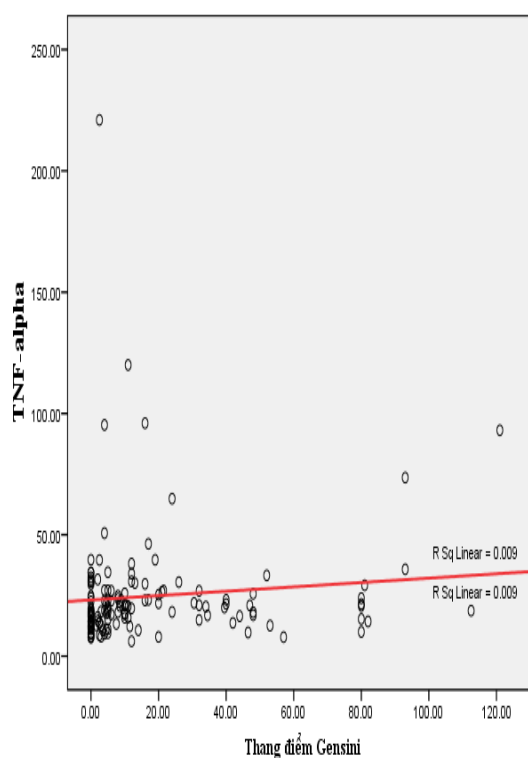
Tương quan với Gensini (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP(mg/L)	0,407	< 0,001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	0,208	< 0,05

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$  với độ nặng của tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini ( $p < 0,05$ ).



Biểu đồ 3.4 Tương quan nồng độ hs-CRP với độ nặng của tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini trong nhóm BMV.





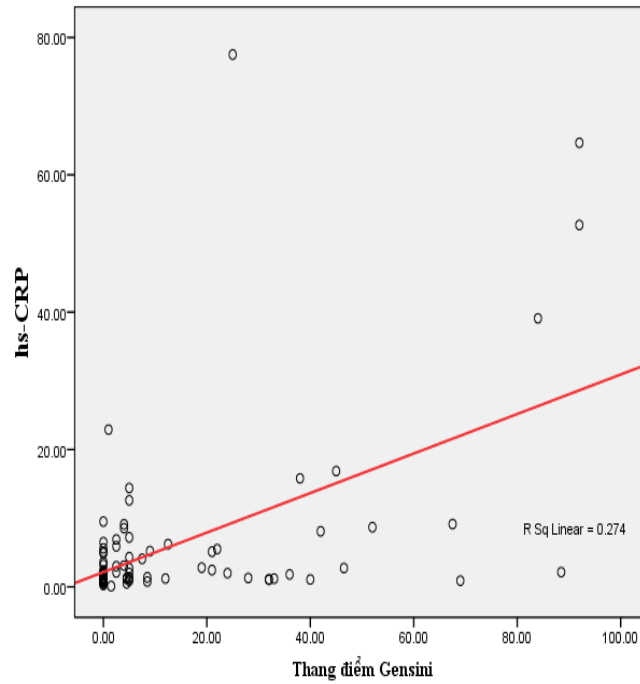
Biểu đồ 3.5 Tương quan nồng độ TNF- $\alpha$  với độ nặng của tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini trong nhóm BMV.

### 3.3.5 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini ở nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

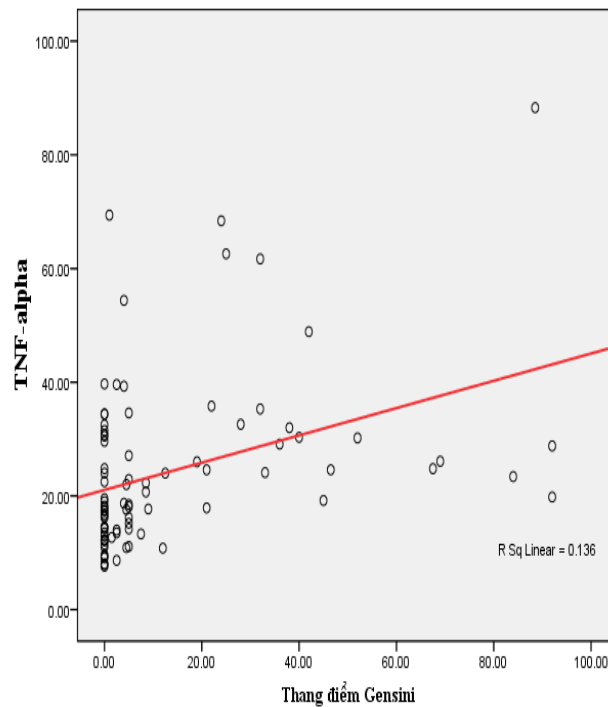
Bảng 3.29 Tương quan hs-CRP và TNF- $\alpha$  với thang điểm Gensini trong nhóm BMV + BPTNMT

Tương quan thang điểm Gensini với (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP(mg/L)	0,402	< 0,001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	0,422	< 0,001

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$  với độ nặng của tổn thương mạch vành theo thang điểm Gensini ( $p < 0,001$ ).



Biểu đồ 3.6 Tương quan giữa độ nặng tổn thương mạch vành với nồng độ hs-CRP trong nhóm BMV + BPTNMT.



Biểu đồ 3.7 Tương quan giữa độ nặng của tổn thương mạch vành với nồng độ TNF- $\alpha$  trong nhóm BMV + BPTNMT.

### 3.3.6 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với FEV1 trong bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.30 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$  với FEV1 trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Tương quan FEV1 (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP(mg/L)	- 0,394	< 0,001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	- 0,503	< 0,001

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$  với % FEV1 ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.7 So sánh thang điểm Gensini của nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.31 Số điểm Gensini của nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT

n	BMV	BMV + BPTNMT	P
	86	33	> 0,05
$\bar{X}$	27,59	33,66	
SD	28,24	27,43	

Thang điểm Gensini trong nhóm phổi hợp BMV + BPTNMT cao hơn nhóm BMV nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

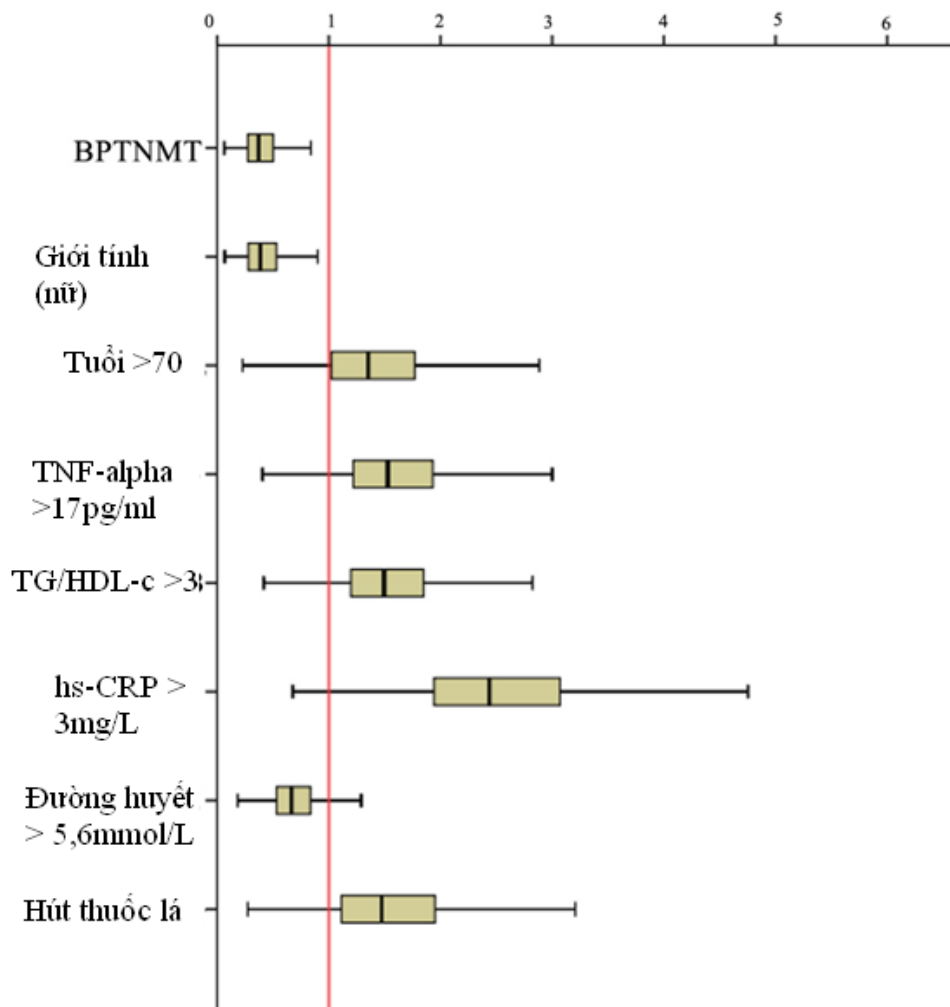
### 3.3.8 Phân tích đa biến với các yếu tố nguy cơ kinh điển của bệnh mạch vành và các yếu tố nghiên cứu (hs-CRP, TNF- $\alpha$ , BPTNMT) với bệnh mạch vành

Bảng 3.32 Phân tích đa biến với các yếu tố nguy cơ kinh điển của bệnh mạch vành và các yếu tố nghiên cứu (hs-CRP, TNF- $\alpha$ , BPTNMT) với bệnh mạch vành

Yếu tố	BMV (+)	BMV (-)	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Hút thuốc lá	69,2%	30,8%	3,27	1,22-8,74	<0,05
BPTNMT	59,2%	40,8%	0,33	0,14-0,81	<0,05
Giới (nữ/ nam)	44,7%	55,3%	0,87	0,29-2,57	>0,05
Tuổi $\geq 70$	63,6%	36,4%	1,55	0,68-3,53	>0,05
Đường huyết $\geq 5,6$ mmol/L	59,2%	40,8%	0,78	0,39-1,57	>0,05
TG/HDL-c $>3$	67,5%	32,5%	2,32	1,14-4,71	<0,05
hs-CRP $>3$ mg/L	75%	25%	3,28	1,65-6,52	<0,01
TNF- $\alpha$ $>17$ pg/ml	66,9%	33,1%	2,55	1,19-5,46	<0,05

Nhận xét: Các yếu tố nguy cơ dự báo BMV là:

- Hút thuốc lá (OR=3,27; 95%: 1,22-8,74; p<0,05)
- BMTNMT (OR=0,33; 95%: 0,14-0,81; p<0,05)
- Tỷ số TG/HDL-c  $>3$  (OR=2,32; 95%: 1,14-4,71; p<0,05)
- Nồng độ hs-CRP  $>3$ mg/L (OR=3,28; 95%: 1,65-6,52; p<0,01)
- Nồng độ TNF- $\alpha$   $> 17$ pg/ml (OR=2,55; 95%: 1,19-5,46; p<0,05)



Biểu đồ 3.8: Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ với bệnh mạch vành.

### 3.3.9 Liên quan các vị trí động mạch vành tổn thương giữa nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.33 Liên quan giữa BPTNMT và nhánh mạch vành tổn thương

		BPTNMT		n	p
		không	có		
Tổn thương nhánh LAD	không	26 (30,20%)	11 (33,30%)	37	> 0,05
	có	60 (69,80%)	22 (66,70%)		
Tổn thương	không	64 (74,40%)	21 (63,60%)	85	> 0,05

nhánh LCx	có	22 (25,60%)	12 (36,40%)	34	
Tổn thương nhánh RCA	không	48 (55,80%)	12 (36,40%)	60	<0,05 (phép kiểm 1 đuôi)
	có	38 (44,20%)	21 (63,60%)	59	
Tổng số		86 (100%)	33 (100%)	119	

Trong số các nhánh mạch vành tổn thương không có sự khác biệt về tổn thương các nhánh LAD, LCx giữa các bn bị BMV không có BPTNMT và các bn bị BMV có kèm BPTNMT. Tuy nhiên, có sự khác biệt về vị trí tổn thương nhánh RCA giữa các bn này: Trong số 33 bn bị BPTNMT+BMV thì có 21 bn (63,60%) có tổn thương ở nhánh RCA so với 38/86 (44,20%) bn bị BMV mà không có BPTNMT ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.10 Liên quan số tổn thương mạch vành giữa nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.34 Liên quan BPTNMT với số mạch vành tổn thương (1 nhánh và nhiều nhánh).

		Số nhánh mạch vành		Tổng số	p
		1	$\geq 2$		
BPTNMT	Không	60 (69,80%)	26 (30,20%)	86 (100%)	< 0,05 OR= 2,77; (1,21- 6,32)
	Có	15 (45,50%)	18 (54,50%)	33 (100%)	
Tổng số		75	44	119	

- Các bn bị BMV có kèm BPTNMT có khuynh hướng tổn thương nhiều nhánh mạch vành hơn (OR= 2,77; 1,21- 6,32).

- Trong 86 trường hợp BMV không có BPTNMT thì có 26 trường hợp có tổn thương từ  $\geq 2$  nhánh mạch vành nhưng trong 33 trường hợp BMV + BPTNMT thì có 18 BN có tổn thương từ  $\geq 2$  nhánh mạch vành (30,20% so với 54,50%;  $p < 0,05$ ). Trung bình, mỗi bn trong nhóm BMV có tổn thương 1,39 nhánh trong khi mỗi bn trong nhóm BMV + BPTNMT có tổn thương 1,66 nhánh. Những bn bị BMV có kèm BPTNMT có khuynh hướng tổn thương nhiều nhánh mạch vành hơn so với các bn bị BMV không kèm BPTNMT.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1 ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1 Tuổi

Tuổi trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là 62,41 (bảng 3.2) . Tuổi nhỏ nhất là 32 và tuổi lớn nhất là 88. Tuổi trung bình trong nhóm chứng là 60,47; trong nhóm BPTNMT là 64, trong nhóm BMV là 62 và trong nhóm BMV + BPTNMT là 65. Không có sự khác biệt về tuổi trong các nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Kết của nghiên cứu của Tae Yun Park và cs cũng không thấy sự khác biệt về tuổi giữa nhóm BPTNMT với nhóm phối hợp BMV + BPTNMT (67,07 tuổi  $\pm$  7,80 so với 68,84 tuổi  $\pm$  7,61;  $p > 0,05$ )[124].

Tuổi trung bình trong nhóm BPTNMT của chúng tôi là 64 tuổi, cũng tương tự như tuổi trung bình trong nhiều nghiên cứu khác về BPTNMT: của Henrik Watz và cs là 64 tuổi [161]; của Funda Aksu và cs là 60,6 tuổi[30]; của Eagan T. M. và cs là 60,9 tuổi [65]; của Mette Thomsen và cs là 65 tuổi[148], của Alvar Agusti và cs là 63,4 tuổi [24] và nghiên cứu của Mette Thomsen là 65 tuổi[148].

Tuổi trung bình trong nhóm BMV của chúng tôi (62 tuổi) thấp hơn tuổi trung bình của các bn BMV trong nghiên cứu của Lương thị Kim Liên và cs là 65 tuổi[10]; của Nguyễn Quang Tâm là 65 tuổi; của Trần Việt An là 68 tuổi[1] ( $p < 0,05$ ) nhưng tương tự như các kết quả về tuổi của Nguyễn Đức Hải là 63 tuổi cũng như các kết quả của nghiên cứu ngoài nước như Changlei Guo và cs là 61,13 tuổi ( $p > 0,05$ )[73], nghiên cứu của Mahalle N. và cs là 60,9 tuổi ( $p > 0,05$ )[100]. Trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng



tôi có tuổi trung bình là 65. Kết quả này tương tự như kết quả về tuổi trong nghiên cứu của Anand A. Dalal và cs là 64 tuổi, nghiên cứu của Liang Bin-miao và cs là 67 tuổi ( $p > 0,05$ )[95].

Các kết quả này cũng phù hợp với Y văn là các bn BPTNMT cũng như những bn bị BMV thường là lớn tuổi. Tuổi là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng của BMV cũng như BPTNMT. Theo M. Malerba và G. Romaelli, tuổi là một yếu tố quyết định quan trọng trong cả cứng động mạch và khí phế thũng. Mặc dù tiếp xúc với khói thuốc lá là nguyên nhân chính của BPTNMT nhưng mức độ ảnh hưởng của khói thuốc lá không giống nhau. Nhiều biểu hiện của BPTNMT cũng có thể gặp trên những người lớn tuổi không HTL. Giảm chức năng phổi tiến triển là một đặc trưng của BPTNMT nhưng cũng là một diễn tiến bình thường theo tuổi trên những người khỏe mạnh. Phổi của những người lớn tuổi cũng có hiện tượng phình giãn các phế nang ngoại vi kết hợp với thoái biến của elastin và giảm khả năng đàn hồi gây ra biểu hiện giống khí phế thũng[102].

Tuổi gia tăng cũng có đặc điểm là rút ngắn các đoạn cuối của nhiễm sắc thể (telomers), nơi có vai trò trong sự thoái hóa và lão hóa. Trên hầu hết các tế bào, các đoạn cuối của nhiễm sắc thể sẽ ngắn dần theo chu kỳ tế bào và stress oxy hóa cũng như viêm làm gia tăng quá trình rút ngắn này.

Lão hóa tế bào kết hợp với sự rút ngắn hay tổn thương của các đoạn cuối nhiễm sắc thể, làm thay đổi cấu trúc hay chức năng tế bào. Các tế bào lão hóa cũng gia tăng phóng thích các cytokin, các chemokin và tăng hoạt tính enzym metalloprotease là các chất tham gia vào cơ chế gây gia tăng hiện tượng viêm và phá hủy mô trong khí phế thũng. Sự rút ngắn của các đoạn cuối nhiễm sắc thể do tuổi tác cũng gắn kết với bệnh tim mạch. Chiều dài của đoạn cuối nhiễm sắc thể là một yếu tố dự đoán các biến cố tim mạch và giảm chiều dài của đoạn cuối nhiễm sắc thể của tế bào bạch cầu kết hợp với

tất cả các nguyên nhân gây tử vong trên các bn có BMV ổn định. Mặt khác, người ta cũng thấy các đoạn cuối của nhiễm sắc thể của các tế bào nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu lão hóa của mảng xơ vữa động mạch cũng ngắn hơn. Các tế bào lão hóa gây rối loạn chức năng lớp nội mô, gây xơ vữa động mạch và đường như cũng có vai trò trong sự bất ổn của mảng xơ vữa. Do đó, tuổi già tăng có thể có vai trò trong sự gắn kết giữa BPTNMT với gia tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch[81],[102].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tuổi giữa các nhóm BPTNMT, nhóm BMV và nhóm BPTNMT+BMV khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điều này cho thấy tuổi không quyết định sự phân biệt bn mắc BPTNMT, BMV hay phối hợp cả 2 bệnh lý trên.

#### **4.1.2 Giới tính**

Theo kết quả nghiên cứu (bảng 3.3), nhóm chúng có tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1 (31/22). So với nhóm chúng, các nhóm bệnh lý trong khảo sát của chúng tôi đều có nam giới chiếm ưu thế với nhóm BMV là 80,2% nhóm BPTNMT và nhóm BMV + BPTNMT là 100%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy có sự khác biệt về giới tính giữa nhóm BMV với các nhóm BPTNMT và nhóm BMV + BPTNMT ( $p < 0,05$ ). Điều này có thể do ưu thế HTL trong dân số nam giới của nghiên cứu chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của Tae Yun Park và cs cũng thấy nam giới chiếm ưu thế trong nhóm BPTNMT và nhóm BMV + BPTNMT nhưng không thấy sự khác biệt về giới tính giữa nhóm BPTNMT với nhóm phối hợp BMV + BPTNMT (96% nam giới so với 93% nam giới;  $p > 0,05$ )[124].

Các nghiên cứu về BPTNMT cũng như các nghiên cứu về BMV cũng cho thấy nam giới chiếm ưu thế trong 2 bệnh lý này. Trong nghiên cứu của Liang Bin-miao và cs, nam giới cũng chiếm 67% trong nhóm phối hợp BMV + BPTNMT [95].

Theo Y văn, giới tính nam là một yếu tố nguy cơ quan trọng của BMV và được cho là do hormon nữ có vai trò bảo vệ. Tuy nhiên, sau mãn kinh do giảm estrogen nên nữ giới cũng gia tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Trong BPTNMT, nam giới mắc bệnh ưu thế là do nam giới có thói quen HTL nhiều hơn nữ giới. HTL đồng thời cũng là yếu tố nguy cơ của BMV. Điều này có thể thấy qua kết quả nghiên cứu là trong số 154 nam giới của nghiên cứu thì có đến 81,8% (126/154) có HTL trong khi trong 39 người nữ giới thì chỉ có 5,1% (2/39) là có HTL. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, 100% bn trong nhóm phối hợp BMV + BPTNMT là nam giới. Tuy nhiên, chúng tôi cho là do do mẫu nghiên cứu còn ít nên chưa đủ để rút ra kết luận.

#### **4.1.3 Hút thuốc lá**

66,3% đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có HTL trong đó tỷ lệ thấp nhất là nhóm chứng 37,7%, 64% trong nhóm BMV có HTL, 95,2% bn trong nhóm BPTNMT có HTL và cao nhất là nhóm BMV + BPTNMT 100% có HTL (bảng 3.4).

Kết quả về HTL của chúng tôi cũng giống với kết quả HTL của tác giả Đoàn Văn Phước trong nghiên cứu về bệnh tim mạch và rối loạn chuyển hóa trên bn có BPTNMT[14]. Trong nghiên cứu này, tác giả ghi nhận 89/99 bn có HTL. 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 [145], 36% trong nghiên cứu của Liang Bin-Miao và cs[95]; 69% của Victor Pinto-Plata và cs[126]; 86,5% trong nghiên cứu của Funda Aksu[30].

Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số gói-năm thuốc lá giữa các nhóm khảo sát ( $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của Tae Yun Park và cs cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê về số gói năm giữa nhóm BPTNMT với nhóm BMV + BPTNMT ( $38,95 \pm 21,51$  so với  $38,95 \pm 21,51$ ;  $p > 0,05$ )[124]. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan nghịch giữa số gói-năm với giá trị % FEV1 ( $r = -0,222$ ,  $p < 0,05$ ). Theo Sara Roversi, %FEV1 giảm có liên quan với số lượng gói-năm của thuốc lá hút là 8ml/ gói-năm đối với nam giới và 10ml/ gói-năm đối với nữ giới[132].

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[165].

Theo y văn thì HTL là yếu tố nguy cơ chính của BPTNMT và BMV[75]. 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- $\alpha$ ... 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[165].

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[9]. Theo Điều tra toàn

câu 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].

#### **4.1.4 BMI (kg/m<sup>2</sup>)**

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7) cho thấy BMI trung bình của các đối tượng nghiên cứu là  $22,77 \pm 3,57$  kg/m<sup>2</sup>; trong đó BMI trung bình của nhóm chứng là 23,35 kg/m<sup>2</sup>; của nhóm BPTNMT là 22,25 kg/m<sup>2</sup>; của nhóm BMV là 23,32 kg/m<sup>2</sup> và của nhóm phối hợp BMV + BPTNMT là 20,74 kg/m<sup>2</sup>.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa nhóm chứng so với các nhóm BPTNMT và nhóm BMV nhưng có cao hơn so với nhóm BMV + BPTNMT ( $p > 0,05$ ). Không có khác biệt về BMI giữa nhóm BPTNMT và nhóm BMV. BMI của nhóm BPTNMT cao hơn nhóm BMV + BPTNMT nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa nhóm BMV với nhóm BMV + BPTNMT ( $p < 0,01$ ). BMI trung bình trong nhóm có bệnh phối hợp thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng và nhóm BMV. 78,8% bn trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi thuộc nhóm gầy-bình thường so với 44,2% trong nhóm BMV và 47,6% trong nhóm BPTNMT ( $p < 0,05$ ). Nhiều nghiên cứu ghi nhận viêm hệ thống mạn tính đóng vai trò quan trọng trong sụt cân của các bn BPTNMT. Sự hiện diện của cả hai bệnh lý viêm mạn tính trên cùng một bn có thể ảnh hưởng đáng kể đến BMI.

BMI trong nhóm BPTNMT của chúng tôi không có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với BMI của nhóm BPTNMT trong nghiên cứu của Tae Yun Park và cs ( $22,25$  kg/m<sup>2</sup> so với  $23,68$  kg/m<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ )[124]. Tuy nhiên, BMI trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BMI trong nhóm BMV + BPTNMT của Tae Yun Park và cs ( $20,74$ kg/m<sup>2</sup> so với  $23,41$ kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Sự khác biệt có thể do số bn

thuộc giai đoạn nặng – rất nặng của BPTNMT trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi nhiều hơn so với số bn thuộc giai đoạn nặng – rất nặng của BPTNMT trong nhóm BMV + BPTNMT của Tae Yun Park và cs (20,59% so với 15,94%) cũng như có FEV1 thấp hơn (61,48% so với 75,84%;  $p < 0,001$ )[124].

#### **4.1.5 Lipid máu**

Nghiên cứu về bilan lipid máu các nhóm BMV, BMV+BPTNMT và BPTNMT (bảng 3.10) cho thấy:

##### **4.1.5.1 Cholesterol toàn phần**

Nồng độ cholesterol toàn phần trong nghiên cứu của chúng tôi là 167,59mg/dl. Chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ cholesterol toàn phần giữa nhóm không có BMV và nhóm có BMV (169,96mg/dl so với 170,06mg/dl;  $p > 0,05$ ).

Kết quả về cholesterol toàn phần của nhóm BMV trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả về cholesterol toàn phần trong 231.986 trường hợp nghiên cứu BMV của Amit Sachdeva và cs (170,06mg/dl so với 174,4mg/dl;  $p > 0,05$ )[133] và kết quả cholesterol toàn phần trong nghiên cứu của Alberto Cordero và cs (170,06mg/dl so với 162,20mg/dl;  $p > 0,05$ )[53].

Kết quả cholesterol toàn phần trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với nồng độ cholesterol toàn phần trong nghiên cứu của Protasio Lemos da Luz và cs (170,06/dl so với 210mg/dl;  $p < 0,001$ )[53]. 56% đối tượng nghiên cứu của Protasio Lemos da Luz và cs có tăng cholesterol toàn phần trong khi kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 19,1% các bn có BMV (nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT) có tăng cholesterol toàn phần. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Cửu Lợi[11] cũng ghi nhận có 15,75% bn BMV có tăng cholesterol toàn phần.

Nồng độ cholesterol toàn phần trung bình trong nhóm BPTNMT của chúng tôi là 162,86mg/dl. Kết quả của chúng tôi cũng giống với kết quả cholesterol toàn phần của 50 bn trong nghiên cứu của Niranjana M.R. và cs (162,86mg/dl so với 178,36mg/dl;  $p > 0,05$ )[118]. Kết quả từ nghiên cứu chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Niranjana M.R. và cs là không có khác biệt có ý nghĩa về nồng độ cholesterol toàn phần của các bn BPTNMT với nhóm chứng. Tuy nhiên, nồng độ cholesterol cholesterol toàn phần trong nhóm BPTNMT của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Shah Mohammad Abbas Waseem và cs (162,86mg/dl so với 241,08mg/dl;  $p < 0,001$ )[160] và kết quả nghiên cứu của Hwa Mu Lee và cs (168,62mg/dl so với 214,2mg/dl;  $p < 0,001$ )[92].

#### ***4.1.5.2 Triglycerid***

Nồng độ triglycerid trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 196,87mg/dl. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nồng độ triglycerid máu giữa nhóm chúng với nhóm BPTNMT (167,06mg/dl so với 151,35mg/dl;  $p > 0,05$ ); giữa nhóm chúng với nhóm BMV (167,06mg/dl so với 207,99mg/dl;  $p > 0,05$ ); giữa nhóm chúng với nhóm BMV + BPTNMT (167,06mg/dl so với 247,20mg/dl;  $p > 0,05$ ). Nồng độ triglycerid có khuynh hướng thấp trong nhóm BPTNMT. Nồng độ triglycerid máu trong nhóm BPTNMT của chúng tôi tương đồng với kết quả triglycerid trong nghiên cứu của Niranjana M.R. và cs (151,35mg/dl so với 129,38mg/dl;  $p > 0,05$ )[118] và nghiên cứu của Shah Mohammad Abbas Waseem và cs (151,35mg/dl so với 132,65mg/dl;  $p > 0,05$ )[160]. Nồng độ triglycerid máu trong nhóm BPTNMT của chúng tôi thấp hơn so với nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê (151,35mg/dl so với 167,06mg/dl;  $p > 0,05$ ). Kết quả từ nghiên cứu của Hwa Mu Lee và cs cho kết quả nồng độ triglycerid máu trong nhóm có BPTNMT thấp hơn so với nhóm chứng (158,3mg/dl

của các bn BPTNMT nhẹ và 154,2mg/dl của các bn BPTNMT trung bình nặng so với 165,9mg/dl so với nhóm chứng;  $p < 0,05$ )[92]. Xiaou Li và cs nghiên cứu 62 bn BPTNMT (gồm 34 bn giai đoạn nhẹ; 16 bn giai đoạn trung bình và 12 bn giai đoạn nặng) so với 64 đối tượng của nhóm chứng cũng cho kết quả nồng độ triglycerid máu của các bn BPTNMT thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng và giảm dần theo giai đoạn nặng của BPTNMT (nồng độ triglycerid của giai đoạn nhẹ là 1,02mmol/L; giai đoạn trung bình là 0,78mmol/L và giai đoạn nặng là 0,71mmol/L so với nhóm chứng là 1,43mmol/L;  $p < 0,05$ ). Theo Xiaou Li, giảm nồng độ triglycerid máu của các bn BPTNMT phản ánh tình trạng gia tăng dị hóa[94].

#### **4.1.5.3 HDL-c**

Nồng độ HDL-c trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,13mg/dl. Nồng độ HDL-c trong nhóm BPTNMT thấp hơn so với nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê (40,05mg/dl so với 42,39mg/dl;  $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nồng độ HDL-c giữa nhóm BPTNMT với nhóm BMV (40,05mg/dl so với 37,80mg/dl;  $p > 0,05$ ) và nhóm BMV + BPTNMT (40,05mg/dl so với 36,75mg/dl;  $p > 0,05$ ). Do đó, chúng tôi cho là HDL-c không phải là yếu tố làm gia tăng nguy cơ mắc BMV trên các bn có BPTNMT.

Các bn có BMV (nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT) trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ HDL-c thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (37,80mg/dl và 36,75mg/dl so với 42,39mg/dl;  $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với y văn là HDL-c có vai trò bảo vệ đối với hệ tim mạch. Mối liên quan giữa giảm nồng độ HDL-c với gia tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch đã được xác lập từ các nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu Framingham đã nêu lên vai trò bảo vệ tim mạch của



HDL-c. Theo nghiên cứu Framingham, với giảm HDL-c mỗi 5mg/dl làm gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim 25%. Mỗi liên quan giữa HDL-c và bệnh tim mạch rất phức tạp và bao gồm ít nhất 3 yếu tố: (1)-giảm nồng độ HDL-c trong tuần hoàn chỉ điểm rối loạn chuyển hóa gây XVĐM bao gồm béo phì, tăng huyết áp, kháng insulin và tăng triglycerid máu; (2)-giảm nồng độ HDL-c trong máu chỉ điểm XVĐM tiến triển qua vai trò ức chế phản ứng pha cấp và (3)-một số chứng cứ cho thấy giảm nồng độ HDL-c trong máu có liên quan nhân quả với sự phát triển của XVĐM.

#### **4.1.5.4 LDL-c**

Nồng độ LDL-c trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 95,92mg/dl. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ LDL-c giữa các nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

#### **4.1.5.5 Tỷ lệ triglycerid/ HDL-c**

Tăng tỷ lệ triglycerid/ HDL-c được coi là một chỉ số đánh giá nguy cơ của BMV. Tỷ lệ triglycerid / HDL-c trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,29. Các bn có BMV (nhóm BMV và nhóm BMV + BPTNMT) có tỷ lệ triglycerid/ HDL-c cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm chứng và nhóm BPTNMT (tỷ số triglycerid/ HDL-c của nhóm BMV là 5,72 và nhóm BMV + BPTNMT là 6,96 so với nhóm chứng là 4,15 và nhóm BPTNMT là 3,94;  $p < 0,05$ ).

Tỷ lệ triglycerid/ HDL-c của nhóm BMV trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với kết quả của Nguyễn Cửu Lợi trên 292 bn bị BMV (5,72 so với 5,04;  $p > 0,05$ )[11] và kết quả nghiên cứu của Protasio Lemos da Luz và cs trên 374 bn bị BMV (5,72 so với 5,1;  $p > 0,05$ )[128].

Tỷ lệ triglycerid/ HDL-c trong nhóm BPTNMT của chúng tôi thấp hơn so với nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê (3,94 so với 4,15;  $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ này

giữa nhóm BPTNMT với nhóm BMV (3,94 so với 5,72;  $p < 0,05$ ) và với nhóm BMV + BPTNMT (3,94 so với 6,96;  $p < 0,05$ ). Sự khác biệt này có thể là do nhóm BPTNMT trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ triglycerid có khuynh hướng thấp mà chúng tôi đã bàn ở phần triglycerid.

Tóm lại, qua khảo sát các thành phần lipid máu, chúng tôi ghi nhận có rối loạn các thành phần lipid máu trong các nhóm bệnh lý khảo sát. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác nhau về lipid máu làm gia tăng nguy cơ mắc BMV trên các bn có BPTNMT. Anup N. Nillawar và cs nghiên cứu 45 bn BPTNMT và 45 người khỏe mạnh cũng kết luận là không có sự khác biệt về lipid máu giữa nhóm BPTNMT với nhóm chúng[117].

#### **4.1.6 %FEV1**

FEV1 trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 83,28% (bảng 3.13). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về FEV1 giữa nhóm chúng với nhóm BPTNMT (97,22% so với 59,00%;  $p < 0,001$ ), với nhóm BMV (97,22% so với 88,97%;  $p < 0,05$ ) và với nhóm BMV + BPTNMT (97,22% so với 61,48%;  $p < 0,001$ ). Tất cả các nhóm bệnh lý khảo sát của chúng tôi đều có FEV1 giảm hơn so với nhóm chúng. Giảm FEV1 trong các nhóm BPTNMT và nhóm BMV + BPTNMT có thể hợp lý do bản chất của BPTNMT có giới hạn lưu lượng khí. Tuy nhiên, ngay cả đối với nhóm BMV trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có giảm FEV1.

Một số nghiên cứu trên thế giới khảo sát sự liên quan của FEV1 với bệnh tim mạch cũng rút ra kết luận là giảm FEV1 là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch. Higgins và Keller nghiên cứu thấy những người có FEV1  $< 2L$  có gia tăng nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch lên gấp 5 lần so với những đối tượng có FEV1  $\geq 2L$  (RR= 5,03; khoảng tin cậy 95%: 3,07 – 8,22). Hole và cs thực hiện nghiên cứu ở nước Anh thấy giảm FEV1 gây

26% các trường hợp tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ ở nam giới và 24% ở nữ giới. Mức độ góp phần gây tử vong của giảm FEV1 tương tự như mức độ góp phần gây tử vong do tăng cholesterol máu. Thậm chí tốc độ 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 do bệnh tim mạch 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[142]. Với giảm FEV1 mỗi 10% làm tăng nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch lên 28% và tăng nguy cơ các biến cố mạch vành không tử vong lên 20%.

Nghiên cứu của Lies Lahousse và cs trên 253 bn BPTNMT và 920 người có chức năng hô hấp bình thường làm nhóm chứng thấy các bn có BPTNMT có nguy cơ dày thành động mạch cảnh trên siêu âm gấp 2 lần so với nhóm chứng (OR= 2,0; khoảng tin cậy 95%: 1,44 – 2,85; p< 0,001) [91]. Hơn nữa, trên kết quả chụp MRI, các bn BPTNMT cũng thường có mảng xơ vữa không ổn định hơn so với nhóm chứng (OR= 2,1; khoảng tin cậy 95%: 1,25 – 3,69; p <0,05). Điều này cho thấy giảm FEV1 là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập của bệnh tim mạch và có thể là một trong các yếu tố góp phần làm gia tăng nguy cơ bệnh tim mạch trên các bn có BPTNMT [49].

#### **4.1.7 Đặc điểm nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Chúng tôi thu thập được 54 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT. Trong 54 trường hợp này, có 33 trường hợp có kết quả chụp động mạch vành cho thấy có tổn thương động mạch vành có ý nghĩa. Do đó, để khảo sát sự khác biệt về viêm hệ thống nên chúng tôi tách 33 trường hợp này thành nhóm bệnh phổi hợp và còn lại 21 trường hợp thành nhóm BPTNMT với tuổi trung bình là 64,14, người lớn tuổi nhất là 83

(tuổi) và nhỏ tuổi nhất là 45 (tuổi); 100% là nam giới; 95,2% có HTL với trung bình số thuốc lá hút là  $33,76 \pm 15,9$  gói-năm.

Phân giai đoạn của BPTNMT (theo GOLD) trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn nhẹ chỉ có 1 bn (4,8%); giai đoạn trung bình có 15 bn (71,4%); giai đoạn nặng có 4 bn (19,0%) và giai đoạn rất nặng có 1 bn (4,8%). Như vậy, 76,2% các bn trong nhóm BPTNMT của chúng tôi ở giai đoạn nhẹ-trung bình của bệnh (bảng 3.14). Nghiên cứu của Pilar de Lucar-Ramos và cs nghiên cứu đa trung tâm trên 1200 bn BPTNMT thấy giai đoạn nhẹ cũng chỉ có 1,3% (13/1200)[58].

#### **4.1.8 Đặc điểm nhóm bệnh mạch vành**

Chúng tôi thu thập được 119 trường hợp có kết quả chụp động mạch vành có tổn thương ý nghĩa. Trong số 119 trường hợp này, có 33 bn thỏa tiêu chuẩn BPTNMT nên chúng tôi tách riêng thành nhóm phối hợp BMV + BPTNMT. Như vậy, nhóm BMV của chúng tôi có 86 bn với tuổi trung bình là 62,11, người lớn tuổi nhất là 84 (tuổi) và nhỏ tuổi nhất là 42 (tuổi); nam giới chiếm 80,2% (69/86); 64,0% có HTL với trung bình số thuốc lá hút là 20,38 gói-năm.

##### **4.1.8.1 Số nhánh động mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh mạch vành**

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì trong nhóm BMV tổn thương 1 nhánh động mạch vành chiếm nhiều nhất với 60/86 trường hợp (69,8%); tổn thương 2 nhánh có 18/86 trường hợp (20,9%) và tổn thương 3 nhánh chiếm ít nhất với 8/86 trường hợp (9,3%). 69/86 bn của nhóm BMV có tổn thương 1 nhánh động mạch vành và 30,2% bn có tổn thương  $\geq 2$  nhánh động mạch vành (bảng 3.15).

Kết quả từ nghiên cứu của Nguyễn Minh Trí cũng cho thấy tổn thương 1 nhánh động mạch vành chiếm nhiều nhất với 36,4%, tổn thương 2 nhánh

động mạch vành chiếm 26,4% và tổn thương 3 nhánh động mạch vành chiếm ít nhất với 17%. Kết quả nghiên cứu của Lương thị Kim Liên cũng cho tỷ lệ tổn thương 1 nhánh động mạch vành nhiều nhất với 37%[10]. Tuy nhiên, tỷ lệ phần trăm của các nhánh động mạch vành tổn thương của chúng tôi cao hơn do chúng tôi chỉ xét các trường hợp tổn thương có ý nghĩa ( $\geq 70\%$ ) trong khi các tác giả trên xét tổn thương  $\geq 50\%$  và còn chia sẻ tỷ lệ phần trăm với các bn có tổn thương 0 nhánh động mạch vành.

Kết quả nghiên cứu của Lê thị Bích Thuận là tổn thương 1 nhánh > tổn thương 3 nhánh > tổn thương 2 nhánh với tỷ lệ lần lượt là 41,1%; 34,5% và 25,7% trong khi kết quả của chúng tôi tổn thương 1 nhánh > tổn thương 2 nhánh > tổn thương 3 nhánh với tỷ lệ là 47,78%; 31,11% và 21,11%[16]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đức Khánh cũng cho hẹp 1 nhánh chiếm đa số với 36,3%, hẹp 2 nhánh có 33,8% và hẹp 3 nhánh có 30%[8].

#### ***4.1.8.2 Vị trí động mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh mạch vành***

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.16), tổn thương nhánh LAD thường gặp nhất với 60 trường hợp (69,8%); nhánh RCA chiếm 38 trường hợp (44,2%); LCx có 22 trường hợp (25,6%). Kết quả của chúng tôi không có tổn thương nhánh LM. Điều này có thể do nhánh LM là nhánh chính cung cấp máu cho tâm thất trái, với tiêu chuẩn chọn bệnh của nghiên cứu của chúng tôi là tổn thương có ý nghĩa khi hẹp  $\geq 70\%$  nhánh mạch vành thì các bn có tổn thương nhánh LM có thể kèm suy tim hay có khó thở trên lâm sàng và các đặc điểm này là tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt với kết quả của Lê thị Bích Thuận trong đó tổn thương gặp nhiều nhất là nhánh LAD chiếm 84,7%, nhánh RCA chiếm 55,6%, nhánh LCx chiếm 34,7% và ít nhất là LM chiếm 6,94%[16]. Kết quả từ nghiên cứu của Nguyễn Đức

Khánh cũng thấy là tổn thương của nhánh LAD thường gặp nhất với 78,8%, tổn thương nhánh RCA chiếm 62,5%, tổn thương nhánh LCx chiếm 47,5% và ít nhất là LM với 6,3%[8].

#### **4.1.8.3 Thang điểm Gensini trong nhóm bệnh mạch vành**

Thang điểm Gensini trong nhóm BMV trung bình là 27,59. 27,98% bn nhóm BMV có thang điểm Gensini < 10 điểm; từ 10 – 29 điểm chiếm 37,2%. 65,1% bn trong nhóm BMV trong nghiên cứu của chúng tôi có thang điểm Gensini < 30 (bảng 3.17). Kết quả của chúng tôi cũng giống với kết quả của Lê thị Bích Thuận với tổn thương < 10 điểm chiếm 27,8%, từ 10 – 29 điểm chiếm 30,6%[16].

Điểm số Gensini trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với điểm số Gensini của nhóm bn đau thắt ngực ổn định của Nguyễn Minh Đức (27,59 so với 35,75;  $p < 0,01$ )[6]. Điểm Gensini của chúng tôi cũng thấp hơn đáng kể so với kết quả của Nguyễn Đức Khánh (27,59 so với 43,63;  $p < 0,001$ )[8]. Chúng tôi cho là sự khác biệt do nghiên cứu của các tác giả trên có cả các bn bị nhồi máu cơ tim cấp. Các bn bị nhồi máu cơ tim cấp thuộc đối tượng loại trừ trong nghiên cứu của chúng tôi do những bn này có chống chỉ định đo hô hấp ký để đánh giá chức năng hô hấp.

Kết quả nghiên cứu của Mohammad Assadpour Piranfar trên 85 bn có sang thương mạch vành do xơ vữa động mạch cũng cho kết quả hẹp nhẹ với Gensini < 10 chiếm 34,1%, hẹp vừa với Gensini 10 – 50 điểm chiếm 37,7% và hẹp nặng với Gensini > 50 điểm chiếm 28,2%[109].

#### **4.1.9 Đặc điểm nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Chúng tôi thu thập được 33 bn có kết quả chụp động mạch vành có tổn thương ý nghĩa đồng thời thỏa tiêu chuẩn BPTNMT thành nhóm BMV + BPTNMT, 100% là nam giới với tuổi trung bình là 65,21; người lớn tuổi

nhất là 87 (tuổi) và nhỏ tuổi nhất là 44 (tuổi); 100% có HTL với trung bình số thuốc lá hút là  $33,36 \pm 12,40$  gói/năm.

#### 4.1.9.1 Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong bệnh mạch vành

Kết quả nghiên cứu thu được 193 trường hợp tham gia nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 119 bn có tổn thương động mạch vành có ý nghĩa. Trong số 119 bn này, có 33 bn thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT khi đo hô hấp ký với FEV1/FVC <70% sau test giãn phế quản. Do đó, tần suất của BPTNMT trên các bn có BMV trong nghiên cứu của chúng tôi là 27,73% (33/119). Chúng tôi cho là tần suất này vẫn chưa phản ánh đúng thực tế vì các lý do:

- Các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được lấy từ các bn nhập viện tại khoa tim mạch can thiệp của các bệnh viện nên không phản ánh được tình hình BPTNMT.
- Chúng tôi loại trừ các bn bị NMCT cấp và các bn khó thở lúc nghỉ vì trong nghiên cứu chúng tôi cần đo hô hấp ký và test giãn phế quản do đó thiếu phản ánh tần suất của BPTNMT trong nhóm bn này. Điều này có thể thấy được là các bn BPTNMT ở giai đoạn nặng và rất nặng trong nghiên cứu của chúng tôi rất ít, chỉ chiếm có 22,2% các bn bị BPTNMT (12/54).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng xấp xỉ với tần suất BPTNMT trong số các bn có BMV trong nghiên cứu của Hesham Z. Saleha và cs là 25,8% [135] và nghiên cứu của AlaEdin H. Ahmed và cs là 28% [28]. Rafael García Fuster và cs nghiên cứu 1412 bn mổ bắc cầu động mạch vành từ năm 1993 đến năm 2004 có đo hô hấp ký trước mổ cũng ghi nhận có 26% bn có tắc nghẽn đường dẫn khí (FEV1/FVC <70%) [68].

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cao hơn so với kết quả của tác giả Pei-Hsun và cs là chỉ có 9,7% có kèm BPTNMT trên các bn được can thiệp

mạch vành qua da[145]. Chúng tôi cho là sự khác biệt do đối tượng nghiên cứu của Pei-Hsun là các bn bị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên và tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT là khi có 1 trong 4 yếu tố:

- Tiền sử cần dùng thuốc giãn phế quản.
- Tiền sử FEV1 < 70%.
- Khám thực thể bn có thở khò khè thì thở ra, khí phế thũng.
- Đang dùng thuốc giãn phế quản trong khi bị NMCT

Các tác giả không dùng tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT theo khuyến cáo là FEV1/FVC <70% sau test giãn phế quản để chứng minh có tắc nghẽn lưu lượng khí. Theo các Y văn thì các bn ở giai đoạn nhẹ và trung bình của BPTNMT có thể không có triệu chứng hoặc chỉ có ho và khạc đàm mà chưa biểu hiện khó thở trên lâm sàng. Mặt khác, cũng như theo ghi nhận của các tác giả này thì đối tượng nghiên cứu của các tác giả là những bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da sau nhồi máu cơ tim cấp nên có một tỷ lệ các bn tử vong sau can thiệp động mạch vành mà không thể khảo sát được[145].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn kết quả của Liang Bin-Miao và cs: chỉ có 29 trong 245 bn có BMV có kèm BPTNMT, chiếm 11,83%[95]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của Liang Bin-Miao và cs chẩn đoán BMV dựa vào kết quả chụp MDCT, trong khi chúng tôi dùng tiêu chuẩn vàng là kết quả chụp động mạch vành cản quang để chẩn đoán. Mặt khác, sự khác biệt về kết quả của chúng tôi so với 2 nghiên cứu trên cũng có thể do chúng tôi dùng tiêu chuẩn có BMV khi có tổn thương có ý nghĩa là  $\geq 70\%$ , trong khi hai nghiên cứu trên dùng tiêu chuẩn có BMV khi hẹp động mạch vành  $\geq 50\%$ . Tần suất BPTNMT trong BMV của nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Sonkamble Siddharth và cs (27,73% so với 19%)[139] và nghiên cứu của Gianluca



Campo và cs (27,73% so với 18,2%)[48]. Trong nghiên cứu của Sonkamble Siddharth và cs, tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT dựa theo tiêu chuẩn GOLD nhưng tiêu chuẩn chẩn đoán BMV của nghiên cứu này dựa vào tiền căn có thay đổi trên điện tim, stress gắng sức, siêu âm tim hay chụp mạch vành. Trong nghiên cứu của Gianluca Campo và cs, đối tượng nghiên cứu là các bn bị nhồi máu cơ tim và chẩn đoán BPTNMT dựa vào tiền căn bn từng nhập viện vì BPTNMT. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn kết quả nghiên cứu của Francesca Bursi và cs (27,73% so với 12%) [47]. Sự khác biệt này là do các tác giả chọn phương pháp nghiên cứu hồi cứu với đối tượng là các bn bị nhồi máu cơ tim cấp và tiêu chuẩn BPTNMT của nghiên cứu dựa vào hồ sơ mà không đo hô hấp ký.

Tần suất BPTNMT trên các bn BMV trong nghiên cứu của Joan B. Soriano và cs cao hơn của chúng tôi[144]. Trong số 119 bn nhập viện vì BMV của tác giả, có đến 33,6% có BPTNMT. Nghiên cứu này cũng ghi nhận có đến 60% bn bị giới hạn lưu lượng khí (trong đó 42,3% tắc nghẽn đường dẫn khí mức độ trung bình và 5,8% có tắc nghẽn đường dẫn khí mức độ nặng ) được chẩn đoán bằng đo hô hấp ký đã không được chẩn đoán và điều trị[144]. Tương tự, kết quả từ nghiên cứu của Talha Mahmud và cs cũng cho kết quả tần suất của BPTNMT trong các bn có bệnh tim thiếu máu cục bộ lên đến 37,9% và các bn này chưa từng được chẩn đoán có BPTNMT[101].

Kết quả từ một điều tra trong dân số thấy tần suất của BPTNMT trong bệnh tim thiếu máu cục bộ (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực và hẹp động mạch vành) thay đổi từ 26% đến 35%[132].Katsuya Onishivà cs nghiên cứu tại 17 trung tâm ở Nhật Bản trên 995 bn đến khám vì bệnh tim mạch. Kết quả cho thấy tần suất BPTNMT là 27% và 87,7% các bn này chưa từng được chẩn đoán BPTNMT trước đó[122].

Tần suất của BMV trong BPTNMT thậm chí còn cao hơn. Tae Yun Park và cs nghiên cứu 113 bn BPTNMT. Kết quả chụp động mạch vành phát hiện BMV chiếm 61% trong các bn BPTNMT. Một nghiên cứu khác trên 60 bn cho tỷ lệ BMV trong BPTNMT là 53,3%[124]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phương Thư và cs trên 96 BN BPTNMT tại BV Nhân dân 115 cũng cho tỷ lệ BMV ở các bn có BPTNMT là 48,9%[15].

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tham khảo các nghiên cứu khác cho thấy có sự kết hợp BPTNMT với BMV với tỷ lệ cao.

#### *4.1.9.2 Giai đoạn bệnh của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Cũng tương tự như nhóm BPTNMT, nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi cũng có số bn thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình của BPTNMT chiếm đa số với 78,8%, giai đoạn nặng-rất nặng chỉ có 21,2%. Chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giai đoạn bệnh của BPTNMT của 2 nhóm này ( $p > 0,05$ ).

Nghiên cứu của Pei-Hsun Sung và cs có 129 bn có BPTNMT nhưng các bn này không được đo hô hấp ký nên không có giai đoạn BPTNMT [145]. Trong nghiên cứu của Liang Bin-Miao và cs thì 29 trường hợp BPTNMT có được đo hô hấp ký nhưng không thấy tác giả phân giai đoạn bệnh của BPTNMT[95].

Sự không khác biệt về giai đoạn của BPTNMT giữa 2 nhóm BPTNMT và nhóm BPTNMT+BMV của chúng tôi có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi ít nên chưa phản ánh đúng. Trong BPTNMT, các bn thuộc giai đoạn nhẹ thường không có triệu chứng hoặc triệu chứng ít nên không đi khám bệnh. Còn ở các giai đoạn nặng-rất nặng thường có khó thở và thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu của chúng tôi.

#### *4.1.9.3 %FEV1 trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

FEV1 trung bình trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi là  $61,48 \pm 13,79\%$ . FEV1 trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng ( $61,48\%$  so với  $97,22\%$ ;  $p < 0,001$ ) và thấp hơn so với nhóm BMV ( $61,48\%$  so với  $88,97\%$ ;  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, so với nhóm BPTNMT thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $61,48\%$  so với  $59,00\%$ ;  $p > 0,05$ ). FEV1 trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với FEV1 trong nghiên cứu của Tae Yun Park và cs ( $61,48\%$  so với  $75,84\%$ ;  $p < 0,001$ ) có thể do số bn thuộc giai đoạn nặng – rất nặng của BPTNMT của nhóm BMV + BPTNMT trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều hơn so với giai đoạn nặng-rất nặng của BPTNMT trong nghiên cứu của Tae Yun Park và cs ( $22,20\%$  so với  $15,94\%$ )[124].

#### *4.1.9.4 Vị trí và số nhánh động mạch vành tổn thương trong nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Trong nhóm BMV + BPTNMT, tổn thương nhánh LAD thường gặp nhất ( $66,70\%$ ); nhánh RCA chiếm  $63,60\%$  và ít nhất là nhánh LCx ( $36,4\%$ ) (bảng 3.19).  $45,5\%$  có tổn thương ở một nhánh động mạch vành;  $54,5\%$  có tổn thương  $\geq 2$  nhánh động mạch vành (bảng 3.20).

#### *4.1.9.5 Thang điểm Gensini của nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Thang điểm Gensini trung bình trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi là  $33,66 \pm 27,43$ . Thang điểm Gensini trong nhóm phối hợp BMV + BPTNMT cao hơn nhóm BMV nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $27,59 \pm 27,24$  so với  $33,66 \pm 27,43$ ;  $p > 0,05$ ).

## **4.2 NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- $\alpha$ TRONG CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU**

### **4.2.1 So sánh nồng độ hs-CRP của các nhóm nghiên cứu**

#### *4.2.1.1 So sánh nồng độ hs-CRP giữa nhóm bình thường với nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Nồng độ hs-CRP trung bình trong nhóm BPTNMT của nghiên cứu chúng tôi cao hơn đáng kể so với nồng độ hs-CRP của nhóm chứng ( $4,18 \pm 3,94$  mg/L so với  $2,38 \pm 2,58$  mg/L;  $p < 0,05$ ). Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ hs-CRP giữa giai đoạn nhẹ – trung bình với nặng – rất nặng ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.22).

Nồng độ hs-CRP trong nhóm BPTNMT của chúng tôi cũng giống với nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của các tác giả Sarya Marevie [104]) là 3,9 mg/L (3,9 – 4,9), của tác giả Anup N. Nillawar là 4,6 mg/L [116]; của Surya P Bhatt là 4,59 mg/L [43] và của V M Pinto-Plata là 5,03 mg/L [126].

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) [136]. Chúng tôi cho là có thể do nhóm BPTNMT của chúng tôi còn ít (16 bn thuộc giai đoạn nhẹ – trung bình và 7 bn ở giai đoạn nặng – rất nặng) nên không cho thấy sự khác biệt này. Fisun Karadag và cs nghiên cứu nồng độ CRP trên 35 bn BPTNMT và 30 người khỏe mạnh cũng thấy có sự gia tăng nồng độ của CRP trên các bn BPTNMT so với nhóm chứng nhưng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ này trong nhóm BPTNMT có FEV1 > 50% và nhóm FEV1 < 50% (10,89 mg/L so với 11,09 mg/L,  $p > 0,05$ ) và cũng được tác giả

cho là mẫu nhỏ nên chưa thấy được sự khác biệt[86]. Nồng độ hs-CRP trong nhóm BPTNMT của chúng tôi thấp hơn so với nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của SA Alavi và cs (4,40mg/L so với 11,65mg/L;  $p < 0,001$ ). Sự khác biệt này có thể là đối tượng nghiên cứu của SA Alavi là các bn BPTNMT trong đợt kịch phát[32].

Tuy nhiên, các kết quả này cũng cho thấy có sự gia tăng của nồng độ hs-CRP trên các bn bị BPTNMT so với chúng.

#### *4.2.1.2 So sánh nồng độ hs-CRP giữa nhóm bình thường với nhóm bệnh mạch vành*

Nồng độ hs-CRP trung bình trong nhóm BMV của chúng tôi là  $9,91 \pm 12,97$ mg/l, cao hơn đáng kể so với nhóm chúng ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.22).

Kết quả hs-CRP trong nhóm BMV của nghiên cứu chúng tôi giống với kết quả về nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của Mahalle N. và cs (9,91mg/L so với 11,7mg/L;  $p > 0,05$ )[100] và nhóm đau thắt ngực ổn định ( $9,91$ mg/L  $\pm 12,97$  so với  $7,79 \pm 5,15$ mg/L;  $p > 0,05$ ) nhưng thấp hơn so với nồng độ hs-CRP của nhóm đau thắt ngực không ổn định trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Đức (9,91mg/L so với 12,8mg/L;  $p < 0,05$ )[6].

So với kết quả của tác giả Phạm Trung Hà, nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả hs-CRP trong nhóm bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (9,91mg/L so với 3,89mg/L;  $p < 0,01$ ) nhưng thấp hơn so với nhóm bn bị nhồi máu cơ tim cấp (9,91mg/L so với 28,01mg/L;  $p < 0,001$ )[7]. Kết quả hs-CRP của chúng tôi cũng thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Đức Khánh (9,91mg/L so với 42,96mg/L;  $p < 0,001$ )[8]. Sự khác biệt là do các đối tượng BMV của chúng tôi là các bn không có nhồi máu cơ tim cấp.

#### *4.2.1.3 So sánh nồng độ hs-CRP giữa nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với nhóm bình thường, nhóm BPTNMT và nhóm bệnh mạch vành*

Nồng độ hs-CRP trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi cao hơn so với nhóm chứng (12,15mg/L so với 2,38mg/L;  $p < 0,01$ ) và nhóm BPTNMT (12,15mg/L so với 4,18mg/L;  $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, so với nhóm BMV thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (12,15mg/L so với 9,91mg/L;  $p > 0,05$ ) (bảng 3.22).

#### **4.2.2 So sánh nồng độ TNF- $\alpha$ của các nhóm nghiên cứu**

##### *4.2.2.1 So sánh nồng độ TNF- $\alpha$ giữa nhóm chứng với nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Nồng độ TNF- $\alpha$  trung bình trong nhóm BPTNMT là 38,62pg/ml và tăng hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ TNF- $\alpha$  trong nhóm chứng ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.23). Kết quả nồng độ TNF- $\alpha$  trong nhóm BPTNMT của chúng tôi cũng giống với kết quả nghiên cứu của Fisun Karadag và cs trên 35 bn có BPTNMT ổn định (38,62pg/ml so với 32,87pg/ml;  $p > 0,05$ )[86].

Các nghiên cứu về nồng độ của TNF- $\alpha$  trong BPTNMT của các tác giả khác cũng cho thấy có sự gia tăng của chất chỉ điểm viêm này so với nhóm chứng. Nervana Samy và cs nghiên cứu tìm mối liên quan giữa các chất chỉ điểm viêm với tốc độ giảm chức năng phổi cũng thấy nồng độ của TNF- $\alpha$  gia tăng từ 3,62pg/ml đối với BPTNMT giai đoạn nhẹ và 7,84pg/ml đối với BPTNMT ở giai đoạn rất nặng so với nhóm chứng của tác giả là 3,12pg/ml[136]. Nghiên cứu của Suzana E Tanni trên 77 bn BPTNMT cũng thấy có gia tăng nồng độ của TNF- $\alpha$  so với nhóm chứng (4,8pg/ml so với 3,7pg/ml;  $p < 0,05$ )[146].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Sanja Marevie và cs cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nồng độ của TNF- $\alpha$  giữa các bn BPTNMT với những người chứng có HTL và người chứng không HTL (nồng độ TNF- $\alpha$  trong các nhóm lần lượt là 11,6pg/ml; 15,0pg/ml và 12,8pg/ml;  $p > 0,05$ )[104]. Sự khác biệt về kết quả này của tác giả so với kết quả của chúng tôi cũng như các tác giả khác có thể do tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT. Trong nghiên cứu của Sanja Marevie, các bn được chẩn đoán là BPTNMT khi kết quả hô hấp ký có FEV1 < 80% dự đoán[104]. Trong BPTNMT, để chẩn đoán có tắc nghẽn lưu lượng khí không hồi phục cần dựa vào tỷ số FEV1/FVC < 70% sau test giãn phế quản. %FEV1 giảm so với dự đoán có thể xảy ra với các bệnh phổi hạn chế trong đó tỷ lệ FEV1/FVC bình thường. Mặt khác, phân giai đoạn bệnh của BPTNMT, theo GOLD, ở giai đoạn nhẹ của bệnh thì FEV1  $\geq$  80% dự đoán.

#### *4.2.2.2 So sánh nồng độ TNF- $\alpha$ giữa nhóm chứng với nhóm bệnh mạch vành*

Nồng độ trung bình của TNF- $\alpha$  trong nhóm BMV của nghiên cứu chúng tôi là 28,35pg/ml, gia tăng so với nhóm chứng là 18,84pg/ml ( $p < 0,01$ ) (bảng 3.23).

Nồng độ trung bình của TNF- $\alpha$  trong nhóm BMV của nghiên cứu chúng tôi không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nồng độ TNF- $\alpha$  trong nghiên cứu của Mahalle N. và cs (28,35pg/ml so với 25,3pg/ml;  $p > 0,05$ )[100].

Nồng độ trung bình của TNF- $\alpha$  trong nhóm BMV của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn đáng kể so với nồng độ trung bình TNF- $\alpha$  trong nghiên

### **4.3 KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN VÀ TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- $\alpha$ VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ, ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH, BỆNH MẠCH VÀNH**

#### **4.3.1 Liên quan giữa hs-CRP và TNF- $\alpha$ với giới và hút thuốc lá**

Chúng tôi không ghi nhận có liên quan giữa giới tính với nồng độ hs-CRP ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy nam giới có nồng độ TNF- $\alpha$  cao hơn so với nữ giới (29,94pg/ml so với 18,65pg/ml;  $p < 0,001$ ) (bảng 3.25) và những đối tượng HTL có nồng độ TNF- $\alpha$  cao hơn so với những người không HTL (34,13pg/ml so với 20,67pg/ml;  $p < 0,05$ ) (bảng 3.26). Điều này có thể do tác động của thuốc lá làm gia tăng TNF- $\alpha$  và nam giới là đối tượng thường có thói quen HTL. Florin Petrescu và cs nghiên cứu 43 người khỏe mạnh có HTL và 19 người khỏe mạnh không HTL ghi nhận nồng độ TNF- $\alpha$  trong máu của các đối tượng HTL cao hơn đáng kể so với những đối tượng không HTL ( $p < 0,05$ )[125]. Nghiên cứu của Juan Diez-Pina cũng thấy có gia tăng nồng độ của TNF- $\alpha$  trên những người HTL nhưng không có liên quan với lượng thuốc lá hút.

TNF- $\alpha$  là một yếu tố tiền viêm mạnh và các nghiên cứu cho thấy có gia tăng nồng độ của TNF- $\alpha$  trong đàm, dịch rửa phế quản-phế nang, mô phổi sinh thiết và trong huyết thanh của bn có BPTNMT. Điều này cho thấy vai trò khởi động và tiến triển viêm của TNF- $\alpha$  không chỉ tại chỗ mà còn gây viêm hệ thống [125]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ của TNF- $\alpha$  với %FEV1 (hệ số tương quan  $r = - 0,268$ ;  $p < 0,001$ ).



### **4.3.2 Tương quan giữa hs-CRP và TNF- $\alpha$ với FEV1 của nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ của hs-CRP với FEV1 (hệ số tương quan  $r = - 0,240$ ;  $p < 0,05$ ) cũng như giữa nồng độ của TNF- $\alpha$  với FEV1 (hệ số tương quan  $r = - 0,531$ ;  $p < 0,001$ ) (bảng 3.27).

Một số công trình nghiên cứu khác cũng cho thấy mối tương quan nghịch của các chất chỉ điểm viêm với FEV1. Krystyna Komnata nghiên cứu ảnh hưởng của quá trình viêm trên suy giảm chức năng thông khí phổi ở 60 bn BPTNMT thấy có gia tăng nồng độ của hs-CRP và TNF- $\alpha$  trong máu[88]. Các tác giả cũng thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ của hs-CRP và các dấu hiệu ứ khí phổi (hệ số tương quan  $r = - 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) và có mối tương quan thuận giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với PaCO<sub>2</sub> (hệ số tương quan  $r = 0,281$ ;  $p < 0,05$ ) và áp suất tâm thu thất phải trên siêu âm (hệ số tương quan  $r = 0,332$ ;  $p < 0,01$ ). Nghiên cứu của Nervana Samy trên 96 bn BPTNMT và nhóm chứng gồm 20 người khỏe mạnh có chức năng hô hấp bình thường thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ của hs-CRP với FEV1 (hệ số tương quan  $r = - 0,63$ ;  $p < 0,05$ )[136]. J.P. de Torres nghiên cứu trên 130 bn BPTNMT cũng thấy có tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP với % FEV1 (hệ số tương quan  $r = - 0,20$ ;  $p < 0,05$ ) [60]. Tương tự, Reshu Agarwal và cs nghiên cứu tìm mối liên quan giữa nồng độ của hs-CRP và các yếu tố tiên lượng trong BPTNMT trên 50 bn BPTNMT ổn định so với 50 người khỏe mạnh làm nhóm chứng cũng cho kết quả nồng độ của hs-CRP trong nhóm BPTNMT cao hơn so với nhóm chứng (4,82mg/L so với 0,88 mg/L  $p < 0,01$ ) và có mối tương quan nghịch giữa nồng độ của hs-CRP với %FEV1 ( $r = -0,813$ ;  $p < 0,01$ )[20].

Mohammad Shameem và cs nghiên cứu sự kết hợp giữa nồng độ CRP và các chất chỉ điểm dự đoán tiên lượng của bn BPTNMT trên 50 bn ghi nhận nồng độ CRP có tương quan nghịch với FEV1 (hệ số tương quan  $r = -0,736$ ;  $p < 0,001$ ) nhưng không có tương quan với tuổi của bn ( $p > 0,05$ ) [110]. Alavi SA. và cs nghiên cứu trên 160 bn BPTNMT cũng thấy có tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP và FEV1 (hệ số tương quan  $r = -0,392$ ;  $p < 0,001$ )[32]. Abdelsadek H. Al-Aarag và cs nghiên cứu nồng độ CRP trên 40 bn BPTNMT thấy nồng độ CRP gia tăng đáng kể trên nhóm BPTNMT (31,09 mg/l so với 6mg/dl) và có tương quan nghịch với FEV1 (hệ số tương quan  $r = -0,61$ ;  $p < 0,001$ )[31].

Mối tương quan nghịch giữa nồng độ của chất chỉ điểm viêm hệ thống với chức năng phổi cũng có giá trị theo dõi chức năng phổi. Rafea Shaaban và cs nghiên cứu sự thay đổi của nồng độ hs-CRP và FEV1 theo thời gian trên 531 đối tượng với tuổi trung bình là 37. Sau 8,5 năm theo dõi cho kết quả là % FEV1 có tương quan nghịch với sự gia tăng của nồng độ hs-CRP ( $p < 0,05$ )[137]. Một nghiên cứu khác của Yuji Higashimoto nghiên cứu trên 96 bn BPTNMT cũng ghi nhận có tương quan nghịch giữa sự thay đổi về nồng độ hs-CRP với sự thay đổi của % FEV1 trong thời gian theo dõi trung bình là 25 tháng với hệ số tương quan  $r = -0,354$ ;  $p < 0,01$ [76].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của các công trình nghiên cứu trên, chúng tôi thấy có sự hiện diện của viêm hệ thống trên các bn BPTNMT và tình trạng viêm này gây ảnh hưởng đáng kể trên chức năng của phổi. Mặt khác, hs-CRP có thể dùng để theo dõi chức năng phổi trên các đối tượng có nguy cơ cao như HTL ở những nơi không có điều kiện đo hô hấp ký.

### **4.3.3 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini ở nhóm bệnh mạch vành**

Chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP với thang điểm Gensini trong nhóm BMV (hệ số tương quan  $r = 0,407$ ,  $p < 0,001$ ) cũng như tương quan thuận giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với điểm Gensini (hệ số tương quan  $r = 0,208$ ;  $p < 0,05$ ) (bảng 3.28).

Mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP với mức độ trầm trọng của tổn thương động mạch vành đã được ghi nhận qua kết quả của nhiều nghiên cứu như nghiên cứu của Lê thị Bích Thuận (hệ số tương quan  $r = 0,256$ ); nghiên cứu của Nguyễn Minh Đức (hệ số tương quan  $r = 0,574$ ;  $r = 0,516$  đối với hội chứng vành cấp và hệ số tương quan  $r = 0,756$  đối với đau thắt ngực ổn định)[6]; nghiên cứu của Nguyễn Đức Khánh ( $r = 0,546$ ;  $p < 0,001$ )[8].

Các kết quả nghiên cứu của Mohammad Assadpour Piranfar [109] và nghiên cứu của Arslan Masood [106] cũng thấy có liên quan giữa nồng độ của hs-CRP với mức độ nặng của hẹp động mạch vành tính theo thang điểm Gensini.

Israel Gotsman và cs nghiên cứu trên 201 bn được chụp động mạch vành cũng cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với thang điểm Gensini (hệ số tương quan  $r = 0,23$  trong đó hệ số tương quan  $r = 0,26$  đối với các bn BMV ổn định và hệ số tương quan  $r = 0,15$  đối với các bn có hội chứng vành cấp;  $p < 0,05$ )[72].

### **4.3.4 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$ với độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini ở nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa thang điểm Gensini với nồng độ của hs-CRP ở nhóm BMV+BPTNMT (hệ số tương

quan  $r = 0,402$ ;  $p < 0,001$ ) và với nồng độ TNF- $\alpha$  (hệ số tương quan  $r = 0,422$ ;  $p < 0,001$ ).

Chúng tôi cũng ghi nhận có tương quan thuận về nồng độ của hs-CRP và nồng độ TNF- $\alpha$  trong nghiên cứu này (hệ số tương quan  $r = 0,327$ ;  $p < 0,05$ ).

Như vậy, chúng tôi thấy là có sự phối hợp đáng kể của BPTNMT trong các bn có BMV. Các bn có phối hợp BMV + BPTNMT có đặc điểm của bn có BPTNMT và đặc điểm của bn có BMV. Mặc dù nồng độ của các chất chỉ điểm viêm hệ thống không có sự khác biệt đáng kể so với từng bệnh lý riêng biệt nhưng những bn có phối hợp BMV + BPTNMT của chúng tôi có tổn thương nhiều nhánh động mạch vành hơn và thường có phối hợp với tổn thương của nhánh động mạch vành phải hơn.

#### **4.3.5 So sánh thang điểm Gensini của nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành + bệnh phối tắc nghẽn mạn tính**

Thang điểm Gensini trong nhóm BMV + BPTNMT cao hơn thang điểm Gensini trong nhóm BMV nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $33,66 \pm 27,43$  so với  $27,59 \pm 28,24$ ;  $p > 0,05$ ) (bảng 3.31).

#### **4.3.6 Phân tích đa biến với các yếu tố nguy cơ kinh điển của bệnh mạch vành và các yếu tố nghiên cứu (hs-CRP, TNF- $\alpha$ , BPTNMT) với độ nặng của bệnh mạch vành**

Từ kết quả phân tích tương quan một số yếu tố nguy cơ, hs-CRP, TNF- $\alpha$  và BPTNMT cho dự báo bệnh mạch vành cho thấy: hút thuốc lá (OR=3,27; 95%: 1,22-8,74;  $p < 0,05$ ); BMTNMT (OR=0,33; 95%: 0,14-0,81;  $p < 0,05$ ); tỷ số TG/HDL-c  $> 3$  (OR=2,32; 95%: 1,14-4,71;  $p < 0,05$ ); nồng độ hs-CRP  $> 3\text{mg/L}$  (OR=3,28; 95%: 1,65-6,52;  $p < 0,01$ ) và nồng độ TNF- $\alpha > 17\text{pg/ml}$  (OR=2,55; 95%: 1,19-5,46;  $p < 0,05$ ) (Bảng 3.32).

Hút thuốc lá và rối loạn lipid máu là các yếu tố nguy cơ quan trọng của BMV. Nghiên cứu INTERHEART ghi nhận sau tăng cholesterol máu, hút thuốc lá đứng thứ hai trong các yếu tố nguy cơ của BMV[154]. Trong các rối loạn lipid máu, tỷ số TG/HDL-c > 3 được xem là yếu tố dự báo nguy cơ BMV mạnh[83]. BPTNMT, một bệnh lý thường đi kèm với BMV, theo kết quả phân tích tương quan cũng cho thấy có ảnh hưởng đến dự báo của BMV. Cả BMV và BPTNMT có cùng yếu tố nguy cơ quan trọng là hút thuốc lá và có cùng cơ chế bệnh sinh, hiện tượng viêm hệ thống mức độ thấp. Hai yếu tố chỉ điểm viêm hệ thống trong nghiên cứu này gồm hs-CRP và TNF- $\alpha$  cũng thấy có vai trò trong dự báo BMV. Nồng độ hs-CRP > 3mg/L làm tăng 3,28 lần tỷ số chênh về nguy cơ BMV. Nồng độ hs-CRP >3mg/L cũng đã được Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) và Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) phân nhóm nguy cơ cao của BMV[147]. TNF- $\alpha$  trong nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy có vai trò trong dự báo nguy cơ BMV. Nồng độ TNF- $\alpha$  > 17pg/ml làm tăng 2,55 lần tỷ số chênh về nguy cơ BMV. Chất chỉ điểm TNF- $\alpha$  cho viêm hệ thống có liên quan chặt chẽ với hút thuốc lá và việc gia tăng nồng độ TNF- $\alpha$  có thể khởi động quá trình viêm hệ thống trong đó có vai trò của hs-CRP và gây gia tăng nguy cơ BMV.

#### **4.3.7 So sánh các giai đoạn của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giữa 2 nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Trong nhóm BPTNMT của chúng tôi, 76,20% bn thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình; 23,80% thuộc giai đoạn nặng-rất nặng. Trong nhóm BMV + BPTNMT, 78,80% bn thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình và 21,20% bn thuộc giai đoạn nặng-rất nặng. Chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê về giai đoạn bệnh của BPTNMT giữa 2 nhóm BPTNMT và nhóm BMV + BPTNMT ( $p > 0,05$ ).

#### **4.3.8 So sánh các vị trí động mạch vành tổn thương giữa nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về vị trí động mạch vành bị tổn thương giữa các bn BMV + BPTNMT so với các bn bị BMV ở các nhánh LAD ( $p > 0,05$ ) và ở vị trí LCx ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.32). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về vị trí tổn thương nhánh RCA giữa các bn này: trong số 33 bn bị BMV + BPTNMT thì có 21 bn (63,60%) có tổn thương ở nhánh RCA so với 38/86 (44,20%) bn bị BMV mà không có BPTNMT. Như vậy, các bn có BMV có kèm với BPTNMT có khuynh hướng tổn thương nhánh RCA đi kèm nhiều hơn so với các bn bị BMV không có BPTNMT. Mansoor Ahmed và cs nghiên cứu 400 bn có BMV trong đó 184 bn có HTL và 216 bn không HTL ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa về vị trí nhánh mạch vành bị tổn thương giữa nhóm có HTL và nhóm không HTL: tổn thương nhánh LAD 71% so với 59% ( $p < 0,005$ ); tổn thương nhánh LCx 56% so với 37% ( $p < 0,001$ ) và tổn thương nhánh RCA 59% so với 46% ( $p < 0,05$ ). Mặt khác, so với những bn không HTL, những bn HTL có số mạch vành tổn thương nhiều hơn (tổn thương 3 nhánh: 42% so với 29%)[29]. Nghiên cứu của Roger Vander Zwaag và cs tìm mối tương quan giữa HTL và vị trí tổn thương động mạch vành cho kết quả các đối tượng HTL có nguy cơ tổn thương ĐMV phải nhiều hơn (OR = 5,8; khoảng tin cậy 95%: 4,6-7,2;  $p < 0,05$ )[155]. Hussein A. Fakhir Nafakhi nghiên cứu 393 bn BMV gồm 198 bn có HTL và 195 bn không HTL. Kết quả cũng cho thấy các bn có HTL có tổn thương nhánh RCA nhiều hơn (58%) và tổn thương nhiều nhánh ĐMV hơn nhóm không HTL (tổn thương 2 nhánh 63% so với 37%;

$p < 0,05$ ) [77]. Tương tự, Rahel Alemu và cs thực hiện nghiên cứu tại Hoa Kỳ và tổng hợp các nghiên cứu từ Ireland, Uruguay và Israel nhằm tìm sự khác biệt về vị trí nhồi máu cơ tim thành trước với nhồi máu cơ tim thành dưới giữa nhóm có HTL và nhóm không HTL. Kết quả ghi nhận những người HTL có nguy cơ bị nhồi máu cơ tim thành dưới nhiều hơn so với những người không HTL với OR thay đổi từ 1,15 đến 2,00 (trung bình 1,32). Các tác giả kết luận là HTL làm ảnh hưởng đến tuần hoàn của động mạch vành phải nhiều hơn động mạch vành trái [33].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của Pei-Hsun Sung và cs [145]. Kết quả của các tác giả này cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về vị trí mạch vành tổn thương trong nhóm BMV có BPTNMT và nhóm BMV không có BPTNMT. Như chúng tôi đã bàn, sự khác biệt có thể do tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT của các tác giả không giống với các tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT của chúng tôi.

#### **4.3.9 So sánh số tổn thương mạch vành giữa nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành**

Trong nhóm BMV, tổn thương một nhánh động mạch vành chiếm đa số với 69,80% (60/86); tổn thương  $\geq 2$  nhánh động mạch vành chiếm 30,20% (26/85). Trong nhóm BMV + BPTNMT, tổn thương 1 nhánh chỉ chiếm 45,50% (15/33) trong khi tổn thương  $\geq 2$  nhánh động mạch vành chiếm 54,50% (18/33) (bảng 3.33). Trung bình mỗi bn trong nhóm BMV của chúng tôi có tổn thương 1,39 nhánh động mạch vành trong khi mỗi bn trong nhóm BMV + BPTNMT của chúng tôi có tổn thương trung bình 1,66 nhánh và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Như vậy, sự hiện diện đồng thời của BPTNMT trong BMV làm gia tăng nguy cơ tổn thương số nhánh mạch vành (OR=2,77; khoảng tin cậy 95%: 1,21 – 6,32). Kết quả nghiên cứu của Xiao Lei Zhang và cs cũng ghi nhận các bn BMV có kèm BPTNMT có tổn thương nhiều nhánh động mạch vành hơn so với các bn bị

BMV không kèm BPTNMT. Theo số liệu từ nghiên cứu của Xiao Lei Zhang và cs trên 378 bn BPTNMT được điều trị can thiệp động mạch vành qua da từ tháng 4 năm 2007 đến tháng 4 năm 2012 cho thấy có 26,72% (101/378) có tổn thương 1 nhánh động mạch vành; 73,28% (277/378) có tổn thương > 2 nhánh động mạch vành. Trung bình mỗi bn BPTNMT của nghiên cứu này có tổn thương 2,33 nhánh động mạch vành[168]. Kết quả nghiên cứu của Ramazan Topsakal và cs cũng cho thấy là so với nhóm BMV, các bn có bệnh phối hợp BMV + BPTNMT có số nhánh mạch vành tổn thương nhiều hơn có ý nghĩa thống kê (2,5 nhánh so với 2,1 nhánh;  $p < 0,01$ )[151].



## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1-Nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$ trong các nhóm bệnh lý

-Nồng độ hs-CRP trong các nhóm bệnh lý gia tăng so với nhóm chứng

Nhóm bệnh mạch vành:  $9,91 \pm 12,97$ mg/L ( trung vị 4,54 mg/L); nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:  $12,15 \pm 18,91$ mg/L( trung vị 5,20 mg/L) và nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:  $4,18 \pm 3,92$  mg/L (trung vị 3,20 mg/L) so với nhóm chứng:  $2,38 \pm 2,57$ mg/L(trung vị 1,30 mg/L)

Nồng độ hs-CRP nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cao hơn nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Nồng độ hs-CRP nhóm bệnh mạch vành thấp hơn so với nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

-Nồng độ TNF- $\alpha$  trong các nhóm bệnh lý gia tăng so với nhóm chứng

Nhóm bệnh mạch vành:  $28,35 \pm 29,07$ pg/ml (trung vị 21,00pg/mL); nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:  $33,26 \pm 18,60$ pg/ml ( trung vị 26,10 pg/mL) và nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:  $38,62 \pm 24,29$ pg/ml (trung vị 29,60 pg/mL) đều cao hơn so với nhóm chứng:  $18,84 \pm 8,67$ pg/ml; (  $p < 0,01$ ).

TNF- $\alpha$  của nhóm BPTNMT cao hơn so với nhóm BMV và BMV+ BPTNMT, TNF- $\alpha$  của nhóm BMV + BPTNMT cao hơn so với nhóm BMV đơn thuần , tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

## **2-Mối liên quan và tương quan hs-CRP và TNF- $\alpha$ với các đặc điểm bệnh lý:**

- Liên quan hút thuốc lá với hs-CRP và TNF- $\alpha$ : Người hút thuốc lá có gia tăng đáng kể nồng độ hs-CRP ( $5,27 \pm 12,11$ mg/L so với  $8,79 \pm 13,86$ mg/L;  $p < 0,05$ ) và TNF- $\alpha$  trong máu ( $20,72 \pm 12,11$ pg/ml so với  $31,24 \pm 26,94$ pg/ml;  $p < 0,01$ ).

- Liên quan chức năng thông khí phổi (FEV1) và thang điểm Gensini (tim mạch) với hs-CRP và TNF- $\alpha$ :

+ Nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Có mối tương quan nghịch giữa FEV1 với nồng độ hs-CRP ( $r = - 0,394$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ TNF- $\alpha$  ( $r = - 0,503$ ;  $p < 0,001$ ).

Có mối tương quan thuận giữa độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini với nồng độ hs-CRP ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,001$ ) và với nồng độ TNF- $\alpha$  ( $r = 0,422$ ;  $p < 0,001$ ).

-Nhóm bệnh mạch vành: Có mối tương quan thuận giữa độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini với nồng độ hs-CRP ( $r = 0,407$ ;  $p < 0,001$ ) và với nồng độ TNF- $\alpha$  ( $r = 0,208$ ;  $p < 0,05$ ).

- Nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: Có mối tương quan nghịch giữa FEV1 với nồng độ hs-CRP ( $r = - 0,240$ ;  $p < 0,05$ ) và nồng độ TNF- $\alpha$  ( $r = - 0,531$ ;  $p < 0,001$ ).

- Phân tích đa biến với các yếu tố nguy cơ kinh điển của bệnh mạch vành và các yếu tố nghiên cứu (hs-CRP, TNF- $\alpha$ , BPTNMT) trong dự báo bệnh mạch vành

+ Hút thuốc lá (OR=3,27; 95%: 1,22-8,74;  $p < 0,05$ )

+ BMTNMT (OR=0,33; 95%: 0,14-0,81;  $p < 0,05$ )

+ Tỷ số TG/HDL-c >3 (OR=2,32; 95%: 1,14-4,71;  $p < 0,05$ )

- + Nồng độ hs-CRP >3mg/L (OR=3,28; 95%: 1,65-6,52; p<0,01)
- + Nồng độ TNF- $\alpha$  > 17pg/ml (OR=2,55; 95%: 1,19-5,46; p<0,05)
- Vị trí mạch vành tổn thương giữa nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: không có sự khác biệt về tổn thương các nhánh LAD, LCx nhưng có sự khác biệt về vị trí tổn thương nhánh RCA: các bn bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có tổn thương nhánh RCA nhiều hơn (63,6% so với 44,2%; p< 0,05)
- Số nhánh mạch vành tổn thương giữa nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành + bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: Các bệnh nhân bị bệnh mạch vành có kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có khuynh hướng tổn thương nhiều nhánh mạch vành hơn (OR= 2,77; 95%: 1,21- 6,32).

## **KIẾN NGHỊ**

hs-CRP và TNF- $\alpha$  là hai chất chỉ điểm viêm hệ thống giúp lâm sàng tầm soát những người hút thuốc lá có bệnh mạch vành có hay không có kèm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Trần văn Thi, Lê văn Bằng, Hoàng thị Thu Hương (2013): “Nghiên cứu mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và tổn thương mạch vành”, *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*, 15, 178-185.
2. Trần văn Thi, Lê văn Bằng, Hoàng thị Thu Hương (2014): “Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành”, *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*, 22+23, 48-56.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TIẾNG VIỆT

1. Trần Viết An, Nguyễn Cửu Lợi, Lê thị Bích Thuận, Trần Hữu Dàng (2010), "Nghiên cứu giá trị nồng độ hs-CRP và số lượng bạch cầu trong dự báo tổn thương động mạch vành". *Y học Việt Nam*, tr 581-586.
2. Lê văn Bằng, Phan thị Hồng Diệp, Trần Mẫn (2009), Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Hô hấp học - Giáo trình Sau Đại học*. NXB Đại học Huế, tr 92-123.
3. Lê văn Bằng, Phan thị Hồng Diệp, Trần Mẫn (2009) Viêm trong Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Hô hấp học - Giáo trình Sau Đại học*. NXB Đại học Huế, tr 348-376.
4. Hồ Anh Bình (2009), *Nghiên cứu Hiệu quả của Phương pháp Đặt giá đỡ trực tiếp Động mạch vành trong Điều trị Bệnh động mạch vành*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế.
5. Lê Chuyên, Lê thị Bích Thuận, Nguyễn Hải Thủy (2013), Cấu trúc và tác dụng sinh học của CRP. *Protein phản ứng C (CRP) và Bệnh lý xơ vữa động mạch*. NXB Đại học Huế, tr 9-70.
6. Nguyễn Minh Đức, Nguyễn văn Trí, Hồ Thượng Dũng, Nguyễn Đức Công (2011), "Mối liên quan giữa Nồng độ hs-CRP với Tổn thương giải phẫu Động mạch vành qua chụp mạch vành cản quang ở bệnh nhân có Bệnh động mạch vành". *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 15(1), tr 123-129.
7. Phạm Trung Hà, Diệp Quảng Minh (2011), "Khảo sát Nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ". *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 15(2), tr 281-286.
8. Nguyễn Đức Khánh (2007), *Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ hs-CRP (high-sensitivity C-Reactive Protein) và tổn thương giải phẫu của*

*động mạch vành qua chụp động mạch vành cản quang trong hội chứng vành cấp*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.

9. Lương Ngọc Khuê, Hoàng Văn Minh (2011), "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. Lương thị Kim Liên, Trần Thành Vĩnh, Lê Ngọc Hùng và cs (2010), "Nồng độ C- Reactive Protein siêu nhạy ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14(2), tr 676-684.
11. Nguyễn Cửu Lợi (2010), "Nghiên cứu tần suất rối loạn tỉ TG/HDL ở bệnh nhân Bệnh mạch vành", *Y học Việt Nam*, Số đặc biệt 11/2010, tr 658-662.
12. Huỳnh văn Minh, Phạm Như Thế, Nguyễn Anh Vũ và cs (2010), Vữa xơ động mạch, *Tim mạch học*. NXB Đại học Huế, tr 106-117.
13. Huỳnh văn Minh, Phạm Như Thế, Nguyễn Anh Vũ và cs (2010), Suy mạch vành, *Tim mạch học*. NXB Đại học Huế, tr 118-128.
14. Đoàn văn Phước, Ngô Quý Châu (2012), "Biểu hiện tim mạch và Rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại bệnh viện đa khoa Tỉnh Hậu Giang". *Nghiên cứu Y học*, 80(3).
15. Nguyễn Ngọc Phương Thư, Nguyễn Thanh Hiền, Dương Hiệp Hồ, và cs (2012), "Tỷ lệ các loại bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính". *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16(1), tr 27-31.
16. Lê thị Bích Thuận, Huỳnh văn Minh (2005), Nghiên cứu biến đổi protein phản ứng C (CRP) trong bệnh mạch vành. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.

17. Hồ Huỳnh Quang Trí, Phạm Nguyễn Vinh (2008), Dịch tễ, bệnh sinh và yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch. *Bệnh học Tim mạch*. NXB Y học TP Hồ Chí Minh, tr 68-77.
18. Lê Xuân Trường, Nguyễn thị Băng Suong, 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.
19. Tô Minh Tuấn, Huỳnh văn Minh, Lê văn An (2009), "Nghiên cứu nồng độ TNF alpha huyết thanh ở bệnh nhân cao tuổi bị Hội chứng vành cấp". *Y học Thực hành*, 648+649, tr 179 – 185.

## TIẾNG ANH

20. 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.
21. Agarwal S., Rokadia H., Senn T., et al (2014), "Burden of cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Prev Med*, 47(2), pp 105-114.
22. Aggarwal B. B., Gupta S. C., Kim J. H. (2012), "Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey". *Blood*, 119(3), pp 651-665.
23. Aggelakas AS. (2013), "Coronary Artery Disease as an Extra-Pulmonary Manifestation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.". *Alveolus*, 1(1), pp 13-15.
24. Agusti A., Calverley P. M., Celli B., et al (2010), "Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort". *Respir Res*, 11, pp 122.



25. Agusti A., Edwards L. D., Rennard S. I., et al (2012), "Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype". *PLoS One*, 7(5), e37483.
26. Agusti A., Faner R. (2012), "Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease". *Proc Am Thorac Soc*, 9(2), pp 43-6.
27. Agusti A. G. N. (2005), "COPD, a multicomponent disease: implications for management". *Respir Med*, 99, (6), pp 670-82.
28. Ahmed A. H., Yagoub T. E., Muthana F. (2009), "Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients with catheter-diagnosed coronary artery disease". *Annals of thoracic medicine*, 4(2), pp 91-92.
29. Ahmed M., Baloch D. J., Memon F., et al (2003), "Pattern of Coronary Atherosclerosis in Smokers and Non-smokers". *Pakistan Heart Journal*, 36(1-4), pp 20-25.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. Alemu R., Fuller E. E., Harper J. F., Feldman M. (2011), "Influence of smoking on the location of acute myocardial infarctions". *ISRN Cardiol*, pp 1-3.
34. Álvarez F. V., de Miguel Díez J., Álvarez-Sala J. L. (2008), "Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular events". *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 44(3), pp 152-159.
35. Andell P., Koul S., Martinsson A., et al (2014), "Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction". *Open heart*, 1(1), pp 1-8.
36. 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.
37. Anthony S. McLean, Stephen J. Huang (2010), Biomarkers of Cardiac Injury. *Biomarkers in Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, pp 119-155.
38. Aronson D., Roterman I., Yigla M., et al (2006), "Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects". *Am J Respir Crit Care Med*, 174(6), pp 626-32.
39. Barbu C., Iordache M., Man M. G. (2011), "Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects". *Rom J Morphol Embryol*, 52(1), pp 21-27.
40. Barnes P. J. (2009), "The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41, (6), pp 631-8.
41. Barnes P. J., Celli B. R. (2009), "Systemic manifestations and comorbidities of COPD". *Eur Respir J*, 33(5), pp 1165-85.

42. Basiri H.A., Givtaj Nader, Nouhi F. (2009), "Correlation between blood levels of CRP, TNF- $\alpha$  (as inflammation factors), and IL-10 (as anti-inflammatory factor) and coronary artery disease". *Iranian Heart Journal (IHJ)*, 10(3), pp 6-11.
43. Bhatt S. P., Cole A. G., Wells J. M., et al (2014), "Determinants of arterial stiffness in COPD". *BMC pulmonary medicine*, 14(1), pp 1-7.
44. Boschetto P., Beghe B., Fabbri L. M., et al (2012), "Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice". *Respirology*, 17(3), pp 422-31.
45. Bradley J. R. (2008), "TNF-mediated inflammatory disease". *J Pathol*, 214(2), pp 149-60.
46. Brashier B. B., Kodgule R. (2012), "Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)". *J Assoc Physicians India*, 60, pp 17-21.
47. Bursi F., Vassallo R., Weston S. A., et al (2010), "Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community". *Am Heart J*, 160(1), pp 95-101.
48. Campo G., Guastaroba P., Marzocchi A., et al (2013), "Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention". *Chest*, 144(3), pp 750-7.
49. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., et al (2013), "Comorbidities of COPD". *Eur Respir Rev*, 22(130), pp 454-75.
50. 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.

51. Chhabra S. K., Gupta M. (2010), "Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas". *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*, 52, pp 225-238.
52. Churg A., Dai J., Tai H., et al (2002), "Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown". *Am J Respir Crit Care Med*, 166(6), pp 849-54.
53. Cordero Alberto, Moreno-Arribas José, Bertomeu-González Vicente, et al (2012), "Low Levels of High-Density Lipoproteins Cholesterol Are Independently Associated With Acute Coronary Heart Disease in Patients Hospitalized for Chest Pain". *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 65(4), pp 319-325.
54. Correale M., Totaro A., Abruzzese S., et al (2012), "Acute phase proteins in acute coronary syndrome: an up-to-date". *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*, 10(4), pp 352-361.
55. Cosio B. G., Agusti A. (2010), "Update in chronic obstructive pulmonary disease 2009". *Am J Respir Crit Care Med*, 181(7), pp 655-60.
56. Cristina Cereda, Stella Gagliardi, Emanuela Cove, et al. (2012), The Role of TNF-anpha in ALS: New Hypotheses for Future Therapeutic Approaches. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. InTech, China, pp 413-436.
57. David Bellamy (2011), Spirometry. *ABC OF COPD*. 2 ed. Wiley-Blackwell,UK, pp 17-21.
58. de Lucas-Ramos P., Izquierdo-Alonso J. L., Rodriguez-Gonzalez Moro J. M., et al (2012), "Chronic obstructive pulmonary disease as a

- cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study)". *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7, pp 679-86.
59. de Miguel Diez J., Chancafe Morgan J., Jimenez Garcia R. (2013), "The association between COPD and heart failure risk: a review". *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 8, pp 305-12.
  60. 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.
  61. Demosthenes G. Katritsis, Bernard J. Gersh, John Camm A. (2013), Coronary artery disease: Epidemiology and pathophysiology of coronary artery disease. *Clinical Cardiology - Current Practice Guidelines*. Oxford University Press, USA, pp 145-149.
  62. Dennis E. Niewoehner (2012), Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Goldman's Cecil Medicine*. 24 ed. Elsevier Saunders, pp 537-543.
  63. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., et al (2010), "Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD". *Chest*, 137(5), pp 1091-7.
  64. Dziewierz A., Siudak Z., Rakowski T., et al (2010), "Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and in-hospital management and outcomes in patients with acute myocardial infarction". *Kardiologia polska*, 68(3), pp 294-301.
  65. 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.
  66. Enriquez J. R., Parikh S. V., Selzer F., et al (2011), "Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD:

insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry". *Chest*, 140(3), pp 604-10.

67. Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. (2009), "Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity". *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 4, pp 337-349.
68. Fuster R. G., Argudo J. A., Albarova O. G., et al (2006), "Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting". *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(2), pp 202-9.
69. Gensini G.G. (1983), "A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease". *Am. J. Cardiol*, 51(3), pp 606.
70. Gaur SN., Nitin Goel (2012), "Systemic Manifestations of COPD". *Medicine Update*, 22, pp 286-289.
71. Gonda J. De Jonge, Peter M. A. Van Ooije (2009), *Coronary Anatomy. Coronary Radiology*. 2 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, pp 1-24.
72. Gotsman I., Stabholz A., Planer D., et al (2008), "Serum Cytokine Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Associated with the severity of Coronary Artery Disease: Indicators of an Active Inflammatory Burden?". *IMAJ*, 10, pp 494-498.
73. Guo C., Zhang S., Zhang J., et al (2014), "Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hs-CRP and MMP-9". *Exp Ther Med*, 7(5), pp 1177-1180.
74. Hacievliyagil S. S., Mutlu L. C., Temel I. (2013), "Airway inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers". *Niger J Clin Pract*, 16(1), pp 76-81.

75. Hasan A., Ashraf M. U., Ashraf J. (2014), "Understanding the Relation between COPD and Coronary Artery Disease". *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 15(2), pp 120-124.
76. Higashimoto Y., Iwata T., Okada M., et al (2009), "Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease". *Respir Med*, 103(8), pp 1231-8.
77. Hussein A. Fakhir Nafakhi (2012), "Effect of smoking on angiographic findings in Iraqi patients with coronary artery disease". *Kufa Med.Journal*, 15(1), pp 79-84.
78. Ian Hamilton Craig (2011), Coronary risk factors. *Coronary Care Manual*. 2 ed. Sophie Kaliniecki, Elsevier Australia, pp 44-52.
79. Incalzi R. Antonelli, Fuso L., De Rosa M., et al (1997), "Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease". *European Respiratory Journal*, 10(12), pp 2794-2800.
80. Indrajit Chowdhury, Ganapathy K. Bhat (2009), Tumor Necrosis Factor (TNF)–From Bench to Bed Side. *Tumor Necrosis Factor*. Nova Science Publishers, New York, pp 1-48.
81. Ito K., Barnes P. J. (2009), "COPD as a disease of accelerated lung aging". *Chest*, 135(1), pp 173-80.
82. Iwamoto H., Yokoyama A., Kitahara Y., et al (2009), "Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis". *Am J Respir Crit Care Med*, 179(1), pp 35-40.
83. Jing X., Chen S. S., Jing W., et al (2015), "Diagnostic potential of differentially expressed Homer1, IL-1 beta, and TNF-alpha in coronary artery disease". *Int J Mol Sci*, 16(1), pp 535-46.

84. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., et al (2006), "Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension". *Chest*, 130(2), pp 326-33.
85. Juan J. Badimon, Borja Ibanez, Antonio De Miguel (2011), Coronary Artery Disease, Atherobiology, and Thrombosis. *Cardiovascular Imaging for Clinical Practice*. Jones and Bartlett, Sudbury, Massachusetts, pp 3-27.
86. Karadag F., Kirdar S., Karul A. B., et al (2008), "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.
87. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. (2008), "Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice". *Cardiovasc Res*, 79(3), pp 360-76.
88. Komnata K. (2010), The influence of inflammatory process on the ventilatory impairment in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease". *Pneumonologia i alergologia polska*, 78(4), pp 271-278.
89. Konecny T., Somers K., Orban M., et al (2010), "Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention". *Chest*, 138(3), pp 621-7.
90. Lacoma A., Prat C., Andreo F., et al (2009), "Biomarkers in the management of COPD". *Eur Respir Rev*, 18(112), pp 96-104.
91. Lahousse L., van den Bouwhuijsen Q. J., Loth D. W., et al (2013), "Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study". *Am J Respir Crit Care Med*, 187(1), pp 58-64.



92. Lee H. M., Lee J., Lee K., et al (2012), "Relation between COPD severity and global cardiovascular risk in US adults". *Chest*, 142(5), pp 1118-25.
93. Lee H. M., Truong S. T., Wong N. D. (2011), "Evidence of lung function for stratification of cardiovascular disease risk". *Korean Circ J*, 41(4), pp 171-4.
94. Li XL., Hong LF., Luo SH., et al (2014), "Impact of admission triglyceride for early outcome in diabetic patients with stable coronary artery disease". *Lipids in Health and Disease*, 13(73), pp 1-9.
95. 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.
96. Decramer M., Vestbo J. (2015), Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc.
97. MacCallum P. K. (2005), "Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers". *Proc Am Thorac Soc*, 2(1), pp 34-43.
98. Maclay J. D., MacNee W. (2013), "Cardiovascular disease in COPD: mechanisms". *Chest*, 143(3), pp 798-807.
99. Macnee W., Maclay J., McAllister D. (2008), "Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease". *Proc Am Thorac Soc*, 5(8), pp 824-33.
100. Mahalle N., Garg M., Kulkarni M., et al (2014), "Association of Inflammatory Cytokines with Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Indians with known Coronary Artery Disease". *Ann Med Health Sci Res*, 4(5), pp 706-12.

101. Mahmud T., Bokhari SN., Aasim M. (2012), "Comparison of Frequency of Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Current or Former Tobacco Smokers Having Ischaemic Heart Disease". *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 54, pp 111-116.
102. Malerba M., Romanelli G. (2009), "Early cardiovascular involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *Monaldi Arch Chest*, 71(2), pp 59-65.
103. Man J. P., Sin D. D., Ignaszewski A., et al (2012), "The complex relationship between ischemic heart disease and COPD exacerbations". *Chest*, 141(4), pp 837-8.
104. Marević S., Petrik J., Vrkić N., et al (2008), "TNF- $\alpha$ , CXCL8, big ET-1 and hsCRP in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *Croatica Chemica Acta*, 81(1), pp 211-217.
105. Maria Apostolaki, Maria Armaka, Panayiotis Victoratos, et al (2010), Cellular Mechanism of TNF Function in Models of Inflammation and Autoimmunity. *TNF Pathophysiology: Molecular and Cellular Mechanism*. S. Karger AG (Switzerland), pp 2-26.
106. Masood A., Jafar S. S., Akram Z. (2011), "Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score". *Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(4), pp 325-327.
107. Michael Jolly, Leslie Cho (2013), Coronary Artery Disease: Demographics and Incidence. *The Cleveland Clinic Cardiology-Board Review*. 2 ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 538-549.
108. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V., et al (2005), "Standardisation of spirometry". *Eur Respir J*, 26(2), pp 319-38.

109. Mohammad Assadpour Piranfar (2014), "The Correlation between High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) Serum Levels and Severity of Coronary Atherosclerosis". *Int Cardiovasc Res J.*, 8(1), pp 6-8.
110. 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.
111. Mohammed Kamil Shubair, Mohamed Faisal Lutfi, Ahmed Kamal Bolad, et al (2012), "Reliability of TNF- $\alpha$  as a screening test for athrosclerotic coronary heart disease". *FS J Pharm Res*, 1(1), pp 27-29.
112. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al (2013), "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology". *Eur Heart J*, 34(38), pp 2949-3003.
113. Mullerova H., Agusti A., Erqou S., et al (2013), "Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review". *Chest*, 144(4), pp 1163-78.
114. Muthana F., Yagoub T. E., Ahmed A. H. (2008), "Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Catheter Diagnosed Coronary Artery Disease: Prevalence and Risk Factors". *COPD*, 24, pp 41.
115. Myers G. L., Rifai N., Tracy R. P., et al (2004), "CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group". *Circulation*, 110 (25), e545-9.
116. Nillawar A. N., Bardapurkar J. S., Bardapurkar S. J. (2012), "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.
117. Nillawar A. N., Joshi K. B., Patil S. B., et al (2013), "Evaluation of HS-CRP and Lipid Profile in COPD". *J Clin Diagn Res*, 7(5), pp 801-3.
118. Niranjan M.R., Dadapeer K., Rashmi B.K. (2011), "Lipoprotein Profile in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Care Hospital in South India". *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 5(5), pp 990-993.
119. Nishida C. (2004), "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies". *The Lancet*, 363(10), pp 157-163.
120. Nozzoli C., Beghè B., Boschetto P., et al (2013), "Identifying and treating COPD in cardiac patients". *Chest*, 144(3), pp 723-726.
121. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K. F. (2011), "Systemic manifestations of COPD". *Chest*, 139(1), pp 165-73.
122. Onishi K., Yoshimoto D., Hagan G. W., et al (2014), "Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan". *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9, pp 563-8.
123. Papakonstantinou N. A., Stamou M. I., Baikoussis N. G., et al (2013), "Sex differentiation with regard to coronary artery disease". *J Cardiol*, 62(1), pp 4-11.
124. Park T. Y., Kim K. H., Koo H. K., et al (2012), "Prognosis in patients having chronic obstructive pulmonary disease with significant coronary artery lesion angina". *Korean J Intern Med*, 27(2), pp 189-96.
125. Petrescu F., Voican S. C., Silosi I. (2010), "Tumor necrosis factor- $\alpha$  serum levels in healthy smokers and nonsmokers.". *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 5, pp 217-222.

126. Pinto-Plata V. M., Mullerova H., Toso J. F., et al (2006), "C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers". *Thorax*, 61(1), pp 23-8.
127. Potts K. (2013), "C-reactive protein and its role in coronary artery disease". *British Journal of Cardiac Nursing*, 4(3), pp 108-113.
128. Protasio Lemos da Luz, Desiderio Favarato, Jose Rocha Faria-Neto Junior, et al (2008), "High ratio of triglycerides to hdl-cholesterol predicts extensive coronary disease". *Clinics*, 63, (4).
129. Richard Conti C. (2001), "What Is High-Sensitivity C-Reactive Protein?". *Clin. Cardiol.*, 24, pp 639-640.
130. Ridker P. M., Rifai N., Pfeffer M., et al (2000), "Elevation of Tumor Necrosis Factor- and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction". *Circulation*, 101(18), pp 2149-2153.
131. Rodrigo M. Lago, Thomas A. Lamattina (2014), Chronic Coronary Artery Disease. *MGH Cardiology Board Review*. Springer-Verlag, London, pp 67-85.
132. Roversi S., Roversi P., Spadafora G., et al (2014), "Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease". *Eur J Clin Invest*, 44(1), tr 93-102.
133. Sachdeva A., Cannon C. P., Deedwania P. C., et al (2009), "Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines". *Am Heart J*, 157(1), pp 111-117 e2.
134. Sachin Jain, Vidhi Gautam, Sania Naseem (2011), "Acute-phase proteins: As diagnostic tool". *J Pharm Bioallied Sci.*, 3(1), pp 118-127.
135. Saleh H. Z., Mohan K., Shaw M., et al (2012), "Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients

- undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting". *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(1), pp 108-13; discussion 113.
136. 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.
137. Shaaban R., Kony S., Driss F., et al (2006), "Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study". *Respir Med*, 100(12), tr 2112-20.
138. Shen T. C., Chen W., Lin C. L., et al (2014), "Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with an increased Risk of Peripheral Arterial Disease". *J. Intern. Med. Taiwan*, 25(4), pp 272-280.
139. Siddharth S., Pednekar S., Girde R. H., et al (2014), "Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Artery Disease". *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 13(5), pp 4-7.
140. Silva D., Pais de Lacerda A. (2012), "High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease". *Rev Port Cardiol*, Proteina C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doenca coronaria., 31(11), pp 733-45.
141. D. D. Sin (2009), "Is COPD really a cardiovascular disease?". *Chest*, 136(2), pp 329-30.
142. Sin D. D., Man S. F. (2005), "Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality". *Proc Am Thorac Soc*, 2(1), pp 8-11.
143. Sinden N. J., Stockley R. A. (2010), "Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence". *Thorax*, 65(10), pp 930-6.

144. Soriano J. B., Rigo F., Guerrero D., et al (2010), "High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease". *Chest*, 137(2), pp 333-40.
145. 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.
146. Tanni S. E., Pelegrino N. R., Angeleli A. Y., et al (2010), "Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients". *J. Inflamm (Lond)*, 7, pp 29.
147. Thakur S., Gupta S., Parchwani H., et al (2011), "Hs-CRP-A Potential Marker for Coronary Heart Disease". *Indian J Fundam Appl Life Sci*, 1(1), pp 1-4.
148. Thomsen M., Dahl M., Lange P., et al (2012), "Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Respir Crit Care Med*, 186(10), pp 982-8.
149. Tilemann L., Gindner L., Meyer F., et al (2011), "Differences in local and systemic inflammatory markers in patients with obstructive airways disease". *Prim Care Respir J*, 20(4), pp 407-14.
150. 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.
151. Topsakal R., N. Kalay, I. Ozdogru, et al (2009), "Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis". *Heart and vessels*, 24(3), pp 164-168.

152. Van der Molen T. (2010), "Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences". *Prim Care Respir J*, 19(4), pp 326-34.
153. 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.
154. Van Eeden S., Leipsic J., Paul Man S. F., et al (2012), "The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease". *Am J Respir Crit Care Med*, 186(1), pp 11-6.
155. Vander Zwaag R., Lemp G. F., Hughes J. P., et al (1988), "The effect of cigarette smoking on the pattern of coronary atherosclerosis. A case-control study". *Chest*, 94(2), pp 290-295.
156. Varma M., A Mundkur L., Kakkar V. V. (2012), "Autoimmune diseases and atherosclerosis: the inflammatory connection". *Current Immunology Reviews*, 8(4), pp 297-306.
157. Verma S., Szmitko P. E., Yeh E. T. (2004), "C-reactive protein: structure affects function". *Circulation*, 109(16), pp 1914-7.
158. Vermylen J. H., Kalhan R. (2013), "Revealing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease". *Transl Res*, 162(4), pp 203-7.
159. Vijayan V.K. (2013), "Chronic obstructive pulmonary disease". *Indian J Med Res*, 137, pp 251-269.
160. Waseem A. M. A., Hossain M., Rizvi S. A. A., et al (2013), "Oxidative stress and lipid profile in COPD patients: Beneficial role of exercise and scope for improvement". *Biomedical Research*, 24(1), pp 135-138.



161. Watz H., Waschki B., Boehme C., et al (2008), "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.
162. Wong B. W., Meredith A., Lin D., et al (2012), "The biological role of inflammation in atherosclerosis". *Can J Cardiol*, 28(6), pp 631-41.
163. 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.
164. Yamasaki A., Hashimoto K., Hasegawa Y., et al (2010), "COPD is frequent in conditions of comorbidity in patients treated with various diseases in a university hospital". *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5, pp 351-5.
165. Yanbaeva D. G., Dentener M. A., Creutzberg E. C., et al (2007), "Systemic effects of smoking". *Chest*, 131(5), pp 1557-66.
166. Yawn B. P., Kaplan A. (2008), "Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation?". *Prim Care Respir J*, 17(4), pp 199-205.
167. 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.
168. Zhang X. L., Chi Y. H., Wang le F., et al (2014), "Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention". *Respirology*, 19(5), pp 723-9.
169. 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.

170. Zhong N., Wang C., Yao W., et al (2007), "Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey". *Am J Respir Crit Care Med*, 176(8), pp 753-60.

## **PROTOCOL NGHIÊN CỨU**

Đề tài: “Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và TNF- $\alpha$  huyết thanh ở bệnh nhân bệnh mạch vành có hay không có bệnh phổi tắc nghẽn tính”.

Mã số nghiên cứu:

Mã Hồ sơ bệnh án:

Bệnh viện:

### **I-PHẦN HÀNH CHÁNH**

1-Họ tên:

2-Tuổi:

3-Giới: nam  nữ

4-Nghề nghiệp:

5-Địa chỉ:

6-Ngày vào viện:

### **II-TIỀN CĂN**

1-Hút thuốc lá: có  không

2-Số gói-năm:

3-Chiều cao:

4-Cân nặng:

5-BMI:

### **III-KẾT QUẢ ĐO HÔ HẤP KÝ**

1-Trước test giãn phế quản

+ FEV1

+ FVC:

+ FEV1/FVC:

2-Sau test giãn phế quản (nếu có)

- + FEV1:
- + FVC:
- + FEV1/FVC:

3-Kết quả:

Hội chứng tắc nghẽn:	Có	Không
Hồi phục với test giãn phế quản:	Có	Không

#### **IV-XÉT NGHIỆM**

1-Nồng độ hs-CRP:

2-Nồng độ TNF- $\alpha$ :

3-Lipid máu:

- Cholesterol toàn phần:
- Triglyceride:
- HDL-c:
- LDL-c:

4-Đường huyết:

#### **V-KẾT QUẢ CHỤP ĐỘNG MẠCH VÀNH**

a-Vị trí nhánh mạch vành tổn thương và mức độ tổn thương

	Tổn thương	Mức độ hẹp (%)
Nhánh LM		
Nhánh LAD		
Nhánh LCx		
Nhánh RCA		

b-Số nhánh mạch vành tổn thương ý nghĩa:

- 1 nhánh.
- 2 Nhánh
- >2 nhánh

## **VI-PHÂN NHÓM**

1-BT

2-BPTNMT

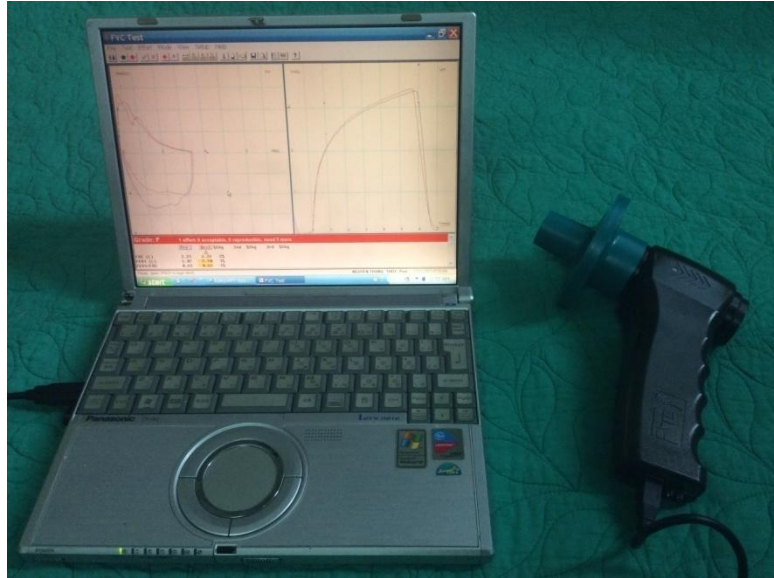
3-BMV

4-BMV + BPTNMT

Người lập Bảng nghiên cứu

## PHỤ LỤC

### CÁC MÁY DÙNG TRONG NGHIÊN CỨU



Hình máy đo hô hấp ký kết nối với máy vi tính xách tay.



Hình máy xét nghiệm hs-CRP.

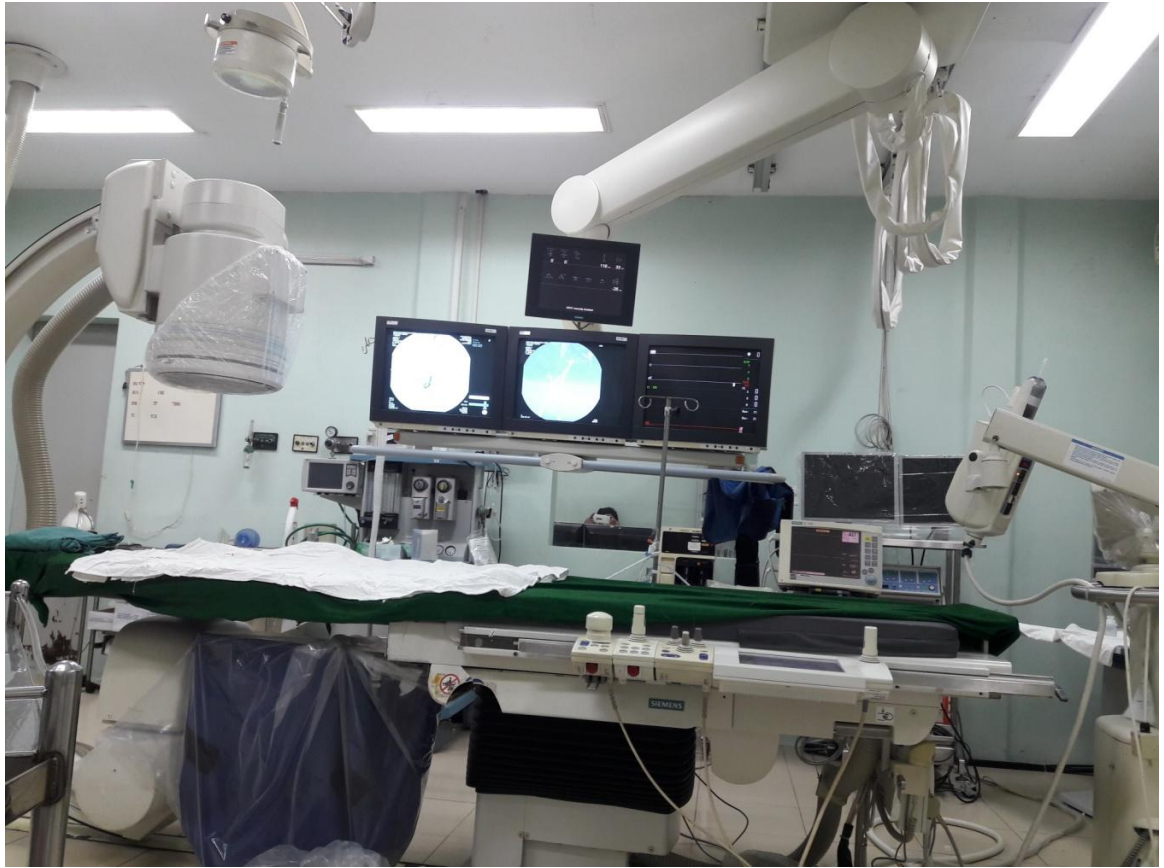


Hình máy xét nghiệm TNF- $\alpha$ .



Hình Phòng và Máy chụp động mạch vành tại Viện tim.





Hình Phòng và Máy chụp động mạch vành tại bệnh viện Nhân dân 115.

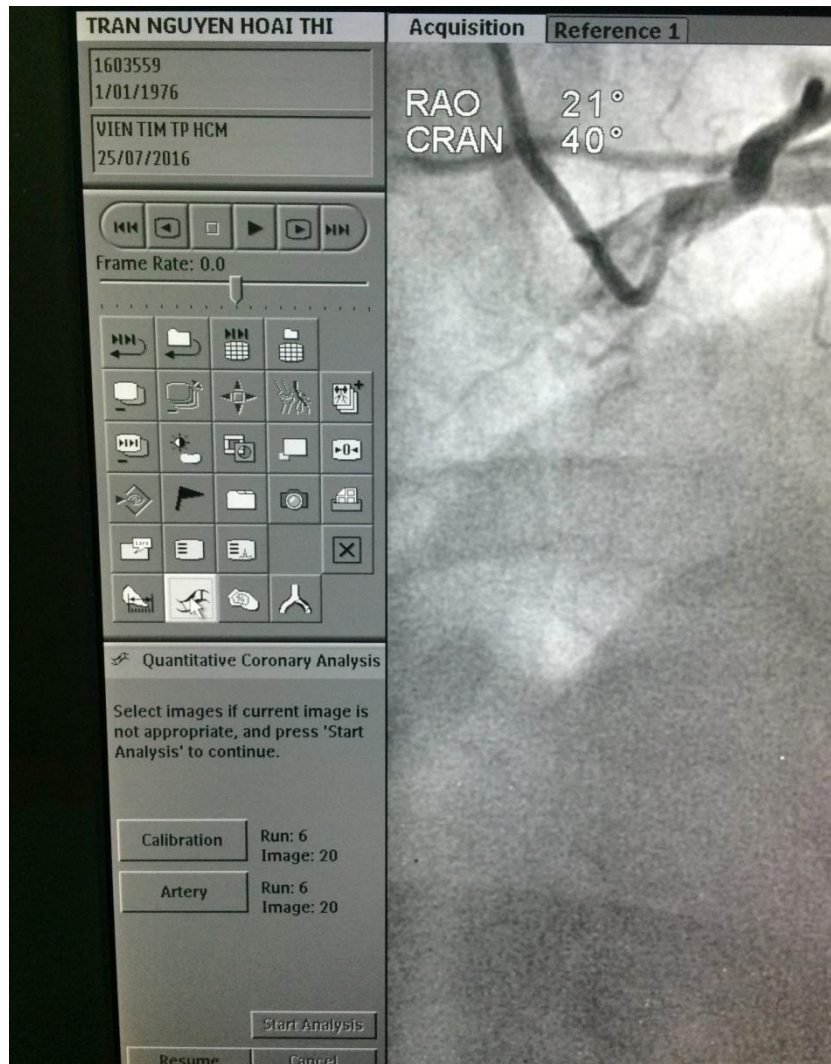


Hình Phòng và máy chụp động mạch vành tại bệnh viện Thống Nhất thành phố Hồ Chí Minh.

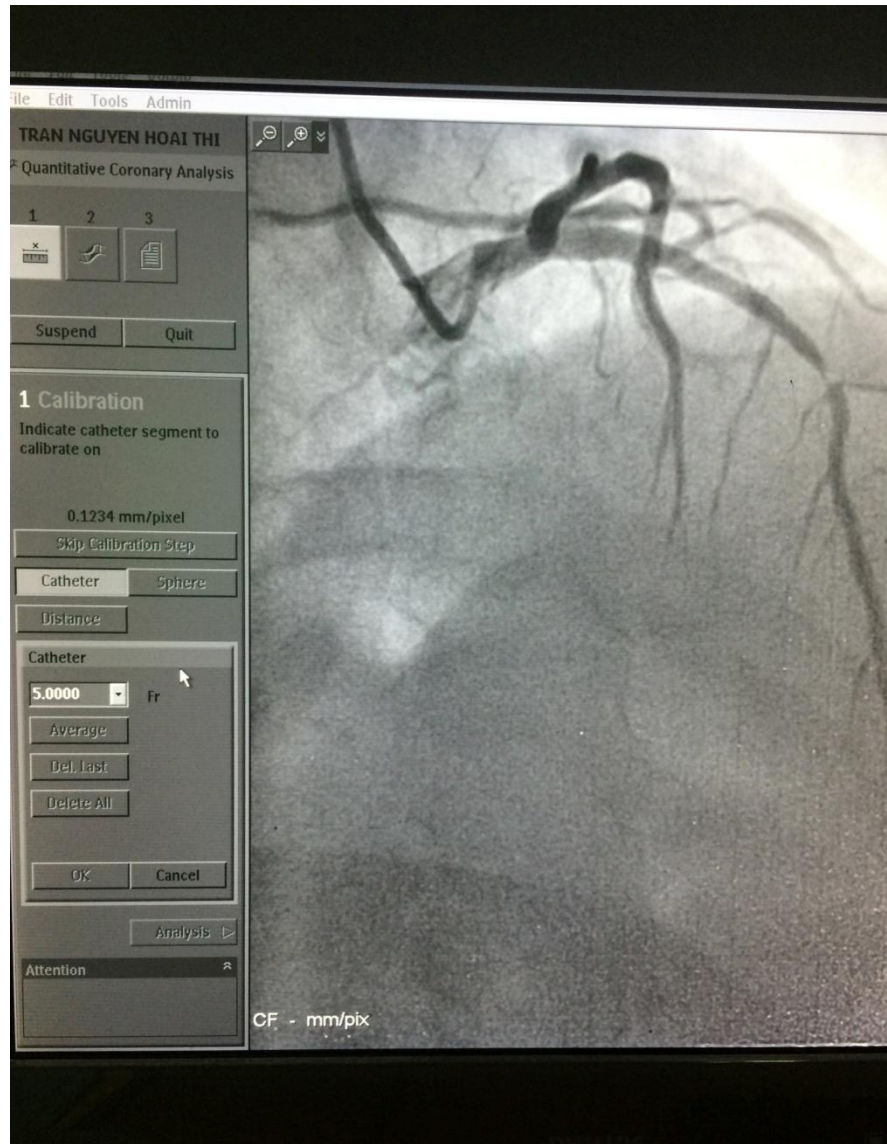
## QUY TRÌNH THỰC HIỆN ĐO QCA

Bước 1: Chọn hình cần đo

Chọn vào QCA (quantitative coronary analysis)

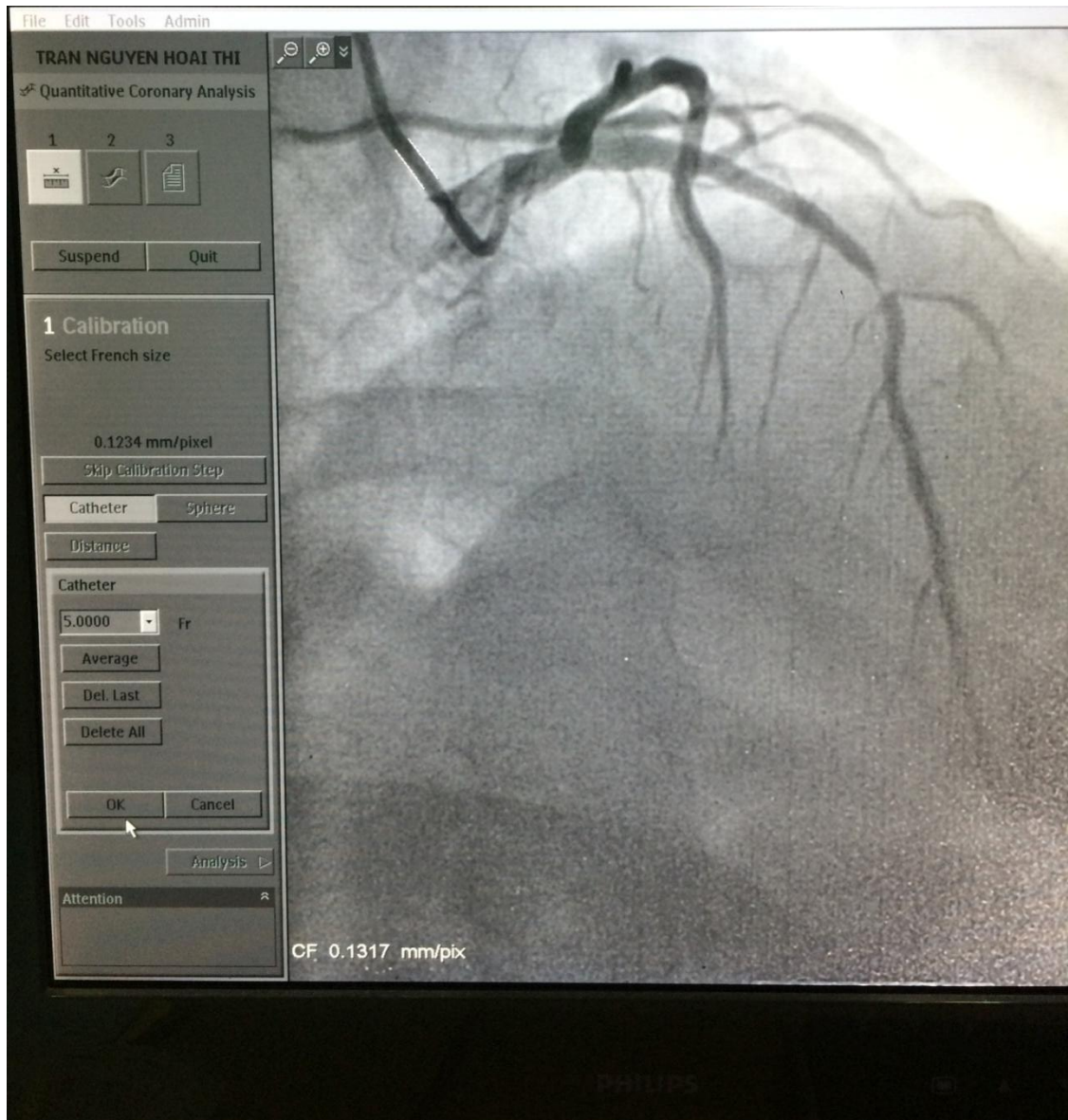


Bước 2: Chọn phân catheter để lấy chuẩn theo Kích thước catheter đang dùng

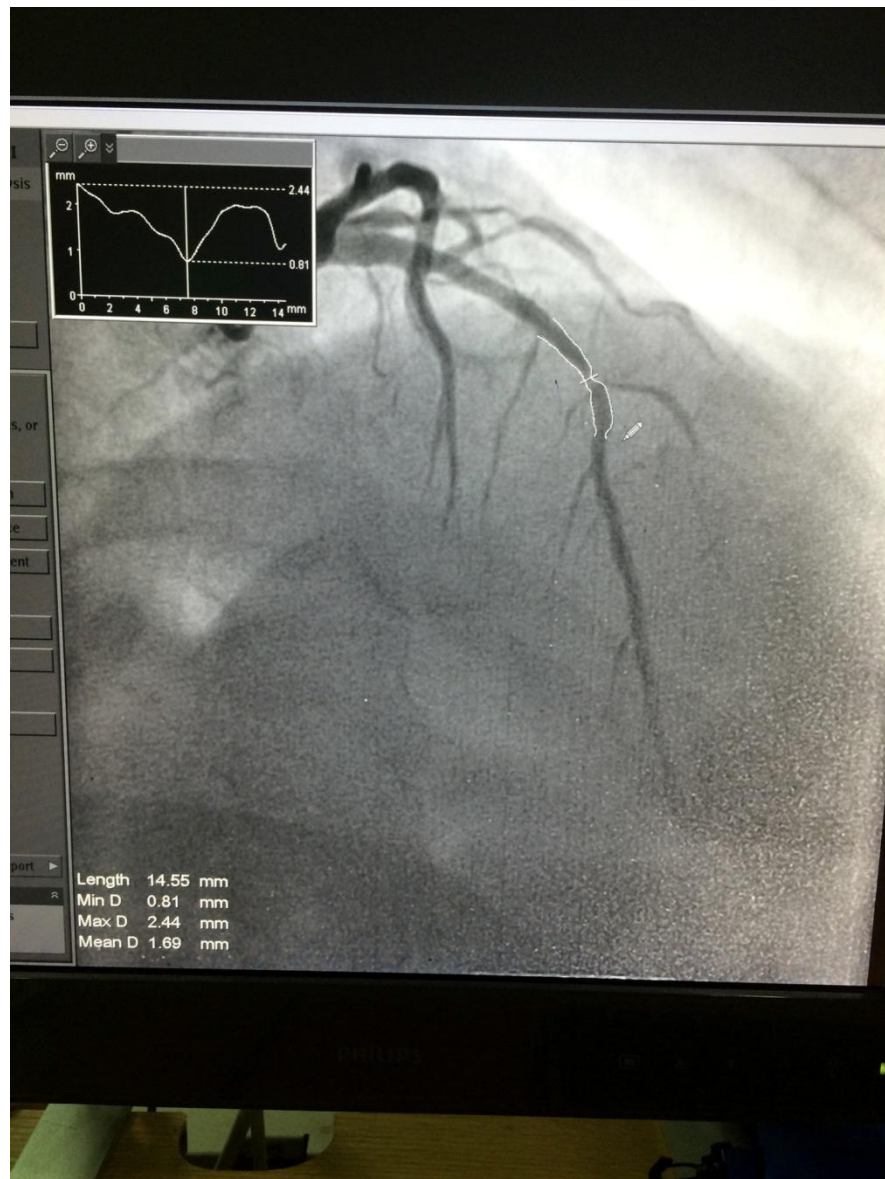




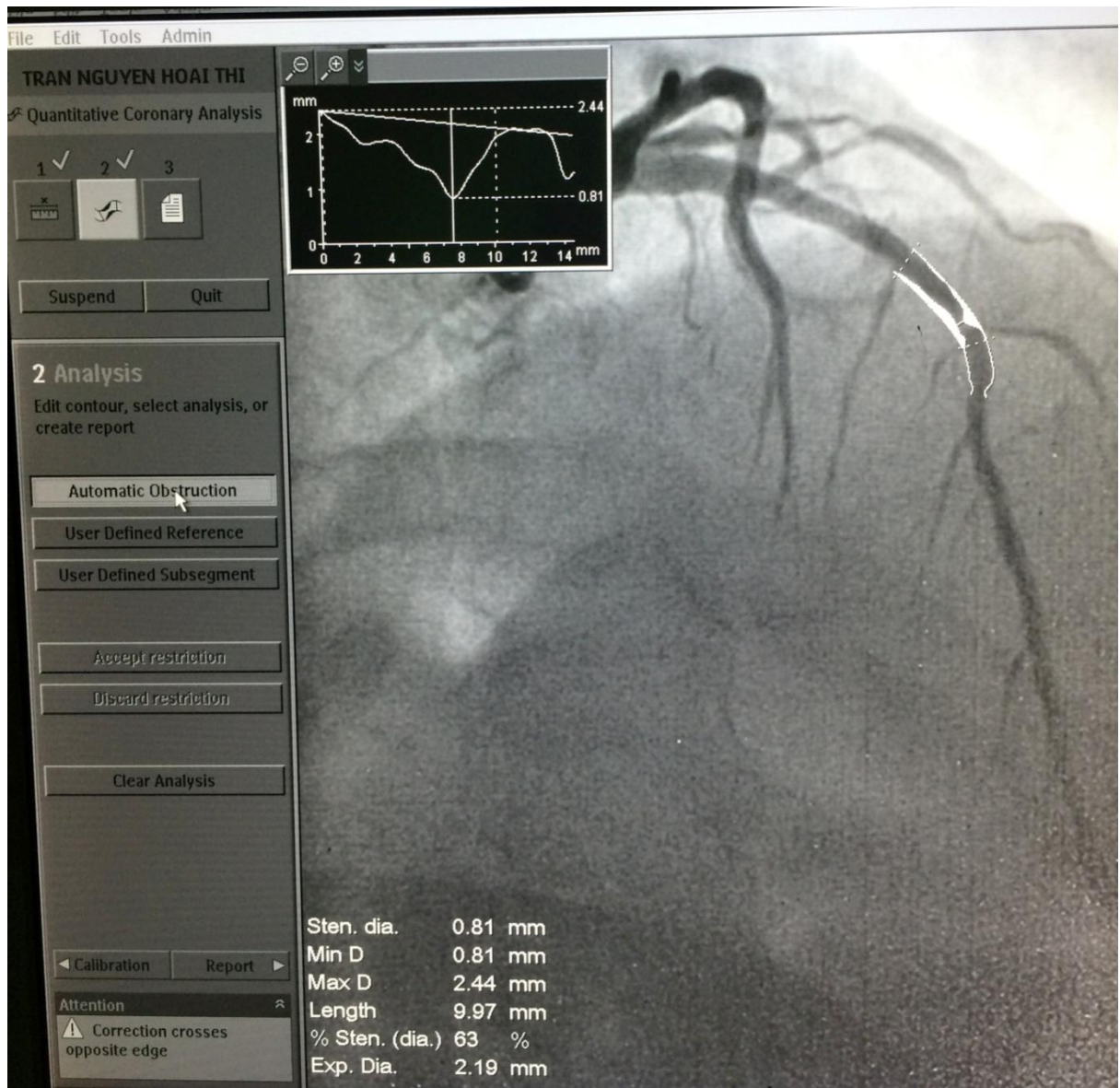
### Bước 3: Lấy mốc catheter

































#### Bước 4: Chọn đoạn mạch máu cần đo



## Bước 5: Automatic obstruction để máy tự tính



in	.223	.21	.197	.184	.17	.158	.144	.131	.118	.105	.092	.079	.066	.053	.039
mm	5.7	5.3	5.0	4.7	4.3	4.0	3.7	3.3	3.0	2.7	2.3	2.0	1.67	1.35	1
Fr	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3
															
															
Fr	18	19	20	22	24	26	28	30	32	34					
mm	6.0	6.3	6.7	7.3	8.0	8.7	9.3	10.0	10.7	11.3					
in	.236	.249	.263	.288	.315	.341	.367	.393	.419	.445					
<b>CREGANNA</b>		<b>French Catheter Scale</b>													
MEDICAL DEVICES															

Bảng Quy đổi giữa các đơn vị của catheter.



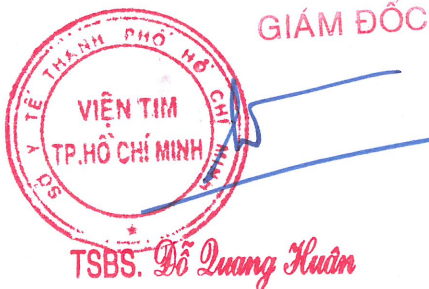
## DANH SÁCH BỆNH NHÂN VIỆN TIM

Đề tài: “Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ hsCRP và TNF- $\alpha$  ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành”

STT	HỌ TÊN	NS	NGÀY VV	SỐ VV
1	LÊ VĂN Đ.	1958	01/12/2012	1205269
2	VÕ THỊ X.	1931	03/12/2012	1205286
3	HUỖNH THỊ C.	1952	14/12/2012	1205436
4	NGUYỄN Y.	1926	18/12/2012	1205382
5	NGUYỄN VĂN T.	1955	18/12/2012	1205341
6	VŨ N. A.	1949	23/12/2012	1205520
7	ĐẶNG THỊ H.	1944	24/12/2012	1205475
8	ĐOÀN K. Q.	1938	24/12/2012	1205526
9	NGUYỄN H. H.	1960	19/01/2013	1300366
10	TRẦN Đ. Q.	1952	29/01/2013	0705208
11	VÕ VĂN N.	1949	25/02/2013	0415860
12	KHUỖ N. P.	1937	25/02/2013	1003047
13	PHẠM T. M.	1951	07/01/2013	1300044
14	LÊ VĂN T.	1946	07/01/2013	1204267
15	NGUYỄN T. T.	1958	10/01/2013	1300230

*Hồng* Xác nhận của Ban Giám Đốc Viện Tim 

T.P Hồ Chí Minh, 15/4/2015



Nghiên Cứu Sinh



BS TRẦN VĂN THI



## DANH SÁCH BỆNH NHÂN BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Đề tài: “Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ hsCRP và TNF- $\alpha$  ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành”.

STT	HỌ TÊN	NS	NGÀY VV	SỐ VV
1	NGUYỄN THỊ H.	1959	2/4/2012	121102039
2	LƯ Đ. C.	1966	2/5/2012	120502078
3	TRẦN X. N.	1956	2/5/2012	120502136
4	NGUYỄN H. S.	1965	2/5/2012	120502021
5	LÊ K. Đ.	1960	3/6/2012	130603107
6	NGUYỄN THỊ N. T.	1955	25/03/2012	130325055
7	LÊ T. N.	1942	4/4/2012	120404068
8	HOÀNG VĂN Đ.	1948	4/5/2012	120504042
9	LÊ THỊ H.	1937	4/9/2012	120904148
10	NGUYỄN T. V.	1954	4/10/2012	120815038
11	TRẦN VĂN D.	1940	18/04/2012	120418071
12	NGUYỄN M. M.	1944	18/04/2012	120418042
13	NGUYỄN H. P.	1933	5/5/2012	120505023
14	NGUYỄN D. T.	1957	14/05/2012	120514022
15	TRẦN Q. T.	1954	14/05/2012	120514060
16	VÕ VĂN L.	1966	15/05/2012	120515051
17	NGUYỄN V. H.	1963	17/05/2012	120517061
18	NINH N. N.	1940	21/05/2012	120521049
19	HOÀNG THỊ X.	1945	25/05/2012	120524092
20	HÀ Đ. K.	1956	29/05/2012	120529078
21	TRẦN T. M.	1944	30/05/2012	120531026
22	LƯƠNG P.	1950	6/5/2012	120506035

23	BÙI V. C.	1967	6/9/2012	120906098
24	HUỖNH VĂN Đ.	1943	6/11/2012	121106091
25	VÕ THỊ N.	1939	6/12/2012	121206087
26	NGUYỄN THỊ D.	1930	13/06/2012	120613063
27	NGUYỄN THỊ K. L.	1959	13/06/2012	120613062
28	TRẦN T. M.	1935	14/06/2012	120614009
29	NGUYỄN VĂN Đ.	1935	7/5/2012	120507140
30	DUƠNG C. Đ.	1950	7/5/2012	120507153
31	NGUYỄN THỊ N.	1944	15/07/2012	120815061
32	NGÔ H. Đ.	1927	8/9/2012	120908052
33	NGÔ VĂN N.	1949	8/11/2012	121108064
34	VÕ Đ.	1959	20/08/2012	120820031
35	LÊ THỊ P.	1955	24/08/2012	120824047
36	BÙI K. T.	1954	17/09/2012	120917054
37	TRẦN THỊ L.	1941	24/09/2012	120924082
38	ĐINH THỊ S.	1963	10/9/2012	120910095
39	NGUYỄN THỊ T. T.	1958	10/9/2012	120910104
40	NGUYỄN N. T.	1959	10/9/2012	120910013
41	PHAN C. T.	1949	10/9/2012	120910093
42	TRẦN VĂN L.	1968	20/10/2012	121021035
43	NGUYỄN X. L.	1945	23/10/2012	121207015
44	NGUYỄN VĂN D.	1931	24/10/2012	121024044
45	TRẦN VĂN C.	1955	16/11/2012	121116074
46	LÊ VĂN T.	1937	19/11/2012	121119071
47	ĐINH THỊ Q.	1941	20/11/2012	121120084
48	TÔNG V. V.	1966	12/5/2012	120512006
49	TRẦN Đ. Đ.	1956	16/12/2012	121216010
50	NGÔ THỊ T. T.	1948	18/12/2012	121218031
51	PHAN V. T.	1932	18/12/2012	121218062
52	BÙI THỊ P.	1940	19/12/2012	121219061
53	NGUYỄN H. N.	1950	24/12/2012	121224042

VH  
M



54	NGUYỄN H. H.	1938	27/12/2012	121227054
55	VÕ THỊ P.	1942	1/5/2013	130501056
56	LÊ VĂN M.	1975	15/01/2013	130115110
57	NGUYỄN THỊ X S.	1940	15/01/2013	130115024
58	NGUYỄN Đ. T.	1950	16/01/2013	130116071
59	PHAN N. T.	1949	16/1/2013	130116074
60	NGUYỄN Q. V.	1952	25/01/2013	130125072
61	TÔ VĂN L.	1961	26/01/2013	130126015
62	TÔ VĂN MINH	1972	2/4/2013	130402097
63	MAI VĂN Q.	1951	2/10/2013	13061164
64	NGUYỄN T. H.	1964	19/02/2013	130219090
65	NGUYỄN THỊ P.	1957	19/02/2013	130219089
66	NGUYỄN VĂN T.	1937	22/02/2013	130218087
67	PHAN T. H.	1950	3/4/2013	130403003
68	NGUYỄN H.	1951	3/7/2013	13050430
69	NGUYỄN M. H.	1950	3/9/2013	13711984
70	LÊ C. C.	1933	13/03/2013	120404076
71	LÊ Đ. M.	1954	17/03/2013	130317022
72	HUỖNH C. G.	1952	19/03/2013	130319025
73	TRẦN THỊ M. T.	1978	20/03/2013	130320067
74	VÕ VĂN C.	1966	4/6/2013	130604073
75	NGUYỄN T.	1961	16/04/2013	130416034
76	BÙI C. M.	1954	27/04/2013	130427008
77	TRẦN Q. T.	1961	13/05/2013	130513002
78	LƯU VĂN N.	1949	18/05/2013	130518013
79	LÊ M.	1940	27/05/2013	130527031
80	NGUYỄN VĂN C.	1947	31/05/2013	130531050
81	NGUYỄN VĂN T.	1942	6/3/2013	130306052
82	TRẦN T.	1954	7/3/2013	130307032
83	HUỖNH VĂN Đ.	1936	17/07/2013	13078807
84	NGUYỄN C. K.	1948	25/07/2013	13705817

ĐƠN  
HÁT

85	TRÀ T. S.	1975	29/07/2013	13706398
86	NGUYỄN VĂN C.	1948	19/08/2013	13709604
87	NGUYỄN Á N.	1948	11/9/2013	13713103

  
BỘ Y TẾ VIỆT NAM  
THỐNG NHẤT  
BS CKI: Trương Quang Anh Vũ

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN BỆNH VIỆN NHÂN DÂN 115

Đề tài: “Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ hsCRP và TNF- $\alpha$  ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành”.

STT	HỌ TÊN	NS	NGÀY VV	SỐ HỒ SƠ
1	TRẦN P. H.	1960	07-12-12	08024604
2	PHẠM T. P.	1952	11-12-12	12783611
3	LÝ P. D.	1946	11-12-12	12179610
4	DIỆP T. H.	1954	12-12-12	11066027
5	TRƯƠNG T. A.	1965	13-12-12	12767357
6	TRẦN K. V.	1955	14-12-12	12776878
7	ĐẶNG VĂN V.	1953	21-12-12	12701340
8	LẠI Đ. K.	1945	23-12-12	10844552
9	BÙI H. V.	1960	25-12-12	12787619
10	NGUYỄN VĂN K.	1955	02-01-13	13000430
11	TRƯƠNG VĂN L.	1948	07-01-13	11719159
12	HỒ C. L.	1969	08-01-13	12004041
13	TRỊNH X. L.	1946	08-01-13	13003408
14	VÕ H. L.	1939	10-01-13	10816990
15	NGUYỄN H. M.	1969	22-01-13	13010886
16	TRƯƠNG VĂN N.	1940	26-01-13	12700585
17	NGUYỄN H. X.	1941	26-01-13	12779422



18	NGUYỄN Đ. P.	1970	27-01-13	13013433
19	TRẦN THỊ H.	1953	28-01-13	13010205
20	PHẠM THỊ R.	1939	29-01-13	11738238
21	NGUYỄN THỊ H. A	1943	01-02-13	13016402
22	PHÙNG Đ. M.	1966	13-02-13	13021852
23	NGÔ THỊ T.	1949	14-02-13	10815363
24	CAO THỊ D.	1950	16-02-13	13023080
25	NGUYỄN VĂN C.	1965	16-02-13	13023060
26	ĐẶNG VĂN M.	1962	17-02-13	12770344
27	NGUYỄN T. C.	1931	18-02-13	13023970
28	NGUYỄN Đ.	1934	18-02-13	13023838
29	TRẦN VĂN N.	1932	19-02-13	13012617
30	Y MI E.	1970	19-02-13	13024362
31	VÕ THỊ V. A.	1955	20-02-13	13025112
32	PHẠM T. T.	1947	21-02-13	10028531
33	TRẦN VĂN T.	1963	21-02-13	13025859
34	NGUYỄN VĂN K.	1944	22-02-13	12761703
35	LÊ VĂN B.	1964	22-02-13	12211788
36	TRƯƠNG N.	1952	24-02-13	12767895
37	HUỶNH N. T.	1968	25-02-13	12767401
38	NGUYỄN THỊ H.	1958	26-02-13	13030334
39	TRẦN VĂN C.	1962	27-02-13	13029235
40	VÕ T. T.	1963	28-02-13	13030295
41	TRẦN VĂN V.	1968	07-03-13	13033710

42	NGUYỄN X. P.	1951	08-03-13	12024994
43	CHEARON S.	1956	11-03-13	13036250
44	LÊ THỊ A	1942	11-03-13	13015408
45	ĐÀO VĂN L.	1957	12-03-13	13036864
46	NGUYỄN M. T.	1958	12-03-13	13036763
47	VÕ VĂN RU	1962	14-03-13	12211514
48	NGUYỄN THỊ N.	1954	15-03-13	10102976
49	LƯƠNG T. H.	1959	17-03-13	11672653
50	LÝ THỊ T.	1940	19-03-13	12757960
51	TRẦN VĂN T.	1966	21-03-13	13042517
52	NGUYỄN THỊ B. V.	1960	21-03-13	13042622
53	NGUYỄN VĂN V.	1951	25-03-13	13044668
54	K'K.	1964	25-03-13	13048114
55	LÊ VĂN P.	1952	27-03-13	13046363
56	PHẠM T. N.	1982	29-03-13	13047468
57	ĐÀO N. H.	1958	02-04-13	12786056
58	HÔNG T. T.	1954	05-04-13	13051358
59	BẠCH N. Đ.	1937	05-04-13	13051721
60	HUỲNH THỊ R.	1956	08-04-13	11666049
61	LÝ THỊ K. A.	1949	08-04-13	13053266
62	TRẦN A. L.	1969	03-05-13	13712929
63	NGUYỄN VĂN T.	1957	21-05-13	13035150
64	ĐOÀN THỊ H.	1938	23-05-13	13710834
65	LÝ C. T.	1948	29-05-13	12723761



66	NGUYỄN Đ. N.	1940	04-06-13	13093240
67	PHẠM Đ. T.	1962	04-06-13	09032940
68	LÂM T. T.	1936	15-07-13	11686285
69	MAI VĂN T.	1947	06-08-13	11662525
70	TRẦN Q.	1933	13-08-13	11087783
71	VÕ VĂN X.	1950	04-09-13	11734444
72	NGUYỄN VĂN E.	1947	12-09-13	08067275
73	LÊ VĂN C.	1953	16-09-13	13744547
74	NGUYỄN H. Q.	1958	19-09-13	13161952
75	LÝ T. L.	1954	20-09-13	13165486
76	LÊ H. M.	1956	23-09-13	13718432
77	NGUYỄN Đ. H.	1956	27-09-13	13747850
78	VÕ VĂN T.	1962	02-10-13	10122990
79	LÊ N. I.	1961	03-10-13	10126690
80	VÕ H. C.	1943	04-10-13	09756366
81	TRÌNH VĂN T.	1949	11-10-13	13732303
82	ĐẶNG VĂN C.	1940	23-10-13	13192254
83	NGUYỄN VĂN T.	1944	26-10-13	13756404
84	TRẦN Đ. H.	1957	29-10-13	10095891
85	NGUYỄN T. T.	1951	05-11-13	13759434
86	NGUYỄN B. Đ.	1954	24-11-13	13765309
87	VŨ C. S.	1950	09-12-13	13769976
88	LÊ VĂN T.	1966	11-12-13	13754952
89	TRẦN THỊ C.	1941	13-12-13	12784320



90	PHẠM VĂN Y.	1954	18-12-13	13770792
91	TRẦN Q. D.	1961	18-01-14	13774998

Danh sách gồm 91 bệnh nhân

Xác nhận của Bệnh viện Nhân dân 115

Ngày 04 tháng 5 năm 2015



PHÓ GIÁM ĐỐC  
TS.BS. NGUYỄN ĐÌNH PHÚ

