

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- α Ở BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH CÓ BỆNH MẠCH VÀNH

Trần Văn Thi¹, Lê Văn Bằng¹, Hoàng Thị Thu Hương¹

TÓM TẮT

Một số nghiên cứu cho thấy bệnh mạch vành thường có kèm với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Cả hai bệnh lý này đều có hiện tượng viêm hệ thống với sự gia tăng của các chất chỉ điểm viêm hệ thống.

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ của hs-CRP và TNF- α trên các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 200 bệnh nhân đã được chụp mạch vành tại Viện tim, Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Nhân dân 115. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn GOLD.

Kết quả: Nồng độ của hs-CRP và TNF- α gia tăng đáng kể trên các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh mạch vành cũng như các bệnh nhân có phối hợp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành ($p < 0,05$). Nồng độ hs-CRP cao hơn trong bệnh mạch vành so với bệnh phổi tắc nghẽn và ngược lại, nồng độ của TNF- α cao hơn trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính so với bệnh mạch vành. Trên bệnh nhân có phối hợp cả bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành, nồng độ của hs-CRP và TNF- α gia tăng đáng kể. **Kết luận:** Viêm hệ thống hiện diện trong cả bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành.

Từ khóa: hs-CRP, TNF- α , bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh mạch vành.

ABSTRACT

STUDY OF hs-CRP AND TNF- α CONCENTRATION IN PATIENTS WITH COPD AND CORONARY ARTERY DISEASE

Tran Van Thi¹, Le Van Bang¹, Hoang Thi Thu Huong¹

In some studies Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated to coronary artery disease (CAD). Low grade systemic inflammation occurs in patients with COPD as well as patients with CAD.

Objective: To determine the levels of hs-CRP and TNF- α in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary artery disease (CAD).

Methods: A cross - sectional descriptive study was conducted in 200 patients undergoing a coronary artery angiography in the Heart Institute, Thong Nhat Hospital and 115 People Hospital. COPD was diagnosed using GOLD classification.

Result: Our study had shown that the levels of hs-CRP and TNF- α were statistically increased in patients with COPD, CAD as well as in patients who had COPD with CAD ($p < 0,05$). The levels of hs-CRP were higher in CAD than in COPD and the levels of TNF- α were higher in COPD than in CAD. In patients with COPD and CAD, there were increased the levels of both hs-CRP and TNF- α in serum.

Conclusion: Systemic inflammation presents in both COPD and CAD.

Key words: hs-CRP, TNF- α , chronic obstructive pulmonary disease (COPD), coronary artery disease (CAD).

1. Trường Đại học Y Dược Huế

- Ngày nhận bài: (received): 2/9/2014, Ngày phản biện (revised): 12/11/2014;

Ngày đăng bài (Accepted): 25/11/2014

- Người phản biện: BSKII. Hoàng Thị Lan Hương, TS. Trần Thừa Nguyên

- Người phản hồi (corresponding author): Hoàng Thị Thu Hương

- Email: thuhuong1609@yahoo.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một số nghiên cứu cho thấy bệnh mạch vành thường có kèm với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Cả hai bệnh lý này đều có hiện tượng viêm hệ thống với sự gia tăng của các chất chỉ điểm viêm hệ thống như IL-6, CRP và TNF- α .

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ của hs-CRP và TNF- α ở các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn có bệnh mạch vành.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

200 trường hợp đã được chụp mạch vành vì nghi có bệnh mạch vành nhưng không do nhồi máu cơ tim cấp tại Viện tim Thành phố Hồ Chí Minh (15 trường hợp), Bệnh viện Thống Nhất (87 trường hợp) và Bệnh viện Nhân Dân 115 (98 trường hợp) từ tháng 5/2012 đến 20 tháng 12 năm 2013.

2.1.1. Nhóm không có BMV và không có BPTNMT (nhóm BT):

53 bệnh nhân có kết quả chụp mạch vành bình thường, nghĩa là không có hình ảnh hẹp ý nghĩa hoặc tắc động mạch vành; Kết quả đo phế dung ký sau test giãn phế quản có FEV1/FVC >70%.

2.1.2. Nhóm BPTNMT:

23 bệnh nhân có kết quả chụp mạch vành bình thường, nghĩa là không có hình ảnh hẹp ý nghĩa hoặc tắc động mạch vành; Kết quả đo phế dung ký sau test giãn phế quản có FEV1/FVC <70%.

2.1.3. Nhóm BMV:

90 bệnh nhân có tổn thương mạch vành do xơ vữa gây hẹp ý nghĩa hoặc tắc ít nhất ở một nhánh của mạch vành và Kết quả đo phế dung ký sau test giãn phế quản có FEV1/FVC >70%.

2.1.4. Nhóm BMV phối hợp với BPTNMT (BMV+BPTNMT):

34 bệnh nhân có kết quả chụp mạch vành có hình ảnh hẹp ý nghĩa hoặc tắc động mạch vành và Kết quả đo phế dung ký sau test giãn phế quản có FEV1/FVC <70%.

2.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Nhồi máu cơ tim cấp hay nhồi máu cơ tim < 1 tháng.
- 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.
- Suy thận, chấn thương hay tai biến mạch máu não dưới 3 tháng.
- Có các bệnh kèm theo như viêm khớp, cường hay suy giáp đã được chẩn đoán...
- Có thai.
- Bệnh nhân suy tim với phân suất tống máu thất trái < 40%.
- Các trường hợp chống chỉ định đo phế dung ký:
 - Mới bị nhồi máu cơ tim (trong vòng 1 tháng), tăng huyết áp không kiểm soát hoặc đột quỵ.
 - 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.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, mô tả.

2.2.1. Tiêu chuẩn đánh giá tổn thương động mạch vành:

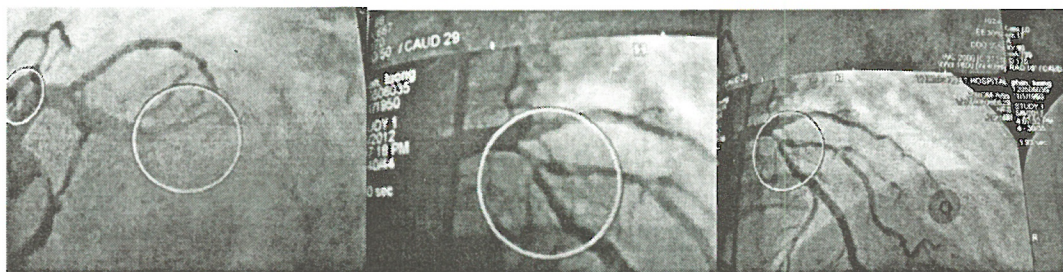
Theo kết quả chụp mạch vành:

- Có tổn thương ý nghĩa: Tổn thương đáng kể gây hẹp $\geq 70\%$ của ít nhất một nhánh mạch vành.
- Độ nặng của tổn thương mạch vành: Theo thang điểm Gensini [1].

Bảng 2.1. Thang điểm Gensini

Tính điểm: theo mức độ hẹp	Hệ số: theo vị trí tổn thương
25% - 49%: 1 điểm	LM: X 5
50% - 74%: 2 điểm	LAD1: X 2.5
75% - 89%: 4 điểm	LAD2: X 1.5
90% - 98%: 8 điểm	LCx1: X 2.5
Bán tắc (99%): 16 điểm	RCA, LAD3, PLA, OM: X 1
Tắc hoàn toàn: 32 điểm	Các phân đoạn còn lại: x 0.5

LM: Thân chung ĐMV trái; LAD: ĐM liên thất trước (gồm 3 đoạn LAD1, LAD2 và LAD3); LCx: ĐM mũ; RCA: ĐMV phải; OM: Nhánh bờ; PLA: nhánh sau-bên.



Hình 2.1: Tổn thương mạch vành nhánh LAD gây hẹp (70 – 80%) từ lỗ, LCx: tắc hoàn toàn từ cuối đoạn gần đoạn giữa, RCA hẹp (50 - 60%) đầu đoạn gần của bệnh nhân Lương P. Nam, sinh năm 1950, vào viện ngày 06/05/2012. Mã NC: 29b

2.2.2. Tiêu chuẩn phân độ nặng BPTNMT:

Bảng 2.2: Phân chia giai đoạn bệnh của BPTNMT (theo GOLD 2014)

Giai đoạn bệnh	Tiêu chuẩn
Giai đoạn 1 (nhẹ)	- FEV1/FVC <70%. - FEV1 $\geq$80% so với lý thuyết. - Có hay không có triệu chứng mạn tính (ho, khạc đàm).
Giai đoạn 2 (trung bình)	- FEV1/FVC <70%. 50% $\leq$ FEV1 < 80% so với lý thuyết.
Giai đoạn 3 (nặng)	- FEV1/FVC <70%. 30% $\leq$ FEV1 < 50% so với lý thuyết.
Giai đoạn 4 (rất nặng)	- FEV1/FVC <70%. - FEV1 < 30% so với lý thuyết + dấu chứng suy hô hấp mạn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1: Tuổi trung bình trong dân số nghiên cứu và các nhóm

Nhóm	BT	BPTNMT	BMV	BPTNMT+BMV
n	53	23	90	34
Trung bình (tuổi)	59,51 $\pm$ 11,69	62,87 $\pm$ 9,36	61,28 $\pm$ 10,83	64,26 $\pm$ 9,77
Lớn nhất	87	82	83	86
Nhỏ nhất	31	45	41	43

Giới tính: Nam giới chiếm 80% (160/200) và nữ giới chiếm 20% (40/200).

3.2. Độ nặng của BPTNMT và liên quan với BMV

Bảng 3.2: Phân độ nặng của BPTNMT

Giai đoạn	n	%
Nhẹ – Trung bình	43	75,4
Nặng – Rất nặng	14	24,6
Tổng số	57	100

Bảng 3.3: Liên quan giữa BMV và các giai đoạn nặng của BPTNMT

		BMV		Tổng số	p
		Không	Có		
BPTNMT	Nhẹ-Trung bình	16	27	43	0,397
	Nặng-Rất nặng	7	7	14	
	Tổng số	23	34	57	

Bảng 3.4: Nồng độ hs-CRP trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm	BT	BPTNMT	BMV	BPTNMT+BMV
n	53	23	90	34
Trung bình	2,38± 2,57	4,40± 3,98	11,86 ± 18,01	11,87±18,69
Trung vị	1,30	3,20	4,80	5,16
Log hs-CRP	0,45±0,91	0,98±1,15	1,53±1,49	1,62±1,27
p (so với BT)		0,033	0,000	0,006

Bảng 3.5: Nồng độ TNF-α trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm	BT	BPTNMT	BMV	BPTNMT+BMV
n	53	22	90	34
Trung bình	19,37 ±9,26	35,96± 24,81	28,42 ±28,56	33,05 ± 18,36
Trung vị	17,3	26,20	21	26,15
LogTNF-α	2,85±0,46	3,35±0,72	3,11±0,61	3,37±0,49
p (so với BT)		0,005	0,007	0,000

Bảng 3.6: Số điểm Gensini của nhóm BMV và nhóm BPTNMT+BMV

	Chung	BMV	BPTNMT+BMV	P
n	124	90	34	0,261
M ± SD	28,64 ± 28,09	27,32 ± 28,26	32,15 ± 27,75	
Trung vị	18,5	15,0	24,5	
Log	2,84 ± 1,09	2,78 ± 1,07	2,98 ± 1,14	

Bảng 3.7: Số nhánh mạch vành tổn thương trong nhóm BPTNMT+BMV

Số nhánh động mạch vành tổn thương	n	%
1	10	29,41
2	14	41,18
3	10	29,41
Tổng số	34	100

3.3. Tương quan nồng độ hs-CRP và TNF- α với độ nặng của BMV theo thang điểm Gensini của nhóm BMV

Bảng 3.8: Tương quan nồng độ hs-CRP và TNF- α với độ nặng của BMV theo thang điểm Gensini của nhóm BMV

Tương quan với Gensini	r	p
hs-CRP	0,355	0,000
TNF- α	0,178	0,034

Bảng 3.9: Tương quan hs-CRP với Gensini trong nhóm BPTNMT+BMV

Tương quan với Thang điểm Gensini	r	p
hs-CRP	0,408	0,000
TNF- α	0,386	0,000

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tuổi và giới tính: tuổi trung bình trong nhóm bệnh lý nghiên cứu là 62 tuổi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa các nhóm nghiên cứu ($p=0,218$). 80% đối tượng trong nghiên cứu là nam giới. Trong nhóm bệnh lý, nam giới chiếm đến 87% (129/147). Tuổi trung bình trong nhóm BPTNMT của chúng tôi (63 tuổi) cũng tương tự như tuổi trung bình trong nhiều nghiên cứu khác về BPTNMT: của Henrik Watz và CS là 64 tuổi; của Funda Aksu và CS là 60,6 tuổi [7]; của T.M.L.

Eagan và CS là 60,9 tuổi; của Mette Thomsen và CS là 65 tuổi [9]. Tuổi trung bình trong nhóm BMV của chúng tôi (61 tuổi) cũng giống như tuổi trung bình của các nghiên cứu trong nước như của Lương Thị Kim Liên và CS là 65 tuổi [4]; của Nguyễn Đức Hải là 63 tuổi [3]; của Nguyễn Quang Tâm là 65 tuổi; của Trần Việt An là 68 tuổi [1]. Trong nhóm nghiên cứu BPTNMT+BMV của chúng tôi có tuổi trung bình là 64. Kết quả này tương tự như kết quả của Anand A. Dalal và CS là 64 tuổi, của Liang Bin-miao là 67 tuổi [8]. Các kết quả này cũng phù hợp với ý kiến là các BN BPTNMT cũng như những BN bị BMV thường là nam giới và lớn tuổi. Tuổi là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng của BMV cũng như BPTNMT.

4.2. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT):

75,4% BN BPTNMT trong nghiên cứu này thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình theo phân độ GOLD. Nghiên cứu của về các bệnh đi kèm với BPTNMT của Pilar de Lucar-Ramos và CS nghiên cứu đa trung tâm trên 1200 BN BPTNMT cũng thấy giai đoạn nhẹ cũng chỉ có 1,3% (13/1200) [11]. Điều này có thể do hạn chế trong nghiên cứu BPTNMT trên các BN có bệnh tim mạch. Các BN nặng và rất nặng thường khó khăn trong thăm dò chức năng hô hấp với máy đo phế dung ký.

4.3. Nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- α trong BPTNMT, BMV và BPTNMT+BMV:

Có sự gia tăng đáng kể nồng độ của các chất chỉ điểm viêm hệ thống trong các nhóm bệnh lý khảo sát so với nhóm BT ($p<0,05$).

Kết quả hs-CRP của nghiên cứu chúng tôi giống với kết quả về nồng độ hs-CRP của nhóm đau thắt ngực không ổn định trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Đức (11,86mg/l so với 12,8mg/l; $p = 0,624$). So với kết quả của tác giả Phạm Trung Hà [2], 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 (11,86mg/l so với 3,89mg/l; $p = 0,000$) nhưng thấp hơn so với nhóm BN bị nhồi máu cơ tim cấp (11,86mg/l so với 28,01mg/l;

$p=0,000$). Kết quả hs-CRP của chúng tôi cũng thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Đức Khánh (11,86mg/l so với 42,96mg/l; $p=0,000$). Sự khác biệt là dân số BMV của chúng tôi là các BN vào viện vì đau ngực nhưng không có nhồi máu cơ tim cấp.

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 Marevise là 3,9 mg/l (3,9 – 4,9) [12], của tác giả Anup N. Nillawar là 4,6 mg/l [6]; của Orlando Díaz là 7mg/l [10] và của V.M Pinto-Plata là 5,03mg/l [14].

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). 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 về nồng độ này trong nhóm BPTNMT có FEV1 > 50% và nhóm FEV1 < 50% (10,89mg/l so với 11,09mg/l, $p=0,249$) và cũng được tác giả cho là mẫu nhỏ nên chưa thấy được sự khác biệt.

Nồng độ trung bình của TNF- α trong nhóm BMV của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn đáng kể so với nồng độ trung bình TNF- α trong nghiên cứu của tác giả Tô Minh Tuấn thực hiện trên các BN cao tuổi bị hội chứng vành cấp tại BV Trung ương Huế (28,43pg/ml so với 43,52pg/ml trong nhóm đau thắt ngực không ổn định; $p=0,000$ và 57,64pg/ml trong nhồi máu cơ tim có ST chênh; $p=0,000$) [5]. Tuy nhiên, cũng từ nghiên cứu của tác giả Tô Minh Tuấn, chúng tôi thấy nồng độ TNF- α trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nồng độ TNF- α trong nhóm suy tim

Killip I của tác giả (28,43pg/ml so với 32,20pg/ml; $p=0,214$).

Các nghiên cứu về nồng độ của TNF- α trong BPTNMT của các tác giả khác cũng cho thấy có sự gia tăng của chất chỉ điểm viêm này so với BT. 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- α 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. Nghiên cứu của Suzana E Tanni trên 77 BN BPTNMT cũng thấy có gia tăng nồng độ của TNF- α so với nhóm chứng (4,8pg/ml so với 3,7pg/ml; $p<0,05$) [13].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Sanja Marevie và CS không thấy có sự khác biệt về nồng độ của TNF- α giữa các BN BPTNMT với những người BT có HTL và người BT không HTL (nồng độ TNF- α trong các nhóm lần lượt là 11,6pg/ml; 15,0pg/ml và 12,8pg/ml) [12]. 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 phế dung ký có FEV1 < 80% dự đoán. 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.

Cả hs-CRP và TNF- α trong nghiên cứu của chúng tôi đều cho mối tương quan thuận với độ nặng của BMV qua thang điểm Gensini trong BMV ($r=0,355$; $p<0,01$ và $r=0,178$; $p<0,01$) cũng như trong BPTNMT+BMV ($r=0,408$; $p<0,01$ và $r=0,386$; $p<0,01$). Tuy nhiên, nồng độ hs-CRP gia tăng đáng kể khi có BMV (nhóm BMV và nhóm BPTNMT+BMV) so với các BN chỉ có BPTNMT và ngược lại, nồng độ của TNF- α gia tăng đáng kể khi có BPTNMT (nhóm BPTNMT và nhóm BPTNMT+BMV) so với các BN chỉ có BMV ($p<0,05$).

V. KẾT LUẬN

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

1. Nồng độ của hs-CRP gia tăng đáng kể khi có bệnh mạch vành so với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và ngược lại, nồng độ của TNF- α gia tăng đáng kể khi có sự hiện diện của bệnh phổi tắc nghẽn mạn

tính so với bệnh mạch vành.

2. Trên bệnh nhân có phối hợp bệnh phổi tắc nghẽn và bệnh mạch vành, nồng độ của hs-CRP và TNF- α đều gia tăng đáng kể.

3. Cả hai chất chỉ điểm viêm hệ thống này đều có mối tương quan thuận với độ nặng của bệnh mạch vành qua thang điểm Gensini.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

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*, số đặc biệt tháng 11, tr. 581- 586.
2. Phạm Trung Hà, Diệp Quảng Minh (2011), "Khảo sát nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(2), Chuyên đề Hội nghị Khoa học Bệnh viện Thống Nhất, tr. 281- 286.
3. Nguyễn Đức Hải (2010), "Nghiên cứu Đặc điểm lâm sàng và tổn thương Động mạch vành ở bệnh nhân Bệnh tim thiếu máu cục bộ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108", *Tạp chí Y Dược Lâm sàng*, 108(5), tr. 28- 33.
4. Lương Thị Kim Liên, Trần Thành Vinh, Lê Ngọc Hùng và cộng sự (2010), "Nồng độ C-reactive protein siêu nhạy ở bệnh nhân Hội chứng vành cấp", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 14(2), tr. 676- 684.
5. Tô Văn Tuấn, Huỳnh Văn Minh và Lê Văn An (2009), "Nghiên cứu về Nồng độ TNF alpha huyết thanh ở bệnh nhân cao tuổi bị Hội chứng mạch vành cấp", *Tạp chí Y học Thực hành*, 648 – 649, Hội nghị Khoa học Sau Đại học Trường Đại học Y Dược Huế, Bộ Y tế, tr. 179- 185.
6. Anup N. Nillawar, Kedar B. Joshi, Sandip Bharat Patil et al (2013), "Evaluation of HS-CRP and Lipid Profile in COPD", *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(5), pp. 801- 803.
7. Funda Aksu, Nermin Çapan, Kurtuluş Aksu 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- 421.
8. Liang Bin-miao, Xu Zhi-bo, Yi Qun et al (2013), "Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease", *Chinese Medical Journal*, 126(17), pp. 3205- 3208.
9. Mette Thomsen, Morten Dahl, Peter Lange et al (2012), "Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Am J Respir Crit Care Med*, 186(Iss.10), pp. 982- 988.
10. Orlando Díaz, Alejandra Parada, Cristóbal Ramos et al (2012), "C-Reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Rev Med Chile*, 140, pp. 569- 578.
11. Pilar de Lucas-Ramos, Jose Luis Izquierdo-Alonso, Jose Miguel Rodriguez-Gonzalez Moro et al (2012), "Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study)", *International Journal of COPD*, 7, pp. 679- 686.
12. Sanja Marević, József Petrik, Nada Vrkić et al (2008), "TNF- α , CXCL8, big ET-1 and hs-CRP in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Croatica Chemica Acta*, 81(1), pp. 211- 217.
13. Suzana E Tanni, Nilva RG Pegrino, Aparecida YO Angeleli et al. (2010), "Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients", *Journal of Inflammation*, pp. 7- 20.
14. V.M Pinto-Plata, H Mullerova, J F Toso et al (2006), "Chronic Obstructive Pulmonary Disease: C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers", *Thorax*, 61, pp. 23- 28.