

**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- α 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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

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

HUẾ - 2016

Công trình được hoàn thành tại Trường Đại học Y Dược Huế.

Người hướng dẫn khoa học:

1-PGS.TS Lê Văn Bằng.

2-PGS.TS Hoàng Thị Thu Hương.

Phản biện 1:

.....
.....

Phản biện 2:

.....
.....

Phản biện 3:

.....
.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp Đại học Huế

Vào hồi..... giờ ngày tháng năm

**Có thể tìm hiểu luận án tại: Thư viện Quốc gia
Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế.**

MỞ ĐẦU

Bệnh mạch vành và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là hai bệnh lý hàng đầu trong các nguyên nhân gây tử vong trên toàn thế giới trong đó đặc biệt là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là bệnh lý duy nhất trong 10 bệnh lý hàng đầu mà tỷ lệ mắc bệnh vẫn còn tiếp tục gia tăng.

Cả bệnh mạch vành và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có cùng các yếu tố nguy cơ quan trọng như thói quen hút thuốc lá, tuổi già 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. 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.

Có nhiều nghiên cứu về vai trò của các yếu tố viêm hs-CRP, TNF- α trên bệnh nhân bệnh mạch vành cũng như trên bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. 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- α 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- α 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- α 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- α sẽ cung cấp thêm các thông tin mới về nồng độ các chất gây viêm hệ thống này trên bệnh

nhân bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh mạch vành 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- α trên bệnh nhân bệnh mạch vành, bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, cũng như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhằm giúp đánh giá mức độ viêm hệ thống. Qua đó góp phần đánh giá tình trạng nặng và phòng các biến chứng của bệnh mạch vành có hay không có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Đóng góp mới của luận án:

Là luận án đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu phối hợp hai chất chỉ điểm sinh học hs-CRP và TNF- α giúp cung cấp một cái nhìn tương đối toàn diện về viêm hệ thống trong bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Cấu trúc của luận án:

Gồm 122 trang; trong đó Đặt vấn đề 3 trang; Tổng quan tài liệu 41 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang; Kết quả nghiên cứu 22 trang; Bàn luận 31 trang; Kết luận và Kiến nghị: 4 trang. Luận án có 34 bảng, 8 biểu đồ, 8 hình và 1 sơ đồ. Luận án có 170 tài liệu tham khảo, trong đó có 19 tài liệu tiếng Việt và 151 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1 MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH VÀ BỆNH MẠCH VÀNH

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 HTL. BPTNMT được coi là yếu tố nguy cơ của BMV. Nghiên cứu của Lies Lahousse và cs trên 253 bệnh nhân BPTNMT cho thấy các bệnh nhân BPTNMT có gia tăng độ dày của lớp nội-trung mạc động mạch cảnh và mảng xơ vữa ít ổn định hơn. Khói thuốc lá có vai trò quan trọng trong khởi động quá trình viêm ở các bệnh nhân 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 XVĐM. 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 và giảm FEV1 có nguy cơ gia tăng xơ vữa động mạch. Ngoài ra, các thay đổi sinh lý bệnh của BPTNMT cũng có thể ảnh hưởng trực tiếp lên chức năng tim mạch.

1.1.1 Tần suất liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh mạch vành

1.1.1.1 Tần suất bệnh mạch vành trên các bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Các bệnh nhân 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 bệnh nhân BPTNMT và 300 đối tượng làm nhóm chứng. Kết quả: so với nhóm chứng, các bệnh nhân bị BPTNMT có tần suất cao hơn đáng kể của bệnh tim thiếu máu cục bộ (12,5% so với 4,7%; $p < 0,001$).

1.1.1.2 Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành

Nghiên cứu SPRINT trên các bệnh nhân 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%. Bursi nghiên cứu trên các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim lần đầu và loại trừ hen cho tỷ lệ BPTNMT là 12%. Soriano J.B. báo cáo tần suất của BPTNMT là 33,6% trong số 119 bệnh nhân bệnh mạch vành. AlaEldin H. Ahmed thực hiện nghiên cứu tìm BPTNMT trên 59 bệnh nhân có BMV. Kết quả là có đến 44% bệnh nhân bị BMV có BPTNMT đi kèm.

1.1.2. Các ảnh hưởng của viêm hệ thống trên động mạch vành và trên phổi

Xơ vữa động mạch cùng 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. 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- α và các interleukin, các đại thực bào và bạch cầu trung tính tập trung tại vùng viêm. Quá trình viêm 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.

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.

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.

1.1.3 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, TNF- α , các interleukin 6, 7, 8 và fibrinogen.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh

Đối tượng nghiên cứu là 193 người đã được chụp động mạch vành tại Viện tim, Bệnh viện Thống Nhất và bệnh viện Nhân dân 115. Các bệnh nhân được chia thành 4 nhóm:

2.1.1.1 Nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: có 33 bệnh nhân.

2.1.1.2 Nhóm bệnh mạch vành: có 86 bệnh nhân.

2.1.1.3 Nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: có 21 bệnh nhân.

2.1.1.4 Nhóm chứng: có 53 bệnh nhân.

2.1.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh

2.1.2.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh 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 $\geq 50\%$ của thân chung động mạch vành trái.

+ *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
- Độ nặng của tổn thương động mạch vành

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

2.1.2.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: theo GOLD 2010.

2.1.3 Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân 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:
 - + 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.

Công thức:

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

$p = 0,28$; $1 - p = 0,72$; $\alpha = 5\%$; $d = 10\% \rightarrow n = 78$ bệnh nhân.

($p=0,28$ 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).

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: Chụp mạch vành :

2.2.3.3. 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. Hội chứng rối loạn thông khí tắc nghẽn: khi $FEV1/FVC < 70\%$ trị số lý thuyết. Dựa vào % FEV1 so với trị số lý thuyết để đánh giá độ nặng của BPTNMT.

2.2.3.4 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. Xét nghiệm được thực hiện tại khoa sinh hóa Bệnh viện Nhân dân 115.

2.2.3.5 Định lượng TNF- α huyết thanh

TNF- α được định lượng bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang (chemiluminescent immune – ILCA) với chu trình ủ là 60 phút. Xét nghiệm được thực hiện trên máy Immulite 1000 System do hãng Siemens, Đức sản xuất. Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa sinh hóa của Trung tâm chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo thành phố Hồ Chí Minh.

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 17.0 for window.

2.4 ĐẠO ĐỨC 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. Nghiên cứu chỉ thực hiện khi có sự đồng ý tham gia nghiên cứu của các bệnh nhân.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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%.

3.2 NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- α 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 \pm 2,58	4,18 \pm 3,94	9,91 \pm 12,97	12,15 \pm 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

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

– Nồng độ hs-CRP nhóm BMV và BMV + BPTNMT cao hơn BPTNMT (p< 0,05), hsCRP nhóm bệnh phổi hợp BMV+ BPTNMT cao hơn nhóm BMV nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.2.2 So sánh nồng độ TNF- α của các nhóm nghiên cứu

3.2.2.4 So sánh nồng độ TNF- α 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- α trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm TNF- α	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	16,8	29,60	21,00	26,10

(pg/ml)			
p (so với nhóm chứng)	<0,05	<0,01	< 0,001

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

– Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TNF- α giữa các nhóm bệnh lý khảo sát ($p > 0,05$).

3.3 KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN VÀ TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- α 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

3.3.2 Liên quan giữa hs-CRP và TNF- α với tình trạng hút thuốc lá

Bảng 3.26 Liên quan nồng độ hs-CRP và TNF- α 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- α (pg/ml)	không	65	20,72	12,11	< 0,01
	có	128	31,24	26,94	

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

3.3.3 Tương quan giữa hs-CRP và TNF- α với FEV1 của nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.27 Tương quan hs-CRP và TNF- α với FEV1

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

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

3.3.4 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- α 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- α 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- α (pg/ml)	0,208	< 0,05

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

3.3.5 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- α 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- α 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- α (pg/ml)	0,422	< 0,001

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

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

Tương quan FEV1 (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP (mg/L)	- 0,394	< 0,001

TNF- α (pg/ml)	- 0,503	< 0,001
-----------------------	---------	---------

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- α 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	
\bar{X}	27,59	33,66	> 0,05
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- α , 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- α , 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 ≥ 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 >3mg/L	75%	25%	3,28	1,65-6,52	<0,01
TNF- α >17pg/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 >3mg/L (OR=3,28; 95%: 1,65-6,52; p<0,01)
- Nồng độ TNF- α > 17pg/ml (OR=2,55; 95%: 1,19-5,46; p<0,05)

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 3.32 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%)	82	
Tổn thương nhánh LCx	không	64 (74,40%)	21 (63,60%)	85	> 0,05
	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 bệnh nhân bị BMV không có BPTNMT và các bệnh nhân bị BMV có kèm BPTNMT. Tuy nhiên, có sự khác biệt về vị trí tổn thương nhánh RCA giữa các bệnh nhân này: Trong số 33 bệnh nhân bị BMV+ BPTNMT thì có 21 bệnh nhân (63,60%) có tổn thương ở nhánh RCA so với 38/86 (44,20%) bệnh nhân 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 3.33 Liên quan BPTNMT với số mạch vành tổn thương.

		Số nhánh mạch vành		Tổng số	p
		1	≥ 2		
BPTNMT	Không	60 (69,80%)	26 (30,20%)	86 (100%)	< 0,05
	Có	15 (45,50%)	18 (54,50%)	33 (100%)	
Tổng số		75	44	119	

– Các bệnh nhân 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 ≥ 2 nhánh mạch vành nhưng trong 33 trường hợp BPTNMT+BMV thì có 18 bệnh nhân có tổn thương từ ≥ 2 nhánh mạch vành (30,20% so với 54,50%; p< 0,05). Trung bình, mỗi bệnh nhân trong nhóm BMV có tổn thương 1,39 nhánh trong khi mỗi bệnh nhân trong nhóm BMV+ BPTNMT có tổn thương 1,66 nhánh.

CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

4.2 NỒNG ĐỘ hs-CRP VÀ TNF- α 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 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= 0,033). 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).

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

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 là $9,91 \pm 12,97$ mg/l, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,001$).

Kết quả hs-CRP trong nhóm BMV của nghiên cứu giống với kết quả về nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của Mahalle N. và cs ($9,91$ mg/L so với $11,7$ mg/L; $p > 0,05$) 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 ($9,91$ mg/L so với $12,8$ mg/L; $p < 0,05$).

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

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

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

4.2.2 So sánh nồng độ TNF- α của các nhóm nghiên cứu

4.2.2.1 So sánh nồng độ TNF- α giữa nhóm chứng với nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nồng độ TNF- α trung bình trong nhóm BPTNMT là $38,62$ pg/ml và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nồng độ TNF-

α trong nhóm chứng ($p < 0,05$). Kết quả nồng độ TNF- α trong nhóm BPTNMT của chúng tôi cũng giống với kết quả nghiên cứu của Fisun Karadag và cs trên 35 bệnh nhân có BPTNMT ổn định (38,62pg/ml so với 32,87pg/ml; $p > 0,05$). Nghiên cứu của Suzana E Tanni trên 77 bệnh nhân BPTNMT cũng thấy có gia tăng nồng độ của TNF- α so với nhóm chứng (4,8pg/ml so với 3,7pg/ml; $p < 0,05$).

4.2.2.2 So sánh nồng độ TNF- α giữa nhóm chứng với nhóm bệnh mạch vành

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

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

4.2.2.3 So sánh nồng độ TNF- α giữa nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với nhóm chứng, nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và nhóm bệnh mạch vành

Nồng độ TNF- α trong nhóm BMV+ BPTNMT cao hơn so với nồng độ TNF- α của nhóm chứng (33,26pg/ml so với 18,84pg/ml; $p < 0,001$). Tuy nhiên, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ của TNF- α giữa nhóm BMV+ BPTNMT với nhóm BPTNMT (33,26pg/ml so với 38,61pg/ml; $p > 0,05$). Nồng độ TNF- α trong nhóm BMV+ BPTNMT cao hơn so với nồng độ của TNF- α trong nhóm BMV nhưng không có ý nghĩa thống kê (33,26pg/ml so với 28,35pg/ml; $p > 0,05$).

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

4.3.2 Tương quan giữa hs-CRP và TNF- α với FEV1 của nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Kết quả nghiên cứu 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- α với FEV1 (hệ số tương quan $r = -0,531$; $p < 0,001$).

Mohammad Shameem và cs nghiên cứu sự kết hợp giữa nồng độ CRP và các chất chỉ điểm dự đoán tiên lượng của bệnh nhân BPTNMT trên 50 bệnh nhân 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 bệnh nhân ($p > 0,05$). Alavi SA. và cs nghiên cứu trên 160 bệnh nhân BPTNMT cũng thấy có tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP và FEV1 (hệ số tương quan $r = -0,392$; $p < 0,001$). Abdelsadek H. Al-Aarag và cs nghiên cứu nồng độ CRP trên 40 bệnh nhân 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 $r = -0,61$; $p < 0,001$).

4.3.3 Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và nồng độ TNF- α với độ nặng của bệnh mạch vành theo thang điểm Gensini ở nhóm bệnh mạch vành

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP với thang điểm Gensini trong nhóm BMV ($r = 0,407$, $p < 0,001$) cũng như tương quan thuận giữa nồng độ TNF- α với điểm Gensini ($r = 0,208$; $p < 0,05$).

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 ($r = 0,256$); nghiên cứu của Nguyễn Minh Đức ($r = 0,574$; $r = 0,516$ đối với hội chứng vành cấp và $r = 0,756$ đối với đau thắt ngực ổn định); nghiên cứu của Nguyễn Đức Khánh ($r = 0,546$; $p < 0,001$).

Israel Gotsman và cs nghiên cứu trên 201 bệnh nhân được chụp động mạch vành cũng cho thấy có mối tương quan thuận giữa

nồng độ TNF- α với thang điểm Gensini ($r = 0,23$ trong đó $r = 0,26$ đối với các bệnh nhân BMV ổn định và $r = 0,15$ đối với các bệnh nhân có hội chứng vành cấp; $p < 0,05$).

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

Có mối tương quan thuận giữa thang điểm Gensini với nồng độ của hs-CRP ở nhóm BMV+ BPTNMT (hệ số tương quan $r = 0,408$; $p < 0,001$) và với nồng độ TNF- α ($r = 0,386$; $p < 0,001$). Có tương quan thuận về nồng độ của hs-CRP và nồng độ TNF- α trong nghiên cứu ($r = 0,327$; $p < 0,05$).

4.3.5 So sánh thang điểm Gensini của nhóm bệnh mạch vành và nhóm bệnh mạch vành có bệnh phổi 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 $27,59 \pm 28,24$; $p > 0,05$).

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- α , BPTNMT)

hs-CRP, TNF- α 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 mg/L (OR=3,28; 95%: 1,65-6,52; $p < 0,01$) và nồng độ TNF- $\alpha > 17$ pg/ml (OR=2,55; 95%: 1,19-5,46; $p < 0,05$)

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, 76,20% bệnh nhân thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình; 23,80% thuộc giai đoạn nặng-rất nặng. Trong nhóm

BMV+ BPTNMT, 78,80% bệnh nhân thuộc giai đoạn nhẹ-trung bình và 21,20% bệnh nhân thuộc giai đoạn nặng-rất nặng. Không 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 cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về vị trí động mạch vành bị tổn thương giữa các bệnh nhân BMV+ BPTNMT so với các bệnh nhân bị BMV ở các nhánh LAD ($p > 0,05$) và ở vị trí LCx ($p > 0,05$). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về vị trí tổn thương nhánh RCA giữa các bệnh nhân này: trong số 33 bệnh nhân bị BMV+ BPTNMT thì có 21 bệnh nhân (63,60%) có tổn thương ở nhánh RCA so với 38/86 (44,20%) bệnh nhân bị BMV mà không có BPTNMT.

4.3.8 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 ≥ 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 ≥ 2 nhánh động mạch vành chiếm 54,50% (18/33). Trung bình mỗi bệnh nhân trong nhóm BMV có tổn thương 1,39 nhánh động mạch vành trong khi mỗi bệnh nhân trong nhóm BMV+ BPTNMT 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). Xiao Lei Zhang và cs cũng ghi nhận các bệnh nhân BMV có kèm BPTNMT có tổn thương 2,33

nhánh động mạch vành. Kết quả nghiên cứu của Ramazan Topsakal và cs cũng cho thấy là so với nhóm BMV, các nhóm BMV+ BPTNMT có số nhánh mạch vành tổn thương nhiều hơn (2,5 nhánh so với 2,1 nhánh; $p < 0,01$).

KẾT LUẬN

1-Nồng độ hs-CRP và TNF- α trong các nhóm bệnh lý

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

-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.

1.2-Nồng độ TNF- α 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- α của nhóm BPTNMT cao hơn so với nhóm BMV và BMV+ BPTNMT, TNF- α 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- α với các đặc điểm bệnh lý:

2.1. Liên quan hút thuốc lá với hs-CRP và TNF- α :

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- α trong máu ($20,72 \pm 12,11$ pg/ml so với $31,24 \pm 26,94$ pg/ml; $p < 0,01$).

2.2. Liên quan chức năng thông khí phổi (FEV1) và thang điểm Gensini (tim mạch) với hs-CRP và TNF- α :

- 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- α ($r = -0,503$; $p < 0,001$).

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- α ($r = 0,422$; $p < 0,001$).

-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- α ($r = 0,208$; $p < 0,05$).

- 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- α ($r = -0,531$; $p < 0,001$).

2.3. 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- α , 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 $> 3\text{mg/L}$ (OR=3,28; 95%: 1,65-6,52; $p < 0,01$)
- + Nồng độ TNF- $\alpha > 17\text{pg/ml}$ (OR=2,55; 95%: 1,19-5,46; $p < 0,05$)

2.4. 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%; $p < 0,05$)

2.5. 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- α 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, tr 178-185.
2. Trần văn Thi, Lê văn Bằng, Hoàng thị Thu Hương (2014):
“Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và TNF- α 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, tr 48-56.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRẦN VĂN THỊ

**STUDY OF SERUM HS-CRP AND TNF- α LEVELS IN
CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS WITH OR
WITHOUT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE**

Speciality : Cardiology

Code : 62.72.01.41

SYNOPSIS OF DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2016

The research was implemented at:
HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

Supervisors:

Assoc. Prof LE VAN BANG, MD, PhD

Assoc. Prof HOANG THI THU HUONG, MD, Ph.D

Review 1:

Review 2:

Review 3:

The thesis will be reported at the Council to protect thesis of Hue University.

At.....time.....date.....month.....2016

Thesis could be found in:

1. National Library of Vietnam
2. Hue learning resource center
3. Library of Hue University Of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

Coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease are two of the leading medical causes of death worldwide in which especially chronic obstructive pulmonary disease is the only disease of the top 10 diseases which continues to rise in incidence.

Both coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease have the same important risk factors such as smoking, increased age and chronic inflammation.

Many studies showed coordinated chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary artery disease.

Smoking status and low level systemic inflammation is considered the main mechanism mounted between the two pathologies.

There were many studies on the role of inflammatory factors such as hs-CRP and TNF- α in patients with coronary artery disease as well as in chronic obstructive pulmonary disease.

However, there is little documentation on these inflammatory marker factors in patients with pathological combination of both coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease.

Therefore, we conducted the study "Study of serum hs-CRP and TNF- α levels in coronary artery disease patients with or without chronic obstructive pulmonary disease" with the following objectives:

3. Determine the hs-CRP and TNF- α levels in three groups of coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease group including chronic obstructive pulmonary disease.

4. Survey the relationship and hs-CRP correlation between TNF- α and in the groups with some risk factors, FEV1 and extent of coronary artery lesion on a scale Gensini.

- Scientific and practical significance of the study

+ Scientific significance

This study will help to determine the concentration of hs-CRP and TNF- α in serum in patients with coronary artery disease who have chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. This study also evaluated the association of coronary artery lesions in the presence of chronic obstructive pulmonary disease.

+ Practical significance

Hs-CRP and TNF- α levels in patients with coronary artery disease, coronary artery disease with chronic obstructive pulmonary disease, and chronic obstructive pulmonary disease may help assess the inflammatory system.

- The new contribution of the study

This is the first thesis research in Vietnam to coordinate two biological markers hs-CRP and TNF- α and help provide a relatively comprehensive view of systemic inflammation in coronary artery disease with chronic obstructive pulmonary disease.

Structure of the study

The study consists of 122 pages: 3 pages of Introduction, 41 pages of review of the literature, 16 pages of patient and methods, 22 pages of results, 31 pages of discussion, 3 pages of conclusions, 1 page of suggestions. The study has 34 tables, 8 charts, 8 Figure, 1 schema, 170 references: 19 articles in Vietnamese, 122 in English.

Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE

1.3 The association between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease

COPD and ischemic heart disease are the two leading causes of hospitalization and death in North America. Both diseases are responsible for over 60% of all deaths that are related to smoking. COPD is considered a risk factor for CAD. Lies Lahousse et al studied on 253 patients showed that COPD patients with increased thickness of the inner layer of the inner-middle carotid plaque and less stable.

Tobacco smoke has an important role in the startup of inflammatory process in patients with COPD. Systemic inflammation is not only a major pathogenetic factor of COPD but also an important pathophysiological component of atherosclerosis. In addition, the changes in pathophysiology of COPD can also impact directly on cardiovascular function.

1.3.1 Prevalence and association of COPD and CAD

1.3.1.1 Prevalence of CAD in patients with COPD

Patients with COPD have higher incidence of ischemic heart disease. Pilar de Lucas-Ramos et al performed a multicenter study in 1200 COPD patients and a control group of 300 subjects. Results of the study showed that patients with COPD had significantly higher incidence of ischemic heart disease (12,5% vs 4,7%; $p < 0,001$).

1.3.1.2 Prevalence of COPD in patients with CAD

The SPRINT study enrolled patients who survived the acute phase of MI reporting the prevalence of COPD which was 7%. Conversely, the PREMIER registry, which also included MI survivors, used a “less strict” definition of COPD by including asthma reported a prevalence of COPD which was up to 15,6%.

Bursi included all individuals with a first MI and did not include patients with asthma, which provided the prevalence of COPD in the community at 12%. Soriano J.B. reported that the prevalence of COPD among 119 coronary artery disease patients was 33,6%. AlaEldin H. Ahmed conducted a study which was designed to estimate the prevalence of COPD in 59 patients with CAD. The results was that up to 44% of patients with CAD had concomitant COPD.

1.3.3 The effect of systemic inflammation on the coronary arteries and the lungs

Atherosclerosis share many inflammatory mechanisms in COPD. Pathological process caused by the inflammatory mediators in the arteries of the atherosclerosis have the same as those of the lungs in COPD. As in atherosclerosis, airways remodeling and destruction of lung tissues may be due to the mechanism of local and systemic inflammation. Initially, there was an increased immune response by releasing of cytokines such as TNF- α and interleukin, macrophages and neutrophils which focused in the inflammatory areas. The process of inflammation caused increased secretion of phlegm, destruction of lung tissues leading to emphysema, peribronchioles fibrosis, thick and remodeled airways, decreased ability to clear the mucus and breaking down the barrier of epithelium.

At later stage, the changes in the lung tissues and airways such as proteolytic and the degeneration of extracellular matrix show the same sign as those in atherosclerosis. In the lungs, proteolytic leads to emphysema and disrupts the fibrous cap of plaque in atherosclerosis.

As a results, chronic inflammation as well as the repeatedly repair of tissue damage occurred in the blood vessels of the heart and

the lung parenchyma. This process causes formation, development and rupture of plaques in ischemic heart disease and airflow limitations and chronic bronchitis in COPD.

1.3.4 The plasma concentration inflammatory markers in COPD and CAD

Both COPD and CAD have an increase in the plasma concentration of acute phase proteins and inflammatory markers such as leukocyte, CRP, TNF- α , the interleukin 6, 7, 8 and fibrinogen.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1 SUBJECTS OF STUDY

2.1.1 Inclusion criteria

193 cases which were coronary angiography fulfilling the inclusion and exclusion criteria were selected for study after obtaining informed consent in Heart Institute, Thong Nhat Hospital and 115 People Hospital. These patients were divided into 4 groups:

2.1.1.1 The CAD + COPD group: 33 patients.

2.1.1.2 The CAD group: 86 patients.

2.1.1.3 The COPD group: 21 patients.

2.1.1.4 The Control group: 53 patients.

2.1.2 Diagnostic Criteria

2.1.2.1 Coronary Artery Disease Diagnostic Criteria

+ Significantly coronary artery lesions

Significantly coronary artery lesions when there were atherosclerotic lesions causing stenosis of at least 70% of a subsidiary coronary arteries or at least 50% of the main left coronary artery.

+ The severity of coronary artery disease was assessed according to a scale Gensini

- Luminal Diameter Reduction (%)

- 25% - 1 point; 50% - 2 points; 75% - 4 points.
- 90% - 8 points; 99% - 16 points; 100% - 32 points.

- *Location of coronary lesions*

- *Severity of coronary lesions*

Severity of coronary lesions = Total of score of lesions x coefficient.

2.1.2.2 COPD Diagnostic Criteria: according to GOLD 2010

2.1.3 Exclusion Criteria

- Patients with heart failure, myocardial infarction or unstable angina pectoris: chest pain, dyspnea, ECG ST-segment elevation kinetics, increased cardiac enzymes.
- Patients with acute infections are detected by clinical examination or subclinical.
- Fever due to different causes.
- Being treated with immunosuppressive drugs.
- The cancer has been diagnosed or suspected.
- Kidney failure, trauma or stroke less than 3 months. History of diabetes.
- Coexisting illnesses such as arthritis, systemic disease ...
- Contraindications for spirometry testing:
 - + New myocardial infarction (within 1 month), uncontrolled hypertension or stroke.
 - + Unknown mild or moderate hemoptysis
 - + suspected pneumonia or tuberculosis.
 - + New or progressive pneumothorax.
 - + After chest, abdominal, or eyes surgery
- Do not agree to participate in this study.

2.2. RESEARCH METHOD

2.2.1 Study design: cross-sectional study.

2.2.2 Sample design

Sample size: according to the formula to estimate sample size proportion with $p=0.28$ (according to AlaEldin H. Ahmed, 28% of patients with catheter-proven CAD have concomitant COPD).

$1 - p = 0,78$; $\alpha = 5\%$; $d = 10\% \rightarrow n = 78$ CAD patients.

2.2.3 Steps in study

2.2.3.1 Physical Examination

+ Collecting medical documents of the patients were coronary angiography, satisfying the inclusion criteria, without exclusion criteria

+ Taking history

- Previous smoking status

- Pack(s)/day=cigarette(s)/20
- Smoking Year(s)
- Pack-year = pack(s)/day x year(s)

- Taking history and physical examination detect exclusion criteria

2.2.3.2.Methods of spirometry testings

Spirometry Machine (Koko) nSpire Health – USA connected to computer. Obstructive syndrome: FEV1/FVC < 70% predicted. Staging severity for COPD based on the value of FEV1.

2.2.3.3.Quantification of serum hs-CRP

Method: Serum hs-CRP was measured according to the immune method of turbidimetry hs-CRP Tina-quant. The test was performed at the Department of Biochemistry 115 People's Hospital

2.2.3.4. Quantification of plasma TNF- α

TNF- α was quantified by chemiluminescent Immune Assay - ILCA) with 60 minute incubation time. The test is performed on the IMMULITE 1000 System from Siemens, the German manufacturer. The test was performed at the Department of Biochemistry of the Hoa Hao Medical Diagnostic Center Ho Chi Minh City.

2.3.Statistical analysis

Results were analysed statistically by SPSS 17.0 for window. $p < 0.05$ was considered as a significant difference between the groups.

2.4 The Ethics in research

The research protocol was approved by Scientific and Ethics Councils of University of Medicine and Pharmacy and 115 people Hospital. The patients and/or their families are fully explained and consent to participate in research, committed to cooperating in the research process. Patients can withdraw from the study in any circumstance.

Chapter 3. RESULTS

3.1. PATIENTS COMMON CHARACTERISTICS

3.1.1 Percentage of patients in the groups

Table 3.1 Percentage of patients in the groups.

Group	n	Percentage
Control	53	27,46
COPD	21	10,88
CAD	86	44,56
CAD+COPD	33	17,10
Total	193	100

CAD alone (44,56%); CAD+COPD (17,10%)

3.2 hs-CRP and TNF- α levels in all study groups

3.2.1 Compare hs-CRP levels of the study groups

3.2.1.1 Compare hs-CRP levels among COPD group, CAD group and CAD+COPD

Table 3.22 hs-CRP levels in all study groups

Group hs-CRP	Control n=53	COPD n=21	CAD n=86	CAD+COPD n=33
$\bar{X} \pm SD$ (mg/L)	2,38 \pm 2,58	4,18 \pm 3,94	9,91 \pm 12,97	12,15 \pm 18,91
Median (mg/L)	1,30	3,20	4,54	5,20
p (compared with control group)		<0,05	<0,001	<0,01

– There was an increase in hs-CRP levels in all groups compared with the control group ($p < 0.05$).

– There were significant differences in hs-CRP levels of between COPD group with CAD group ($p < 0.001$) and with the CAD+COPD group ($p < 0.05$) but no significant difference in hs-CRP levels between CAD group with CAD + COPD group ($p > 0.05$).

3.2.2 Compare TNF- α levels of the study groups

3.2.2.4 Compare TNF- α levels among COPD group, CAD group and CAD+COPD

Table 3.23 TNF- α levels of the all groups

Group TNF- α	Control n=53	COPD n=21	CAD n=86	CAD+COPD 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
Median (pg/ml)	16,8	29,60	21,00	26,10
p (compared with control group)		<0,05	<0,01	< 0,001

– There was an increase in TNF- α levels in all groups compared with the control group ($p < 0.05$).

– There were no significant differences of TNF- α among groups ($p > 0.05$).

3.3 The relationships and Correlations among hs-CRP and TNF- α levels with risk factors, characteristic of COPD , CAD and CAD+COPD groups

3.3.2 The relationship between hs-CRP and TNF- α with smoking status

Table 3.26 The relationship between hs-CRP and TNF- α with smoking status

Smoking		n	\bar{X}	SD	p
hs-CRP (mg/L)	No	65	5,27	8,19	< 0,05
	Yes	128	8,79	13,86	
TNF- α (pg/ml)	No	65	20,72	12,11	< 0,01
	Yes	128	31,24	26,94	

There was relationship between hs-CRP and TNF- α with smoking ($p < 0.05$ and $p < 0.01$; respectively).

3.3.3 Correlation between hs-CRP and TNF- α levels with FEV1 in COPD group

Table 3.27 Correlation between hs-CRP and TNF- α levels with FEV1

Correlation FEV1 to (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP (mg/L)	- 0,240	<0.05
TNF- α (pg/ml)	- 0,531	<0.001

There was an inverse correlation between hs-CRP and TNF- α levels with % FEV1 ($p < 0.05$).

3.3.4 Correlation between hs-CRP and TNF- α with severity of CAD group according to Genisini score in CAD group

Table 3.28 Correlation between hs-CRP and TNF- α levels with severity of CAD group according to Genisini score in CAD group

Correlation to Gensini (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP (mg/L)	0.407	< 0.001
TNF- α (pg/ml)	0.208	< 0.05

There was an positive correlation between hs-CRP levels and TNF- α with severity of CAD according to Gensini score ($p < 0.05$).

3.3.5 Correlation between hs-CRP and TNF- α levels with severity of CAD group according to Genisini score in CAD +COPD group

Table 3.29 Correlation between hs-CRP and TNF- α with severity of CAD group according to Genisini score in CAD +COPD group

Correlation of Genisini score to (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP (mg/L)	0.402	< 0.001
TNF- α (pg/ml)	0.422	< 0.001

There was an positive correlation between hs-CRP levels and TNF- α with severity of CAD according to Gensini score ($p < 0.05$).

3.3.6 Correlation between hs-CRP and TNF- α with FEV1 in CAD +COPD group

Table 3.30 Correlation between hs-CRP and TNF- α with FEV1 in CAD +COPD group

Correlation FEV1 (Spearman's rho)	r	p
hs-CRP (mg/L)	- 0.394	< 0.001
TNF- α (pg/ml)	- 0.503	< 0.001

There was an inverse correlation between hs-CRP levels and TNF- α with % FEV1 ($p < 0.001$).

3.3.7 Comparison of Gensini score in COPD group and CAD+COPD group

Table 3.31 Gensini score in COPD group and CAD+COPD

n	CAD	CAD+COPD	P
	86	33	> 0.05
\bar{X}	27.59	33.66	
SD	28.24	27.43	

Gensini score in CAD+COPD group was higher than these in CAD, but there was no significant difference ($p > 0.05$).

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- α , 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- α , 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 ≥ 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

3.3.9 The relationship of lesion sites of coronary arteries between CAD group and CAD+COPD group

Table 3.32 The relationship of lesion sites of coronary arteries between CAD group and CAD+COPD group

		COPD		n	p
		No	Yes		
LAD lesion	No	26 (30.20%)	11 (33.30%)	37	> 0.05
	Yes	60 (69.80%)	22 (66.70%)	82	
LCx lesion	No	64 (74.40%)	21 (63.60%)	85	> 0.05
	Yes	22 (25.60%)	12 (36.40%)	34	
RCA lesion	No	48 (55.80%)	12 (36.40%)	60	<0.05 (one-tail test)
	Yes	38 (44.20%)	21 (63.60%)	59	
Total		86 (100%)	33 (100%)	119	

There were no significant differences of lesion in LAD, LCx branches between CAD group and CAD+COPD group, but there was

significant difference of lesion in RCA branch between groups: 21/33 (63.60%) patients with lesion in RCA branch in CAD+COPD but 38/86 (44.20%) in CAD alone ($p < 0.05$).

3.3.10 The relationship of number of coronary lesion branches between CAD and CAD+COPD

Table 3.33 The relationship of number of coronary lesion branches between CAD and CAD+COPD.

		Coronary branches		Total	p
		1	≥ 2		
COPD	No	60 (69.80%)	26 (30.20%)	86 (100%)	< 0,05
	Yes	15 (45.50%)	18 (54.50%)	33 (100%)	
Total		75	44	119	

– Patients in CAD+COPD group tend to have more coronary lesion branches (OR= 2.77; 1,21- 6,32).

– 26/86 patients with ≥ 2 coronary lesion branches in CAD group but 18/33 patients in CAD+COPD (30.20% compared to 54.50%; $p < 0.05$). Average, 1.39 coronary lesion branches per 1 patient in CAD group but 1.66 coronary lesion branches per 1 patient in CAD+COPD group.

Chapter 4. DICUSSION

4.2 hs-CRP and TNF- α levels in all groups

4.2.1 Comparision of hs-CRP levels in all groups

4.2.1.1 Comparision of hs-CRP levels between control group and COPD group

hs-CRP levels in COPD group were significantly higher than those in control group (4.18 ± 3.94 mg/L and 2.38 ± 2.58 mg/L; $p < 0.05$ respectively). There was no significant difference of hs-CRP

levels between mild-moderate stage and severe-very severe stage ($p>0.05$).

hs-CRP levels in COPD group of our study were similar to those of Sarya Mareví author which were 3.9 mg/L (3.9 – 4.9); Anup N. Nillawar 4.6 mg/L; Surya P Bhatt 4.59mg/L and V M Pinto-Plata 5.03mg/L.

4.2.1.2 Comparison of hs-CRP levels between control group and CAD group

hs-CRP levels in CAD group (9.91 ± 12.97 mg/l) were significantly higher than those in control group ($p< 0.001$).

hs-CRP levels in CAD group of our study were similar to those of Mahalle N. et al which were 9.91mg/L compared to 11.7mg/L; $p> 0.05$) and stable angina group (9.91 mg/L \pm 12.97 compared to 7.79 ± 5.15 mg/L; $p>0,05$), but lower than those of unstable angina in Nguyen Minh Đuc study (9.91mg/L compared to 12.8mg/L; $p< 0.05$).

hs-CRP levels in chronic ischemic heart disease group of our study were significantly higher than those of Pham Trung Ha author (9.91mg/L compared to 3.89mg/L; $p< 0.01$), but were significantly lower than in acute myocardial infarction (9,91mg/L compared to 28.01mg/L; $p< 0.001$). The results of our study were also lower than those of Nguyen Đuc Khanh (9.91mg/L compared to 42.96mg/L; $p< 0.001$). The reason for this difference may be due to the fact that there were no acute myocardial infarction patients in our study.

4.2.1.3 Comparison of hs-CRP levels between COPD+CAD and control group, COPD group and CAD group

hs-CRP levels in COPD+CAD group were significantly higher than those in control group (12.15mg/L and 2.38mg/L; $p< 0.01$ respectively) and COPD (12.15mg/L compared to 4.18mg/L; $p<$

0.05). However, there was no significant difference of hs-CRP levels between COPD+CAD and CAD (12.15mg/L compared to 9.91mg/L; $p > 0.05$).

4.2.2 Comparison of TNF- α levels in all groups

4.2.2.1 Comparison of TNF- α levels between control group and COPD group

Mean TNF- α level in COPD was 38.62mg/ml which was significantly different in these of control group ($p < 0.05$). The result of TNF- α in our COPD group was similar to these of Fisin Karadag et al with 35 stable COPD (38.62pg/ml compared to 32.87pg/ml; $p > 0.05$). Suzana E Tanni's study on 77 COPD patients reported that there was an increment of TNF- α levels compared with controls (4.8pg/ml versus 3.7pg/ml; $p < 0.05$).

4.2.2.2 Comparison of TNF- α levels between control group and CAD group

Mean TNF- α levels in our CAD group was 28.35pg/ml which was higher than these of control group 18.84pg/ml ($p < 0.01$).

There was no significant difference of mean TNF- α level between our CAD group and these of Mahalle N. et al 's study (28.35pg/ml compared with 25.3pg/ml; $p > 0.05$).

4.2.2.3 Comparison of TNF- α levels between CAD+COPD group and control group, COPD and CAD

TNF- α levels in CAD + COPD group were significantly higher than control group (33.26pg/ml compared with 18.84pg/ml; $p < 0.01$). However, there was no significant difference of TNF- α levels between CAD + COPD and COPD (33.26pg/ml compared with 38.61pg/ml; $p > 0.05$). TNF- α levels in CAD + COPD group

were insignificantly higher than those in CAD group (33.26pg/ml compared with 28.35pg/ml; $p > 0.05$).

4.3 The relationships and correlations among hs-CRP and TNF- α levels with risk factors, characteristic of COPD , CAD and CAD+COPD groups

4.3.2 Correlation between hs-CRP and TNF- α levels with FEV1 in COPD group

There was an inverse correlation between hs-CRP levels and % FEV1 (Correlation coefficients $r = -0.240$; $p < 0.05$) as well as between TNF- α and FEV1 (Correlation coefficients $r = -0.531$; $p < 0.001$).

Mohammad shameem et al studied the combination of CRP and other markers which predict patient's prognosis in 50 COPD patients noted CRP levels correlated inversely with FEV1 (correlation coefficient $r = -0.736$; $p < 0.001$), but no correlation with the age of patients ($p > 0.05$). Alavi SA. et al studied on 160 COPD patients also found a negative correlation between hs-CRP levels and FEV1 (correlation coefficient $r = -0.392$; $p < 0.001$). Al-Aarag Abdelsadek H. et al studied CRP levels above 40 COPD patient noted that CRP levels significantly increase in COPD group (31.09 mg/l compared to the 6 mg/dl) and inversely correlated with FEV1 (the correlation coefficient $r = -0.61$; $p < 0.001$).

4.3.3 Correlation between hs-CRP and TNF- α with severity of CAD group according to Genisini score in CAD group

There was a positive correlation between hs-CRP levels and severity of CAD according to Gensini score ($r = 0.407$; $p < 0.001$) as well as between TNF- α level and Gensini score ($r = 0.208$; $p < 0.05$).

A positive correlation between hs-CRP levels with severity of coronary artery lesions was noted by the results of numerous studies such as Le Thi Bich Thuan study ($r = 0.256$); Nguyen Minh Duc study ($r = 0.574$; $r = 0.516$ for acute coronary syndrome and $r = 0.756$ for stable angina); Nguyen Duc Khanh study ($r = 0.546$; $p < 0.001$).

Israel Gotsman et al studied 201 patients with coronary angiography also found that there is a positive correlation between the of TNF- α with Gensini score ($r = 0.23$, $r = 0.26$ which, for patients stable CAD and $r = 0.15$ for patients with acute coronary syndrome; $p < 0.05$).

4.3.4 Correlation between hs-CRP and TNF- α with severity of CAD group according to Genisini score in CAD + COPD group

There was a positive correlation between Genisini score and hs-CRP level in CAD+COPD group (correlation coefficient $r = 0.408$; $p < 0.001$) and TNF- α level ($r = 0.386$; $p < 0.001$). There was a positive correlation between hs-CRP level and TNF- α in this study ($r = 0.327$; $p < 0.05$).

4.3.5 Comparision of Gensini score in COPD group and CAD+COPD group

Genisini score in CAD+COPD group was higher than those in CAD, but there was no significant difference ($p > 0.05$).

4.3.6 *Multivariate analysis with the classic risk factors for coronary heart disease and the factors studied (hs-CRP, TNF- α , BPTNMT) in predicting coronary artery disease*

hs-CRP $> 3\text{mg/L}$ increased odds ratio of 3.28 times the risk of coronary artery disease. TNF- $\alpha > 17\text{pg/ml}$ increased odds ratio of 2.55 times the risk of coronary artery disease.

4.3.7 Comparison of COPD stages between COPD and COPD+CAD group

In COPD group, 76.20% of patients mild-moderate stage; 23,80% severe-very severe stage. In CAD + COPD group, 78.80% of patients with mild-moderate and 21.20% of patients with severe-very severe. No differences were statistically significant in the stages between COPD groups and CAD + COPD groups ($p > 0.05$).

4.3.8 Comparison of lesion sites of coronary arteries between CAD group and CAD+COPD group

The study results showed that the difference was not statistically significant in lesion sites of coronary arteries among CAD + COPD patients and in CAD patients with LAD branch ($p > 0.05$) and with LCx branch ($p > 0.05$). However, there were statistically significant differences in lesion site of RCA branch between patients: 21/33 CAD + COPD patients (63.60%) with lesions in the RCA branch compared with 38/86 (44.20%) CAD patients without COPD.

4.3.9 Comparison of number of coronary lesion branches between CAD and CAD+COPD

In CAD group, lesion in 1 branch of coronary artery were 69.80% (60/86); 2 lesion branches accounted for 30.20% (26/85). In CAD+COPD lesion in 1 branch of coronary artery were 45.50% (15/33); 2 lesion branches accounted for 54.50% (18/33). Average, 1.39 coronary lesion branches per 1 patient in CAD group but 1.66 coronary lesion branches per 1 patient in CAD+COPD group and this difference was significant ($p < 0.05$). Thus, the presence of COPD in CAD increased the risk of damage to the number of coronary branches (OR = 2.77; 95% confidence interval: 1.21- 6.32). Xiao Lei

Zhang et al also noted that the CAD+COPD patients had compromised coronary arteries branch 2.33. Findings of Ramazan Topsakal et al also showed that CAD + COPD group had the number of lesion coronary artery branches more than those in CAD group, (2.5 versus 2.1 branches; $p < 0.01$).

CONCLUSION

1-hs-CRP and TNF- α levels in all disease groups

1.1.hs-CRP levels

There was an increase in hs-CRP levels in all groups compared with the control group

CAD group: 9.91 ± 12.97 mg/L (Median: 4,54 mg/L); CAD+COPD: 12.15 ± 18.91 mg/L (Median:4,54) and COPD group: 4.18 ± 3.92 mg/L (Median:3,20) compared with 2.38 ± 2.57 mg/L (Median: 1,30mg/L).

hs-CRP levels in CAD group and CAD+COPD group were higher than those in COPD group, hsCRP levels in CAD group are lower than in CAD+COPD group but no significant difference

1.2.TNF α levels

There was an increase in TNF- α levels in all groups compared with the control group: CAD group: 28.35 ± 29.07 pg/ml (Median 21.00 pg/mL; CAD+COPD group: 33.26 ± 18.60 pg/ml (Median 26,10pg/mL) and COPD group: 38.62 ± 24.29 pg/ml (Median 29,60 pg/mL) compared with 18.84 ± 8.67 pg/ml (Median 16.8 pg/mL); $p < 0.01$.

TNF- α levels in COPD group were higher than those in CAD and CAD+COPD, but there were no significant difference.

2-The relationships and correlations among hs-CRP level and TNF- α with characteristic of COPD , CAD and CAD+COPD groups:

2.1. Relationship between hs-CRP level and TNF- α with smoking

There was relationship between hs-CRP and TNF- α with smoking ($p < 0.05$ and $p < 0.01$; respectively).

2.2. The relationships and correlations among hs-CRP level and TNF- α with Gensini Score and FEV1 in CAD group, CAD+ COPD group and COPD group

- CAD group: There was an positive correlation among severity of CAD according to Gensini score and hs-CRP levels ($r = 0.407$; $p < 0.001$) and TNF- α levels ($r = 0.208$; $p < 0.05$).

- CAD+COPD group:

There was an inverse correlation among FEV1 and hs-CRP levels ($r = -0.394$; $p < 0.001$) and TNF- α levels ($r = -0.503$; $p < 0.001$).

There was a positive correlation among severity of CAD according to Gensini score and hs-CRP levels ($r = 0.402$; $p < 0.001$) and TNF- α levels ($r = 0.422$; $p < 0.001$).

- COPD group: There was an inverse correlation among FEV1 and hs-CRP levels ($r = -0.240$; $p < 0.05$) and TNF- α levels ($r = -0.531$; $p < 0.001$).

2.3. Multivariate analysis with the classic risk factors for coronary heart disease and the factors studied (hs-CRP, TNF- α , BPTNMT) in predicting coronary artery disease

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

2.4. Lesion sites of coronary arteries in study groups

-between CAD group and CAD+COPD group: There were no significant differences of lesion in LAD, LCx branches between CAD group and CAD+COPD group,

- but there was significant difference of lesion in RCA branch: lesion in RCA branch in CAD+COPD (63.60% compared with 44.20%; $p < 0.05$).

2.5. The number of lesion coronary artery branches:

- between CAD group and CAD+COPD group: Patients who had both CAD and COPD tend to hurt more coronary artery branches (OR= 2.77; 95%: 1.21- 6.32).

SUGGESTIONS

hs-CRP and TNF- α can help clinical screening for smokers who have coronary artery disease with or without chronic obstructive pulmonary disease.

THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY

3. Tran van Thi, Le Van Bang, Hoang Thi Thu Huong (2013):
“Relationship between dyslipidemia and coronary lesions in coronary heart disease”, *Journal of Medicine and Pharmacology*, vol 15, pp 178-185.
4. Tran van Thi, Le Van Bang, Hoang Thi Thu Huong (2014):
“Study of hs-CRP and TNF- α levels in COPD patients accompanied with coronary artery disease”, *Journal of Medicine and Pharmacology*, vol 22+23, pp 48-56.