

Thay đổi CRP và procalcitonin trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có viêm phổi

Changes of CRP and procalcitonin in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with pneumonia

Đào Duy Tuyên*, Lê Hữu Song,
Nguyễn Đình Tiến, Nguyễn Minh Hải,
Thị Thị Duyên, Phạm Văn Luận và Nguyễn Xuân Dũng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi nồng độ C-reactive protein (CRP) và procalcitonin (PCT) huyết thanh trong đợt cấp BPTNMT có viêm phổi. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 138 bệnh nhân (BN) chẩn đoán xác định đợt cấp BPTNMT trong đó có 92 BN đợt cấp có viêm phổi (nhóm bệnh) và 46 BN đợt cấp không có viêm phổi (nhóm chứng). **Kết quả:** Ở nhóm bệnh nhân BPTNMT đợt cấp có viêm phổi, trung vị nồng độ CRP (51,85 (15,53-136,65) mg/l), PCT (0,23 (0,10-0,69)ng/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có viêm phổi (7,60 (2,95-27,78) và 0,09 (0,05-0,22)). Tăng CRP \geq 5mg/l và PCT \geq 0,25ng/mL chưa thể định hướng khả năng cấy đờm dương tính với vi khuẩn. CRP có giá trị định hướng trong chẩn đoán viêm phổi ở BN đợt cấp BPTNMT với diện tích dưới đường cong ROC là 0,78 (95% KTC: 0,70-0,85), chỉ số Youden là 0,4348, ở điểm cắt CRP 40,8mg/l có độ nhạy 56% và độ đặc hiệu 87%. **Kết luận:** Nồng độ trung bình CRP và PCT huyết thanh ở nhóm BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi tăng cao hơn rõ rệt so với nhóm không viêm phổi. CRP là dấu ấn sinh học có giá trị định hướng trong chẩn đoán viêm phổi ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đợt cấp, viêm phổi, CRP, PCT.

Summary

Objective: Research of changes in serum CRP and PCT concentrations during exacerbation of COPD with pneumonia. **Subject and method:** Cross-sectional study involving 138 patients were diagnosed with exacerbation of COPD, comprising 92 patients were exacerbation of COPD with pneumonia (disease group) and 46 patients were exacerbation of COPD without pneumonia (control group). **Result:** In the group of patients exacerbation of COPD with pneumonia, the median CRP level (51.85 (15.53-136.65) mg/l), and PCT level (0.23 (0.10-0.69)ng/ml) were significantly higher compared to the group without pneumonia. Increased CRP \geq 5mg/l and PCT \geq 0.25ng/mL cannot determine the possibility of sputum culture being positive for bacteria. CRP showed predictive value in diagnosing pneumonia during acute exacerbations of COPD, with an area under the ROC curve of 0.78 (95% CI: 0.70-0.85), a Youden index of 0.4348, and at the CRP cutoff point of 40.8mg/l, achieving a sensitivity of 56% and specificity of 87%. **Conclusion:** The average serum concentrations of CRP and PCT in the group exacerbation of COPD with pneumonia were significantly higher than group without pneumonia. CRP is a valuable biomarker in diagnosing pneumonia in patients with exacerbations of COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, CRP, PCT.

Ngày nhận bài: 13/12/2023, ngày chấp nhận đăng: 21/12/2023

*Tác giả liên hệ: bsduytuyen@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là bệnh hô hấp phổ biến hiện có tỷ lệ mắc và tử vong cao. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2008), BPTNMT gây ra cái chết cho khoảng 2,9 triệu người mỗi năm. Hiện nay, BPTNMT là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ ba và là bệnh gây tàn phế đứng hàng thứ năm trên toàn thế giới, dự báo đến năm 2060 hằng năm có trên 5,4 triệu người chết do bệnh này¹. Đợt cấp BPTNMT là nguyên nhân hàng đầu khiến BN phải nhập viện, mỗi đợt cấp làm bệnh tiến triển nặng thêm. Đợt cấp đặc biệt nặng khi có viêm phổi kết hợp làm tăng số BN suy hô hấp, phải can thiệp thở máy, tỷ lệ tử vong cao. Kết quả nghiên cứu của Sogaard M và cộng sự (2016) thấy tỷ lệ BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi nhập viện là 33,3%, số ngày nằm viện cũng kéo dài hơn ($7,35 \pm 1,56$ ngày so với $4,24 \pm 1,48$ ngày), tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày là 12,1% ở BN đợt cấp của BPTNMT có viêm phổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 8,4% ở những BN BPTNMT không viêm phổi². Trong số các dấu ấn sinh học CRP là dấu ấn có vai trò quan trọng đánh đáp ứng viêm hệ thống ở pha cấp, được ghi nhận gia tăng ở cả BN BPTNMT ổn định và trong đợt cấp, trong khi đó procalcitonin (PCT) là một dấu ấn chuyên biệt đánh giá nhiễm khuẩn hệ thống và sự thay đổi nồng độ có liên quan đến nguyên nhân và mức độ của tình trạng nhiễm khuẩn. Các nghiên cứu trong đợt cấp của BPTNMT cũng cho thấy giá trị của PCT trong nhận diện sớm tình trạng nhiễm khuẩn và giúp chỉ định kháng sinh hợp lý. Ngoài ra, CRP và PCT còn có giá trị dự đoán mức độ nặng và tiên lượng diễn biến của bệnh³. Trên thế giới và ở Việt Nam các nghiên cứu về biến đổi CRP và PCT ở nhóm BN viêm phổi và đợt cấp BPTNMT đã được tiến hành tuy nhiên ở nhóm BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi còn ít được đề cập. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá thay đổi của CRP và PCT trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có viêm phổi.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Gồm 138 BN được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT, điều trị tại Khoa Nội hô hấp-Bệnh viện Trung ương

Quân đội 108 từ tháng 12/2019 đến tháng 9/2023, chia làm 2 nhóm:

Nhóm bệnh: Gồm 92 BN được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT có viêm phổi.

Nhóm chứng: Gồm 46 BN chẩn đoán đợt cấp BPTNMT không có viêm phổi.

Tiêu chuẩn chọn BN: Chẩn đoán xác định BPTNMT và đợt cấp theo tiêu chuẩn của GOLD (2019)⁴, chẩn đoán viêm phổi theo CDC/NHSN 2014⁵.

Những bệnh nhân nghiên cứu đều được làm xét nghiệm ngay khi nhập viện trước khi dùng kháng sinh: Chụp CT ngực để chẩn đoán viêm phổi, loại trừ lao phổi, u phổi, nhồi huyết phổi; hoặc BN có suy tim, suy hô hấp nặng không thể đo thông khí phổi, BN không đồng ý tham gia nghiên cứu. Định lượng CRP bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên máy AU5811 hãng Beckman Coulter, định lượng PCT bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên máy Cobas e801 hãng Roche tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Đánh giá sự thay đổi nồng độ CRP, PCT huyết thanh dựa trên số tham chiếu của máy và giá trị tham chiếu theo Pepys MB và cộng sự (CS) (2003) và Ergan B và CS (2016)^{6, 7}: Nồng độ CRP tăng khi $\geq 5\text{mg/l}$, không tăng khi $< 5\text{mg/l}$, nồng độ PCT tăng khi $\geq 0,25\text{ng/mL}$, không tăng khi $< 0,25\text{ng/mL}$. Đánh giá các chỉ số bạch cầu (BC) và bạch cầu đa nhân trung tính (N) theo Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (1999): Số lượng BC bình thường: $4.000\text{-}10.000/\text{mm}^3$, tăng BC máu khi số lượng BC $\geq 10.000/\text{mm}^3$, tỉ lệ N tăng khi $> 70\%$ ⁸.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, có nhóm chứng.

Hỏi bệnh và khám bệnh cho tất cả BN phát hiện các triệu chứng lâm sàng. Các bệnh nhân đều được đánh giá tình trạng sốt, tình trạng sử dụng corticosteroide dạng hít (ICS), tình trạng khó thở theo thang điểm mMRC, bảng điểm CAT và phân nhóm bệnh theo GOLD 2019. Xét nghiệm công thức máu, PCT, CRP, khí máu động mạch đánh giá suy hô hấp, cấy đờm, chụp CT ngực để xác định có viêm phổi ngay khi nhập viện, đo thông khí phổi khi BN đợt cấp ổn định.

Các dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ

3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Bệnh nhân	Nhóm bệnh (n = 92)		Nhóm chứng (n = 46)		p
			Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Tuổi TB			76,86 ± 10,24		74,65 ± 9,28		0,22
Giới	Nam		77	83,70	43	93,48	0,10
	Nữ		15	16,30	3	6,52	
Thời gian mắc bệnh TB (năm)			7,23 ± 4,38		7,21 ± 5,62		0,98
Tiền sử sử dụng ICS			50	54,35	27	58,70	0,14
BN có sốt			53	57,61	10	21,74	0,001
Suy hô hấp			56	60,87	17	36,96	0,008
mMRC			3,11 ± 0,50		2,74 ± 0,61		0,000
CAT			22,27 ± 3,14		19,70 ± 3,16		0,000
Phân nhóm	B		7	7,61	6	13,04	0,30
	D		85	92,39	40	86,96	
Cấy đờm bán định lượng	Dương tính		67	72,83	33	71,74	0,89
	Âm tính		25	27,17	13	28,26	

Nhận xét: Trong 92 BN nhóm bệnh nam giới chiếm đa số (83,70%), tuổi trung bình 76,86 ± 10,24, chỉ gặp nhóm bệnh B, D. Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình (TB), tỉ lệ giới tính, thời gian mắc bệnh, tiền sử sử dụng ICS, phân nhóm bệnh, tỉ lệ cấy đờm dương tính và âm tính giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($p > 0,05$). Trong khi đó, điểm TB khó thở mMRC ở nhóm bệnh (3,11 ± 0,50) và điểm CAT TB ở nhóm bệnh (22,27 ± 3,14), tỉ lệ BN có sốt, tỉ lệ BN suy hô hấp (60,87% so với 36,96%) đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

3.2. Kết quả CRP, PCT và công thức máu

Bảng 2. Kết quả CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu ở 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	BN	Nhóm bệnh (n = 92)		Nhóm chứng (n = 46)		p
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Tổng số BC trung bình (G/l)		14,00 ± 6,66		10,61 ± 4,69		0,001
Tỷ lệ N trung bình (%)		80,41 ± 11,07		71,44 ± 15,75		0,001
BC ái toan trung vị (tb/μL)		97,65 (30,60-170,75)		154,06(31,14-450)		0,06
CRP trung vị (mg/l)		51,85 (15,53-136,65)		7,60 (2,95-27,78)		0,000
PCT trung vị (ng/ml)		0,23 (0,10-0,69)		0,09 (0,05-0,22)		0,001

Nhận xét: Ở nhóm bệnh, trung vị nồng độ CRP (51,85 (15,53-136,65) mg/l), PCT (0,23 (0,10-0,69)ng/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (7,60 (2,95-27,78) và 0,09 (0,05-0,22)) với $p < 0,05$, số lượng bạch cầu trung bình (14,00 ± 6,66G/l), tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính trung bình (80,41 ± 11,07%) cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng, ở nhóm bệnh trung vị số lượng BC ái toan xu hướng thấp hơn nhưng chưa có ý nghĩa so với nhóm chứng với $p > 0,05$.

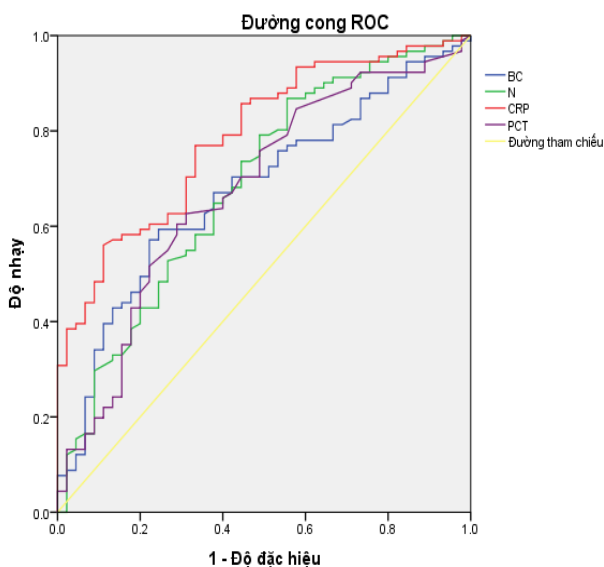
3.3. Mối liên quan giữa CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu với kết quả cấy đờm ở nhóm bệnh

Bảng 3. Mối liên quan giữa đặc điểm CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu với kết quả cấy đờm

Đặc điểm \ Kết quả cấy đờm	Dương tính (n = 67)		Âm tính (n = 25)		OR KTC 95%	p
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %		
BC tăng	47	70,14	18	72,00	0,91 (0,33-2,52)	0,86
N tăng	54	80,59	23	92,00	0,36 (0,07-1,73)	0,18
CRP tăng	63	94,02	23	92,00	1,37 (0,23-7,98)	0,66
PCT tăng	25	37,31	8	32,00	1,26 (0,47-3,35)	0,63

Nhận xét: Các đặc điểm của BN tăng BC, N, PCT, CRP khi nhập viện đều chưa thấy khác biệt rõ rệt giữa nhóm nuôi cấy đờm dương hay âm tính ($p > 0,05$).

3.4. Khả năng xác định viêm phổi của CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu



Biểu đồ 1. Khả năng xác định viêm phổi của BC, N, CRP và PCT

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của BC, N, PCT trong đánh giá khả năng xác định viêm phổi lần lượt là 0,67 (95% KTC: 0,57-0,76), 0,68 (95% KTC: 0,58-0,77), 0,66 (95% KTC: 0,56-0,76). Diện tích dưới đường cong ROC của CRP trong đánh giá khả năng xác định viêm phổi 0,78 (95% KTC: 0,70-0,85). Chỉ số Youden là 0,4348 từ đó tính điểm cắt CRP 40,8mg/l ở điểm cắt này đạt độ nhạy 56% và độ đặc hiệu 87%.

IV. BÀN LUẬN

Về một số đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong số 92 BN thuộc nhóm bệnh thì nam giới chiếm 83,70%, tuổi trung bình $76,86 \pm 10,24$, điểm CAT trung bình $22,27 \pm 3,14$, điểm mMRC trung bình $3,11 \pm 0,50$ và chỉ gặp nhóm bệnh B, D. Như vậy nhóm BN nghiên cứu chủ yếu là nam giới, tuổi cao và đều là nhóm BN có nhiều triệu chứng, nhiều yếu tố nguy cơ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các kết quả của Suzuki M và cộng sự (2014) khi nghiên cứu 268 BN BPTNMT gặp đa số là nam giới (94,40%), nữ chiếm 5,60%, độ tuổi trung bình là $70,02 \pm 8,35$ tuổi. Còn nghiên cứu của Holt S và cộng sự (2014) trên 450 BN BPTNMT phân nhóm theo GOLD thì gặp BN ở nhóm A chiếm 17%, nhóm B chiếm 29%, nhóm C chiếm 8% và nhóm D chiếm tỷ lệ cao nhất (46%)¹⁰.

Về thay đổi CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu: Kết quả giá trị của các xét nghiệm phản ánh tình trạng viêm và nhiễm khuẩn ở nhóm bệnh đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi giá trị CRP và PCT không phân phối chuẩn nên chúng tôi tiến hành tính trung vị. Kết quả trung vị CRP ở nhóm bệnh (51,85 (15,53-136,65) mg/l) cao hơn các nghiên cứu của Perera WR và cộng sự (2007): CRP trong đợt cấp là 10,9 (5,5-34,2) mg/l và giá trị của CRP ở giai đoạn ổn định là 6,5 (3,8-11,8) mg/l có lẽ vì tác giả nghiên cứu ở nhóm đợt cấp BPTNMT không có viêm phổi¹¹. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Bircan A và cộng sự (2008) thấy nồng độ CRP của BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi là $10,8 \pm 6,2$ mg/l cao hơn rõ rệt nhóm đợt cấp

BPTNMT không có viêm phổi ($3,7 \pm 4,4$ mg/l), và trong BPTNMT đợt ổn định chỉ là $0,39 \pm 0,14$ mg/l¹². Tương tự, nghiên cứu của Finney LJ và cộng sự (2019) thì nồng độ CRP ở BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi là 102,65 (44,5-203) mg/l trong khi đợt cấp BPTNMT không có viêm phổi là 18,9 (6,5-54) mg/l¹³. Ở nhóm bệnh, giá trị trung vị của PCT ($0,23$ ($0,10$ - $0,69$) ng/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu Mohamed KH và cộng sự (2012) khi tác giả so sánh nồng độ PCT ở nhóm đợt cấp do nhiễm khuẩn là $2,69 \pm 0,62$ ng/ml, cao hơn rõ rệt so với nhóm không do nhiễm khuẩn ($0,07 \pm 0,02$ ng/ml)¹⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng BC trong máu ngoại vi trung bình ở nhóm bệnh là $14,00 \pm 6,66$ (G/l) và cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng là $10,61 \pm 4,69$ (G/l). Tình trạng tăng BC trong đợt cấp BPTNMT cũng đã được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu như kết quả của Roche N và CS (2007) thấy tăng BC là một dấu ấn quan trọng ở những BN đợt cấp BPTNMT có hạch đờm mủ¹⁵. Tình trạng tăng BC máu đã được ghi nhận có mối liên quan với đợt cấp BPTNMT, thể hiện ở tăng mức độ nặng của đợt cấp¹⁶, tăng quá trình viêm hệ thống phản ánh mức độ nặng của bệnh¹⁷.

Về liên quan giữa CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu với kết quả phân lập đờm: Để tìm ra đặc điểm chỉ số xét nghiệm máu gợi ý kết quả phân lập vi khuẩn trong đờm, chúng tôi thống kê so sánh kết quả tăng BC, N, PCT, CRP khi nhập viện đều chưa thấy khác biệt rõ rệt giữa nhóm nuôi cấy đờm dương hay âm tính ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự nghiên cứu Falsey AR và CS (2012), ở nhóm phân lập được vi khuẩn, giá trị trung bình của PCT ($0,32 \pm 0,57$ ng/ml) tuy có xu hướng cao hơn so với nhóm không phân lập được vi khuẩn ($0,2 \pm 0,66$ ng/ml) nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,06$)¹⁸. Tương tự, Lacoma A và CS (2011) cũng thấy nhóm BN BPTNMT cấy đờm âm tính có PCT trung bình là $0,1$ ng/mL [$0,06$ - $0,21$], ở nhóm cấy đờm dương tính cũng là $0,1$ ng/mL [$0,06$ - $0,022$], $p = 0,62$ sự khác biệt vẫn không có ý nghĩa thống kê¹⁹. Nghiên cứu của Chang CH và CS (2015) khảo sát vai trò chẩn đoán phân biệt tác nhân vi sinh trong đợt cấp BPTNMT với các mục tiêu đánh giá sự biến đổi của

CRP và PCT ở từng nhóm phân lập được tác nhân vi sinh. Tác giả ghi nhận nồng độ CRP và PCT cũng không khác biệt giữa 2 nhóm có hay không nhiễm vi khuẩn hay virus²⁰. Tuy nhiên, tác giả chỉ so sánh nồng độ trung bình của các dấu ấn sinh học ở các nhóm và không phân tích các điểm cắt của CRP.

Về khả năng xác định viêm phổi của CRP, PCT, số lượng và công thức bạch cầu: Diện tích dưới đường cong ROC của BC, tỉ lệ N, PCT trong đánh giá khả năng viêm phổi đều nhỏ hơn 0,7. Tuy nhiên, diện tích dưới đường cong ROC của CRP là 0,78 (95% KTC: 0,70-0,85) nên CRP là một chỉ tiêu có ý nghĩa định hướng để dự đoán viêm phổi ở BN đợt cấp BPTNMT. Với điểm cắt CRP 40,8mg/l đạt độ nhạy chẩn đoán viêm phổi là 56% và độ đặc hiệu 87%. Kết quả nghiên cứu này tương tự của tác giả Đặng Quỳnh Giao Vũ và cộng sự (2018): Giá trị CRP trung vị ở ngày thứ nhất ở BN đợt cấp BPTNMT là 1,1mg/l thì giá trị này cao đến 32 mg/l ở nhóm BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi²¹. Tương tự, khi Huerta so sánh giá trị CRP trung vị ngày thứ nhất và ngày thứ ba giữa BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi và BN đợt cấp cũng tìm thấy sự khác biệt (ngày 1: 16,8 so với 6,9mg/l, ngày 3: 4 so với 1,3mg/l)²². Như vậy, CRP là một thông số cận lâm sàng quan trọng góp phần chẩn đoán phân biệt đợt cấp có hay không có viêm phổi ở BN BPTNMT nhập viện.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu biến đổi CRP, PCT ở BN đợt cấp BPTNMT có viêm phổi, chúng tôi có kết luận như sau:

Ở nhóm bệnh nhân BPTNMT đợt cấp có viêm phổi, trung vị nồng độ CRP ($51,85$ ($15,53$ - $136,65$) mg/l), PCT ($0,23$ ($0,10$ - $0,69$)ng/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có viêm phổi ($7,60$ ($2,95$ - $27,78$) và $0,09$ ($0,05$ - $0,22$)) với $p < 0,05$.

Giá trị CRP, PCT tăng chưa có tác dụng định hướng khả năng cấy đờm dương tính với vi khuẩn, nhưng CRP là marker có giá trị định hướng chẩn đoán viêm phổi ở đợt cấp BPTNMT với diện tích dưới đường cong là 0,78 (95% KTC: 0,70-0,85) và tại điểm cắt CRP bằng 40,8mg/l có độ nhạy chẩn đoán viêm phổi là 56% và độ đặc hiệu 87%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agusti AG, Celli BR, Criner G et al (2023) *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD*. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease: 1-27.
2. Sogaard M, Madsen M, Lokke A et al (2016), *Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 11: 455-465.
3. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al (2004) *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis 39(2): 206-217.
4. Agusti AG, Celli BR, Chen R et al (2019) *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD*. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease: 23-39.
5. CDC/NHSN (2014) *Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*. 30-36.
6. Pepys MB, Hirschfield GM (2003) *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest 111(12): 1805-1812.
7. Ergan B, Sahin AA, Topeli A (2016) *Serum procalcitonin as a biomarker for the prediction of bacterial exacerbation and mortality in severe COPD exacerbations requiring mechanical ventilation*. Respiration 91(4): 316-324.
8. Phạm Tử Dương (2005) *Xét nghiệm tế bào máu. Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học*, tr. 112-162.
9. Masaru S, Hironi M, Yoichi M et al (2014) *Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study*. European Respiratory Journal 43: 1289-1297.
10. Shaun H, Sheahan D, Colin H (2014) *Little agreement in GOLD category using CAT and mMRC in 450 primary care COPD patients in New Zealand*. Primary Care Respiratory Medicine 24(2014).
11. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA et al (2007) *Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation*. Eur Respir J 29: 527-534.
12. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O et al (2008) *C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Role of infection*. Med Princ Pract 17(3): 202-208.
13. Finney LJ, Vijay P, Samuel T et al (2019) *Validity of the diagnosis of pneumonia in hospitalised patients with COPD*. ERJ Open Research 5.
14. Mohamed KH, Abderabo MM, Ramadan ES et al (2012) *Procalcitonin as a diagnostic marker in acute exacerbation of COPD*. Egypt J Chest Dis Tuberc 61: 301-305.
15. Roche N, Kouassi B, Rabbat A et al (2007) *Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum*. Respiration 74(1): 19-25.
16. Sin DD, Man SF (2003) *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Circulation 107(11): 1514-1519, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654609>.
17. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A et al (2004) *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis*. Thorax 59(7): 574-580.
18. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ et al (2012) *Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 7: 127-135.
19. Lacoma A, Prat C, Andreo F et al (2011) *Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 6: 157-169.
20. Chang CH, Tsao KC, Hu HC et al (2015) *Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 10: 767-774.
21. Đặng Quỳnh Giao Vũ, Lê Thượng Vũ (2018) *Đặc điểm lâm sàng và kết cục của viêm phổi ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*. Tạp chí Hội hô hấp tp.Hồ Chí Minh, 56, tr. 12-24.
22. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R et al (2013) *Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics*. Chest 144(4): 1134-1142.