

Research Paper

Research on Characteristics of hs-CRP, Procalcitonin,
Interleukin-6 in Severe Viral Pneumonia of
Children under 5 Years Old

Nguyen Thi Ngoc Tran¹

¹ Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 6 May 2021

Revised 27 May 2021; Accepted 30 May 2021

Abstract

Objectives: Assess the link between hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6 and viruses in severe viral pneumonia of children under 5 years of age.

Method: A cross-section description study was carried out on 202 pediatric patients from 1 month to under 5 years old with diagnosis of severe viral pneumonia according to WHO-2013 standards treated at the Vietnam National Children's Hospital from Feb 2015 to Feb 2017.

Results: Description of 202 patients with severe viral pneumonia showed that 149 patients had a single virus and 53 patients co-infected with viruses and bacteria. Hs-CRP 4.2 (0.1-273), PCT 0.5 (0.01-44.0) and IL-6 were 5.7 (0-500). The distinguishment between mere viral pneumonia and co-infection of hs-CRP at a cut-off value of 5.06 mg/ml was Se 60.38% and Sp 60.40%; of PCT at cut-off values of 2.1 ng/ml was Se 45.28% and Sp 82.55%. The AUC of hs-CRP was 0.6114 with 95% CI was 0.52 - 0.70; of the PCT was 0.6582 with 95% CI was 0.57 - 0.75. Hs-CRP was cormable with PCT, IL-6; PCT had a favorable correlation with IL-6.

Conclusion: Hs-CRP, PCT is capable of distinguishing virus pneumonia merely and co-infected with Se and Sp differently. Hs-CRP, PCT and IL-6 are relation.

Keywords: hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6, severe viral pneumonia, virus, children.

* Corresponding author.

E-mail address: dr.ngoctran259@yahoo.com.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i4.339>

Nghiên cứu đặc điểm hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6 trong viêm phổi nặng do vi rút ở trẻ em dưới 5 tuổi

Nguyễn Thị Ngọc Trân¹

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 6 tháng 5 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 27 tháng 5 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 5 năm 2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6 và căn nguyên vi rút trong viêm phổi nặng do vi rút trẻ em dưới 5 tuổi.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. 202 bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 5 tuổi được chẩn đoán xác định viêm phổi nặng do vi rút theo tiêu chuẩn của WHO-2013 điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2/2015 đến 2/2017.

Kết quả: Mô tả 202 bệnh nhân mắc viêm phổi nặng do vi rút cho thấy 149 bệnh nhân mắc đơn nhiễm vi rút và 53 bệnh nhân đồng nhiễm vi rút, vi khuẩn. Chỉ số hs-CRP 4,2 (0,1-273), PCT 0,5 (0,01-44,0) và IL-6 là 5,7 (0-500). Phân biệt giữa viêm phổi do vi rút đơn thuần và đồng nhiễm của hs-CRP tại giá trị cut-off 5,06 mg/ml có Se 60,38% và Sp 60,40%; của PCT tại giá trị cut-off 2,1 ng/ml có Se 45,28% và Sp 82,55%. AUC của hs-CRP là 0,6114 với 95% CI là 0,52 - 0,70; của PCT là 0,6582 với 95% CI là 0,57 - 0,75. Hs-CRP có tương quan thuận với PCT, IL-6 ; PCT có mối tương quan thuận với IL-6.

Kết luận: Hs-CRP, PCT có khả năng phân biệt viêm phổi do vi rút đơn thuần và đồng nhiễm với Se và Sp khác nhau. Hs-CRP, PCT và IL-6 có mối tương quan.

Từ khóa: hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6, viêm phổi nặng, vi rút, trẻ em.

I. Đặt vấn đề

Đã có nhiều nghiên cứu các yếu tố phản ánh tình trạng viêm, đánh giá tình trạng nặng của bệnh giúp cho chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt (nhiễm vi rút, vi khuẩn), tiên lượng và điều trị phù hợp hơn như định lượng Protein phản ứng C siêu nhạy (high - sensitivity CRP - hs-CRP), Procalcitonin (PCT) và các

Cytokin như Interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10) [1].

Tại Việt Nam, đã có các nghiên cứu riêng biệt về viêm phổi do từng loại vi rút cũng như một số yếu tố phản ánh tình trạng viêm trong viêm phổi do vi rút [2].

II. Mục tiêu

Đánh giá mối liên quan giữa hs-CRP, Procalcitonin, Interleukin-6 và lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị, căn nguyên vi rút trong viêm phổi nặng do vi rút trẻ em dưới 5 tuổi.

* Tác giả liên hệ

E-mail address: dr.ngoctran259@yahoo.com.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i4.339>

III. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

3.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 202 bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 5 tuổi được chẩn đoán xác định viêm phổi nặng do vi rút theo tiêu chuẩn của WHO-2013 điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2/2015 đến 2/2017.

3.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Chẩn đoán viêm phổi nặng do vi rút

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của WHO-2013 [3]: ho hoặc khó thở, thở nhanh, rút lõm lồng ngực, nghe phổi có ran nổ, ran ẩm nhỏ hạt, X-quang có hình ảnh thâm nhiễm nhu mô phổi.

Trẻ ít nhất một trong các triệu chứng chính sau:

- Tím tái hoặc $SpO_2 < 90\%$
- Suy hô hấp nặng (thở rên và rút lõm lồng ngực nặng ...)
- Các dấu hiệu của viêm phổi với dấu hiệu nặng chung: không uống được hoặc bỏ bú, hôn mê hoặc không tỉnh, co giật.

Tìm được vi rút trong dịch mũi, dịch tỵ hầu, đờm.

* Viêm phổi đơn thuần: viêm phổi do nhiễm 1 vi rút

* Viêm phổi đồng nhiễm: viêm phổi có sự lây nhiễm đồng thời trên 2 loại vi rút hoặc kết hợp vi rút và vi khuẩn.

3.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân viêm phổi không do căn nguyên vi rút (ví dụ: viêm phổi sau đuối nước, sặc dầu, viêm phổi hít ...).
- Bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính, bẩm sinh kèm theo (ví dụ: dị dạng đường thở, bệnh phổi bẩm sinh, suy gan, suy thận ...).
- Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu nhưng gia đình không đồng ý tham gia.

3.2. Phương pháp nghiên cứu

3.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

3.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

p: Tỷ lệ mắc viêm phổi do vi rút ($p = 0,597$)

[4]

$Z^2_{1-\alpha/2}$: 1,96 với độ tin cậy 95%

Δ : Độ chính xác, $\Delta = 0,05$

- Theo tính toán số lượng mẫu cần là $n = 202$ bệnh nhi

- Cách chọn mẫu thuận tiện.

IV. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm vi rút

Đặc điểm	Số bệnh nhi (n)	Tỷ lệ (%)
Nhiễm vi rút nói chung (n=202)		
RSV	73	36,1
Cúm A	49	24,3
Adenovirus	40	19,8

Đặc điểm	Số bệnh nhi (n)	Tỷ lệ (%)
Rhinovirus	26	12,9
Cúm B	14	6,9
Trong đó:	Đơn thuần (n=149)	
RSV	59	39,6
Cúm A	36	24,2
Adenovirus	28	18,8
Rhinovirus	16	10,7
Cúm B	10	6,7
Đồng nhiễm vi khuẩn, vi rút (n=53)*		

Nhận xét: Phần lớn trẻ mắc RSV (36,1%), tiếp đến là cúm A (24,3%) và Adenovirus (19,8%). Tỷ lệ trẻ mắc cúm B thấp nhất với 6,9%. Có 149 trẻ đơn nhiễm với vi rút, 53 trẻ (26,2%) trẻ có đồng nhiễm vi khuẩn hoặc/và vi rút.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhi (n=202)

	Mean	SD	Median	Min	Max
Hs-CRP (mg/dl)	15,6	31,5	4,2	0,1	273
PCT (ng/ml)	1,7	4,2	0,5	0,01	44,0
IL-6 (pg/ml)	28,2	81,7	5,7	0,0	500,0

Nhận xét: - Nồng độ trung bình IL-6 trong nhóm nghiên cứu là $28,2 \pm 81,7$ (pg/ml), giá trị thấp nhất = 0, giá trị cao nhất = 500.

- Nồng độ trung bình của PCT là $1,7 \pm 4,2$ (ng/ml), giá trị thấp nhất = 0,01, giá trị cao nhất = 44,0.

- Giá trị hs-CRP trung bình trong nhóm nghiên cứu = $15,6 \pm 31,5$ (mg/dl), trung vị = 4,2, giá trị nhỏ nhất = 0,1, giá trị cao nhất = 273.

Bảng 3. Tương quan giữa các chỉ số cận lâm sàng (n=202)

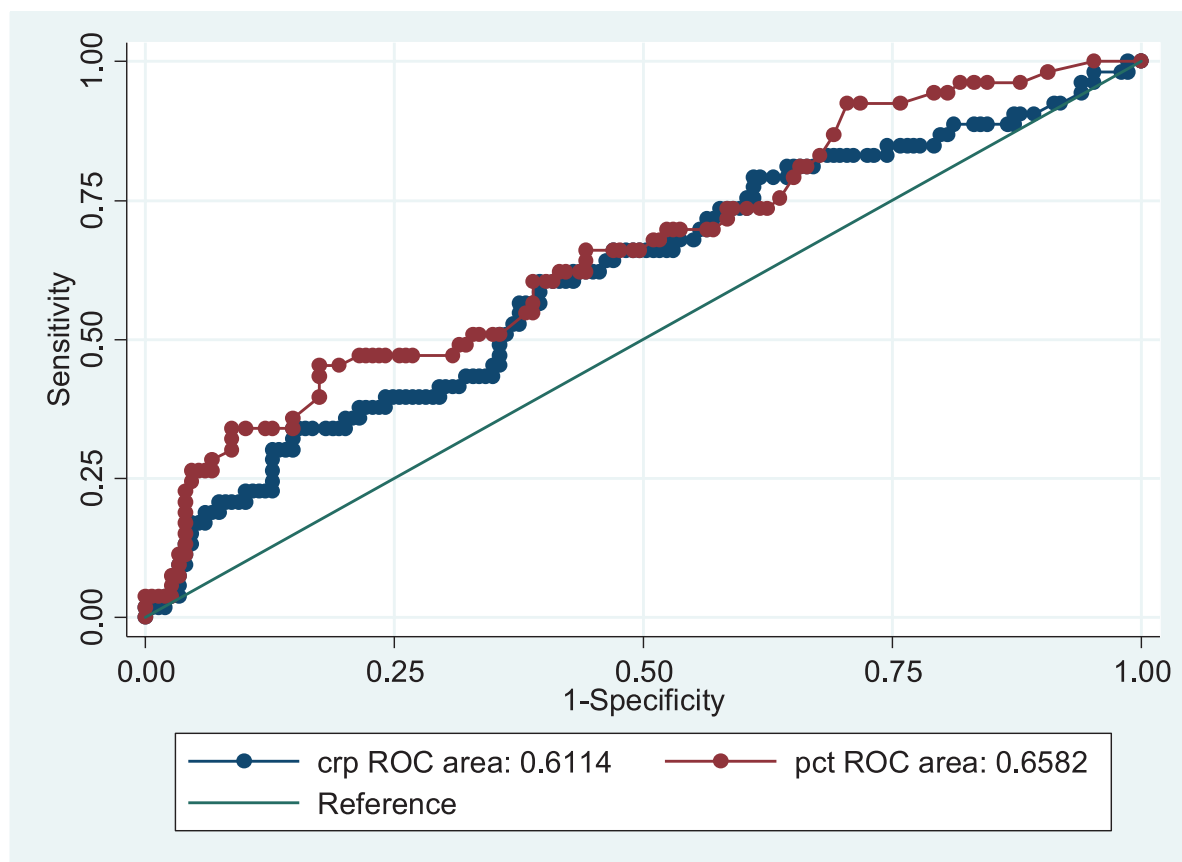
	Hs-CRP	PCT	IL-6
Hs-CRP	1		
PCT	0.3530*	1	
IL-6	0.3634*	0.4431*	1

* $p < 0,05$

Nhận xét: Sử dụng hệ số tương quan Spearman cho các biến định lượng phân bố không chuẩn, kết quả cho thấy:

- Có mối tương quan thuận giữa PCT và hs-CRP*.
- Có mối tương quan thuận giữa IL-6 và hs-CRP và PCT.

Biểu đồ 1. Đường cong ROC của giá trị hs-CRP, PCT trong phân biệt giữa viêm phổi do vi rút đơn thuần và đồng nhiễm



- Tại giá trị điểm cắt (cut-off) 5,06 mg/ml, sự phân biệt phân biệt giữa viêm phổi do vi rút đơn thuần và đồng nhiễm của hs-CRP có độ nhạy 60,38% và độ đặc hiệu 60,40%.

- Diện tích dưới đường cong (AUC) của hs-CRP là 0,6114 với khoảng tin cậy 95% là 0,52 - 0,70.

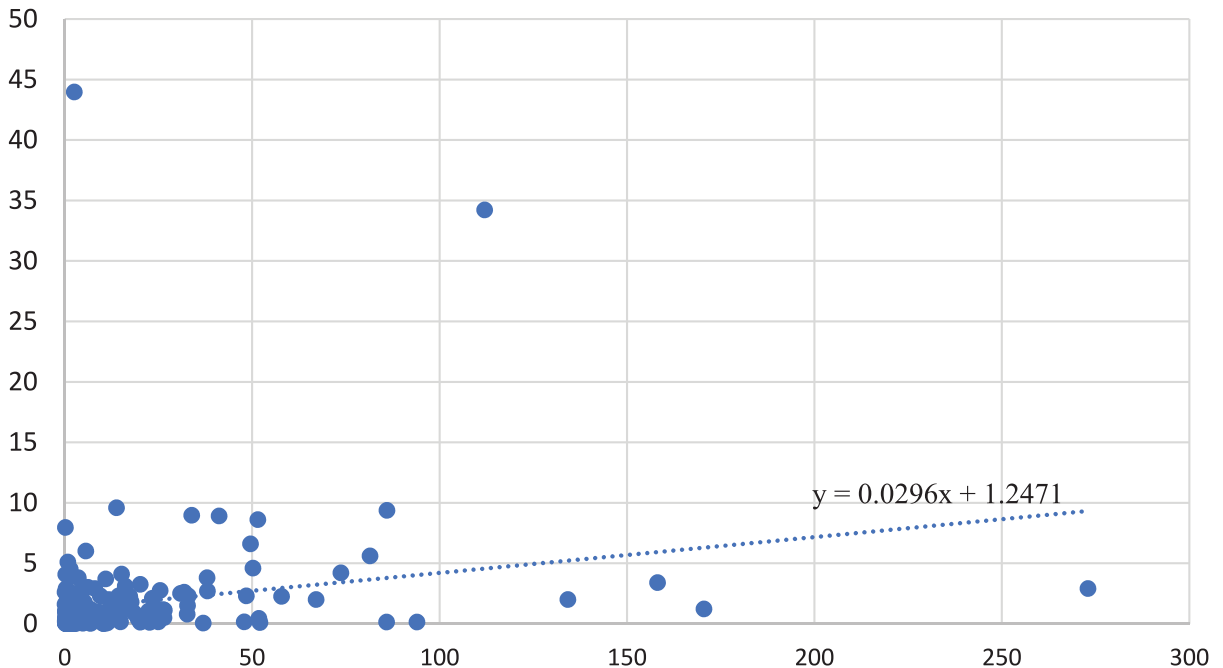
- Tại giá trị điểm cắt (cut-off) 2,1 ng/ml, sự phân biệt phân biệt giữa viêm phổi do vi rút đơn thuần và đồng nhiễm của PCT có độ nhạy 45,28% và độ đặc hiệu 82,55%.

- Diện tích dưới đường cong (AUC) của PCT là 0,6582 với khoảng tin cậy 95% là 0,57 - 0,75.

Bảng 4. Phương trình hồi quy tuyến tính biểu diễn mối quan hệ giữa hs-CRP và PCT

	Coef.	Std. Err.	t	P>t	95%CI	
Hs-CRP	0,0296	0,009	3,22	0,002	0,0115	0,0478
_cons	1,2471	0,323	3,85	<0,01	0,6068	1,8825

Biểu đồ 2. Phương trình hồi quy tuyến tính biểu diễn mối quan hệ giữa hs-CRP và PCT



Nhận xét: Phương trình hồi quy tuyến tính biểu diễn mối quan hệ giữa PCT và hs-CRP:

$$[PCT] = 1,2471 + 0,0296 \times [hs-CRP].$$

Phiên giải phương trình hồi quy: “Khi nồng độ hs-CRP tăng thêm 1 mg/l thì nồng độ PCT tăng thêm 0,0296 ng/ml” với hệ số tương quan trung bình $r=0.3530$.

V. Bàn luận

5.1. Đặc điểm vi rút

Cũng theo nghiên cứu của Ruuskanen O. và cộng sự năm 2011 cho thấy, 49% trường hợp viêm phổi trong nhóm nghiên cứu nhiễm vi rút, trong đó, số trẻ nhiễm Rhinovirus lại là cao nhất 18%, thứ 2 là RSV 16%, cúm A 9%, cúm B và Adenovirus là 8% [5]

Đào Minh Tuấn và cộng sự (2016) nghiên cứu 107 bệnh nhi viêm phổi nặng do vi rút điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Chủ yếu gặp ở bệnh nhân dưới 12 tháng tuổi, nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ RSV 43%, cúm A 27%,

đồng nhiễm 12%, Adenovirus 9%, cúm B 6%, Rhinovirus 3% [6].

Nghiên cứu của Li L. và cộng sự cho thấy, có 4 trường hợp đồng nhiễm vi rút (3 trường hợp RSV, 1 trường hợp Metapneumovirus), 6 trường hợp đồng nhiễm vi khuẩn trong đó có 1 trường hợp nhiễm *S. pneumoniae*, 3 trường hợp nhiễm *H. influenza*, 1 trường hợp đồng nhiễm cả *K. pneumoniae* và *A. baumannii*, 1 trường hợp nặng nhiễm *H. influenza* trong máu [7].

Nhìn chung, tỷ lệ mắc đồng nhiễm chung vi khuẩn và/hoặc vi rút cao nhất ở nhóm RSV, thấp nhất ở nhóm cúm B và nhóm Rhinovirus.

5.2. Đặc điểm xét nghiệm

Chỉ số	Bệnh nhân viêm phổi (n=202)		Trẻ khỏe mạnh (n=34)		p-value
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Hs-CRP (mg/dl)	15,8	31,7	1,3	1,5	<0,01
IL-6 (pg/ml)	28,2	81,7	0,8	0,7	<0,01

*Nguồn: Theo Nguyễn Thị Ngọc Trân (2019) [8]

So với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Trân năm 2019 trên 34 trẻ khỏe mạnh cho thấy chỉ số hs-CRP và IL-6 ở nhóm bệnh nhi viêm phổi cao hơn đáng kể, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

● Hs-CRP

CRP là một protein phản ứng thường tăng trong phản ứng viêm của cơ thể. CRP được bài tiết ở gan, vào máu vài giờ sau khi quá trình viêm bắt đầu và tăng lên cùng với quá trình này. Vì vậy, trên thực hành lâm sàng, CRP nói chung, hs-CRP nói riêng đã trở thành một xét nghiệm thường quy trong các trường hợp nghi ngờ có nhiễm trùng. Trong viêm phổi do vi rút, hs-CRP thường < 6 mg/l. Nếu có tình trạng bội nhiễm vi khuẩn thì hs-CRP tăng lên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị hs-CRP trung bình trong nhóm nghiên cứu = $15,6 \pm 31,5$ (mg/dl), trung vị = 4,2, giá trị nhỏ nhất = 0,1, giá trị cao nhất = 134,3. Tỷ lệ bệnh nhi có nồng độ hs-CRP > 6 mg/l là 43,1%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đào Minh Tuấn và cs với tỷ lệ hs-CRP < 6 mg/dl cao nhất với 43,75%[9].

Nghiên cứu của Cevey-Macherel M. và cs cho thấy giá trị CRP trung bình của bệnh nhi chẩn đoán là viêm phổi cộng đồng do vi rút là 88 (21 - 194) mg/l, bệnh nhi chẩn đoán là viêm phổi cộng đồng do vi rút đồng nhiễm là 200 (117 - 250) mg/l [10].

● PCT

Diễn biến nồng độ PCT có thể được sử dụng để theo dõi diễn biến và tiên lượng nhiễm

khuẩn hệ thống nghiêm trọng đồng thời là cơ sở để điều chỉnh các quyết định điều trị hiệu quả [6]. INF- α do tế bào bị nhiễm vi rút giải phóng ra là tác nhân ức chế quá trình tổng hợp PCT. Do đó, việc sử dụng PCT như một công cụ hiệu quả để phân biệt nhiễm khuẩn với nhiễm vi rút. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy PCT có thể rút ngắn thời gian chẩn đoán bệnh, phân biệt được nhiễm khuẩn do vi khuẩn hay vi rút, theo dõi đáp ứng với điều trị kháng sinh và kiểm soát ổ nhiễm khuẩn tốt hơn các marker khác như hs-CRP.

Trong nghiên cứu này, nồng độ trung bình của PCT là $1,7 \pm 4,2$ (ng/ml), giá trị thấp nhất = 0,01, giá trị cao nhất = 44. Tỷ lệ bệnh nhi có nồng độ PCT $> 0,5$ ng/ml là 50,0%.

Nghiên cứu của Cevey-Macherel M. và cs cho thấy, nồng độ PCT trung bình của bệnh nhi chẩn đoán là viêm phổi cộng đồng do vi rút là 2 (0,5 - 7,5) mg/l, bệnh nhi chẩn đoán là viêm phổi cộng đồng do vi rút đồng nhiễm là 11 (3 - 18) mg/l [10].

● IL-6

Endeman H. và cs cho thấy trong viêm phổi cấp thì Interleukin (IL-1, IL-6, IL-8 và IL-10) đóng vai trò như protein giai đoạn cấp tính. Sau khi nhập viện, các mức độ của các cytokine giảm nhanh chóng. Nồng độ cytokine cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân

viêm phổi cấp do phế cầu khuẩn. Giảm nồng độ các cytokine bị ảnh hưởng một cách độc lập khi bắt đầu điều trị bằng corticoste [1].

Antunes G. và cs (2002) tại Mỹ thấy rằng nồng độ TNF- α , IL-1 α và IL 6 tăng cao trong viêm phổi cấp cộng đồng, có thấy mối liên hệ giữa nồng độ của các cytokine này với mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi cấp tính [11].

Trong nghiên cứu này, nồng độ trung bình IL-6 trong nhóm nghiên cứu là $28,2 \pm 81,7$ (pg/ml), giá trị thấp nhất = 0, giá trị cao nhất = 500. So sánh với nhóm chứng, chỉ số IL-6 ở nhóm bệnh nhi viêm phổi cao hơn đáng kể ($p < 0,01$). Nồng độ trung bình IL-6 trong nhóm trẻ khỏe mạnh nằm trong khoảng $0,8 \pm 0,7$ (pg/ml). Nghiên cứu giá trị bình thường IL-6 ở máu cuống rốn của tác giả Khan A. và cs năm 2010 tại Bệnh viện Trinidad, giá trị trung bình từ 0 - 16,4 pg/mL với độ tin cậy 95% nằm trong khoảng (11,6 - 21,5 pg/ml) [12].

VI. Kết luận

Mô tả 202 bệnh nhân mắc viêm phổi nặng do vi rút cho thấy 149 bệnh nhân mắc đơn nhiễm vi rút và 53 bệnh nhân đồng nhiễm vi rút, vi khuẩn.

- Xét nghiệm: Hs-CRP 4,2 (0,1-273), PCT 0,5 (0,01-44,0) và IL-6 là 5,7 (0-500).

- Phân biệt giữa viêm phổi do vi rút đơn thuần và đồng nhiễm của hs-CRP tại giá trị cut-off 5,06 mg/ml có Se 60,38% và Sp 60,40%; của PCT tại giá trị cut-off 2,1 ng/ml có Se 45,28% và Sp 82,55%. AUC của hs-CRP là 0,6114 với 95% CI là 0,52 - 0,70; của PCT là 0,6582 với 95% CI là 0,57 - 0,75.

- Hs-CRP có tương quan thuận với PCT, IL-6; PCT có mối tương quan thuận với IL-6.

Tài liệu tham khảo

- [1] Endeman H, Meijvis SC, Rijkers GT et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011;37(6):1431-1438. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074410>
- [2] Thuy PTB et al. Application of multi-primer PCR technique in the diagnosis of the causes of respiratory tract infections in children. *Journal of Pediatrics* 2016;9:50-57 (in Vietnamese)
- [3] WHO. Cough or difficulty in breathing. In: *Guidelines for the management of common childhood illnesses*. 2nd edi, WHO press 2013:75-122
- [4] Tuan DM, Hang DTT, Tran NTN at al. Research on the causes of childhood pneumonia and antibiotic resistance of bacteria causing pneumonia in children from 1 month to 15 years old. *Vietnam Medical Journal*.
- [5] Tuan DM, Hang DTT, Tran NTN et al. Research on the causes of pneumonia in children and antibiotic resistance of bacteria causing pneumonia in children from 1 month to 15 years old. *Journal of Vietnamese Medicine* 2013;411:14-20. (in Vietnamese)
- [6] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377(9773):1264-1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)
- [7] Tuan DM, Tran NTN, Huyen VTT. Study on changes in blood count, hs-CRP in patients with severe viral pneumonia under 5 years old. *Vietnam*

- Medical Journal 2016; 447:28-34. (in Vietnamese)
- [8] Li LM, Woo YY, de Bruyne JA et al. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of Adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One* 2018;13(10):e0205795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205795>
- [9] Tran NTN, Thuy PTB. Study on serum IL-6 levels in children without pneumonia at the Vietnam National Children's Hospital. *Journal of Traditional Vietnamese Medicine* 2019, Special Issue, 55-59 (in Vietnamese)
- [10] Tuan DM, Tran NTN, Hanh LTH et al. Study on some epidemiological and clinical characteristics in pediatric patients with adenovirus bronchopneumonia at the Vietnam National Children's Hospital. *Journal of Pediatrics* 2010;3:117-122. (in Vietnamese)
- [11] Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168(12):1429-1436. <https://doi.org/10.1007/s00431-009-0943-y>.
- [12] Antunes G, Evans SA, Lordan JL et al. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20(4):990-995. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00295102>
- [13] Khan A, Ali Z. Normal Ranges for Acute Phase Reactants (Interleukin-6, Tumour Necrosis Factor-alpha and C-reactive Protein) in Umbilical Cord Blood of Healthy Term Neonates at the Mount Hope Women's Hospital, Trinidad. *West Indian Med J* 2014;63(5):465-469. <https://doi.org/10.7727/wimj.2012.133>