NGHIÊN CỨU TỔ HỢP CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-DIMER TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIỀN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO CẤP

Phan Long Nhon¹, Hoàng Khánh², Huỳnh Văn Minh²

1. Bệnh viện ĐKKV Bồng Sơn, Bình Định

2. Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

DOI: 10.47122/vjde.2020.43.5

ABSTRACT

Assesment of biomarker complex: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in the diagnosis and prognosis of acute ischemic stroke

Objective: To survey the concentration of vWF VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in serum and evaluate the diagnosis and the prognosis of biomarker complex: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in acute ischemic stroke. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study, which compares between 50 patients of acute ischemic stroke and 40 healthy controls. **Results:** 1. The average concentration of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer of acute ischemic stroke and controlled groups were: vWF 176.03±18.11 Mu/ml patient; 148.98±19.04 Mu/ml control; VCAM-1 53.87±3.35 ng/ml patient; 43.64±4.36 ng/ml control; MCP-1 357.47±111.07 pg/ml patient; 190.88±51.66 pg/ml control and D-Dimer 1016.72±524.06 ng/ml patient; 329.40±90.17 ng/ml control, P<0,001. 2. The vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarker complex had a high value in diagnosis. Sensitivity: 95.38% and specificity: 91.52%, positive predictive value: 93% and negative predictive: 94.37%. 3. The vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarker complex had a high value in prediction of clinical severity level and clinical severity progression after 48 hours of symptom onset of acute ischemic stroke. The prognostic value of clinical severity progression after 48 hours was the highest with 78.05% sensitivity, 76.27% specificity, 76.19% positive predictive value, 76.72% negative predictive value, p> 0.001, OR = 10.84. The value of clinical severity prognosis of symptom onset was lower with 70.33% sensitivity, 81.65% specificity, 69.57%

positive predictive value, 83.33% negative predictive value, OR = 11.42, p < 0.001. **Conclusion:** Concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer increased in acute ischemic stroke and the biomarker complex: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer were very valuable in diagnosis and prognosis.

Key words: Biomarker, biomarker complex, von Willebrand factor (vWF), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), D-Dimer

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ, đánh giá giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. **Đối tượng và phương pháp:** Một nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh và đối chiếu nhóm chứng của 50 bệnh nhân NMN và 40 người chứng khỏe mạnh. **Kết quả:** 1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của bệnh nhân NMN giai đoạn cấp và nhóm chứng lần lượt là: vWF bệnh 177,80±6,90 Mu/ml, chứng 148,98±19,04 Mu/ml; của VCAM-1 bệnh 53,79±3,33 ng/ml, chứng 43,38±4,56 ng/ml; của MCP-1 bệnh 357,37±111,03 pg/ml, chứng 190,80±51,65 pg/ml và của D-Dimer bệnh 1016,72±524,06 ng/ml, chứng 329,40±90,16 ng/ml, P<0,001. 2. Tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong chẩn đoán nhồi máu não cấp với độ nhạy 95,38%, độ đặc hiệu 91,52%, giá trị dự báo dương tính 93%, giá trị dự báo âm tính 94,37%. 3. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng khi vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ của nhồi máu não cấp. Giá trị dự báo tiên lượng diễn

tiền nặng lâm sàng là cao nhất với độ nhạy 78,05%, độ đặc hiệu 76,27%, giá trị dự báo dương tính 69,57%, giá trị dự báo âm tính 83,33%, $p < 0,001$, $OR = 11,42$. giá trị dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện thấp hơn, với độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 76,72%, $OR = 10,84$, $p < 0,001$. **Kết luận:** Nồng độ các chất vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer tăng cao ở bệnh nhân NMN giai cấp và tổ hợp chất chỉ điểm sinh học: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer rất có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não cấp.

Từ khóa: Chất chỉ điểm sinh học, tổ hợp chất chỉ điểm sinh học, vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer.

Chịu trách nhiệm chính: Phan Long Nhon

Ngày nhận bài: 25/10/2020

Ngày phản biện khoa học: 08/11/2020

Ngày duyệt bài: 12/12/2020

Email: phanlongnon@gmail.com

Điện thoại: 0914152385

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não gồm xuất huyết não và nhồi máu não là một bệnh nặng, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong còn rất cao, chi phí điều trị lớn, người còn sống thì mang di chứng nặng nề, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Ở các nước đang phát triển tai biến mạch máu não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 sau bệnh ung thư và các bệnh tim mạch. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm có trên 5 triệu người chết vì tai biến mạch máu não và ít nhất 20% bệnh nhân sống sót bị tái phát tai biến trong vòng 5 năm. Tại Việt Nam hiện nay đã có một số liệu thống kê về tình hình tai biến mạch máu não tại nhiều vùng miền và đều cho thấy tỷ lệ này tăng rất cao so với những năm trước đây.

Với tai biến mạch máu não, hiện có rất nhiều yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, béo phì, thiếu hoạt động thể lực, uống nhiều rượu, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, rối loạn nhịp tim. Đây là những yếu tố nguy cơ truyền thống và có thể cải biến được. Nhóm yếu tố nguy cơ phi truyền thống, không cải biến được

như tuổi, giới, dân tộc, di truyền. Cho dù là nhóm yếu tố nguy cơ nào thì trong lĩnh vực điều trị đều phải quan tâm và phải ngăn ngừa.

Trong lĩnh vực chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp, hiện tại chủ yếu dựa vào hình ảnh học và đây được xem là tiêu chuẩn vàng. Chụp cắt lớp vi tính độ nhạy không cao, ngay cả 24 giờ đầu một số trường hợp cũng không chẩn đoán được. Cộng hưởng từ thì ít khi được chỉ định trong giai đoạn cấp của bệnh do kỹ thuật mất nhiều thời gian, có nhiều chống chỉ định và máy chỉ có ở các trung tâm lớn. Do đó, việc tìm một phương pháp cận lâm sàng đáp ứng được chẩn đoán nhanh, chính xác, dễ thực hiện để chẩn đoán sớm vào những giờ đầu là vô cùng cấp thiết. Các chất chỉ điểm sinh học (biomarker) là một hướng mới trong chẩn đoán sớm, theo dõi diễn tiến và đánh giá tiên lượng nặng. Đã có gần 60 chất chỉ điểm sinh học được phát hiện và nghiên cứu trong nhồi máu não cấp. Ví dụ như phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 (VCAM-1), một selectin hòa tan thuộc nhóm những phân tử globulin miễn dịch bám vào tế bào thành mạch. Von Willebrand (vWF) chất chỉ điểm sinh học liên quan đông cầm máu. Hoặc protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân (MCP1/ monocyte chemotactic protein 1). D-Dimer, một chất chỉ điểm sinh học của sự tiêu hủy fibrin, thể hiện hoạt tính sinh học của plasmin. Ngoài ra còn nhiều chất chỉ điểm sinh học khác. Mặc dù vậy cho đến nay vẫn chưa có một chất chỉ điểm sinh học riêng lẻ nào được thừa nhận là đặc trưng cho chẩn đoán nhồi máu não cấp mà chỉ là những yếu tố góp thêm cho chẩn đoán.

Một hướng nghiên cứu mới có nhiều kết quả hứa hẹn hơn đó là phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học thành một tổ hợp để chẩn đoán nhồi máu não cấp. Nhiều nghiên cứu nước ngoài, bước đầu cho thấy giá trị chẩn đoán dương tính nhồi máu não với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Thậm chí một vài nghiên cứu phối hợp thành một tổ hợp chất chỉ điểm sinh học còn giúp chẩn đoán được phân nhóm nhồi máu não. Hiện tại Việt Nam mới có một vài nghiên cứu về 1,2 chất chỉ điểm sinh học, chưa có nghiên cứu nào về sự kết hợp của một tổ hợp gồm nhiều chất chỉ điểm sinh học để góp phần chẩn

đoán và nhất là dự báo tiên lượng nhồi máu não giai đoạn cấp. Xuất phát từ lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Nghiên cứu tổ hợp chất chỉ điểm sinh học: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong dự báo tiên lượng nhồi máu não cấp**” với mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ huyết tương của 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2. Tìm hiểu giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: Là những bệnh nhân NMN giai đoạn cấp. Tuổi từ 18 tuổi trở lên bị NMN lần đầu tiên, được điều trị tại khoa Nội Tổng hợp Bệnh viện ĐKKV Bồng Sơn Bình Định 2015-2016. **Nhóm chứng:** Là những người

khỏe mạnh, chưa lần nào bị TBMMN đến thời điểm nghiên cứu. Không dùng thuốc kháng viêm, ức chế miễn dịch, kháng đông, chống kết tập tiểu cầu.

Loại trừ: Bệnh nhân XHN, bệnh nhân có bệnh kèm ảnh hưởng đến tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer như: Các bệnh nhiễm trùng, luput ban đỏ, ĐTĐ, suy thận, suy gan, ghép tạng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có so sánh và đối chiếu nhóm chứng.

2.3. Các bước tiến hành: Chọn bệnh nhân NMN chụp cắt lớp vi tính sọ não có tổn thương. Tiến hành lấy máu lúc đói vào ngày đầu tiên. Làm các xét nghiệm vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer tại Khoa Sinh hóa và Huyết học bệnh viện Trung ương Huế và một số xét nghiệm hỗ trợ.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu: Theo phần mềm SPSS kết hợp với Medcalc version 11.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 90 bệnh nhân gồm 50 bệnh (29 nam, 21 nữ) và 40 chứng (22 nam, 18 nữ). Tuổi trung bình nhóm bệnh $69,7 \pm 14$, tuổi trung bình nhóm chứng $69,3 \pm 14$, có các kết quả sau:

3.1. Nồng độ TB của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.1. Nồng độ trung bình của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer ở nhóm bệnh và chứng

Chất CĐSH \ Nhóm	Nhóm bệnh X $\pm$ SD	Nhóm chứng X $\pm$ SD	p
vWF (Mu/ml)	176,03 $\pm$ 18,11	148,98 $\pm$ 19,04	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	53,87 $\pm$ 3,35	43,64 $\pm$ 4,36	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	357,47 $\pm$ 111,07	190,88 $\pm$ 51,66	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	1016,72 $\pm$ 524,06	329,40 $\pm$ 90,17	<0,001

+ Nhận xét: Nồng độ trung bình của 2 nhóm bệnh và chứng đều khác biệt có ý nghĩa $p < 0,001$.

3.2. Giá trị chẩn đoán của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở BN NMN cấp

3.2.1. Tỷ lệ BN nhóm bệnh, chứng trên điểm cắt chẩn đoán vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer

Bảng 3.2. Tỷ lệ BN nhóm bệnh, chứng trên điểm cắt chẩn đoán

Chất CĐSH (Điểm cắt)	Số bệnh nhân			Nhóm bệnh (n=50)			Nhóm chứng (n=40)		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p
vWF (>169 Mu/ml)	47	94	>0,05	4	10,0	>0,05	4	10,0	>0,05
VCAM-1 (>49,6 ng/ml)	49	98		1	2,5		1	2,5	
MCP-1 (>247,62pg/ml)	42	84		1	2,5		1	2,5	
D-Dimer (>425ng/ml)	48	96		3	7,5		3	7,5	

+ *Nhận xét:* Tại điểm cắt chẩn đoán, nhóm bệnh có tỷ lệ vượt trên điểm cắt cao hơn nhóm chứng.

3.2.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở BN NMN cấp

Bảng 3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở BN NMN cấp

Tổ hợp	Se (%)	95% CI	Sp (%)	95% CI	PPV (%)	NPV (%)
vWF VCAM-1 MCP-1 D-Dimer	95,38	91,42 - 97,87	91,52	86,17 - 95,28	93,00	94,37

+ *Nhận xét:* Khi kết hợp thành một tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, giá trị chẩn đoán có độ nhạy 95,38%, độ đặc hiệu là 91,52%. Giá trị dự báo (+) 93% và dự báo âm tính 94,37%.

3.3. Tiên lượng mức độ nặng lâm sàng và diễn tiến nặng lâm sàng của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp.

3.3.1 Giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng

3.3.1.1. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng.

Bảng 3.4. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của NMN cấp, đánh giá dựa theo thang điểm NIHSS

Điểm cắt	OR	P	Se (%)	Sp (%)	PPV	NPV
Điểm cắt vWF >179 Mu/ml	4,44	<0,05	55	74,07	61,11	68,97
Điểm cắt VCAM-1 >54,7 ng/ml	3,48	<0,05	62,50	67,65	47,62	79,31
Điểm cắt MCP-1 >369,18pg/ml	47,30	<0,001	100	91,30	100	93,31
Điểm cắt D-Dimer >727ng/ml	18,05	<0,001	65,92	84,62	90,48	53,38
Tổ hợp	10,84	<0,001	70,33	81,65	76,19	76,72

+ *Nhận xét:* Khi phối hợp thành 1 tổ hợp. Tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân NMN giai đoạn cấp với độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 76,72%, và OR=10,84, p<0,001.

3.3.1.2. Phương trình dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn các yếu tố có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS và phân tích hồi qui đa biến các yếu tố, có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện, cho kết quả giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer huyết tương và thang điểm Glasgow lúc vào viện là những yếu tố ảnh

hưởng nhiều nhất đến mức độ nặng lâm sàng với r lần lượt là 0,6625 (MCP-1) p<0,001; 0,5150 (D-Dimer) p<0,001; và -0,3113 (Glasgow) p<0,05. Phương trình mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

Mức độ nặng lâm sàng = - 0,4573 + 0,0024 x MCP-1 + 0,0003 x D-Dimer - 0,0566 x Điểm Glasgow lúc vào.

3.3.2. Giá trị tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

Theo dõi sau 48 giờ đầu có 46% bệnh nhân NMN diễn tiến nặng và 54% bệnh nhân không diễn tiến nặng, không có sự khác biệt p>0,05.

3.3.2.1. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ

Bảng 3.5. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp

Điểm cắt	OR	P	Se (%)	Sp (%)	PPV	NPV
vWF>179 Mu/ml	6,52	<0,05	65,57	74,07	69,57	74,07
VCAM-1 >56,2 ng/ml	9,17	<0,05	85,71	65	39,13	96,30
MCP-1 >369,18 pg/ml	2585	<0,001	100	100	100	100
D-Dimer >761 ng/ml	8,07	<0,05	65,52	80,95	82,61	62,96
Tổ hợp	171,42	<0,001	78,05	76,27	69,57	83,33

+ *Nhận xét:* Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong tiên lượng diễn tiến nặng có độ nhạy 78,05%, độ đặc hiệu 76,27%, giá trị dự báo dương tính 69,57%, giá trị dự báo âm tính 83,33%. Với $p<0,001$, $OR=11,42$.

3.3.2.2. Phương trình dự báo diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ

Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn các yếu tố có tiềm năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ: Giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer, thang điểm Glasgow lúc vào viện và là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ. Tiến hành phân tích hồi qui đa biến các yếu tố có ảnh hưởng này có kết quả sau:

Diễn tiến nặng lâm sàng= - 0,2264 + 0,0024 x MCP-1 + 0,002 x D-Dimer - 0,0524 x Điểm Glasgow lúc vào

4. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương nhóm bệnh và nhóm chứng.

Bảng 3.1 cho kết quả giá trị trung bình của 4 chất chỉ điểm sinh học:

- Với vWF bệnh $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, chứng $148,98 \pm 19,04$ Mu/ml, có sự khác biệt với $p<0,001$. Về giới kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ trung bình của nam nhóm bệnh là $172,71 \pm 22,71$ Mu/ml cao hơn nam nhóm chứng $150,28 \pm 20,39$ Mu/ml, có sự khác biệt có ý nghĩa của 2 giá trị trung bình $p<0,001$. Về nồng độ trung bình của vWF ở nữ nhóm bệnh là $180,62 \pm 6,57$ Mu/ml và nữ nhóm chứng $147,39 \pm 17,70$ Mu/ml. Tương tự ở nữ nhóm bệnh cũng cao hơn nữ nhóm chứng, có sự khác biệt $p<0,001$. Nghiên cứu này cho thấy nồng độ trung bình của vWF ở bệnh nhân NMN não cấp đều tăng và có sự khác biệt rõ với người không bị bệnh cả giới nam và nữ. Kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của nhóm tác giả tại trường Đại học Leeds Anh quốc. Nhóm tác giả đã nghiên cứu 208 trường hợp đột quỵ có chẩn đoán NMN đã được xác định bằng chụp cắt lớp vi tính sọ não so sánh với 184 đối

tượng lành mạnh, có kết quả nồng độ huyết tương trung bình của nhóm bệnh là 186 Mu/ml và của nhóm chứng 126 Mu/ml, có khác biệt với $p<0,001$. Tăng vWF cũng được xác định là yếu tố nguy cơ của nhồi máu não tiên phát. Nghiên cứu của nhóm tác giả Tamara N. Bongers, Moniek P.M. de Maat, Mary-Lou P.J và cộng sự, nghiên cứu 124 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ tiên phát và 125 người chứng, có kết quả nồng độ nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng đáng kể và là yếu tố nguy cơ cao của đột quỵ, odds ratio 3,2 và 95% CI từ 1,4 đến 7,5. Tăng nồng độ von Willebrand cũng được xác định có liên quan với nguy cơ đột quỵ trong dân số nói chung. Kết luận này được nhóm giả Renske G. Wieberdink, Marianne C. Van Schie và cộng sự nghiên cứu 290 bệnh nhân bị đột quỵ tiên phát trong đó 197 bệnh nhân đã được phân loại là thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu theo dõi trong 5 năm có kết quả nguy cơ đột quỵ tăng lên với mức độ tăng yếu tố von Willebrand là 1,12 [95% CI, 1,01-1,25] đối với đột quỵ, và 1,13 [95% CI, 0,99 đến 1,29] với đột quỵ thiếu máu cục bộ não [9].

-Với chất chỉ điểm sinh học VCAM-1, trong nghiên cứu chúng tôi có nồng độ trung

bình nhóm bệnh là $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, nhóm chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml. Giới nam nồng độ trung bình nhóm bệnh $54,31 \pm 2,27$ ng/ml, nhóm chứng $44,18 \pm 4,33$ ng/ml. Giới nữ nồng độ trung bình $53,28 \pm 4,43$ ng/ml ở bệnh và chứng $42,97 \pm 4,44$ ng/ml. Như vậy có sự tăng cao rõ rệt về nồng độ VCAM-1 ở bệnh nhân NMN cấp với sự khác biệt rõ $p < 0,001$ giữa bệnh và chứng. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. Trong một nghiên cứu bệnh nhân đột quy của nhóm tác giả Blann, A.; Kumar, P.; Krupinski, J.; McCollum, C và cộng sự ở 21 bệnh nhân sau đột quy thiếu máu cục bộ cấp tính (< 12 giờ), so sánh với 82 người khỏe mạnh cho thấy kết quả VCAM-1 tăng cao ở nhóm bệnh so với nhóm chứng $p < 0,05$ và vẫn còn tăng cao sau 3 tháng theo dõi [5].

Với MCP-1 kết quả nghiên cứu chúng tôi có nồng độ trung bình của nhóm bệnh và chứng lần lượt: $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, $190,88 \pm 51,66$ pg/ml. Đối với giới, MCP-1 nhóm nam bệnh $356,69 \pm 125,17$ pg/ml, nhóm nam chứng $184,27 \pm 60,07$ pg/ml, và MCP-1 của nhóm nữ bệnh là $358,54 \pm 91,05$ pg/ml, nhóm nữ chứng là $198,97 \pm 39,22$ pg/ml, tất cả đều khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả nồng độ trung bình này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. A. Arakelyan, J. Petrkoval, Z. Hermanova và cộng sự nghiên cứu 40 bệnh nhân NMN và 40 người chứng, cho kết quả nồng độ trung bình MCP-1 của bệnh là 384 pg/ml và của chứng là 126 pg/ml [4].

Với D-Dimer, nghiên cứu này cho kết quả nồng độ trung bình chung của nhóm bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, của nhóm chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml. Về giới kết quả nghiên cứu D-Dimer nhóm nam bệnh $978,03 \pm 513,46$ ng/ml, nhóm nam chứng $343,23 \pm 76,73$ ng/ml và của nhóm nữ bệnh $1070,14 \pm 546,43$ ng/ml, nhóm nữ chứng $312,50 \pm 104,06$ ng/ml, cũng tương tự tất cả đều khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Nồng độ D-Dimer tăng cũng được xác định có liên quan với nguy cơ đột quy. Cũng từ nghiên cứu của

nhóm giả Renske G. Wieberdink, Marianne C. Van Schie và cộng sự có kết quả nguy cơ đột quy tăng lên với mức độ tăng yếu tố D-Dimer 1,12 [95% CI, 1,01-1,25] đối với đột quy, và 1,13 [95% CI, 0,99 đến 1,29] với đột quy thiếu máu cục bộ não. Ở Việt Nam cũng có một số nghiên cứu về nồng độ D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp, mặc dầu chưa có một thông số thống nhất. Một nghiên cứu 56 bệnh nhân NMN giai đoạn cấp của Mai Nhật Quang, Phan Kim Cúc, HuỳnhThị Cẩm Nhung khoa thần kinh bệnh viện An Giang, có kết quả nồng độ D-Dimer trung bình là $1,29 \pm 1,15$ μ g/ml cao hơn giá trị bình thường ($< 0,5$ μ g/ml); nồng độ D-Dimer ở giới nam $1,23 \pm 1,155$ μ g/ml và nữ $1,36 \pm 1,185$ μ g/ml, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai giới với $p = 0,66$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nồng độ trung bình D-Dimer có thấp hơn nghiên cứu của Hồ Thúy Hằng [1]. Kết quả nghiên cứu ở 42 bệnh nhân NMN cấp có nồng độ D-Dimer ở nhóm bệnh nhân NMN cấp $1624,9 \pm 2071,2$ ng/ml. Kết quả nghiên cứu này có nồng độ trung bình cao hơn nghiên cứu chúng tôi có lẽ còn do phụ thuộc vào nhiều yếu tố nguy cơ kèm theo mà bệnh nhân có. Điều này cũng được nhóm tác giả Nguyễn Thi Hùng, Nguyễn Văn Sang nghiên cứu 62 bệnh nhân nhồi máu não cấp xảy ra trong vòng 24 giờ được điều trị tại khoa Nội thần kinh Bệnh viện Nguyễn Tri Phương. Cho thấy nồng độ D-Dimer huyết tương thay đổi rất khác nhau ở các nhóm nguyên nhân nhồi máu não cấp.

4.2. Giá trị chẩn đoán của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở BN NMN cấp

4.2.1. Tỷ lệ BN nhóm bệnh, nhóm chứng trên điểm cắt chẩn đoán vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer

Bảng 3.2 cho kết quả tỷ lệ BN nhóm bệnh và nhóm chứng trên điểm cắt vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương lần lượt: Với vWF tại điểm cắt > 169 Mu/ml có 94% bệnh nhân nhóm bệnh và 10% nhóm chứng tăng trên điểm cắt. Với VCAM-1 có 97,5% nhóm bệnh và 2,5% nhóm chứng tăng trên điểm cắt $> 49,60$ ng/ml. Có 84% bệnh nhân nhóm bệnh và 2,5% nhóm chứng tăng trên

điểm cắt > 247,62 pg/ml của MCP-1 và có 96% nhóm bệnh, 7,5% nhóm chứng tăng trên điểm cắt > 425 ng/l của D-Dimer. Không khác biệt về số bệnh nhân vượt qua điểm cắt ở 2 nhóm bệnh và nhóm chứng $p > 0,05$. Như vậy tại điểm cắt của 4 chất chỉ điểm sinh học, thì tỷ lệ bệnh nhân NMN tăng vượt trên điểm cắt có giá trị chẩn đoán dương tính cũng rất cao, 94% của vWF, 98% của VCAM-1, 86% của MCP-1 và 96% của D-Dimer.

Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs nghiên cứu 94 bệnh nhân NMN cho thấy giá trị chẩn đoán của vWF với diện tích dưới đường cong ROC là 0.900, của D-Dimer là 0.795 và tỷ số chênh OR của vWF và D-Dimer là 16.727 và 2.324, $p < 0.05$. Nghiên cứu này cũng cho kết quả vWF và D-Dimer có giá trị chẩn đoán tốt NMN và vWF có giá trị chẩn đoán tốt hơn D-Dimer.

Điều này một lần nữa khẳng định nồng độ tăng của các chất này có giá trị cho chẩn đoán NMN cấp. Nhưng dù diện tích dưới đường cong, độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ phần trăm vượt trên điểm cắt giới hạn cao, một chất đơn lẻ cũng không thể nào chiếm được ưu thế bằng một tổ hợp chất chỉ điểm. Sự ra đời của việc phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học với nhau để chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp, đã đem lại kết quả cao hơn nhiều về độ đặc hiệu và độ nhạy.

4.2.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán NMN cấp

Bảng 3.3 cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán NMN cấp. Khi kết hợp thành một tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, giá trị chẩn đoán có độ nhạy là 95,38% và độ đặc hiệu là 91,52%. Giá trị dự báo dương tính 93% và dự báo âm tính 94,37%. Kết quả này là rất cao và có giá trị giúp chẩn đoán NMN cấp. Điều này cũng khẳng định vai trò quan trọng của một tổ hợp để chẩn đoán.

Hiện có nhiều tổ hợp CCĐSH đã được nghiên cứu ở nước ngoài cũng có một giá trị nhạy và đặc hiệu cao như tổ hợp 4 chất của nghiên cứu chúng tôi. Lynch và cs nghiên cứu

26 chất chỉ điểm sinh học trên 44 bệnh nhân nhồi máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 4 chất S100 β , vWF, MMP-9, VCAM-1 khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác nhồi máu não với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%. Cũng nhóm tác giả này nghiên cứu phối hợp 5 chất chỉ điểm sinh học S100 β , vWF, MMP9, BNGF và MCP-1 cho thấy nhồi máu não được chẩn đoán chính xác với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 93%.

Tác giả Raynold và cs trong một nghiên cứu thuần tập 223 bệnh nhân nhồi máu não sử dụng tổ hợp S100 β , BNGF, vWF, MMP-9 và MCP-1 và nhóm chứng 214 người cho thấy sự kết hợp này cho kết quả chẩn đoán nhồi máu sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 97% [10].

Một nghiên cứu khác phối hợp D-Dimer, CRP, BNP, MMP-9 và S100 β của tác giả Laskowitz được thực hiện trên bệnh nhân nghi nhồi máu não trong thời gian 6 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán với tỷ lệ lần lượt là 81% và 70%. Và một tổ hợp 4 chất: MMP-9, S100 β , VCAM-1, vWF nghiên cứu 222 bệnh nhân cả bệnh và chứng, cho kết quả độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%.

Một tổng hợp hệ thống về các nghiên cứu chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán và trong tiên lượng nhồi máu não xuất bản gần đây của tác giả Whiteley và cs gồm 21 nghiên cứu đánh giá 58 chất chỉ điểm sinh học đơn độc và 7 nghiên cứu phối hợp nhiều CCĐSH. Cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán rất cao.

Rodriguez và cs nghiên cứu 226 bệnh nhân NMN bán cầu trong vòng 12 giờ kể từ khi khởi bệnh. Tất cả bệnh nhân được chụp MRI ngay lúc vào. Đồng thời tiến hành xét nghiệm các chất chỉ điểm sinh học: VCAM-1, ICAM, IL 10, IL 6, TNF alpha, S100 β , NSE. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có hình ảnh vùng tranh tối tranh sáng lớn hơn vùng hoại tử trên MRI thì nồng độ IL 10, TNF alpha tăng rất cao. Dùng phương trình hồi qui đa biến phân tích thấy khi nồng độ TNF alpha > 21 pg/ml, IL 10 > 23 pg/ml, glucose máu đói > 230 mg/dl thì

khả năng chẩn đoán có hình ảnh tổn thương vùng tranh tối tranh sáng lớn hơn vùng hoại tử tăng gấp 50 lần. Tác giả kết luận tổ hợp các CCĐSH trên tăng trong giai đoạn sớm là yếu tố chẩn đoán và dự báo tiên lượng tổn thương NMN với độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 98%.

4.3. Giá trị tiên lượng mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

Hiện nay mặc dù có nhiều thang điểm đánh giá TBMMN, nhưng thang điểm NIHSS vẫn được sử dụng nhiều nhất. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng sử dụng thang điểm NIHSS để tìm giá trị tiên lượng của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer về mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ theo dõi.

4.3.1. Giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer và phương trình dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện ở BN NMN cấp.

Kết quả bảng 3.6 cho thấy khi phối hợp thành một tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer thì tổ hợp này có giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân NMN cấp là: Độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 76,72%, với $OR=10,84$, $p<0,001$. Tiến hành phân tích hồi qui đơn biến và đa biến các yếu tố khác biệt có khả năng dự báo cho kết quả: Điểm Glasgow, điểm Barthel, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng NMN. Phương trình hồi qui đa biến:

Mức độ nặng lâm sàng = $-0,4573 + 0,0024 \times MCP-1 + 0,0003 \times D-Dimer - 0,0566 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}$

Phương trình dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng của chúng tôi cũng có thành tố thang điểm Glasgow lúc vào viện giống như một số tác giả khác. Cũng tác giả Nguyễn Đình Toàn, nghiên cứu 2 chất PAI-1 và TNF alpha, tác giả xác định được phương trình hồi qui đa biến tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện: $\text{Lâm sàng nặng} = 13,581 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào viện} + 0,049 \times \text{TNF}$

$\alpha - 0,177 \times \text{Điểm Barthel lúc vào viện}$.

Thang điểm Glasgow thật sự là yếu tố nổi bật, liên quan đến tiên lượng mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng của bệnh nhân NMN. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN tại Bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: $\text{Glasgow} \leq 8$ là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tiên triển xấu của bệnh nhân NMN. Rõ ràng điểm Glasgow càng thấp thì mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng càng cao, nguy cơ tử vong càng nhiều. Điều này cũng được khẳng định qua nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh, kết quả nghiên cứu này cho thấy điểm cắt tử vong của thang điểm Glasgow của bệnh nhân NMN ở thời điểm 7 ngày và 28 ngày là < 10 .

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN tại Bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: $\text{Glasgow} \leq 8$ là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tiên triển xấu của bệnh nhân NMN. Trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh (2015) cho thấy: đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức < 10 điểm, chiếm tỷ lệ 58,2% ở thời điểm nghiên cứu. Điểm trung bình Glasgow là $10,12 \pm 2,73$ và protein S100B, NSE huyết tương có mối tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow $r = -0,202$, $p < 0,05$ và $r = -0,276$, $p < 0,01$. Nghiên cứu chúng tôi đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức ≥ 10 chiếm 70% và $\text{Glasgow} < 10$ chiếm 30%. Sự khác biệt giữa mức độ rối loạn ý thức của bệnh nhân NMN tại thời điểm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Một vài nghiên cứu khác cũng phù hợp nghiên cứu chúng tôi. Nguyễn Viết Quang (2008) nghiên cứu 37 bệnh nhân NMN cho thấy trị số trung bình thang điểm Glasgow khi nhập viện là $12,11 \pm 2,89$. Riêng nghiên cứu của Zaheer S. và cs (2013) trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy thang điểm Glasgow khi nhập viện là $7,88 \pm 3,28$ điểm và đa số có mức độ nặng lâm sàng. Rõ ràng điểm Glasgow càng thấp thì mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng càng cao. Điều này cũng được khẳng định qua nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh. Kết quả nghiên cứu này cho thấy điểm cắt tử vong của thang điểm

Glasgow của bệnh nhân NMN ở thời điểm 7 ngày và 28 ngày là < 10.

4.3.2. Giá trị tiên lượng diễn tiến nặng sau 48 giờ của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer và phương trình dự báo diễn tiến nặng sau 48 giờ ở BN NMN cấp.

Để đánh giá khả năng tiên lượng diễn tiến nặng trên lâm sàng, chúng tôi theo dõi và đánh giá bệnh nhân ở thời điểm sau 48 giờ đầu. Theo dõi sau 48 giờ đầu có 46% bệnh nhân NMN diễn tiến nặng và 54% bệnh nhân không diễn tiến nặng, không có sự khác biệt $p > 0,05$. Kết quả khi phối hợp thành một tổ hợp, 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong tiên lượng diễn tiến nặng sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp, với độ nhạy 78,05%, độ đặc hiệu 76,27%, giá trị dự báo dương tính 69,57%, giá trị dự báo âm tính 83,33%. Với $p < 0,001$, $OR = 11,42$. Kết quả dự báo diễn tiến nặng lâm sàng của tổ hợp này là cao hơn nhiều so với dự báo mức độ nặng lâm sàng khi vào viện. Kết quả dự báo tiên lượng diễn tiến nặng sau 48 giờ của tổ hợp cũng tương tự với một vài tổ hợp có liên quan đến 4 chất chỉ điểm trên.

Rodriguez và cộng sự nghiên cứu 226 bệnh NMN bán cầu trong vòng 12 giờ kể từ khi phát bệnh, định lượng các chất chỉ điểm sinh học IL10, TNF alpha, S 100, NSE, IL6, ICAM, VCAM-1 đã kết luận các chất chỉ điểm sinh học tăng trong giai đoạn sớm là yếu tố tiên lượng diễn tiến nặng của tổn thương NMN với độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 98%.

Lynch và cs nghiên cứu 26 chất chỉ điểm sinh học trên 44 bệnh nhân nhồi máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 4 chất S100β, vWF, MMP9, VCAM khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác nhồi máu não với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90% và có giá trị tiên lượng cao. Cũng nhóm tác giả này nghiên cứu phối hợp 5 chất chỉ điểm sinh học S100b, vWF, MMP9, B type neurotrophic growth factor, và MCP-1 cho thấy nhồi máu não được chẩn đoán chính xác với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 93% và cũng có giá trị tiên lượng tốt [8]. Tác giả Raynold và cs trong một nghiên cứu sử dụng tập hợp 5 CCĐSH

S100β, B type neurotrophic growth factor, vWF, MMP9 và MCP-1 cho thấy sự kết hợp này có dự báo diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ với độ nhạy là 86,2% và độ đặc hiệu là 93% [10]. Một nghiên cứu khác phối hợp D-dimer, CRP, BNP, MMP-9 và S100β của tác giả Laskowitz được thực hiện trên bệnh nhân nghi NMN trong thời gian 6 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của dự báo với tỷ lệ lần lượt là 81% và 70% [7]. Và một tổ hợp 4 chất: MMP-9, S100B, VCAM-1, vWF nghiên cứu 222 bệnh nhân (cả bệnh và chứng), cho kết quả tương tự với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%. Để xác định phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng, chúng tôi tiến hành phân tích hồi qui đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan có khác biệt, kết quả cho thấy giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer và thang điểm Glasgow lúc vào viện là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ. Tiếp tục phân tích hồi qui đa biến thì thang điểm Glasgow, nồng độ MCP-1 và D-Dimer huyết tương có giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ và phương trình hồi qui đa biến là:

Diễn tiến nặng lâm sàng = - 0,2264 + 0,0024 x MCP-1 + 0,002 x D-Dimer - 0,0524 x Điểm Glasgow lúc vào viện.

Kết quả phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ vẫn có sự hiện diện của 3 thành tố là thang điểm Glasgow và 2 chất CCĐSH MCP-1 và D-Dimer. Phương trình dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng của chúng tôi cũng có thành tố thang điểm Glasgow lúc vào viện giống như một số tác giả khác. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Toàn với 2 chất PAI-1 và TNF alpha, tác giả xác định được phương trình hồi qui đa biến tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ cũng có thành tố thang điểm Glasgow: [3]

Diễn tiến nặng = - 21,915 - 0,677 x Điểm Glasgow lúc vào viện + 2,194 x Thể tích tổn thương + 0,009 x TNF alpha + 0,013 x PAI-1.

Trong phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của

nguyên cứu chúng tôi không có thành tố thể tích tổn thương não, điều này có lẽ cũng phù hợp vì thời gian theo dõi còn quá ngắn.

5. KẾT LUẬN

1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của bệnh nhân nhồi máu não cấp và nhóm chứng lần lượt là: vWF nhóm bệnh $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, nhóm chứng $148,98 \pm 19,04$ Mu/ml, của VCAM-1 nhóm bệnh $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, nhóm chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml, của MCP-1 nhóm bệnh $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, nhóm chứng $190,88 \pm 51,66$ pg/ml, và của D-Dimer nhóm bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, nhóm chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml.

2. Tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong chẩn đoán nhồi máu não cấp với độ nhạy 95,38%, độ đặc hiệu 91,52%, giá trị dự báo dương tính 93%, giá trị dự báo âm tính 94,37%.

3. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân nhồi máu não cấp, với độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 76,72%, OR=10,84, $p < 0,001$ và cũng có giá trị cao trong dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ với độ nhạy 78,05%, độ đặc hiệu 76,27%, giá trị dự báo dương tính 69,57%, giá trị dự báo âm tính 83,33%, $p < 0,001$, OR=11,42.

- Phương trình hồi qui đa biến dự báo: Mức độ nặng lâm sàng = $- 0,4573 + 0,0024 \times \text{MCP-1} + 0,0003 \times \text{D-Dimer} - 0,0566 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}$

- Phương trình hồi qui đa biến dự báo: Diễn tiến nặng lâm sàng = $- 0,2264 + 0,0024 \times \text{MCP-1} + 0,002 \times \text{D-Dimer} - 0,0524 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hồ Thị Thúy Hằng, Hoàng Khánh, Phan Thị Phương, Tôn Thất trí Dũng** (2012), “Nghiên cứu nồng độ D-Dimer huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não

giai đoạn cấp”, *Tạp chí Y học thực hành số 811-812*, Tr.100-104.

2. **Hoàng Khánh** (2009), “Các yếu tố nguy cơ gây tai biến mạch máu não”, *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 85-107.
3. **Nguyễn Đình Toàn** (2012), *Nghiên cứu nồng độ PAI-1, TNF-Alpha huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận án tiến sĩ y học Đại học Y Dược Huế.
4. **A. Arakelyan, J. Petrakova, Z. Hermanova, A. Boyajyan, J. Lukl, and M. Petrek** (2005), “Serum Levels of the MCP-1 Chemokine in Patients With Ischemic Stroke and Myocardial Infarction” *Mediators of Inflammation* Volume, Issue 3, Pages 175-179.
5. **Blann, A.; Kumar, P.; Krupins, McCollum, C.; Beevers, D. G** (1999), “Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke”, *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, July 1999.
6. **Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ** (1997), “Von Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality”, *Thrombosis and Haemostasis* 77(6):1104-1108.
7. **Laskowitz T Daniel** (2009), “Clinical Usefulness of a Biomarker-Based Diagnostic Test for Acute Stroke: The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury ”(BRAIN) Study, *Stroke*, 40; 77-85.
8. **Lynch R John** (2004), “Novel Diagnostic Test for Acute Stroke”, *Stroke*, 35; 57-63.
9. **Renske G. Wieberdink, Marianne C. van Schie, Peter J** (2010), “High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of Stroke”, *Stroke*. 2010;41:2151-2156
10. **Reynolds A Mark** (2003), “Early Biomarkers of Stroke”, *Clinical Chemistry*, 49:10, 1733-

NGHIÊN CỨU MẬT ĐỘ KHOÁNG XƯƠNG VÀ LOÃNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Ngô Đức Kỳ

Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An

DOI: 10.47122/vjde.2020.43.6

ABSTRACT

Study on bone mineral density and osteoporosis in patients with type 2 diabetes

Objectives: Study on bone mineral density and osteoporosis in patients with type 2 diabetes. **Methods:** Cross – sectional study. All 151 patients were diagnosed with type 2 diabetes aged 36-81 years old and treated at the Nghe An General Hospital. All patients underwent intravenous glucose testing, insulin, HbA1c on COBAS 6000 and of Roche, and bone density measurements using the Hologram Discovery QDR series 4500A / SL, US DELPHI. Analysis of data by SPSS 16.0 software. **Results:** The average age is $62,12 \pm 8,99$ years old. Average BMI $22,96 \pm 2,98$ kg / m². The difference between the sexes in age indexes, BMI, HOMA2-IR, and HbA1c is not statistically significant with $p > 0,05$. The bone mineral density, neck of the femur and lumbar spine from L1 - L4 in women was significantly lower than that of men with $p < 0,001$. The prevalence of osteoporosis was 31,1%, of which men were 8,6% and women 22,5%. The risk of osteoporosis of women is 2,96 times higher than that of men and this difference is statistically significant with $p < 0,01$. There was a correlation between bone mineral density and HbA1c in type 2 diabetes patients ($p < 0,01$) and no negative correlation between bone mineral density with BMI and HOMA2 -IR. **Conclusion:** In patients with type 2 diabetes who control good blood glucose levels increase bone mineral density.

Keywords: Bone mineral density, type 2 diabetes mellitus, osteoporosis.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát mật độ khoáng xương và tỷ lệ loãng xương và mối liên quan của

chúng với một số đặc điểm ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. **Phương pháp nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích. Tất cả 151 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường type 2 có độ tuổi từ 36 – 81 khám và điều trị tại Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An. Các xét nghiệm glucose, HbA1c, insulin, c – peptid được làm tại Khoa Hóa sinh bằng hệ thống tự động máy Cobas 6000 và Cobas e 601 của hãng Roche. Glucose máu huyết tương lúc đói bằng phương pháp chiếu sử dụng men hexokinase, HbA1c dựa trên xét nghiệm miễn dịch ức chế đo độ đục (TINIA) cho máu toàn phần ly giải, insulin và c – peptide đo bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang (electro-chemiluminescence immunoassay: điện hóa phát quang). Đo mật độ xương toàn thân bằng máy Hologic Discovery QDR series 4500A/SL, DELPHI của Mỹ. Tính các chỉ số HOMA2-IR và HOMA2-%Beta theo phiên bản phần mềm HOMA Calculator v2.2.3 của Đại học Oxford – Anh. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $62,12 \pm 8,99$ tuổi. Trung bình BMI $22,96 \pm 2,98$ kg/m². Sự khác biệt của hai giới về các chỉ số tuổi, BMI, HOMA2-IR, và HbA1c không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mật độ khoáng xương toàn thân, cổ xương đùi và xương cột sống thắt lưng từ L1 – L4 ở nữ giảm hơn so nam có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ loãng xương chung là 31,1%, trong đó nam là 8,6% và nữ 22,5%. Nguy cơ loãng xương của phụ nữ cao gấp 2,96 lần so với nam giới và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Có mối liên quan giữa mật độ khoáng của xương với chỉ số HbA1c ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 ($p < 0,01$) và ngược lại không có mối tương quan giữa mật độ khoáng xương với BMI và chỉ số đề khoáng insulin HOMA2-IR. **Kết luận:** Ở những bệnh nhân

đái tháo đường type 2 kiểm soát glucose máu tốt thì làm tăng mật độ khoáng của xương.

Từ khóa: Mật độ khoáng xương, đái tháo đường type 2, Loãng xương.

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Đức Kỳ

Ngày nhận bài: 25/10/2020

Ngày phản biện khoa học: 08/11/2020

Ngày duyệt bài: 12/12/2020

Email: ngoduckyna@gmail.com

Điện thoại: 0936758595

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đề cập đến sự liên quan giữa loãng xương và đái tháo đường. Loãng xương cũng là một rối loạn chuyển hóa, đái tháo đường type 2 như là một yếu tố nguy cơ mất xương và gãy xương ở người và động vật thí nghiệm [1,2,3]. Mật độ khoáng xương cũng được nghiên cứu như là một cơ quan nội tiết có liên quan đến chuyển hóa một số hormon và liên quan đến đề kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường [3,4]. Các nghiên cứu về mật độ khoáng của xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có các kết quả khác nhau. Nghiên cứu cho thấy có thay đổi theo chiều hướng tăng hoặc không thay đổi mật độ khoáng của xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 [3,5].

Những kết quả trái ngược về mật độ khoáng của xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 này có thể giải thích do sự khác biệt về chủng tộc, về các nước khác nhau hay thiết kế nghiên cứu khác nhau. Kiểm soát cân nặng là một mục tiêu rất cần thiết trong điều trị bệnh đái tháo đường type 2 mặc dù BMI thấp, thừa cân và béo phì thường xảy ra ở một số bệnh nhân.

Ở Việt Nam đã có nghiên cứu về mật độ khoáng của xương cũng như loãng xương ở

bệnh nhân đái tháo đường type 2 nhưng tại Nghệ An chưa có nghiên cứu nào được thực hiện. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích:

- Khảo sát mật độ khoáng xương và tỷ lệ loãng xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2..

- Tìm hiểu mối liên quan giữa mật độ khoáng xương với một số đặc điểm ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chọn 151 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường type 2 và điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An. Thời gian từ năm 07/2015 – 02/2017.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang có phân tích.

Áp dụng cỡ mẫu thuận tiện không xác suất.

2.3. Đo mật độ khoáng của xương bằng phương pháp hấp phụ tia X năng lượng kép - DEXA (Dual - Energy X - ray Absorptiometry - DEXA).

Tất cả các bệnh nhân đều được đo mật độ xương vùng cột sống thắt lưng từ L1 – L4, đo mật độ xương toàn thân và cổ xương đùi tại khoa Thăm dò chức năng, Bệnh Viện Hữu Nghị Đa Khoa Nghệ An.

- Đặc điểm của máy: Loại Máy: đo mật độ xương bằng máy Hologic Discovery QDR series 4500A/SL, DELPHI của Mỹ.

- Các xét nghiệm HbA1c, insulin, glucose, c – peptide thực hiện trên máy Cobas 6000 của hãng Roche. Phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nam	Nữ	Chung	P
Tuổi (năm)	61,71 ± 9,59	62,53 ± 8,38	62,12 ± 8,99	p >0,05

Giới	50,3%	49,7%		p > 0,05
BMI(kg/m²)	23,06 ± 2,90	22,86 ± 3,07	22,96 ± 2,98	p > 0,05
HbA1c (%)	7,61 ± 2,01	8,26 ± 2,08	7,93 ± 2,06	p > 0,05
HOMA2-IR	7,09 ± 5,08	6,86 ± 6,27	6,97 ± 5,69	p > 0,05

Nhận xét: Tất cả có 151 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tham gia nghiên cứu, nam chiếm 50,3% và nữ là 49,7%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $62,132 \pm 8,99$ tuổi. Trung bình BMI $22,96 \pm 2,98$ kg/m². Trung bình HbA1c là $7,93 \pm 2,06\%$ và chỉ số đề kháng insulin HOMA2-IR là $6,97 \pm 5,69$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới, chỉ số BMI, HbA1c và HOMA2-IR ở nam và nữ.

3.2. Đặc điểm mật độ khoáng xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Bảng 2. Đặc điểm mật độ khoáng xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Đặc điểm		Tứ phân vị 25	Trung vị	Tứ phân vị 75	p*
BMD (g/cm ²)	Chung (n = 151)	0,91	1,02	1,11	< 0,001
	Nam (n = 76)	1,04	1,09	1,15	
	Nữ (n = 75)	0,88	0,92	0,99	
BMD L1-L4 (g/cm ²)	Chung (n = 151)	0,81	0,92	1,04	< 0,001
	Nam (n = 76)	0,89	0,98	1,08	
	Nữ (n = 75)	0,76	0,84	0,93	
BMD xương chậu hông (g/cm ²)	Chung (n = 151)	0,87	0,97	1,07	< 0,001
	Nam (n = 76)	0,93	1,01	1,13	
	Nữ (n = 75)	0,83	0,89	1,02	

Nhận xét: Mật độ khoáng xương toàn thân, mật độ khoáng xương từ L1-L4 và xương chậu ở nam đều cao hơn ở nữ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 3. Tỷ lệ loãng xương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Đặc điểm	Loãng xương		p
	N	%	
Chung (n = 151)	47	31,1	< 0,001
Nam (n = 76)	13	8,6	
Nữ (n = 75)	34	22,5	

Nhận xét: Tỷ lệ loãng xương chung là 31,1%, trong đó nam là 8,6% và nữ 22,5%. Nguy cơ loãng xương của phụ nữ cao gấp 2,96 lần so với nam giới và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.