

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

Phan Long Nhon, Hoàng Khánh, Huỳnh Văn Minh

Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer và tìm hiểu 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 giai đoạn cấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 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 $177,80 \pm 6,90$ MU/ml, chứng $148,98 \pm 19,04$ MU/ml; của VCAM-1 bệnh $53,79 \pm 3,33$ ng/ml, chứng $43,38 \pm 4,56$ ng/ml; của MCP-1 bệnh $357,37 \pm 111,03$ pg/ml, chứng $190,80 \pm 51,65$ pg/ml và của D-Dimer bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, chứng $329,40 \pm 90,16$ ng/ml, $p < 0,001$. 2. 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 giai đoạn cấp. Giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng là cao nhất với độ nhạy 81,61%, độ đặc hiệu 81,42%, giá trị dự báo dương tính 77,17%, giá trị dự báo âm tính 85,19%, $p > 0,001$, OR=19,44. **Kết luận:** Nồng độ các chất vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer tăng cao ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp. Tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị dự báo tiên lượng cao với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

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

Abstract

STUDY ON vWF, VCAM-1, MCP-1, D-DIMER BIOMARKER COMPLEX IN THE PROGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

Phan Long Nhon, Hoang Khanh, Huynh Van Minh

Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Objective: To survey the level of vWF VCAM-1, MCP-1, D-Dimer and evaluate the clinical severity prognosis of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-dimer biomarker complex 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 controled groups were: vWF 177.80 ± 6.90 MU/ml patient/ 148.98 ± 19.04 MU/ml control; VCAM-1 53.79 ± 3.33 ng/ml patient/ 43.91 ± 4.77 control; MCP-1 357.37 ± 111.03 pg/ml patient/ 190.80 ± 51.6 pg/ml control, and D-Dimer 1016.72 ± 524.06 ng/ml patient, 329.40 ± 90.16 ng/ml control, $p < 0.001$. 2. 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 iskemic stroke. The prognostic value of clinical severity progression after 48 hours was the highest with 81.61% sensitivity, 81.42% specificity, 77.17% positive predictive value, 85.19% negative predictive value, $p > 0.001$, OR = 19.44. **Conclusion:** Concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer increased in patients with acute ischemic stroke. The vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarker complex had a high value in prognosis with high sensitivity and high specificity.

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

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

Địa chỉ liên hệ: Phan Long Nhon, email: phanlongnhon@gmail.com

Ngày nhận bài: 5/10/2017; Ngày đồng ý đăng: 4/11/2017; Ngày xuất bản: 16/11/2017

DOI: 10.34071/jmp.2017.5.8

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 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 như: Neuron-Specific Endolase (NSE), protein đệm sợi nhỏ (GFAP) và protein hòa tan S100 β , MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9), PAI (plasminogen activator inhibitor), Fibrinogen ... 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. Ngoài giá trị chẩn đoán, các chất chỉ điểm sinh học còn có giá trị trong tiên lượng mức độ nặng khi vào viện và tiên lượng diễn tiến nặng của bệnh theo thời gian. Đây là một giá trị lớn của các chất chỉ điểm sinh học đã được nhiều nghiên cứu đồng thuận.

Hiện tại Việt Nam mới có một vài nghiên cứu về 1,2 chất chỉ điểm sinh học trong tai biến mạch máu não, 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 vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp.
2. Tìm hiểu 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 giai đoạn cấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. 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 Bông Sơn Bình Định từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 01 năm 2016.

2.1.2. 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.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân xuất huyết não, bệnh nhân có bệnh kèm ảnh hưởng đến tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết thanh như: Các bệnh nhiễm trùng, lupus ban đỏ, đái tháo đường, suy thận, suy gan, ghép tạng, ung thư.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Theo phương pháp mô tả cắt ngang (cross sectional study), có so sánh và đối chiếu nhóm chứng. Đánh giá tiên lượng nặng theo thang điểm NIHSS, xác định diễn tiến nặng sau 48 giờ khi điểm NIHSS tăng thêm 1 điểm.

2.2.2 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 theo phương pháp ELIZA và một số xét nghiệm hỗ trợ như glucose, lipid, bạch cầu, tiểu cầu ure và creatinin máu.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Theo phần mềm EpiInfo 7.0 kết hợp với Medcal version 11.0.

3. KẾT QUẢ

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±14, tuổi trung bình nhóm chứng 69,3±14, có các kết quả sau:

3.1. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer

3.1.1. Nồng độ trung bình của vWF, VCAM-1, MCP-1, 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±SD	Nhóm chứng X±SD	p
vWF (Mu/ml)	177,80±6,90	148,98±19,04	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	53,79±3,33	43,91±4,77	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	357,37±111,03	190,80±51,65	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	1016,72±524,06	329,40±90,16	<0,001

Nhận xét: Nồng độ trung bình của 2 nhóm bệnh và chứng (phân phối chuẩn) lần lượt: vWF bệnh 177,80±6,90MU/ml, chứng 148,98±19,04MU/ml, của VCAM-1 bệnh 53,79±3,33ng/ml, chứng 43,91±4,77ng/ml, của MCP-1 bệnh 357,37±111,03pg/ml, nhóm chứng 190,80±51,65pg/ml, và của D-Dimer bệnh 1016,72±524,06ng/ml, chứng 329,40±90,16ng/ml, tất cả đều khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,001.

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

Bảng 3.2. Nồng độ TB của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer bệnh và chứng ở bệnh nhân nam

Chất CĐSH \ Nhóm (nam)	Nhóm bệnh X±SD (n=29)	Nhóm chứng X±SD (n=24)	p
vWF (Mu/ml)	176,92±5,91	152,85±17,26	<0,001
VCAM-1(ng/ml)	53,76±4,18	44,17±4,51	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	356,53±125,11	194,14±51,86	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	978,03±513,46	316,41±78,38	<0,001

Nhận xét: Nồng độ TB của 2 nhóm bệnh và chứng (phân phối chuẩn) ở nam giới lần lượt: vWF bệnh 176,92±5,91Mu/ml, chứng 152,85±17,26Mu/ml, của VCAM-1 bệnh 53,76±4,18ng/ml, chứng 44,17±4,51ng/ml, của MCP-1 bệnh 356,53±125,11pg/ml, chứng 194,14±51,86pg/ml, và của D-Dimer bệnh 978,03±513,46ng/ml, nhóm chứng 316,41±78,38ng/ml, tất cả đều khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,001.

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

Bảng 3.3. Nồng độ TB của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer của bệnh và chứng ở nữ

Chất CĐSH \ Nhóm (nữ)	Nhóm bệnh X±SD (n=21)	Nhóm chứng X±SD (n=16)	p
vWF (Mu/ml)	179,00±8,06	143,18±20,63	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	53,83±1,64	43,51±5,27	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	358,53±91,04	185,98±52,63	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	1070,14±546,43	348,87±105,58	<0,001

Nhận xét: Nồng độ TB của 2 nhóm bệnh và chứng (phân phối chuẩn) ở nữ giới lần lượt: vWF bệnh 179,00±8,06Mu/ml, nhóm chứng 143,18±20,63Mu/ml, của VCAM-1 bệnh 53,83±1,64ng/ml, chứng 43,51±5,27ng/ml, của MCP-1 bệnh 358,53±91,04pg/ml, chứng 185,98±52,63pg/ml, và của D-Dimer bệnh 1070,14±546,43ng/ml, nhóm chứng 348,87±105,58ng/ml, tất cả đều khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,001.

3.2. 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 NMN giai đoạn cấp.

3.2.1. Giá trị tiên lượng mức độ nặng

3.2.1.1. Nồng độ của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh theo mức lâm sàng đánh giá qua thang điểm NIHSS

Bảng 3.4. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh theo tình trạng lâm sàng đánh giá qua thang điểm NIHSS

Thông số CCĐSH	Giá trị	Lâm sàng nhẹ NIHSS < 14 (n=29)	Lâm sàng nặng NIHSS ≥ 14 (n=21)	P
vWF (Mu/ml)	X±SD	174,29±5,9	182,63±4,9	<0,001
	Trung vị	174,40	182,40	
VCAM-1 (ng/ml)	X±SD	53,42±1,74	55,26±2,2	<0,05
	Trung vị	53,60	54,80	
MCP-1 (pg/ml)	X±SD	287,67±64,47	453,63±87,25	<0,001
	Trung vị	276,81	276,81406,86	
D-Dimer (ng/ml)	X±SD	787±393,95	1333,95±5,22,86	<0,001
	Trung vị	1256	716	

Nhận xét: Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh theo tình trạng lâm sàng nặng (NIHSS ≥ 14) đều tăng hơn tình trạng lâm sàng nhẹ (NIHSS < 14). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

3.2.1.2. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương trong đánh giá mức độ nặng của NMN giai đoạn cấp qua thang điểm NIHSS.

Bảng 3.5. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng của NMN giai đoạn cấp qua thang điểm NIHSS

Điểm cắt	OR	P	Se (%)	Sp (%)	PPV	NPV
Điểm cắt vWF >177,2 Mu/ml	11,15	<0,001	68	84	80,95	72,41
Điểm cắt VCAM-1 ≤56 ng/ml	29,85	<0,001	73,08	91,67	90,48	75,86
Điểm cắt MCP-1 ≤352,2pg/ml	77,63	<0,05	100	79,31	57,14	100
Điểm cắt D-Dimer ≤727ng/ml	18,0	<0,001	50	80,33	90,48	34,45
Phối hợp	1,8	<0,05	47,86	66,27	66,67	47,41

Nhận xét: Phối hợp của tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng khi vào viện của bệnh nhân NMN giai đoạn cấp với độ nhạy 47,86%, độ đặc hiệu 66,27%, giá trị dự báo dương tính 66,67%, giá trị dự báo âm tính 47,41%, và OR=1,8, p<0,05.

3.2.1.3. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS.

Bảng 3.6. Các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS

Các yếu tố	NIHSS≥14 (n=21)	NIHSS<14 (n=29)	P
Tuổi	69,62±13,92	69,85±14,31	>0,05
Điểm Glasgow khi vào	9,58±1,82	11,09±1,54	<0,05
Điểm Barthel khi vào	40,06±11,62	53,85±15,49	<0,001
HATT lúc vào	158,62±27,86	157,14±25,71	>0,05
HATTr lúc vào	88,96±11,13	85,23±9,8	>0,05
Glucose (mmol/l)	6,1±2,62	5,25±0,96	>0,05
Tiểu cầu (mmol/l)	205,65±75,44	215,04±105,48	>0,05
Bạch cầu (x 10/l)	9,8±3,31	10,02±3,41	>0,05
Thể tích ổ NMN cm3	40,0±19,95	44,76±10,18	>0,05

CHOL (x 10/l)	5,26±1,31	5,06±0,91	>0,05
TG (mmol/l)	1,91±1,19	1,63±1,04	>0,05
HDL-C (mmol/l)	0,87±0,23	0,9±0,24	>0,05
LDL-C (mmol/l)	3,64±0,29	4,47±4,54	>0,05
Creatinin (μmol/l)	83,14±40,30	80,80±28,53	>0,05
vWF (Mu/ml)	174,29±5,9	182,63±4,9	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	53,42±1,74	55,26±2,2	<0,05
MCP-1 (pg/ml)	453,63±87,25	287,67±64,47	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	787±393,95	1333,95±5,22,86	<0,001

Nhận xét: Điểm Glasgow khi vào viện, điểm Barthel khi vào viện, vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê và có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng khi vào viện ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp. Tiến hành phân tích đơn biến có kết quả sau:

Bảng 3.7. Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đơn các yếu tố có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS

Biến số	β	SE	R	R ²	p
Điểm Glasgow khi vào	-0,287	0,491	0,130	0,017	<0,05
Điểm Barthel khi vào	-1,605	0,999	0,344	0,119	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	0,708	0,342	0,427	0,183	<0,05
MCP-1 (pg/ml)	0,027	0,008	0,404	0,164	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	0,001	0,002	0,089	0,008	<0,001

Nhận xét: Giá trị nồng độ VCAM-1, MCP-1 và thang điểm Barthel lúc vào viện là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến mức độ nặng trên lâm sàng khi vào viện với R lần lượt là 0,427 (VCAM-1) p<0,05, 0,404 (MCP-1) p<0,001, 0,344 (Barthel) p<0,001.

Bảng 3.8. Kết quả phân tích hồi quy đa biến các yếu tố có tiềm năng dự báo mức độ nặng NMN

Biến số	β	SE	p
Điểm Glasgow khi vào	-0,085	0,8	<0,05
Điểm Barthel khi vào	-0,067	0,1	<0,05
VCAM-1 (ng/ml)	0,577	0,473	<0,05
MCP-1 (pg/ml)	0,022	0,009	<0,05
D-Dimer (ng/ml)	0,001	0,001	<0,05

Nhận xét: Điểm Glasgow, điểm Barthel, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng khi vào viện của bệnh nhân NMN. Phương trình hồi quy đa biến:

Mức độ nặng lâm sàng = - 46,729 + 0,577 x VCAM-1 - 0,085 x điểm Glasgow khi vào - 0,067 điểm Barthel khi vào + 0,022 x MCP1 + 0,001 x D-Dimer

3.2.2. Giá trị tiên lượng diễn tiến nặng

3.2.2.1. Kết quả nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của nhóm bệnh nhân diễn tiến nặng sau 48 giờ.

Theo dõi sau 48 giờ đầu có 46% bệnh nhân NMN diễn tiến nặng và 56% bệnh nhân không diễn tiến nặng, không có sự khác biệt p>0,05.

Bảng 3.9. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng trong 48 giờ đầu

Nhóm nghiên cứu		Diễn biến nặng (+) n=23	Không nặng (-) n=27	p
Thông số	X ± SD	182,67±4,67	173,64±5,61	<0,001
	Trung vị (95%CI)	182,40	173,80	

VCAM-1 (ng/ml)	X ± SD	55,14±2,10	53,38±1,80	<0,002
	Trung vị (95%CI)	54,70	53,50	
MCP-1 (pg/ml)	X ±SD	448,19±85,12	280±59,93	<0,001
	Trung vị (95%CI)	400,89	276,19	
D-Dimer (ng/ml)	X ± SD	1262,39±552,65	807,44±400,34	<0,001
	Trung vị (95%CI)	1250	727	

Nhận xét: Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng sau 48 giờ đầu có cao hơn 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0,001$.

Bảng 3.10. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng NMN giai đoạn cấp theo dõi sau 48 giờ

Điểm cắt	OR	P	Se (%)	Sp (%)	PPV	NPV
vWF >177,2Mu/ml	29,33	<0,001	80	88	86,96	81,49
VCAM-1 >55,8ng/ml	16,71	<0,05	90	65	39,13	96,30
MCP-1 > 369,18pg/ml	258,5	<0,001	100	100	100	100
D-Dimer >761ng/ml	8,07	<0,05	65,52	80,95	82,61	62,96
Phối hợp	19,44	<0,001	81,61	81,42	77,17	85,19

Nhận xét: Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương có giá trị cao trong đánh giá diễn biến nặng lâm sàng sau 48 giờ ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp, với độ nhạy 81,61%, độ đặc hiệu 81,42%, giá trị dự báo dương tính 77,17%, giá trị dự báo âm tính 85,19%, $p>0,001$, OR=19,44.

3.2.2.2. *Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng đánh giá sau 48 giờ*

Bảng 3.11. Các yếu tố liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ

Biến số	Nhóm LS diễn tiến nặng sau 48 giờ (n=23)	Nhóm LS không diễn tiến nặng sau 48 giờ (n=27)	p
Tuổi	70,69±14,08	68,88±14,08	>0,05
Điểm NIHSS khi vào	20,13±10,61	12,22±10,04	<0,05
Điểm Glasgow khi vào	10,48±1,67	9,91±2,04	>0,05
Điểm Barthel khi vào	40,06±7,16	50,37±18,16	<0,001
HATT lúc vào (mmHg)	158,69±22,82	157,40±30,07	>0,05
HATT lúc vào (mmHg)	87,82±10,85	87,05±10,67	>0,05
Glucose (mmol/l)	5,80±2,81	60,10±2,62	>0,05
Tiểu cầu ($\times 10^9/l$)	215±103	204±76	>0,05
Bạch cầu ($\times 10^9/l$)	10,05±3,25	9,76±3,43	>0,05
TT tổn thương (cm³)	45,00±11,87	39,44±19,62	<0,05
TG (mmol/l)	1,63±1,02	1,93±1,21	>0,05
CHOL (mmol/l)	4,98±0,91	5,38±1,32	>0,05
HDL-C (mmol/l)	0,90±0,23	0,86±0,23	>0,05
LDL-C (mmol/l)	4,30±4,37	3,72±1,00	>0,05
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	79,86±27,39	84,11±41,64	>0,05
vWF (Mu/ml)	182,67±4,67	173,64±5,61	<0,001

VCAM-1 (ng/ml)	55,14±2,10	53,38±1,80	<0,05
MCP-1 (pg/ml)	448,19±85,12	280±59,93	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	1262,39±552,65	807,44±400,34	<0,001

Nhận xét: Điểm NIHSS, điểm Barthel khi vào viện, thể tích tổn thương não, nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh là khác biệt có ý nghĩa thống kê và có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp. Tiến hành phân tích đơn biến có kết quả sau:

Bảng 3.12. 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 48h

Biến số	β	SE	R	R²	p
Điểm Glasgow khi vào	-0,982	0,594	0,230	0,053	<0,001
Điểm Barthel khi vào	-0,171	0,71	0,325	0,106	<0,001
TT tổn thương (m³)	0,055	0,067	0,114	0,013	<0,001
vWF (Mu/ml)	0,204	0,161	0,178	0,032	>0,05
VCAM-1 (ng/ml)	0,770	0,517	0,209	0,044	>0,05
MCP-1 (pg/ml)	0,036	0,008	0,513	0,264	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	0,001	0,002	0,031	0,001	<0,001

Nhận xét: Giá trị nồng độ MCP-1 huyết thanh, thang điểm Barthel lúc vào viện, thang điểm Glasgow lúc vào viện, thể tích tổn thương não và D-Dimer huyết thanh là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ với R lần lượt là: 0,513 (MCP-1), 0,325 (Barthel), 0,230 (Glasgow), 0,031 (D-Dimer), p<0,001.

Bảng 3.13. Kết quả phân tích hồi qui đa biến các yếu tố có tiềm năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48h

Biến số	β	SE	p
Điểm Glasgow khi vào	-0,118	0,821	<0,05
Điểm Barthel khi vào	-0,079	0,099	<0,05
Thể tích tổn thương (m³)	0,028	0,064	<0,05
MCP-1 (pg/ml)	0,033	0,064	<0,05
D-Dimer (ng/ml)	0,001	0,001	<0,05

Nhận xét: Điểm Glasgow, điểm Barthel, thể tích tổn thương, nồng độ MCP-1, D-Dimer có giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ và phương trình hồi qui đa biến:

Diễn tiến nặng lâm sàng = 7,815 – 0,118 x điểm Glasgow khi vào – 0,079 x điểm Barthel khi vào + 0,033 x MCP-1 + 0,028 thể tích tổn thương não + 0,001 x D-Dimer

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 và 3.2 cho kết quả giá trị trung bình của tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer theo thứ tự:

- vWF nhóm bệnh 177,80±6,90 MU/ml, chứng 148,98±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 giới nam với chứng 176,92±5,91MU/

ml và bệnh 152,85±17,26MU/ml, có sự khác biệt về 2 giá trị trung bình p<0,001. Tương tự ở nữ giới cũng có sự khác biệt (p<0,001) về nồng độ trung bình của vWF với nữ bệnh 179,00±8,06MU/ml và nữ chứng 143,18±20,63MU/ml. Nghiên cứu này cho thấy nồng độ trung bình của vWF ở bệnh nhân NMN não giai đoạn cấp đều tăng và có sự khác biệt rõ với người không bị bệnh cả giới nam và nữ. Kết quả nghiên cứu này cũng 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 thanh trung bình của nhóm bệnh là 186MU/ml và của nhóm chứng 126MU/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.

- Với chất chỉ điểm sinh học VCAM-1, trong nghiên cứu chúng tôi có nồng độ trung bình nhóm bệnh là $53,79 \pm 3,33$ ng/ml, nhóm chứng $43,91 \pm 4,77$ ng/ml. Giới nam nồng độ trung bình nhóm bệnh $53,76 \pm 4,18$ ng/ml, nhóm chứng $44,17 \pm 4,51$ ng/ml. Giới nữ nồng độ trung bình $53,83 \pm 1,64$ ng/ml ở bệnh và chứng $43,51 \pm 5,27$ ng/ml. Như vậy có sự tăng cao rõ rệt về nồng độ VCAM-1 ở bệnh nhân NMN giai đoạn 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 quỵ của nhóm tác giả Blann A, Kumar P, Krupinski J, McCollum C và cộng sự ở 21 bệnh nhân sau đột quỵ 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 $p < 0,02$ và vẫn còn tăng cao sau 3 tháng theo dõi.

- Với MCP-1 kết quả nghiên cứu chúng tôi có nồng độ trung bình của nhóm bệnh và chứng lần lượt: $357,37 \pm 111,03$ pg/ml, $190,80 \pm 51,65$ pg/ml. Đối với giới, MCP-1 nhóm nam bệnh $356,53 \pm 125,11$ pg/ml, nhóm nam chứng $194,14 \pm 51,86$ pg/ml, và MCP-1 của nhóm nữ bệnh là $358,53 \pm 91,04$ pg/ml, nhóm nữ chứng là $185,98 \pm 52,63$ pg/ml, tất cả đều khác biệt giữa bệnh và 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. Petrakova, 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.

- Với D-Dimer, nghiên cứu này cho kết quả nồng độ trung bình nhóm bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, nhóm chứng $329,40 \pm 90,16$ ng/ml. Về 2 giới nam nữ kết quả nghiên cứu D-Dimer nhóm nam bệnh $978,03 \pm 513,46$ ng/ml, nhóm nam chứng $316,41 \pm 78,38$ ng/ml và của nhóm nữ bệnh $1070,14 \pm 546,43$ ng/ml, nhóm nữ chứng

$348,87 \pm 105,58$ ng/ml, cũng tương tự tất cả đều khác biệt giữa bệnh và 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 quỵ. Cũng từ nghiên cứu của nhóm giả Renske G. Wieberdink, Marianne C. Van Schie và cộng sự có kết quả nguy cơ đột quỵ tăng lên với mức độ tăng yếu tố D-Dimer 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. 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, Huỳnh Thị 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. 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 Thị 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. Nồng độ huyết tương cao hơn trị số bình thường là: 69,3%, nồng độ D-Dimer huyết tương trung bình là: $0,89 \pm 0,62$ mg/ml. Nồng độ D-Dimer huyết tương theo phân loại TOAST, NMN động mạch lớn $0,78 \pm 0,51$ mg/ml; NMN do thuyên tắc từ tim $1,04 \pm 0,72$ mg/ml; NMN lỗ khuyết $0,47 \pm 0,07$ mg/ml; NMN do nguyên nhân khác $1,05 \pm 0,73$ mg/ml; NMN chưa rõ nguyên nhân $0,88 \pm 0,60$ mg/ml.

4.2. 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 giai đoạn 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 theo dõi sau 48 giờ.

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

Bảng 3.4 cho kết quả nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh theo tình trạng lâm sàng nặng (NIHSS ≥ 14) đều tăng hơn tình trạng lâm sàng nhẹ (NIHSS <14). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Bảng 3.5, 3.6 và bảng 3.7 cho thấy kết quả khi phối hợp thành một tổ hợp thì tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị tiên lượng mức độ nặng của bệnh nhân NMN giai đoạn cấp với độ nhạy 47,86%, độ đặc hiệu 66,27%, giá trị dự báo dương tính 66,67%, giá trị dự báo âm tính 47,41%, và $OR=1,8$, $p < 0,05$. Tiến hành phân tích hồi qui đơn biến và đa biến các yếu tố khác biệt có khả năng dự báo, chúng tôi có 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 = $-46,729 + 0,577 \times VCAM-1 - 0,085 \times \text{điểm Glasgow khi vào} - 0,067 \times \text{điểm Barthel khi vào} + 0,022 \times MCP-1 + 0,001 \times D-Dimer$.

Ngoài nồng độ VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương, thì điểm Glasgow và điểm Barthel lúc vào viện cũng là những yếu tố nguy cơ độc lập trong dự báo mức độ nặng lâm sàng ở bệnh nhân NMN. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. Tác giả Nguyễn Đình Toàn (2013), nghiên cứu nồng độ PAI-1, TNF-alpha huyết tương ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp cũng cho thấy phương trình hồi qui đa biến lâm sàng nặng có yếu tố điểm Glasgow và điểm Barthel, với công thức: $\text{Lâm sàng nặng} = 13,518 - 0,52 \times \text{điểm Glasgow lúc vào viện} + 0,049 \times \text{TNF alpha} - 0,177 \times \text{điểm Barthel lúc vào viện}$.

Với bệnh nhân TBMMN nói chung và NMN nói riêng, điểm Glasgow luôn luôn được đánh giá vì đây là một yếu tố liên quan đến tiên lượng mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN tại Bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: $Glasgow \leq 8$ là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tiến 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 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 .

4.2.2. Giá trị tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn 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. Kết quả bảng 3.9 và bảng 3.10 cho thấy theo dõi sau 48 giờ đầu có 46% bệnh nhân NMN diễn tiến nặng và 56% bệnh nhân không diễn tiến nặng, không có sự khác biệt $p > 0,05$. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết thanh của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng sau 48 giờ đầu có cao hơn 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả này khi phối hợp thành một tổ hợp gồm 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer thì có giá trị cao trong đánh giá diễn tiến nặng sau 48 giờ của bệnh nhân NMN giai đoạn cấp, với độ nhạy 81,61%, độ đặc hiệu 81,42%, giá trị dự báo dương tính 77,17%, giá trị dự báo âm tính 85,19%, $p > 0,001$, $OR=19,44$. 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. với độ nhạy 47,86%, độ đặc hiệu 66,27%, như đã phân tích phần trên. 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 sinh học 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, S100, 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 S100b, vWF, MMP9, VCAM-1 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, MMP-9, 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.

Tác giả Raynold và cs trong một nghiên cứu thuần tập 274 bệnh nhân, trong đó có 223 bệnh nhân đột quỵ, bao gồm 82 bệnh nhân NMN sử dụng tập hợp 5 CCDSH S100b, B type neurotrophic growth factor, vWF, MMP-9 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%. Một nghiên cứu khác phối hợp D-dimer, CRP, BNP, MMP-9 và S100b 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%. 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 các bảng 3.12 và 3.13 cho thấy điểm NIHSS, điểm Barthel, điểm Glasgow khi vào viện, thể tích tổn thương não và 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer là những yếu tố có giá trị góp phần trong tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng của NMN giai đoạn cấp. Với kết cục của phân tích đa biến có 5 thành tố là: Điểm Glasgow, điểm Barthel khi vào viện, thể tích tổn thương não, nồng độ MCP-1, D-Dimer huyết tương có giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ. Phương trình hồi qui đa biến:

Diễn tiến nặng lâm sàng = $7,815 - 0,118 \times \text{điểm Glasgow khi vào} - 0,079 \times \text{điểm Barthel khi vào} + 0,033 \times \text{MCP-1} + 0,028 \times \text{thể tích tổn thương} + 0,001 \times \text{D-Dimer}$. Với phương trình này, ngoài MCP-1 và D-Dimer là 2 chất đặc thù riêng, nồng độ tăng 2 chất này có giá trị trong tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng, thì điểm Glasgow, điểm Barthel khi vào viện

và thể tích tổn thương não cũng là các thành tố có giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. Cũng tác giả Nguyễn Đình Toàn (2013), nghiên cứu 2 chất chỉ điểm sinh học PAI-1, TNF alpha huyết tương ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp cũng cho thấy phương trình hồi qui đa biến lâm sàng nặng có yếu tố điểm Glasgow: Diễn tiến nặng = $-21,915 - 0,67 \times \text{điểm Glasgow lúc vào viện} + 2,194 \times \text{thể tích tổn thương não} + 0,009 \times \text{TNF alpha} + 0,013 \times \text{PAI-1}$. Kết cục diễn tiến xấu đi của bệnh nhân NMN có tương quan với tình trạng diễn tiến xấu đi nhanh chóng sau khi nhập viện, đặc biệt khi có tình trạng hôn mê và điểm Glasgow thấp dần kèm theo. Vì vậy, đánh giá thang điểm Glasgow trên bệnh nhân NMN có ý nghĩa hết sức quan trọng. Kết quả nghiên cứu chúng tôi điểm Glasgow khi vào là $9,58 \pm 1,82$ nhóm lâm sàng nặng và $11,09 \pm 1,54$ điểm ở nhóm lâm sàng nhẹ, khác biệt có ý nghĩa thống kê là điều phù hợp với thực tế lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và nhóm chứng lần lượt là: vWF bệnh $177,80 \pm 6,90 \text{ MU/ml}$, chứng $148,98 \pm 19,04 \text{ MU/ml}$, của VCAM-1 bệnh $53,79 \pm 3,33 \text{ ng/ml}$, chứng $43,91 \pm 4,77 \text{ ng/ml}$, của MCP-1 bệnh $357,37 \pm 111,03 \text{ pg/ml}$, chứng $190,80 \pm 51,65 \text{ pg/ml}$, và của D-Dimer bệnh $1016,72 \pm 524,06 \text{ ng/ml}$, chứng $329,40 \pm 90,16 \text{ ng/ml}$, tất cả đều khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.001$.

2. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong dự báo tiên lượng mức độ nặng khi vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ của nhồi máu não giai đoạn cấp. Giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng là cao hơn giá trị dự báo mức độ nặng lâm sàng khi vào viện, với độ nhạy 81,61%, độ đặc hiệu 81,42%, giá trị dự báo dương tính 77,17%, giá trị dự báo âm tính 85,19%, $p > 0,001$, OR=19,44.

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-Anpha 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, 1733-1739.

11. Tamara N. Bongers, Moniek P.M. de Maat, Mary-Lou P.J. van Goor, Vinod Bhagwanbali, (2006), "High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of First Ischemic Stroke", *Stroke*. 2006;37:2672-2677