

NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI FIBRINOGEN, hsCRP, VS VÀ THỂ TÍCH TỔN THƯƠNG NÃO TRÊN CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

Nguyễn Đình Toàn
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ của hs-CRP, fibrinogen và tốc độ máu lắng ở bệnh nhân đột quỵ não và mối tương quan của chúng với kích thước tổn thương, các yếu tố nguy cơ tim mạch và tổn thương thần kinh qua thang điểm NIHSS. **Phương pháp:** Mẫu nghiên cứu gồm 90 bệnh nhân đột quỵ não điều trị nội trú tại khoa Nội Thần kinh Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2016 đến tháng 12/2016. Bệnh nhân đột quỵ não lần đầu, thời gian từ khi khởi phát đến khi vào viện trong vòng 72 giờ. Điểm NIHSS, Glasgow, thể tích tổn thương trên CTscan, nồng độ fibrinogen, hs-CRP, tốc độ máu lắng được đánh giá tại 2 thời điểm vào viện và sau 72 giờ. Tiến hành so sánh nồng độ các thông số theo thể tổn thương và tìm mối tương quan. **Kết quả:** Nồng độ hs-CRP tương quan thuận với điểm NIHSS, thể tích tổn thương, fibrinogen, tốc độ máu lắng và tương quan nghịch với điểm glasgow tại cả 2 thời điểm. Nồng độ fibrinogen tương quan thuận với điểm NIHSS, hs-CRP và tốc độ máu lắng; tương quan nghịch với điểm Glasgow tại 72 giờ. Tốc độ máu lắng tương quan thuận với điểm NIHSS, hs-CRP, fibrinogen và tương quan nghịch với điểm Glasgow tại cả 2 thời điểm. Sau 72 giờ, điểm NIHSS, nồng độ hs-CRP và fibrinogen là các yếu tố độc lập trong dự báo độ nặng của bệnh. **Kết luận:** Các chỉ điểm viêm tăng trong bệnh nhân đột quỵ. Nồng độ hs-CRP và fibrinogen tăng cao hơn ở những bệnh nhân có diễn tiến lâm sàng xấu.

Từ khóa: nhồi máu não, fibrinogen, hsCRP, tốc độ máu lắng, tiên lượng

Abstract

CHANGES OF FIBRINOGEN, HSCRP, VS AND INFARCT VOLUME IN PATIENT WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Nguyen Dinh Toan
Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To assess the implication of high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in acute stroke and its correlation with the lesion size, vascular risk factors, and neurological impairment. **Methods:** We included 90 patients consecutively admitted to Department of Neurology, Central hospital of HUE between May 2016 and Dec 2016, with first-ever stroke within the first 72 hours from onset. The fibrinogen, high-sensitivity C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR) were determined in plasma on admission and after 72 hours. The lesion size was evaluated by CTscan, neurological impairment was evaluated with the NIHSS and the Glasgow Coma Scale. **Results:** There was a positive correlation between the hs-CRP level and NIHSS, lesion size, fibrinogen, ESR and a negative correlation between the hs-CRP level and Glasgow at both times. There was a positive correlation between fibrinogen level and NIHSS, ESR, hs-CRP and a negative correlation between fibrinogen level and Glasgow after 72 hours. We also found a positive correlation between ESR level and NIHSS, fibrinogen, hs-CRP and a negative correlation between ESR level and Glasgow at both times. After 72 hours, the NIHSS, hs-CRP, fibrinogen levels were independent factors to predict clinical worsening. **Conclusion:** Inflammatory markers were associated with the acute stroke. The hs-CRP and fibrinogen were higher in patients with clinical worsening compared to those with stable clinical progression.

Key words: ischemic stroke, fibrinogen, hsCRP, VSS, pronostic

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tai biến mạch máu não do nhiều nguyên nhân gây ra, bệnh có diễn tiến nhanh và phức tạp, tỉ lệ tử vong thường cao trong 24-72 giờ đầu. Vì vậy việc đánh giá mức độ nặng cũng như dự đoán diễn tiến nặng lâm sàng của bệnh đóng vai trò rất quan trọng trong xử trí bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Trên thế giới và trong nước đã có nhiều công trình nghiên cứu được tiến hành nhằm tìm ra các chất chỉ điểm sinh học giúp tiên lượng sớm được diễn tiến của đột quỵ não. Trong số đó, các chất chỉ điểm sinh học của viêm đóng vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh cũng như trong dự báo tiên lượng của tai biến mạch máu não[2].

Trong một nghiên cứu bệnh chứng trên 63000 người khoẻ mạnh đã ghi nhận nồng độ hs-CRP tăng cao là yếu tố dự đoán mạnh cho nguy cơ tử vong ngắn hạn và dài hạn. Và nguy cơ này thậm chí còn cao hơn nữa khi đi kèm với tăng fibrinogen. Ở những người vừa tăng hs-CRP vừa tăng fibrinogen trong tứ phân vị cao nhất có nguy cơ tử vong gần gấp 9,6 lần so với nhóm thấp nhất và nguy cơ tử vong tim mạch cao gấp 13 lần.

Xuất phát từ những lí do trên chúng tôi tiến hành đề tài: **Nghiên cứu sự biến đổi Fibrinogen, hsCRP, VS và thể tích tổn thương não trên chụp cắt lớp vi tính ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp** với 2 mục tiêu:

1. Xác định mức độ rối loạn của Fibrinogene, hsCRP, VS ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp.

2. Tìm mối tương quan giữa các dấu ấn sinh học này với diễn tiến lâm sàng qua thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow và với thể tích tổn thương não trên hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 90 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não điều trị nội trú tại Khoa Nội TK-BVTW Huế từ tháng 05/2016 đến tháng 12/2016.

Bảng 3.1. Phân bố về độ tuổi trong nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm bệnh	NMN	
		n	Tỷ lệ %
≤ 50		9	10,8
51 - 70		33	39,8
≥ 71		41	49,4
Tổng		83	100
Tuổi thấp nhất		43	
Tuổi lớn nhất		94	
$\bar{X} \pm SD$		69,33 ± 13,11	

❖ Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Theo Tổ chức Y tế Thế giới trong Khuyến cáo về dự phòng chẩn đoán và điều trị Tai biến mạch máu não dựa vào các tiêu chuẩn lâm sàng và tổn thương trên hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Có các bệnh nặng hoặc các bệnh gây phản ứng viêm khác như: Viêm phổi, viêm khớp, bệnh tự miễn, nhồi máu cơ tim, suy gan, suy thận, ung thư, có tiền sử bệnh lý về máu hoặc có bất thường trên xét nghiệm công thức máu tại thời điểm nghiên cứu, đang điều trị với các thuốc kháng viêm không steroid trong vòng 15 ngày, có tiền sử tai biến mạch máu não

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc

2.2.2. Phương pháp chọn bệnh

Chúng tôi chọn bệnh theo phương pháp phi xác suất với mẫu thuận tiện. Số lượng 90 bệnh nhân.

2.2.3. Các biến nghiên cứu

- + Tuổi, giới, nghề nghiệp, tiền sử bệnh
- + Khám lâm sàng, đánh giá điểm NIHSS, Glasgow
- + Chụp CLVT sọ não, đo thể tích tổn thương theo công thức $V = 1/2a.b.c$.

- + Lấy máu xét nghiệm công thức máu, tốc độ máu lắng, hs-CRP, fibrinogen và các xét nghiệm sinh hoá khác: glucose, ure, creatinin, SGOT, SGPT, cholesterol, triglycerid lần 1 vào sáng hôm sau khi đối.

Bệnh nhân được đánh giá lúc nhập viện và sau 72 giờ

2.2.4. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê Y học với sự hỗ trợ của phần mềm Excel 2010, SPSS 19.0 và MedCalc 10.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi thường gặp nhất là trên 70 tuổi, có 41 trường hợp chiếm 49,4%

3.2. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML ở bệnh nhân NMN

3.2.1. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML ở bệnh nhân NMN khi vào viện và sau 72 giờ

Bảng 3.2. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML tại 2 thời điểm

Thông số	Bệnh nhân NMN (n= 90)		
	T1	T2	P
hs-CRP(mg/L)	16,84±29,58	29,72±39,75	<0,05
Fibrinogen(g/L)	1,95±0,76	2,36±0,58	<0,05
TĐML(mm/h)	25,65±16,47	32,30±18,25	<0,05

Sự khác biệt về nồng độ của hs-CRP, fibrinogen và TĐML chung cả mẫu tại 2 thời điểm khi mới vào và sau 72 giờ đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML ở nhóm bệnh nhân lâm sàng diễn tiến nặng và ổn định

Bảng 3.3. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML theo diễn tiến lâm sàng

Thông số	Bệnh nặng theo NIHSS		
	Ổn định n=45	Diễn tiến nặng n=45	p
hs-CRP1(mg/L)	16,18±25,41	12,70±14,67	>0,05
hs-CRP2(mg/L)	16,73±23,92	40,68±48,24	<0,05
Fibrinogen1(g/L)	2,21±0,52	2,32±0,47	>0,05
Fibrinogen2(g/L)	2,43±0,60	3,75±0,57	<0,05
TĐML1(mm/h)	26,32±19,97	24,98±15,81	>0,05
TĐML2(mm/h)	29,68±18,65	37,87±19,72	<0,05

Khi ta chia mẫu thành 2 nhóm diễn tiến ổn định và diễn tiến nặng lên sau 72 giờ theo điểm NIHSS, ta thấy nồng độ hs-CRP, fibrinogen và TĐML lúc đầu không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, nhưng sau 72 giờ nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML trong nhóm diễn tiến nặng cao hơn nhóm ổn định có ý nghĩa.

3.3. Mối tương quan và liên quan giữa nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML với NIHSS, thể tích tổn thương và một số thông số cận lâm sàng

Bảng 3.4. Mối tương quan giữa hs-CRP, fibrinogen, TĐML và một số thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở thời điểm vào viện

Tương quan	hs-CRP	Fibrinogen	TĐML
NIHSS	$r=0,265, p<0,05$	$r=0,14, p>0,05$	$r=0,283, p<0,05$
GCS	$r=-0,326, p<0,01$	$r=-0,126, p>0,05$	$r=-0,374, p<0,05$
Thể tích tổn thương	$r=0,362, p<0,01$	$r=0,103, p>0,05$	$r=0,156, p>0,05$
Glucose	$r=0,460, p<0,01$	$r=0,204, p<0,05$	$r=0,255, p<0,05$
Bạch cầu	$r=0,270, p<0,05$	$r=0,146, p>0,05$	$r=0,069, p>0,05$
TĐML	$r=0,602, p<0,01$	$r=0,382, p<0,01$	,,
Fibrinogen	$r=0,317, p<0,01$	,,	

hs-CRP tại thời điểm mới vào có mối tương quan với điểm NIHSS, GCS, thể tích tổn thương, glucose và bạch cầu.

Bảng 3.5. Mối tương quan của hs-CRP, fibrinogen và TĐML với một số thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở thời điểm sau 72 giờ

Tương quan	hs-CRP	Fibrinogen	TĐML
NIHSS	$r=0,476, p<0,01$	$r=0,334, p<0,01$	$r=0,376 p<0,01$
GCS	$r=-0,522, p<0,01$	$r=-0,372, p<0,01$	$r=-0,384, p<0,01$
Thể tích	$r=0,435, p<0,01$	$r=0,063, p>0,05$	$r=0,118, p>0,05$
Glucose	$r=0,362, p<0,01$	$r=0,126, p>0,05$	$r=0,242, p<0,05$
Bạch cầu	$r=0,432, p<0,01$	$r=0,114, p>0,05$	$r=-0,034, p>0,05$
TĐML	$r=0,415, p<0,01$	$r=0,378, p<0,01$	
Fibrinogen	$r=0,459, p<0,01$		,

Tại thời điểm sau 72 giờ nồng độ hs-CRP vẫn có tương quan với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng như NIHSS, GCS, thể tích ổ tổn thương, glucose máu, bạch cầu với $p<0,01$.

3.4. Phân tích hồi quy đa biến trong dự báo mức độ nặng và diễn tiến nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

Bảng 3.6. Diện tích dưới đường cong ROC của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm trong đánh giá diễn tiến nặng TBMMN

Thông số	Diện tích	p	KTC 95%
Mạch	0,570	$>0,05$	0,475 - 0,706
Nhiệt	0,523	$>0,05$	0,396 - 0,638
HATT	0,613	$>0,05$	0,490 - 0,715
HATT _r	0,602	$>0,05$	0,443 - 0,682
Điểm NIHSS L1	0,604	$>0,05$	0,475 - 0,714
Điểm NIHSS L2	0,832	$<0,05$	0,719 - 0,889
Điểm GCS L1	0,505	$>0,05$	0,314 - 0,557
Điểm GCS L2	0,165	$>0,05$	0,069 - 0,217
Bạch cầu 1	0,465	$>0,05$	0,273 - 0,530
Bạch cầu 2	0,497	$>0,05$	0,379 - 0,647
TĐML L1	0,575	$>0,05$	0,380 - 0,645
TĐML L2	0,564	$>0,05$	0,469 - 0,724
hs-CRP L1	0,507	$>0,05$	0,360 - 0,621
hs-CRP L2	0,723	$<0,05$	0,581 - 0,818
Fibrinogen L1	0,576	$>0,05$	0,403 - 0,670
Fibrinogen L2	0,741	$<0,05$	0,591 - 0,831
TT o nhoi mau L1	0,608	$>0,05$	0,456 - 0,728
TT o nhoi mau L2	0,615	$>0,05$	0,460 - 0,736

Chỉ có NIHSS lần 2, hs-CRP lần 2 và fibrinogen lần 2 là có ý nghĩa thống kê và có diện tích dưới đường cong ROC cao nhất nên các yếu tố này liên quan đến diễn tiến nặng trên lâm sàng.

Bảng 3.7. Các biến độc lập dự báo diễn tiến nặng sau khi phân tích đa biến

Biến số	B	SE	p
FibrinogenL2	1,047	0,436	<0,05
NIHSS2	3, 216	1,145	<0,05
hs-CRPL2	0,032	0,006	<0,05

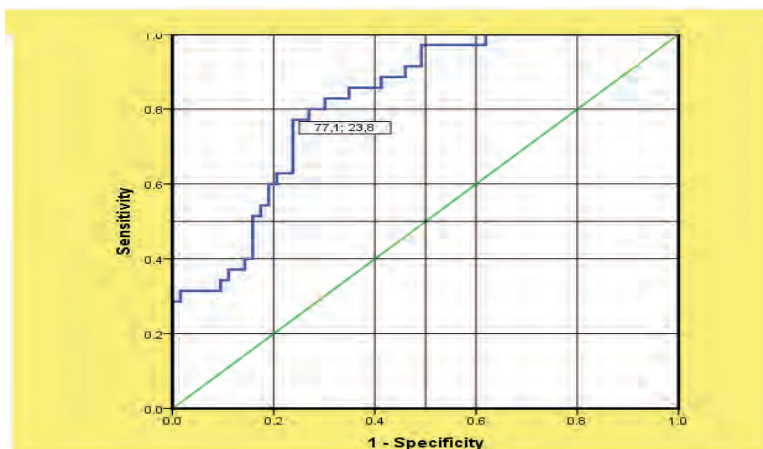
Điểm NIHSS sau 72 giờ, nồng độ hs-CRP sau 72 giờ, nồng độ fibrinogen sau 72 giờ là các yếu tố độc lập có ý nghĩa trong dự báo diễn tiến nặng 72 giờ ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp. Phương trình hồi quy đa biến:

Diễn tiến nặng = $-11,06 + 1,125 \times \text{Fibrinogen} + 3,189 \times \text{NIHSS} + 0,04 \times \text{hs-CRP}$

Kiểm định lại kết quả của phương trình với diễn tiến nặng lâm sàng trong 72h:

Bảng 3.8. Điểm cắt của phương trình hồi quy đa biến và diễn tiến nặng lâm sàng

Diện tích	Điểm cắt	Se	Sp	p	KTC 95%
0,819	22,65	78,1	77,2	<0,01	0,758 - 0,912



Biểu đồ 3.1. Diện tích dưới đường cong giữa phương trình hồi quy đa biến và diễn tiến nặng lâm sàng

Như vậy, dựa vào phương trình hồi đa biến chúng tôi nhận thấy điểm cắt tối ưu để đánh giá diễn tiến nặng là 22,65 với Se=78,1%, Sp= 77,2%, AUC- ROC 81,9%; $p < 0,01$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình chung của mẫu nghiên cứu là $69,33 \pm 13,11$, trên 70 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong cả 2 thể và chiếm 49,4% trong toàn mẫu.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi tương đương trong nghiên cứu của Nguyễn Tường Vân với tuổi trung bình là $69,4 \pm 13,0$ [5] và cao hơn một số nghiên cứu khác như Lê Thị Hằng là $63,26 \pm 11,72$ [2]

4.2. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML ở bệnh nhân NMN

Nồng độ hsCRP tại thời điểm nhập viện và sau 72 giờ đều tăng cao có ý nghĩa thống kê ($16,84 \pm 29,58 \text{mg/L}$ và $29,72 \pm 39,75 \text{mg/L}$, $p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Hồ Thượng Dũng cũng ghi nhận: trong bệnh nhân NMN nồng độ hs-CRP tăng cao và có sự thay đổi động học, cao nhất ở thời điểm 48-72 giờ sau khởi phát đột quỵ[1]. Trong nghiên cứu của Modrego nồng độ của CRP trong thể XHN cao hơn trong thể NMN tại cả 3 thời điểm: vào viện (43 so với 11,6); sau 48 giờ (71,6 so với 25,6) và khi xuất viện (57,8 so với 25,1). Điều này phù hợp với sinh lý hoạt động của hs-CRP, sau khi khởi phát viêm hay tổn thương mô cấp, sự tổng hợp CRP tăng lên

trong vòng 6-12 giờ và tăng gấp đôi mỗi 8 giờ, đạt đỉnh điểm sau 36-50 giờ.

Tốc độ máu lắng tăng ở cả khi nhập viện và sau 72h với sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 thời điểm ($25,65 \pm 16,47 \text{ mm/h}$ so với $32,3 \pm 18,25 \text{ mm/h}$, $p < 0,05$). Kết quả này tương tự với kết quả của Zaremba và cộng sự $26,8 \pm 11,7 \text{ mm/h}$ [11] và của Lê Thị Hằng với nhóm NMN là $24,70 \pm 15,17 \text{ mm/h}$.

Nồng độ fibrinogen tăng ở cả điểm mới vào và thời điểm sau 72 giờ, có ý nghĩa thống kê ($1,95 \pm 0,76 \text{ g/L}$ so với $2,36 \pm 0,58 \text{ g/L}$, $p < 0,05$). Sự tăng lên của các protein pha cấp mà đặc biệt là hs-CRP và fibrinogen sẽ thúc đẩy sự kết dính của tế bào hồng cầu và làm tốc độ máu lắng tăng lên.

Sau 72 giờ nồng độ của cả hs-CRP, fibrinogen và TĐML ở nhóm diễn tiến lâm sàng nặng lên đều cao hơn ở nhóm có diễn tiến lâm sàng ổn định có ý nghĩa ($40,68 \pm 48,24 \text{ mg/L}$ so với $16,73 \pm 23,92 \text{ mg/L}$; $p < 0,05$ với hs-CRP; $3,75 \pm 0,57 \text{ g/L}$ so với $2,43 \pm 0,60 \text{ g/L}$; $p < 0,05$ với fibrinogen; $37,87 \pm 19,72 \text{ mm/h}$ so với $29,68 \pm 18,65 \text{ mm/h}$; $p < 0,05$ với TĐML). Điều này một lần nữa cho ta thấy đáp ứng viêm tăng dần sau 48-72 giờ và nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML tăng song song với mức độ nặng của nhồi máu não.

4.3. Mối tương quan và liên quan giữa nồng độ hs-CRP, fibrinogen, TĐML với NIHSS, thể tích tổn thương và một số thông số cận lâm sàng

Nồng độ hs-CRP ngay tại thời điểm nhập viện đã có mối tương quan với rất nhiều các thông số lâm sàng và cận lâm sàng (bảng 3.4). Tương quan thuận với NIHSS ($r = 0,265$, $p < 0,05$) và thể tích tổn thương ($r = 0,362$, $p = 0,001$), tương quan nghịch với GCS ($r = -0,326$, $p < 0,001$). Tại thời điểm sau 72 giờ các mối tương quan có xu hướng mạnh hơn như với NIHSS ($r = 0,476$, $p < 0,001$) hay với GCS ($r = -0,522$, $p < 0,001$). Kết quả ghi nhận của chúng tôi tương tự như trong nhiều nghiên cứu

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng nghiên cứu của Shenhar và cộng sự [10] thực hiện trên 119 bệnh nhân đột quỵ cho thấy nồng độ hs-CRP có tương quan với NIHSS tại cả 2 thời điểm là mới nhập viện và sau 3-5 ngày với $r = 0,230$, $p = 0,017$ khi mới nhập viện và $r = 0,437$, $p = 0,007$ ở thời điểm sau 3-5 ngày.

Trong nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP với điểm GCS khi vào viện và càng rõ hơn sau 72 giờ ($r = -0,326$, $p < 0,001$ và $r = -0,522$, $p < 0,001$ tương ứng). Lê Thị Hằng và cộng sự cũng đã ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa hs-CRP với điểm GCS khi vào viện và lúc ra viện ($r = -0,423$, $p = 0,001$ và $r = -0,306$, $p = 0,013$ tương ứng) [2].

Trong nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP với tỷ lệ tử vong sớm, điểm NIHSS và phân nhóm đột quỵ trong 24h. Shahrzad Mohebbi và cộng sự cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên khi hs-CRP $> 21,5 \text{ mg/L}$ và tăng lên đến 13,3 lần khi bệnh nhân có đồng thời hs-CRP $> 21,5 \text{ mg/L}$ và NIHSS > 10 . Kết quả của nghiên cứu này đã chỉ ra rằng có mối tương quan giữa hs-CRP và tỷ lệ tử vong trong tuần đầu tiên sau đột quỵ. Định lượng hs-CRP trong những giờ đầu tiên sau đột quỵ làm tăng khả năng dự đoán nguy cơ tử vong sớm với điểm cắt tại $21,5 \text{ mg/L}$ [7].

Qua bảng 3.4 ta thấy nồng độ fibrinogen tại thời điểm nhập viện chỉ có mối tương quan với nồng độ hs-CRP, TĐML và glucose. Nhưng sau 72 giờ lại tương quan thêm với các điểm đánh giá độ nặng của bệnh trên lâm sàng là NIHSS và GCS, vẫn còn tương quan với hs-CRP và TĐML nhưng không với glucose. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu Lê Thị Hằng với nồng độ fibrinogen có tương quan với cả thể tích tổn thương và GCS tại thời điểm mới vào viện [2].

Napoli và cộng sự nghiên cứu trên 128 bệnh nhân đột quỵ ghi nhận có mối tương quan giữa nồng độ fibrinogen với hs-CRP ($r = 0,45$, $p < 0,001$) và với độ nặng lâm sàng theo điểm đột quỵ ($r = -0,33$, $p < 0,001$) cũng như của nồng độ hs-CRP với độ nặng của bệnh ($r = -0,35$, $p < 0,001$). Nghiên cứu này cho thấy nguy cơ tăng lên đi kèm với tăng nồng độ hs-CRP là độc lập với ảnh hưởng của fibrinogen lên tiên lượng bệnh [8].

Tại 2 thời điểm khi mới vào viện và sau 72 giờ TĐML đều có mối tương quan với cả NIHSS, GCS, glucose, hs-CRP và fibrinogen, mạnh nhất là với nồng độ hs-CRP. Tuy nhiên lại không có mối tương quan nào với thể tích tổn thương và bạch cầu tại cả 2 thời điểm. Tương tự trong nghiên cứu của Kisialiou và cộng sự [6] trên 105 bệnh nhân NMN cấp đã ghi nhận có mối tương quan giữa kích thước tổn thương não với tứ phân vị thứ 4 của TĐML ($\text{OR} = 5,250$; 95%CI, 1,002-27,514).

4.4. Phân tích hồi quy đa biến trong dự báo mức độ nặng và diễn tiến nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

Chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến và đa biến các thành tố có thể ảnh hưởng đến diễn tiến nặng trên lâm sàng qua bảng 3.6. Kết quả trong các biến lâm sàng chỉ có điểm NIHSS lần 2, còn các biến cận lâm sàng có nồng độ hs-CRP lần 2 và nồng độ fibrinogen lần 2 là có ý nghĩa trong dự báo mức độ nặng lâm sàng.

Trong phân tích đa biến cả 3 yếu tố này đều có ý nghĩa trong dự báo mức độ nặng lâm sàng. Phương trình dự báo là:

Diễn tiến nặng = $-11,06 + 1,125 \times \text{Fibrinogen} + 3,189 \times \text{NIHSS} + 0,04 \times \text{hs-CRP}$

Khi kiểm định lại kết quả của phương trình với diễn tiến nặng lâm sàng trong 72 giờ chúng tôi nhận thấy điểm cắt tối ưu để đánh giá diễn tiến nặng là 22,65, $p < 0,0001$ và $\text{Se}=78,1\%$, $\text{Sp}= 77,2\%$, $\text{AUC-ROC } 81,9\%$. Vậy điểm NIHSS, nồng độ hs-CRP và fibrinogen ghi nhận vào thời điểm 72 giờ là các yếu tố độc lập trong dự báo độ nặng của bệnh

Whiteley và cộng sự trong một nghiên cứu tiến cứu 844 bệnh nhân đột quỵ nhằm tìm mối tương quan và ý nghĩa tiên lượng của các chỉ điểm viêm như glucose, bạch cầu, IL6, hs-CRP, fibrinogen lúc mới vào viện với kết cục xấu của bệnh nhân sau đột quỵ đã rút ra kết luận: Các chỉ điểm viêm này có mối liên quan đến kết cục xấu của đột quỵ [12]

Zoppo và cộng sự đã ghi nhận ở những bệnh nhân đột quỵ có nồng độ fibrinogen thấp hơn 4,5g/L

có kết cục chức năng tốt hơn ngay cả khi đã điều chỉnh yếu tố tuổi và độ nặng ban đầu của đột quỵ vì vậy họ khẳng định rằng có mối liên quan giữa fibrinogen và diễn tiến đột quỵ, và nó độc lập với các nguy cơ tim mạch khác và mức độ nặng của đột quỵ.

5. KẾT LUẬN

5. 1. Nồng độ hs-CRP, fibrinogen, tốc độ máu lắng ở bệnh nhân nhồi máu não

- Nồng độ hs-CRP, fibrinogen và tốc độ máu lắng đều tăng tại thời điểm mới vào viện và sau 72 giờ

5.2. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP, fibrinogen, tốc độ máu lắng với một số thông số lâm sàng và cận lâm sàng

- Nồng độ hs-CRP, Fibrinogen và tốc độ máu lắng đều tương quan thuận với điểm NIHSS, thể tích tổn thương, glucose và tương quan nghịch với điểm Glasgow.

- Điểm NIHSS2, nồng độ hs-CRP2 và fibrinogen2 là các yếu tố độc lập trong dự báo độ nặng của nhồi máu não sau 72 giờ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Thượng Dũng (2011), “Khảo sát nồng độ Protein phản ứng C siêu nhạy (hs-CRP) và các yếu tố nguy cơ trong nhồi máu não cấp”, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 15(1), tr.176-181.
2. Lê Thị Hằng (2012), *Nghiên cứu nồng độ hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu, tốc độ lắng máu ở bệnh nhân tại biến mạch máu não*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. Hoàng Khánh (2013), “Chỉ điểm sinh học trong đột quỵ não”, *Đột quỵ não*, Nhà xuất bản Y học, tr. 149.
4. Nguyễn Đình Toàn và cs (2012), “Các chất chỉ điểm sinh học trong nhồi máu não”, *Y học thực hành*, Nhà xuất bản Bộ Y tế.
5. Nguyễn Tường Vân và Trần Xuân Nghĩa (2012), “Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ C-reactive Protein huyết tương ở bệnh nhân đột quỵ não 24 giờ đầu tại Bệnh viện C Đà Nẵng”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 7(10), tr.116-123.
6. Kisialiou A, Pelone G, Carrizzo A, et al (2012), Blood biomarkers role in acute ischemic stroke patients: higher is worse or better. *Immunity & Ageing*, 9:22.
7. Mohebbi S et al (2012), Predictive role of high

sensitive C-reactive protein in early onset mortality after ischemic stroke, *Ir J Neurol*; 11(4); pp.135-139.

8. Napoli DM, Papa F, Bocola V (2001), Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*, 32, pp.133-138.

9. Rothwell P M, Hoard S C, Power D A, et al (2004), Fibrinogen Concentration and Risk of Ischemic Stroke and Acute Coronary Events in 5113 Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke, *Stroke*; 35, pp.2300-2305.

10. Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Bova I, et al (2006), Wide range C-reactive protein efficacy in acute ischemic stroke patients, *ActaNeuroScand*; 114, pp.29-32.

11. Zaremba J, Skrobanski P, Losy J (2004) Acute ischaemic stroke increases the erythrocyte sedimentation rate, which correlates with early brain damage. *Folia Morphol J*; 63(4), pp.373-376.

12. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, et al (2011), The association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. *Stroke*, 42(1), pp.10-16.