

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

GIAO THỊ THOA

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ H-FABP
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG
NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2018

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

GIAO THỊ THOA

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ H-FABP
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG
NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC
Chuyên ngành: Nội Tim Mạch
Mã số: 62 72 01 41**

**Hướng dẫn khoa học:
PGS TS NGUYỄN LÂN HIẾU
GS TS HUỲNH VĂN MINH**

HUẾ - 2018

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn đến:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban đào tạo Sau Đại học Đại học Huế, Phòng đào tạo Sau Đại học Đại học Y Dược Huế.

Ban Chủ nhiệm cùng Quý Thầy Cô, Anh Chị đồng nghiệp trong Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.

Ban Giám đốc Sở Y Tế thành phố Đà Nẵng, Ban Giám đốc Bệnh viện Đà Nẵng, Phòng Tổ chức Cán bộ Sở Y Tế thành phố Đà Nẵng, Phòng Tổ chức Cán bộ Bệnh viện Đà Nẵng.

Ban Chủ nhiệm khoa, Anh Chị bác sĩ đồng nghiệp, kỹ thuật viên, điều dưỡng, hộ lý tại các khoa phòng Bệnh viện Đà Nẵng: Nội Tim mạch, Phòng khám Cấp cứu, Hồi sức tích cực - Chống độc, Sinh hóa, Huyết học, Thăm dò chức năng, Chẩn đoán hình ảnh.

Đã tận tình giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án này.

Đặc biệt, tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

GS.TS.Huỳnh Văn Minh, PGS.TS.Nguyễn Lâm Hiếu là Quý Thầy kính yêu, mẫu mực, trực tiếp hướng dẫn luận án, đã hết lòng dạy dỗ, dìu dắt, truyền thụ kiến thức cho tôi trong suốt quá trình học tập, thực hiện luận án.

PGS.TS.Trần Văn Huy, GS.TS.Hoàng Khánh, GS.TS. Trần Hữu Dàng, GS.TS.Nguyễn Hải Thủy, PGS.TS.Lê Thị Bích Thuận, PGS.TS.Nguyễn Anh Vũ, PGS.TS.Hoàng Bùi Bảo, PGS.TS.Hoàng Thị Thu Hương, PGS.TS Nguyễn Thị Thúy Hằng, PGS.TS.Hoàng Anh Tiến, TS.Nguyễn Cửu Lợi, TS. Lê Văn Chi, TS.Phù Thị Hoa, là những Quý Thầy Cô kính yêu, mẫu mực, đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ cho tôi trong suốt quá trình học tập, thực hiện luận án.

Ban Giám đốc Bệnh viện Đà Nẵng, những vị lãnh đạo đáng kính, gần gũi, thân thương, đã luôn luôn động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình làm việc, học tập, thực hiện luận án.

Bs. CK II. Phan Thị Nho - Trưởng khoa Sinh hóa Bệnh viện Đà Nẵng, luôn quan tâm ân cần, tận tình giúp đỡ, tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình thực hiện xét nghiệm nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân và thân nhân bệnh nhân tham gia nghiên cứu, những người đã cộng tác nhiệt tình và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô cùng và tình cảm yêu thương nhất đến gia đình, bạn bè, những người thân thương đã luôn sát cánh bên tôi, là điểm tựa, là động lực, là nguồn động viên an ủi quý giá nhất.

Huế, ngày 15 tháng 05 năm 2018

Giao Thị Thoa

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án này là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Nếu có gì sai tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

Giao Thị Thoa

CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG NƯỚC NGOÀI

ACC	: American College of Cardiology (<i>Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ</i>)
AHA	: American Heart Associations (<i>Hội Tim mạch Hoa Kỳ</i>)
AMI	: Acute myocardial infarction (<i>Nhồi máu cơ tim cấp</i>)
AUC	: Area Under the Curve (<i>Diện tích dưới đường cong</i>)
CABG	: Coronary artery bypass grafting (<i>Bắc cầu động mạch vành</i>)
CE	: European conformity (<i>Nhãn hiệu CE của cộng đồng Châu Âu</i>)
CK	: Creatine kinase
cTnT	: Cardiac Troponin T
DSA	: Digital Subtraction Angiography (<i>Kỹ thuật chụp mạch máu số hóa xóa nền</i>)
EF	: Ejection fraction (<i>Phân suất tống máu</i>)
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (<i>Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme</i>)
ESC	: European Society of Cardiology (<i>Hiệp hội Tim mạch Châu Âu</i>)
Hb	: Hemoglobin
H-FABP	: Heart-type Fatty Acid Binding Protein (<i>Protein gắn kết acid béo loại tim</i>)
IQR	: Interquartile Range (<i>Khoảng tứ phân vị</i>)
LR	: Likelihood ratio (<i>Tỉ số khả dĩ</i>)
NPV	: Negative predictive value (<i>Giá trị dự báo âm tính</i>)
NT-proBNP	: N-terminal fragment pro B-type natriuretic peptide
NYHA	: New York Heart Association (<i>Hội Tim mạch học New York</i>)
OR	: Odds ratio (<i>Tỷ suất chênh</i>)
PAMI	: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction trials (<i>Can thiệp động mạch vành nguyên phát ở nhồi máu cơ tim cấp</i>)

PPV	: Positive predictive value (<i>Giá trị dự báo dương tính</i>)
RUO	: Research use only (<i>Chỉ dùng trong nghiên cứu</i>)
SD	: Standard Deviation (<i>Độ lệch chuẩn</i>)
Se	: Sensitivity (<i>Độ nhạy</i>)
Sp	: Specificity (<i>Độ đặc hiệu</i>)
TIMI	: Thrombosis In Myocardial Infarction (<i>Huyết khối trong nhồi máu cơ tim</i>)
URL	: Upper reference limit (<i>Giới hạn trên tham chiếu</i>)
WHF	: World Heart Federation (<i>Liên đoàn Tim mạch thế giới</i>)
WHO	: World Health Organization (<i>Tổ chức Y tế thế giới</i>)
\bar{X}	: Mean (<i>Giá trị trung bình</i>)

TIẾNG VIỆT

BMV	: Bệnh mạch vành
CLS	: Cận lâm sàng
ĐLC	: Độ lệch chuẩn
ĐM	: Động mạch
ĐMV	: Động mạch vành
ĐTD	: Đái tháo đường
ĐTNKÔĐ	: Đau thắt ngực không ổn định
GPH	: Giới hạn phát hiện
GT	: Giá trị
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
HCVC	: Hội chứng vành cấp
HT	: Huyết tương
HTh	: Huyết thanh
KTC	: Khoảng tin cậy
KTPV	: Khoảng tứ phân vị
MD	: Miễn dịch
MTP	: Máu toàn phần
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
NMCTKSTCL	: Nhồi máu cơ tim không ST chênh lên
NMCTSTCL	: Nhồi máu cơ tim ST chênh lên
NST	: Nhiễm sắc thể
NTT	: Ngoại tâm thu
RL	: Rối loạn
RLCN	: Rối loạn chức năng
SA	: Siêu âm
Tb	: Tế bào

TGPH : Thời gian phát hiện
THA : Tăng huyết áp
TLPT : Trọng lượng phân tử
TMCBCT : Thiếu máu cục bộ cơ tim
TMCT : Thiếu máu cơ tim
TSH : Tiêu sợi huyết
XV : Xơ vữa

MỤC LỤC

Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình	
Danh mục sơ đồ, biểu đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Nhồi máu cơ tim.....	4
1.2. Các thang điểm đánh giá nguy cơ tử vong sau nhồi máu cơ tim	15
1.3. Các dấu ấn sinh học trong NMCT cấp	19
1.4. Tổng quan về H-FABP	28
1.5. Tình hình nghiên cứu ứng dụng H-FABP trong chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp	37
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	41
2.3. Đạo đức nghiên cứu.....	65
2.4. Sơ đồ nghiên cứu.....	67
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	68
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	68
3.2. Nồng độ và giá trị chẩn đoán của H-FABP, so sánh và phối hợp với dấu ấn sinh học khác ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.	73
3.3. Mối liên quan giữa H-FABP với các yếu tố tiên lượng (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-PROBNP) và giá trị tiên lượng sớm của H-FABP trong NMCT cấp.....	82

Chương 4: BÀN LUẬN	94
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	94
4.2. Nồng độ và giá trị chẩn đoán của H-FABP, so sánh và phối hợp với dấu án sinh học khác ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp	102
4.3. Mối liên quan giữa H-FABP với các yếu tố tiên lượng (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-proBNP) và giá trị tiên lượng sớm của H-FABP trong NMCT cấp	114

KẾT LUẬN

KIẾN NGHỊ

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Quá trình hình thành các định nghĩa NMCT theo sự ra đời của các dấu ấn sinh học.....	4
Hình 1.2. Chẩn đoán nhồi máu cơ tim	5
Hình 1.3. Các type nhồi máu cơ tim	6
Hình 1.4. Phân chia HCVC theo nhóm nguyên nhân	9
Hình 1.5. Sự nứt vỡ của mảng xơ vữa, hai hậu quả: tự giới hạn hoặc tiến triển	10
Hình 1.6. Quá trình tổn thương cơ tim theo thời gian	11
Hình 1.7. Sinh lý bệnh của suy tim, sốc tim.....	12
Hình 1.8. Mối quan hệ giữa các dấu ấn sinh học và quá trình bệnh lý	19
Hình 1.9. Cấu trúc của CK- MB	21
Hình 1.10. Cấu trúc bậc 3 của myoglobin.....	22
Hình 1.11. Cấu trúc bậc 3 của troponin	23
Hình 1.12. Sơ đồ tổng hợp và phóng thích peptide thải natri	27
Hình 1.13. Cấu trúc bậc 3 của gen FABP3	29
Hình 1.14. Sơ lược về đường đi vận chuyển của axit béo từ mao quản đến ty lạp thể.....	30
Hình 1.15. Cơ chế phóng thích của các dấu ấn sau tổn thương cơ tim	32
Hình 1.16. Test định lượng kết tủa miễn dịch	34
Hình 2.1. Vị trí gắn điện cực thăm dò.....	44
Hình 2.2. Kỹ thuật đo bằng phương pháp Simpson	45
Hình 2.3. Bất thường vận động khu trú	46
Hình 2.4. Hóa chất định lượng H-FABP.....	52
Hình 2.5. Máy xét nghiệm sinh hóa Cobas 6000	53
Hình 2.6. Tiêu chuẩn Sgarbossa	57
Hình 2.7. Tiêu chuẩn Brugada và Vereckeï trong chẩn đoán nhịp nhanh thất	61

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Phân độ Killip và tử vong.....	12
Bảng 1.2. Rối loạn nhịp thất và tỷ lệ tử vong.....	14
Bảng 1.3. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và tỷ lệ tử vong.....	16
Bảng 1.4. Thang điểm TIMI đối với NMCTKSTCL	17
Bảng 1.5. Thang điểm TIMI đối với NMCTSTCL	18
Bảng 1.6. Thang điểm PAMI.....	18
Bảng 1.7. Đặc điểm lý tưởng của một dấu ấn sinh học tim mạch.....	20
Bảng 1.8. So sánh giá trị chẩn đoán của CK và CK-MB.....	22
Bảng 1.9. Nghiên cứu nồng độ troponin và tử vong trong 30 ngày đầu	24
Bảng 1.10. Vị trí mã hóa các loại FABP trên NST người	28
Bảng 1.11. Phân bố H-FABP trong cơ thể.....	29
Bảng 1.12. Đặc điểm của các dấu ấn sinh học trong tổn thương cơ tim	32
Bảng 1.13. Các phương pháp phát hiện H-FABP	35
Bảng 2.1. Đánh giá rối loạn vận động thành tim.....	45
Bảng 2.2. Định nghĩa và phân độ THA.....	54
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh béo phì dựa vào BMI áp dụng cho người trưởng thành Châu Á.....	54
Bảng 2.4. Phân loại rối loạn các thành phần lipid máu	55
Bảng 2.5. Tiêu chuẩn điện tim.....	56
Bảng 2.6. Phân độ Killip và Kimball	59
Bảng 2.7. Phân loại suy tim theo NYHA	59
Bảng 2.8. Phân loại suy tim theo phân suất tống máu tâm thu	60
Bảng 2.9. Giá trị của một test chẩn đoán dựa vào diện tích dưới đường cong ...	63
Bảng 2.10. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính-âm tính tương ứng với điểm cắt của các dấu ấn.....	64
Bảng 2.11. Tính tỷ suất chênh Odds ratio	65

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới tính của hai nhóm nghiên cứu	68
Bảng 3.2. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch của nhóm nghiên cứu .	69
Bảng 3.3. Thời gian nhập viện của nhóm nghiên cứu	69
Bảng 3.4. Đặc điểm về đau ngực và biến đổi điện tim	70
Bảng 3.5. Đặc điểm biến đổi trên siêu âm tim	70
Bảng 3.6. Đặc điểm tổn thương động mạch vành	71
Bảng 3.7. Các biến chứng sau nhồi máu cơ tim trong thời gian nằm viện	72
Bảng 3.8. Đặc điểm thang điểm TIMI, PAMI của đối tượng nghiên cứu	72
Bảng 3.9. Nồng độ của H-FABP của hai nhóm nghiên cứu	73
Bảng 3.10. Nồng độ H-FABP theo nhóm tuổi	73
Bảng 3.11. Nồng độ H-FABP theo giới	74
Bảng 3.12. Nồng độ H-FABP theo phân loại nhồi máu cơ tim	75
Bảng 3.13. So sánh nồng độ H-FABP với các dấu ấn CK, CK-MB, hs troponin T và myoglobin theo các nhóm thời gian	76
Bảng 3.14. Giá trị chẩn đoán của H-FABP trước 6 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin	78
Bảng 3.15. Giá trị chẩn đoán của H-FABP từ 6-24 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin	80
Bảng 3.16. Giá trị chẩn đoán của H-FABP trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát bệnh, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin	81
Bảng 3.17. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, dự báo âm tính khi phối hợp các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán NMCT cấp (n=306)	82
Bảng 3.18. Mối liên quan nồng độ của H-FABP với phân độ Killip	83
Bảng 3.19. Đặc điểm nồng độ của H-FABP và NT-proBNP với các thang điểm nguy cơ PAMI và TIMI	85
Bảng 3.20. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với các thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI	86
Bảng 3.21. Đặc điểm nồng độ H-FABP với phân suất tổng máu (n=144)	86

Bảng 3.22. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với phân suất tổng máu	87
Bảng 3.23. Đặc điểm nồng độ H-FABP với số lượng nhánh động mạch vành thương tổn.....	88
Bảng 3.24. Đặc điểm nồng độ H-FABP với các biến chứng sớm sau nhồi máu cơ tim.....	88
Bảng 3.25. Nồng độ H-FABP với số lượng biến chứng.....	89
Bảng 3.26. Phân tích hồi quy logistic đơn biến mối liên quan một số các yếu tố tiên lượng trong tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim	89
Bảng 3.27. Phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan một số các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim.....	90
Bảng 3.28. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP, NT-proBNP và phân độ Killip trong dự báo nguy cơ đột tử sau nhồi máu cơ tim	91
Bảng 3.29. So sánh giá trị tiên lượng tử vong sau NMCT cấp theo điểm cắt của H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip và thang điểm TIMI, PAMI	92
Bảng 3.30. So sánh khả năng dự báo nguy cơ tử vong sau nhồi máu cơ tim cấp theo điểm cắt của H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip.....	92
Bảng 3.31. So sánh giá trị tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim khi phối hợp H-FABP với NT-proBNP và phân độ Killip.....	93

DANH MỤC SƠ ĐỒ + BIỂU ĐỒ

Sơ đồ nghiên cứu 2.4.....	67
Biểu đồ 1.1. Giá trị chẩn đoán troponin theo type NMCT	8
Biểu đồ 1.2. Rung nhĩ và tỷ lệ sống còn	13
Biểu đồ 1.3. Giá trị chẩn đoán NMCT của cTnT và hs TnT	25
Biểu đồ 1.4. Tỷ lệ tử vong trong năm đầu theo nồng độ NT-proBNP	28
Biểu đồ 1.5. Diễn tiến nồng độ của các dấu ấn tim theo thời gian.....	33
Biểu đồ 1.6. Nồng độ H-FABP trong nước bọt và máu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.....	33
Biểu đồ 1.7. Khả năng tử vong hoặc NMCT theo 4 nhóm nồng độ H-FABP	39
Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân độ Killip của đối tượng nghiên cứu	71
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm nồng độ H-FABP theo tính chất đau ngực	74
Biểu đồ 3.3. Nồng độ H-FABP theo các nhóm thời gian	75
Biểu đồ 3.4. Đường biểu diễn đường cong ROC điểm cắt của H-FABP	77
Biểu đồ 3.5. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn sinh học từ 0-6 giờ (n= 253)	78
Biểu đồ 3.6. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn sinh học > 6-24 giờ (n= 206)	79
Biểu đồ 3.7. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán NMCT trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát bệnh (N= 306).....	81
Biểu đồ 3.8. Đặc điểm nồng độ H-FABP theo phân độ Killip	83
Biểu đồ 3.9. Tương quan của nồng độ H-FABP và NT-proBNP	84
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ H-FABP với phân suất tổng máu ..	87
Biểu đồ 3.11. Biểu đồ ROC dự báo nguy cơ tử vong sau NMCT theo H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip.....	91
Biểu đồ 3.12. Khả năng sống còn trong thời gian điều trị tại bệnh viện theo nồng độ H-FABP	93

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết

Cho đến nay bệnh tim mạch vẫn là một trong nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở các nước đã và đang phát triển. Hằng năm có 17,3 triệu người chết vì các bệnh lý tim mạch, chiếm 31% tổng tỷ lệ tử vong trên toàn thế giới. Các nhà nghiên cứu dự báo đến năm 2030 con số này hơn 23,6 triệu người, trong đó nhồi máu cơ tim cấp là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong và cũng là nguyên nhân chính của gánh nặng bệnh tật tại khắp các châu lục [30], [38], [176]. Tại Mỹ, theo báo cáo năm 2017 của Hội Tim Mạch Hoa Kỳ, ước tính có khoảng 92,1 triệu người có ít nhất là một bệnh lý tim mạch. Tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch của nước này là 25,3% [30]. Tại Châu Âu, tỷ lệ tử vong vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây 4,1 triệu người tử vong và gây 46% các ca tử vong chung [116]. Tại Trung Quốc, tỷ lệ chết do bệnh mạch vành là 100/100.000 ở nam và 69/100.000 ở nữ. Tại Châu Phi, một vài nghiên cứu cho thấy có khoảng 41/100.000 trường hợp tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ [185]. Tại Việt Nam, theo Bộ Y tế, tỷ lệ mắc hoặc tử vong các bệnh tim mạch là 6,77% và 20,68%. Tỷ lệ nhập viện trong nhóm bệnh tim thiếu máu cục bộ chiếm 18,3% tổng số các bệnh lý tim mạch [15].

Chẩn đoán sớm và điều trị sớm nhồi máu cơ tim đóng vai trò quyết định trong việc cứu sống bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong sẽ giảm 6,5% nếu được điều trị sớm trong giờ đầu, giảm 3,7% nếu điều trị trong 2 giờ đầu, giảm 2,6% nếu điều trị trong 6 giờ đầu, nếu chẩn đoán trễ 3-4 giờ tỷ lệ tử vong có thể cao đến 5 lần [72]. Mặc dù với sự phát triển của các trung tâm tim mạch và sự ra đời của các dấu ấn sinh học tim có độ nhạy cao và độ đặc hiệu cao, tuy nhiên việc chẩn đoán sớm nhồi máu cơ tim cấp vẫn còn là một thách thức bởi lẽ: triệu chứng lâm sàng nhiều khi không điển hình [79]; điện tim ghi nhận ban đầu thường có biến đổi không đặc hiệu, thậm chí không có dấu hiệu bất thường [171], đặc biệt là ở

những trường hợp lớn tuổi hay có các bệnh lý khác phối hợp [21]; các dấu ấn sinh học hiện hành-tiêu chuẩn chính để chẩn đoán, lại phóng thích chậm sau nhồi máu cơ tim và dương tính giả trong một số trường hợp; các kỹ thuật hình ảnh (phóng xạ hạt nhân, chụp cộng hưởng từ, cắt lớp điện toán) chi phí còn khá cao, không phải cơ sở nào cũng thực hiện được, nhất là các nước có thu nhập thấp và trung bình [159].

Vai trò của các dấu ấn tim trong chẩn đoán và theo dõi diễn tiến, điều trị được khẳng định trong các đồng thuận toàn cầu. Bên cạnh các dấu ấn cũ, hiện hành, đã có nhiều dấu ấn sinh học mới trong tổn thương cơ tim được phát hiện và nghiên cứu, trong đó có H-FABP (Heart-type Fatty Acid Binding Protein) là một điển hình. H-FABP là protein bào tương, có kích thước nhỏ (14-15 kDa), đặc hiệu cho cơ tim so với các dấu ấn hiện hành [75]. Nhiều nghiên cứu cho thấy H-FABP phóng thích rất sớm ngay sau khi tế bào cơ tim thiếu máu [35], [100]. Một số thực nghiệm lâm sàng cũng chứng minh khả năng dự đoán và tiên lượng sau nhồi máu cơ tim của H-FABP. Vai trò này của H-FABP độc lập với troponin T, điện tâm đồ, xét nghiệm lâm sàng [123], [78], [118], [169], [100].

Chính nhờ những ưu điểm vượt trội này, H-FABP trở thành một dấu ấn tiềm năng trong tương lai trong nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, vẫn cần nhiều nghiên cứu đánh giá vị trí của H-FABP, nhất là trong bối cảnh ra đời của test xét nghiệm hs troponin T thế hệ 4. Tại Việt Nam để tìm hiểu về ứng dụng của H-FABP trong chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp thì chưa có bất kỳ một nghiên cứu nào được thực hiện. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu:

“Nghiên cứu nồng độ H-FABP trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp”.

2. Mục tiêu nghiên cứu

1. Khảo sát nồng độ, xác định giá trị chẩn đoán của H-FABP có so sánh và phối hợp với một số dấu ấn sinh học khác ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

2. Xác định mối liên quan giữa H-FABP với một số yếu tố tiên lượng khác (Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP) và giá trị tiên lượng sớm của H-FABP trong nhồi máu cơ tim cấp.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

- Trong tiếp nhận ban đầu bệnh nhân nhồi máu cơ tim, chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng, điện tim và dấu ấn sinh học, trong đó dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng. CK, CK-MB, myoglobin không đặc hiệu cho cơ tim. Troponin xuất hiện chậm trong máu khoảng 3-6 giờ sau khởi phát bệnh, hs troponin xuất hiện sớm hơn nhưng có tỷ lệ dương tính giả cao. H-FABP ra đời, vừa đặc hiệu cơ tim vừa xuất hiện sớm hơn các dấu ấn tim hiện hành. Vì vậy, nó có thể trở thành một dấu ấn sinh học tiềm năng. Tuy nhiên, để khẳng định vai trò của H-FABP thì cần nhiều nghiên cứu hơn nữa. Như vậy, kết quả của đề tài này cũng sẽ là một trong những căn cứ khoa học quan trọng để quyết định liệu H-FABP có thể được khuyến cáo đưa vào sử dụng trong thực hành lâm sàng hay không.

- Nghiên cứu này khảo sát nồng độ H-FABP ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, giúp cho các nhà lâm sàng lựa chọn thời điểm phù hợp để định lượng nồng độ H-FABP, góp phần vào chẩn đoán sớm và theo dõi nhồi máu cơ tim cấp.

- Nghiên cứu đã chứng minh được giá trị của H-FABP trong việc cung cấp những thông tin tiên lượng quan trọng, góp phần vào phân tầng nguy cơ và tối ưu hóa chiến lược điều trị trong nhồi máu cơ tim cấp.

- Với sự đa dạng của các dấu ấn sinh học, mỗi dấu ấn có ưu và nhược điểm riêng, việc phối hợp nhiều dấu ấn sinh học trong chẩn đoán hội chứng vành cấp là cần thiết và đây cũng là xu hướng hiện nay. Tuy nhiên, phối hợp H-FABP với dấu ấn sinh học nào còn là một câu hỏi mà đề tài này sẽ góp phần trả lời câu hỏi đó.

- Ở Việt Nam, kỹ thuật định lượng H-FABP hoàn toàn có thể thực hiện được, đơn giản và dễ dàng áp dụng cho mọi đối tượng bệnh nhân.

Chương 1

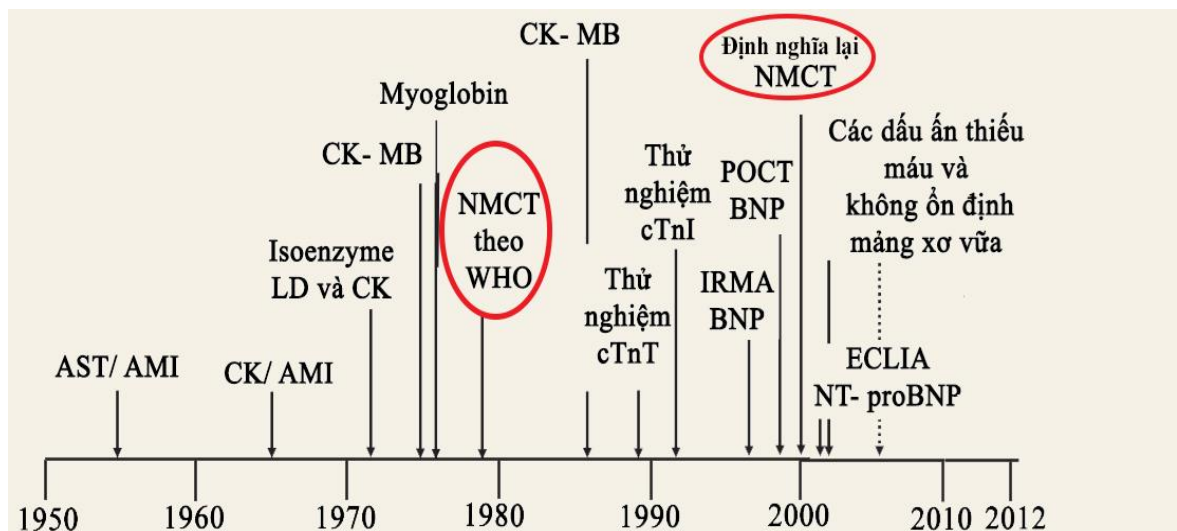
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. NHỒI MÁU CƠ TIM

1.1.1. Định nghĩa nhồi máu cơ tim

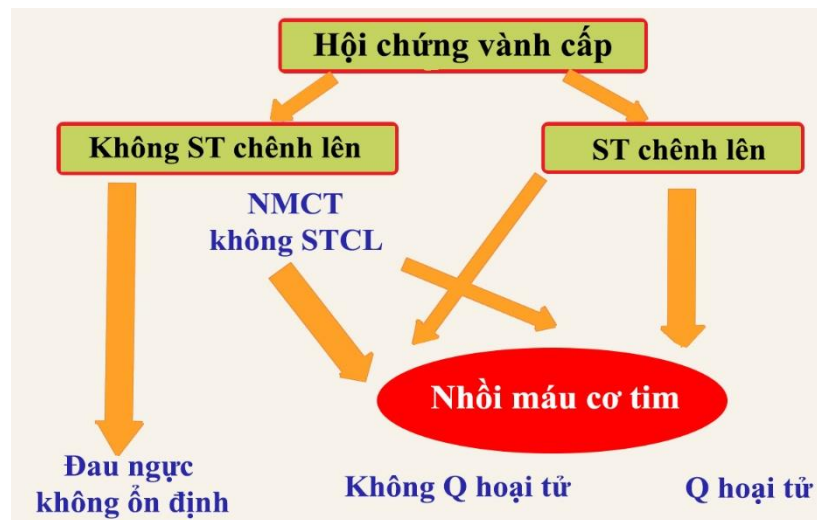
1.1.1.1. Lịch sử ra đời các tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim

Trong một thời gian dài, NMCT được chẩn đoán dựa trên các tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), gồm 2 trong số các tiêu chuẩn: Triệu chứng lâm sàng của nhồi máu cơ tim; tăng CK, CK-MB và biến đổi điện tâm đồ bao gồm sóng Q hoại tử [103]. Tuy nhiên, các triệu chứng lâm sàng không thống nhất, hình ảnh điện tim thường không rõ ràng, CK và CK-MB chưa thật sự đặc hiệu cho cơ tim. Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy cao, đã có nhiều dấu ấn sinh học đặc hiệu hơn cho cơ tim được phát hiện. Trên cơ sở đó, để phù hợp hơn với bối cảnh hiện tại, các đồng thuận về chẩn đoán NMCT của các Hội đoàn Tim mạch lần lượt ra đời (*Hình 1.1*) [20], [159], [160].



Hình 1.1. Quá trình hình thành các định nghĩa NMCT theo sự ra đời của các dấu ấn sinh học [43]

Năm 2000, Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC) và Trường môn Tim mạch Hoa kỳ (ACC) đã đưa troponin vào đồng thuận toàn cầu đầu tiên về NMCT [20]. Với đồng thuận này, troponin trở thành chất dấu ấn vàng cho chẩn đoán NMCT. Theo đó, troponin được xem là tăng khi nồng độ cao hơn bách phân vị thứ 99 giới hạn trên của quần thể tham chiếu. Đồng thời, nhồi máu cơ tim cũng được phân biệt thành nhồi máu cơ tim ST chênh lên (NMCTSTCL) và nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (NMCTKSTCL) (Hình 1.2) [20].



Hình 1.2. Chẩn đoán nhồi máu cơ tim [20]

Năm 2007, Hiệp hội Tim mạch châu Âu (ESC)/Trường môn Tim mạch Hoa kỳ (ACC)/Hội Tim mạch Hoa kỳ (AHA)/Liên đoàn Tim mạch Thế giới (WHF) đã họp lại và đưa ra một thống nhất chung về định nghĩa NMCT [160]. Lần định nghĩa này dựa trên định nghĩa năm 2000 và bổ sung thêm 5 type NMCT (Hình 1.3) [160]:

Type1: NMCT nguyên phát liên quan thiếu máu do biến cố mạch vành nguyên phát như bong mảng vữa và/hoặc nứt, rách hoặc bóc tách mạch vành.

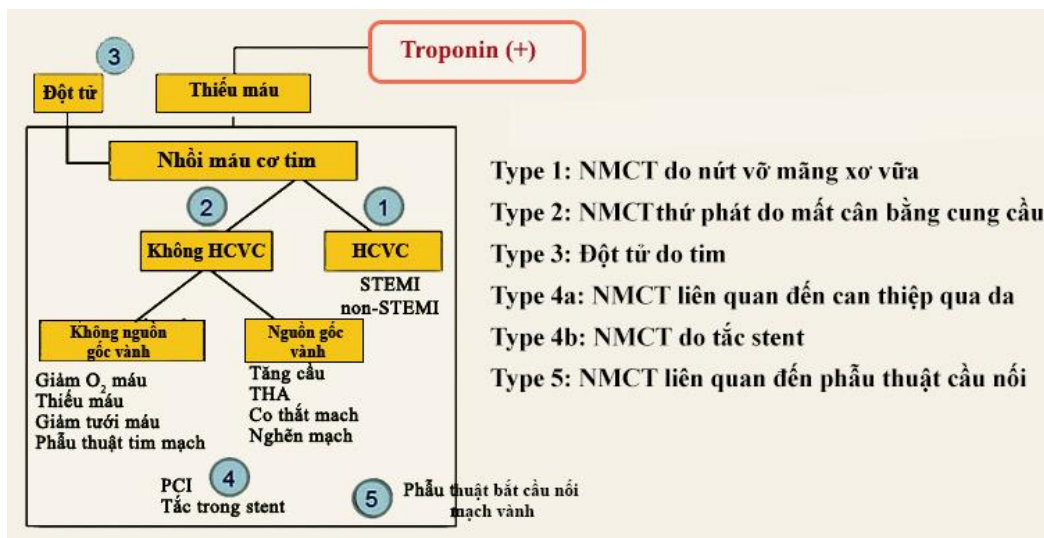
Type 2: NMCT thứ phát sau thiếu máu do tăng nhu cầu tiêu thụ oxy hoặc giảm cung cấp oxy.

Type 3: Đột tử do tim.

Type 4a: NMCT liên quan can thiệp qua da.

Type 4b: NMCT kết hợp tắc mạch trong stent.

Type 5: NMCT liên quan phẫu thuật cầu nối mạch vành.



Hình 1.3. Các type nhồi máu cơ tim [115]

Định nghĩa này cũng xem xét NMCT trong bối cảnh bệnh lý nghẽn mạch do huyết khối và mất cân bằng cung cầu oxy của cơ tim.

Gần đây, sự ra đời các kỹ thuật xét nghiệm sinh học cho phép phát hiện các dấu hiệu hoại tử sớm. Đặc biệt các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh cũng đặc hiệu và nhạy hơn giúp phát hiện ổ hoại tử kích thước nhỏ. Điều này quan trọng ở các bệnh nặng, hay sau các thủ thuật can thiệp mạch vành qua da, sau mổ tim. Do vậy yêu cầu việc chẩn đoán cần thận trọng hơn.

Năm 2012, ESC/ACCF/AHA/WHF họp lại và đưa ra Đồng thuận toàn cầu thứ III [159]. Có 2 thay đổi quan trọng trong lần định nghĩa này: thứ nhất là giúp phân biệt giữa thiếu máu cơ tim và tổn thương cơ tim, thứ hai là đưa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT trong các thủ thuật can thiệp tim mạch (can thiệp mạch vành qua da và bắt cầu nối chủ vành). Từ đó các nhà lâm sàng có thể chẩn đoán NMCT một cách cụ thể và chính xác hơn. Như vậy để chẩn đoán NMCT có thể dựa trên:

- Các dấu ấn sinh học.
- Các triệu chứng lâm sàng.
- Điện tâm đồ.
- Bằng chứng thương tổn về hình ảnh.
- Giải phẫu bệnh.

Trong thực hành, dấu ấn sinh học, triệu chứng lâm sàng, điện tâm đồ có vai trò quan trọng.

1.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT cấp theo đồng thuận toàn cầu III

Theo đồng thuận toàn cầu III năm 2012 [159], NMCT cấp được chẩn đoán khi có tăng và/hoặc giảm giá trị troponin của tim với ít nhất có một giá trị đạt mức trên bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên dựa theo tham chiếu, và kèm theo ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

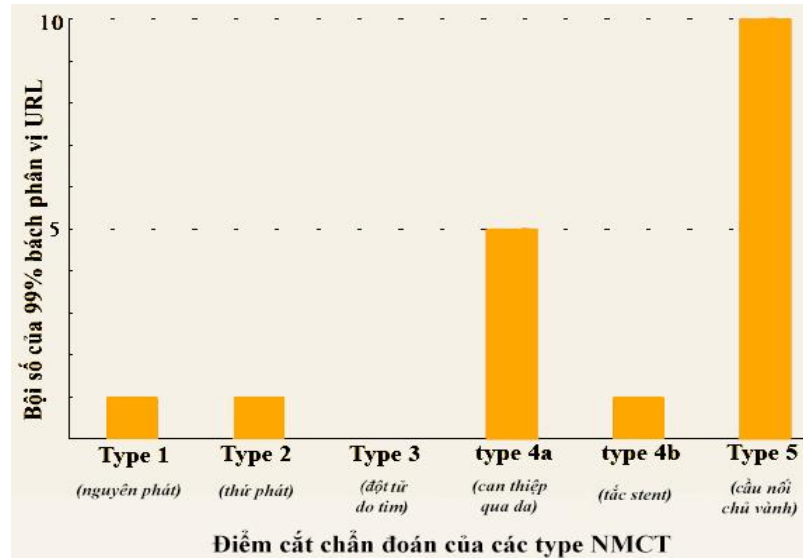
- Triệu chứng cơ năng của TMCBCT.
- Biến đổi ST-T rõ mới xuất hiện (hoặc xem như mới), hoặc block nhánh trái mới phát hiện.
- Xuất hiện của sóng Q bệnh lý trên điện tâm đồ.
- Bằng chứng về sự mới mất hình ảnh cơ tim còn sống hoặc mới rối loạn vận động vùng.
- Xác định có huyết khối trong mạch vành bằng chụp ĐMV hoặc mổ tử thi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán này nhấn mạnh hai khía cạnh: tăng nồng độ troponin và động học của dấu ấn tim (tăng và giảm) để phân biệt NMCT với các trường hợp gây tăng troponin do suy tim hay suy thận.

Tuy nhiên, giá trị của các troponin trong chẩn đoán NMCT cấp thay đổi trong một số các trường hợp đặc biệt [159] (*Biểu đồ 1.1*).

- ***Đối với các trường hợp đột tử (type 3)***: trước khi có dấu ấn sinh học, hay trước khi dấu ấn sinh học tăng thì NMCT được chẩn đoán nếu: khi có triệu chứng nghi ngờ TMCBCT và có dấu thiếu máu cục bộ cơ tim mới trên điện tâm đồ hoặc block nhánh trái mới.

- ***Đối với các trường hợp can thiệp mạch vành qua da (type 4a)***: yêu cầu giá trị các troponin > 5 lần bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên ở các bệnh nhân có giá trị nền bình thường, hay \leq bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên hoặc có sự tăng giá trị của troponin $> 20\%$ nếu giá trị nền đã tăng và ổn định hoặc đang giảm. Sự biến đổi này xảy ra trước 48 giờ sau can thiệp.



Biểu đồ 1.1. Giá trị chẩn đoán troponin theo type NMCT [161]

- **Đối với các trường hợp NMCT do huyết khối trong stent (type 4b):** khi được xác định bằng chụp mạch vành hoặc mô tử thi trong bệnh cảnh TMCBCT kèm theo tăng hoặc giảm chất dấu ấn sinh học với ít nhất một giá trị đạt trên mức bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên.

- **Đối với các trường hợp bắc cầu nối chủ vành (type 5):** yêu cầu giá trị các troponin > 10 lần bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên ở các bệnh nhân có mức giá trị nền bình thường. Sự biến đổi này xảy ra dưới 24 giờ sau can thiệp.

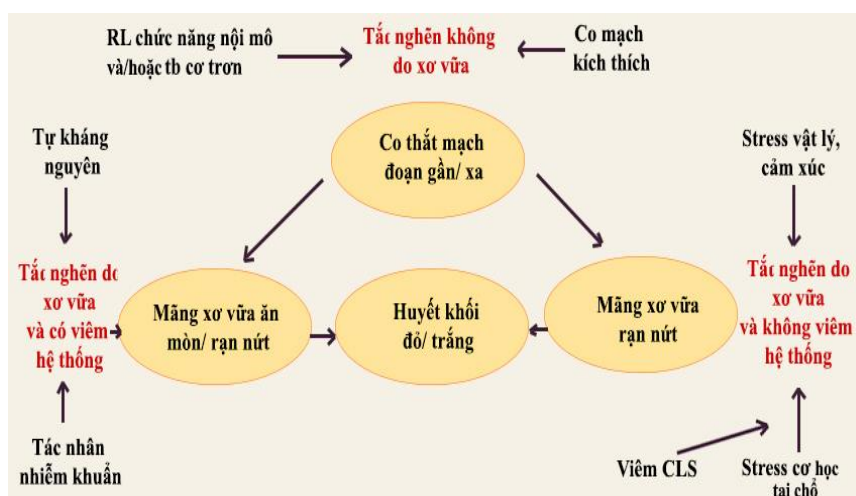
- **Đối với các trường hợp tái nhồi máu:** có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ tái nhồi máu sau lần NMCT đầu tiên cần thử troponin ngay. Một mẫu thử dấu ấn tim lần hai nên lấy từ 3-6 giờ sau. Nếu nồng độ mẫu thử troponin ở thời điểm nghi ngờ tái nhồi máu tăng nhưng ổn định hay đang giảm thì mẫu thử hai đòi hỏi tăng từ 20% trở lên mới chẩn đoán tái nhồi máu.

NMCT ST chênh lên được chẩn đoán khi có biến đổi ST chênh lên trên điện tim và có tăng và/hoặc giảm giá trị chất troponin của tim với ít nhất có một giá trị đạt mức trên bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên. **NMCT không ST chênh lên** được chẩn đoán khi không có biến đổi ST chênh lên trên điện tim nhưng có tăng và/hoặc giảm giá trị chất troponin của tim với ít nhất có một giá trị đạt mức trên [159]. Sự phân chia này có vai trò quan trọng trong việc quyết định chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh.

1.1.2. Sinh lý bệnh nhồi máu cơ tim

Về mặt bệnh sinh, NMCT xảy ra từ sự không ổn định của mảng xơ vữa. Sự không ổn định này do nhiều nguyên nhân khác nhau như: xơ vữa động mạch, tắc nghẽn mạch vành không xơ vữa (do sa van 2 lá, u cơ tim), viêm động mạch, chấn thương mạch vành, dày thành mạch vành do bệnh chuyển hóa hay tăng sinh nội mạc... [146]. Dựa trên nguyên nhân và biểu hiện lâm sàng, một số tác giả phân chia thành 3 nhóm bệnh sinh khác nhau: nhóm NMCT có tắc nghẽn mạch vành do xơ vữa và viêm hệ thống, nhóm NMCT có tắc nghẽn mạch vành do xơ vữa không kèm viêm hệ thống và nhóm NMCT không có tắc nghẽn do xơ vữa (Hình 1.4) [51].

Xơ vữa ĐMV vẫn là nguyên nhân chủ yếu. Các mảng xơ vữa phát triển từ từ theo thời gian và triệu chứng xuất hiện khi lòng động mạch hẹp trên 70%. Tuy nhiên, nếu có sự thích nghi và phát triển của tuần hoàn bàng hệ thì các triệu chứng NMCT cấp thường không điển hình [146].



Hình 1.4. Phân chia HCVC theo nhóm nguyên nhân [51]

Về mặt cơ chế, NMCT hình thành do sự phối hợp của 5 cơ chế chính sau [51], [63], [94], [146]:

- (1) Hình thành huyết khối trên mảng xơ vữa tồn tại trước.
- (2) Tắc nghẽn cơ học do co thắt mạch vành.
- (3) Sự tiến triển tắc nghẽn cơ học.

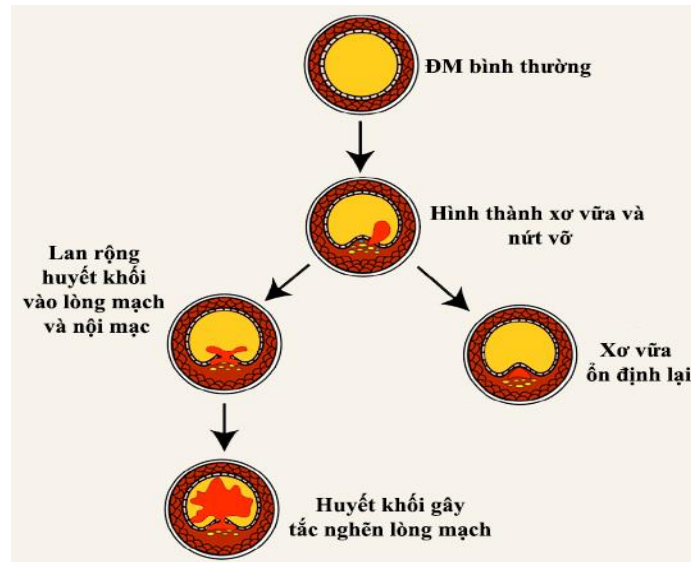
(4) Tình trạng viêm và/hoặc nhiễm trùng.

(5) ĐTNKÔĐ thứ phát do mất cân bằng giữa cung và cầu oxy cơ tim.

Sự nứt vỡ của mảng xơ vữa làm lộ ra lớp dưới nội mạc, gây khởi phát quá trình ngưng kết tiểu cầu và hình thành huyết khối. Hậu quả của huyết khối gây giảm đáng kể dòng chảy ĐMV dẫn đến mất cân bằng giữa cung và cầu oxy cơ tim (*Hình 1.5*) [36], [146]. Đây là cơ chế thường gặp nhất. Khi huyết khối gây nghẽn hoàn toàn lòng ĐMV, vùng cơ tim do mạch vành đó tưới máu sẽ bị tổn thương (ST chênh lên) khi đó biểu hiện NMCTSTCL. Nếu huyết khối xảy ra ở các ĐMV trong thành tim và chưa gây nghẽn gây ra ĐTNKÔĐ và NMCTKSTCL (ST chênh xuống hoặc thay đổi sóng T). Hiện tượng này gọi là thiếu máu cơ tim không xuyên thành (không có sóng Q) [146].

Cản trở về mặt cơ học: co thắt ĐMV hoặc do co mạch [51], [63].

Lấp tắc dần dần về mặt cơ học: do sự tiến triển dần dần của mảng xơ vữa hoặc tái hẹp sau can thiệp ĐMV [51] [146]



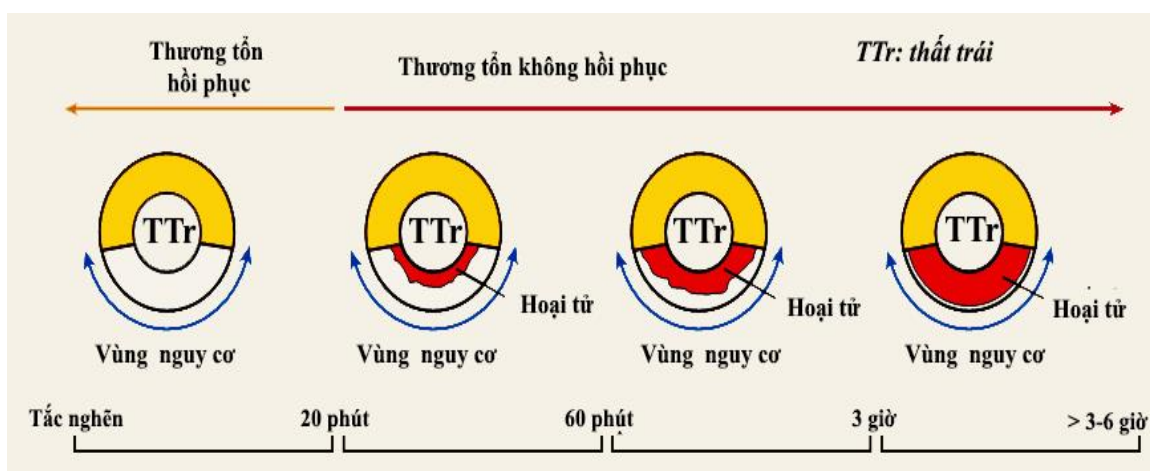
Hình 1.5. Sự nứt vỡ của mảng xơ vữa, hai hậu quả: tự giới hạn hoặc tiến triển [75]

Do viêm hoặc có thể liên quan đến nhiễm trùng: người ta đã tìm thấy bằng chứng viêm của mảng xơ vữa không ổn định và dẫn đến sự dễ vỡ ra để hình thành huyết khối cũng như sự hoạt hóa các thành phần tế bào viêm để gây

ra các phản ứng co thắt ĐMV làm lòng mạch càng thêm hẹp hơn. Một lượng lớn đại thực bào được tìm thấy trong những mảng xơ vữa bị nứt vỡ, không ổn định và gây triệu chứng [51], [63], [146].

ĐTNKÔĐ thứ phát: do tăng nhu cầu oxy cơ tim làm cho cung không đủ cầu [146].

Sau khi thiếu máu cục bộ cơ tim xảy ra, các tế bào cơ tim không bị chết ngay lập tức mà cần phải có khoảng thời gian biến đổi nhất định khoảng 20 phút, hoặc ít hơn trên các mẫu bệnh phẩm động vật. Hoại tử hoàn toàn các tế bào cơ tim đòi hỏi ít nhất từ 2-4 giờ, hoặc lâu hơn. Thời gian này phụ thuộc: sự có mặt của tuần hoàn bàng hệ tới vùng thiếu máu cục bộ cơ tim, tắc động mạch vành kéo dài hay gián đoạn, sự nhạy cảm của tế bào cơ tim với thiếu máu cục bộ cơ tim, tình trạng bệnh trước đó, và nhu cầu về oxy và dinh dưỡng của từng cá nhân [32], [36] (*Hình 1.6*).



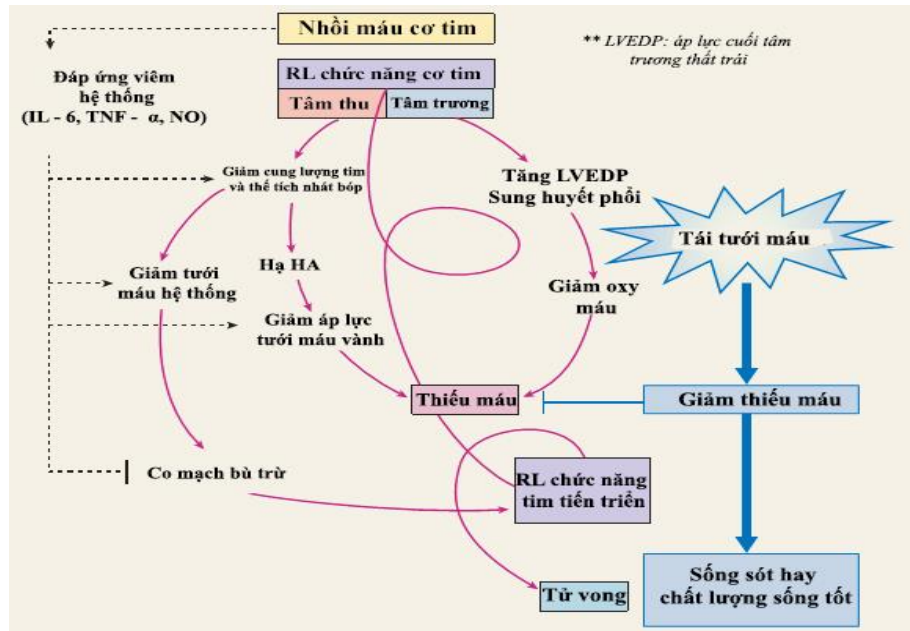
Hình 1.6. Quá trình tổn thương cơ tim theo thời gian [32]

1.1.3. Biến chứng nhồi máu cơ tim cấp

1.1.3.1. Suy tim

Suy tim là một biến chứng thường gặp sau nhồi máu. Các nghiên cứu dịch tễ và các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ xuất hiện suy tim sau NMCT vào khoảng 25% và có gần 40% các trường hợp NMCT có kèm theo rối loạn chức năng tâm thu thất trái [107]. Mức độ rối loạn chức năng thất trái

phụ thuộc vào mức độ lan rộng của nhồi máu. Rối loạn huyết động xảy ra khi thất trái bị tổn thương 20-30%. Sốc tim hoặc chết có thể xảy ra khi thất trái tổn thương $\geq 40\%$. Tỷ lệ sốc tim trong giai đoạn NMCT cấp dao động từ 5-10% [166]. Cơ chế suy tim, sốc tim sau nhồi máu được tóm tắt trong hình 1.7



Hình 1.7. Sinh lý bệnh của suy tim, sốc tim [146]

Năm 1967, Killip và Kimball nghiên cứu trên 250 bệnh nhân NMCT đã công bố tỷ lệ tử vong tùy theo phân độ Killip. Đây là bảng phân độ đơn giản dựa trên các triệu chứng lâm sàng của suy tim. Bệnh nhân có phân độ Killip càng cao thì có tỷ lệ tử vong càng cao trong 30 ngày đầu sau NMCT cấp (Bảng 1.1) [69].

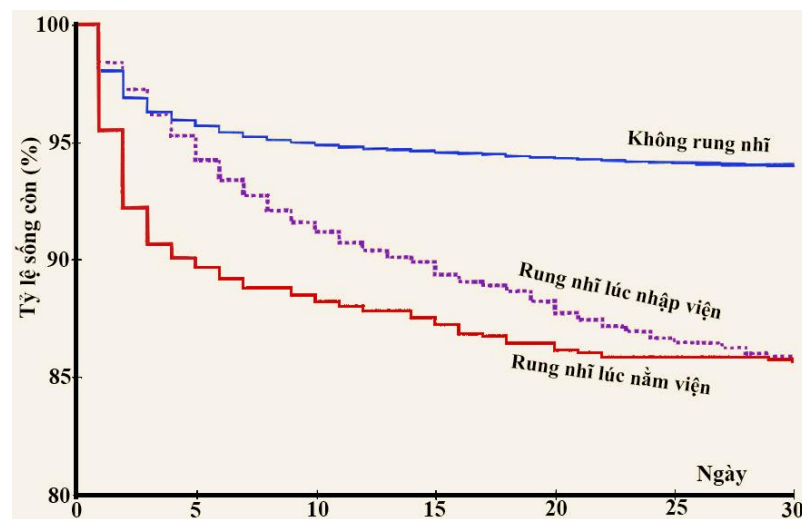
Bảng 1.1. Phân độ Killip và tử vong [69]

Phân độ	Biểu hiện	Tỷ lệ tử vong (%)
Độ I	Không có suy tim	6
Độ II	Suy tim trái, ran ở phổi	17
Độ III	Phù phổi	38
Độ IV	Sốc tim	81

1.1.3.2. Rối loạn nhịp tim

Hầu như các kiểu rối loạn nhịp và dẫn truyền đều có thể gặp trong NMCT [97]. Rối loạn nhịp thường xảy ra trong 24-48 giờ đầu sau NMCT. Có thể gặp:

Rung nhĩ: Thử nghiệm GUSTO-I gồm 40.891 bệnh nhân, tần suất rung nhĩ khoảng 2,5% lúc nhập viện và 7,9% trong thời gian nằm viện. Những bệnh nhân rung nhĩ thường có tổn thương 3 nhánh ĐMV và tỷ lệ tử vong trong 30 ngày cao hơn nhóm bệnh nhân không rung nhĩ (*Biểu đồ 1.2*) [39].



Biểu đồ 1.2. Rung nhĩ và tỷ lệ sống còn [39]

Rối loạn nhịp thất thường gặp nhất là ngoại tâm thu thất. Tỷ lệ các loại rối loạn nhịp thất khác như nhanh thất, rung thất... thay đổi tùy theo các nghiên cứu [174]. Thử nghiệm GUSTO-1 cho thấy lớn tuổi, NMCT cũ, NMCT vùng trước, phân độ Killip và giảm phân suất tổng máu thất trái là những yếu tố ảnh hưởng đến tần suất xuất hiện các rối loạn nhịp thất. Tỷ lệ tử vong ở nhóm có rung thất và nhanh thất cao hơn nhóm không có rung thất/nhanh thất (*Bảng 1.2*) [114].

Nhịp nhanh xoang thường gặp ở những bệnh nhân NMCT cấp, chiếm tỷ lệ 30-40%. Tăng nhịp tim phản ánh mức độ hoạt hóa của hệ thần kinh giao cảm. Những bệnh nhân NMCT cấp có nhịp tim nhanh ≥ 100 lần/phút hay gặp ở những trường hợp NMCT vùng trước và rộng, rối loạn chức năng thất trái [127].

Bảng 1.2. Rối loạn nhịp thất và tỷ lệ tử vong [114]

Tử vong	Nhanh thất (%)	Rung thất (%)	Nhanh thất và rung thất (%)	Không nhanh thất/rung thất (%)
Tại bệnh viện	9,2	15,0	28,4	2,3
Trong 30 ngày	8,8	15,1	29,3	2,7
Trong 1 năm	14,4	17,0	33,3	5,3

1.1.3.3. Sốc tim

Đây là biến chứng sau NMCT cấp. Tỷ lệ sốc tim chiếm khoảng 5-10% [166] thậm chí là 50% sau khi được tái tưới máu sớm và điều trị nội tối ưu [148]. Tỷ lệ sốc tim trong NMCTSTCL từ 5-9% [148].

Nguyên nhân dẫn đến sốc tim là do vùng hoại tử ở thất trái lớn, làm mất đáng kể khối cơ thất trái chức năng, khiếm khuyết cơ học chẳng hạn thủng vách liên thất, đứt cơ nhú hoặc nhồi máu thất phải ưu thế làm tăng tỷ lệ xuất hiện sốc tim [148].

Có nhiều yếu tố dự báo xuất hiện tình trạng sốc tim như: tuổi cao, tiền sử NMCT (đặc biệt vùng trước), suy tim sung huyết, tiền sử đái tháo đường, rung nhĩ, tần số tim cao và ngừng tim [26], [148].

1.1.3.4. Đột tử

Đột tử là biến cố nghiêm trọng sau NMCT. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột tử sau NMCT chiếm từ 2-4% mỗi năm. Tỷ suất đột tử cao 10 lần trong 30 ngày đầu. Đột tử xảy ra trong giờ đầu NMCT và vào giai đoạn trước khi vào bệnh viện. Nguyên nhân có thể do rối loạn nhịp, suy tim, NMCT tái phát [182].

1.1.3.5. Biến chứng cơ học cấp

Đây là những biến chứng hiếm, thường xảy ra tuần đầu và chiếm khoảng 15% tử vong do nhồi máu. Các biến chứng này gồm: hở van 2 lá cấp, thủng vách liên thất, vỡ thành tự do thất trái. Cần phải nghĩ tới các biến chứng cơ học nếu lâm sàng xuất hiện đột ngột một âm thổi mới, lâm sàng xấu đi nhanh chóng với phù phổi khó điều trị và hoặc tình trạng giảm cung lượng tim.

- *Thủng vách liên thất*: gặp từ 0,17-0,31% những trường hợp NMCT, so với trước đây là 1-2%. Biến chứng này có thể xuất hiện vài giờ hay vài ngày sau NMCT. Tỷ lệ tử vong cũng chiếm cao nếu không can thiệp. Thường xảy ra ở người già, tăng huyết áp và có thể sau dùng tiêu sợi huyết [73].

- *Thủng thành tự do tim*: chiếm 0,52% các trường hợp NMCT và gây nên 20% tử vong. Gần 50% các trường hợp vỡ thành tim được chẩn đoán trong vòng 5 ngày và với 90% được chẩn đoán trong 2 tuần sau NMCT. Biến chứng này liên quan đến tuổi, giới, HA tăng sau NMCT, tuần hoàn bàng hệ kém [87].

- *Hở van hai lá cấp*: gặp từ 15-45% trường hợp sau NMCT. Nguyên nhân có thể do đứt dây chằng hoặc rối loạn chức năng các cột cơ do thiếu máu. Hở hai lá cấp thường xảy ra trong khoảng từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 7 sau NMCT [87].

1.1.3.6. Huyết khối

Biến chứng này gặp trong 7-46% các trường hợp. Huyết khối thành gây thuyên tắc thường xảy ra trong bệnh cảnh NMCT cấp thành trước rộng và có suy tim. Trong NMCT, sự hình thành huyết khối bị ảnh hưởng của 3 yếu tố: rối loạn vận động khu trú thành tim, tổn thương nội mạc và tăng đông. Các nguy cơ làm tăng tỷ lệ hình thành huyết khối gồm: vùng nhồi máu rộng, vô động nặng vùng mõm, phình thất và nhồi máu cơ tim vùng trước [41].

1.2.CÁC THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ TỬ VONG SAU NHỒI MÁU CƠ TIM

1.2.1. Các yếu tố tiên lượng sau NMCT

Khi NMCT xảy ra, việc tiên lượng các biến cố tim mạch, đặc biệt biến cố tử vong đóng vai trò quan trọng. Có nhiều yếu tố tham gia vào tiên lượng sau NMCT:

- Các yếu tố nguy cơ tim mạch bao gồm: Tuổi, thuốc lá, cân nặng, chiều cao, đái tháo đường, tiền sử NMCT, THA, tiền sử bắt cầu nối, tiền sử bệnh lý tim mạch khác. Các yếu tố này đã được chứng minh bằng thử nghiệm GUSTO-I, và đã được Lee và cộng sự mô tả theo bảng dưới đây (Bảng 1.3) [91].

Bảng 1.3. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và tỷ lệ tử vong [91]

<i>Thông số</i>	χ^2	<i>Thông số</i>	χ^2
Tuổi (năm)	717	HATT (mmHg)	550
Killip	350 (3 df)	Tần số tim	275(2 df)
Vị trí nhồi máu	143 (2 df)	Tiền sử nhồi máu	64
Tương tác tuổi Killip	29	Chiều cao (cm)	31 (4 df)
Thời gian điều trị	23	Đái tháo đường	21
Cân nặng (kg)	16	Hút thuốc lá	22 (2 df)
Điều trị tan huyết khối	15 (3 df)	Tiền sử có bắt cầu nối	16
Tăng huyết áp	14	Tiền sử bệnh tim mạch	10

Càng có nhiều yếu tố nguy cơ, tỷ lệ tử vong càng cao. Trong nghiên cứu TIMI-II của David Hills và cộng sự, các đối tượng có từ 04 yếu tố nguy cơ tim mạch trở lên thì khả năng tử vong trong 6 tuần đầu sau NMCT đến 17,2% [65].

- Các yếu tố do bản thân bệnh lý NMCT gây ra: như diện tích, chức năng tâm thu thất trái [84], nồng độ các dấu ấn sinh học giải phóng trong quá trình sinh bệnh NMCT [119].

- Các yếu tố bệnh lý ngoài tim mạch đi kèm như: thiếu máu [141], rối loạn chức năng thận [89].

- Các yếu tố liên quan đến chẩn đoán và điều trị.

Bản thân các yếu tố này có thể tác động độc lập hoặc phối hợp với nhau trong việc tiên lượng các biến chứng và tử vong xảy ra. Mỗi yếu tố có giá trị riêng. Nhiều tác giả đã đưa ra các thang điểm tiên lượng, các chỉ số đánh giá trong đó các yếu tố này phối hợp với nhau. Trong NMCT cấp, có nhiều mô hình đánh giá nguy cơ như: Thang điểm TIMI, GRACE, CADILLAC, PAMI, MAYO, ZWOLLE, HEART, ACTION... Mỗi mô hình có vai trò riêng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng 02 thang điểm: thang điểm TIMI áp dụng cho NMCTSTCL và NMCTKSTCL, thang điểm PAMI áp dụng cho NMCTSTCL.

1.2.2. Thang điểm TIMI

Thang điểm TIMI dành cho NMCTKSTCL lên do Antman và cộng sự phát triển, gồm 7 yếu tố (Bảng 1.4) [22].

Bảng 1.4. Thang điểm TIMI đối với NMCTKSTCL

Yếu tố	Điểm	Yếu tố	Điểm
Tuổi > 65	1	Tăng men tim	1
≥ 3 yếu tố nguy cơ BMV	1	Có thay đổi đoạn ST	1
Tiền sử hẹp ĐMV ≥ 50 %	1		
Tiền sử dùng Aspirin 7 ngày trước nhập viện	1	≥ 2 cơn đau thắt ngực trong vòng 24h	1
0-2: nguy cơ thấp		3-4: nguy cơ vừa >4: nguy cơ cao	

Thang điểm này được đánh giá trong thử nghiệm TIMI 11B và nghiên cứu ESSENCE [22], [60].

Thang điểm TIMI dành cho NMCTSTCL do Morrow DA và cộng phát triển dựa trên thử nghiệm In-TIMI II [110] (Bảng 1.5). Thang điểm này đã được đánh giá trong thử nghiệm TIMI-9. Chỉ số TIMI có giá trị tiên lượng ngắn hạn và cả dài hạn: càng nhiều chỉ số nguy cơ thì tỉ lệ tử vong trong 30 ngày và sau 01 năm sau NMCT cấp càng tăng [60], [110].

Bảng 1.5. Thang điểm TIMI đối với NMCTSTCL

	Yếu tố	Điểm
Tuổi	64-74	2
	≥ 75	3
Huyết áp tâm thu < 100 (mgHg)		3
Nhịp tim > 100 (lần/phút)		2
Độ Killip II-IV		2
ST chênh lên thành trước hay block nhánh trái		1
Tiền căn đái tháo đường		1
Tiền căn tăng huyết áp		1
Tiền căn đau thắt ngực		1
Cân nặng < 67(kg)		1
Thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi được điều trị tái thông > 4 giờ		1
<i>0-2: nguy cơ thấp 3-4: nguy cơ vừa > 4: nguy cơ cao</i>		

1.2.3. Thang điểm PAMI

Qua nghiên cứu 3.252 bệnh nhân NMCTSTCL được can thiệp ĐMV qua da trong thử nghiệm PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction trials) (Bảng 1.6). Thang điểm nguy cơ PAMI có liên quan chặt chẽ với tình trạng tử vong bệnh viện, 01 tháng, 06 tháng và 01 năm. Từ điểm 0 điểm PAMI đến PAMI ≥ 9 , nguy cơ tử vong trong 06 tháng tăng đến 33 lần ($p < 0,0001$) [18].

Bảng 1.6. Thang điểm PAMI [18]

	Yếu tố	Điểm
Tuổi	> 75	7
	65-75	3
Phân độ Killip > I		2
Nhịp tim > 100 (lần/phút)		2
Đái tháo đường		2
Nhồi máu vùng trước hoặc block nhánh trái		2

Trong đó, nguy cơ thấp (0-1 điểm), trung bình-thấp (2-3 điểm), trung bình-cao (4-6 điểm) và cao (≥ 7 điểm).

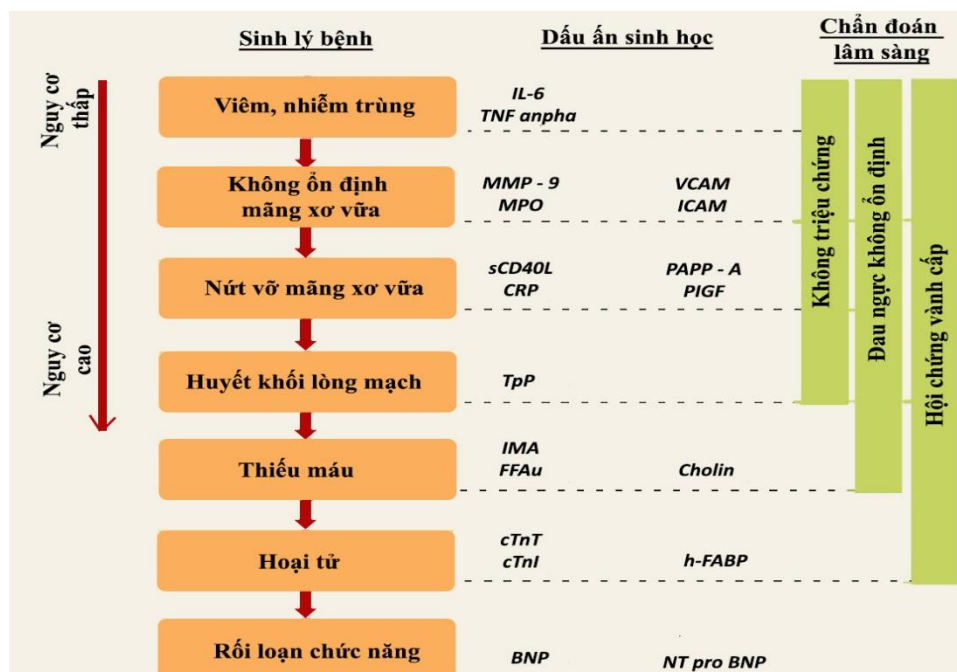
Bên cạnh các thang điểm này, một số dấu ấn tim mạch hiện nay cũng đã được các nghiên cứu chứng minh về khả năng tiên lượng, như: NT-proBNP [99], hs troponin T [105]. Trong tương lai, có nhiều dấu ấn khác đang được nghiên cứu và phát triển, mở ra nhiều triển vọng cho việc chẩn đoán và tiên lượng NMCT.

1.3. CÁC DẤU ẤN SINH HỌC TRONG NMCT CẤP

1.3.1. Chất dấu ấn sinh học trong nhồi máu cơ tim cấp

Định nghĩa: Chất dấu ấn sinh học là những chất có thể đo lường và định lượng được. Nó phản ánh quá trình dược động học, sinh bệnh học; tình trạng sức khỏe, sinh lý và bệnh lý; nhằm đáp ứng cho quá trình điều trị, can thiệp [25].

Trong quá trình sinh lý bệnh của HCVC, tế bào cơ tim sẽ giải phóng nhiều chất dấu ấn sinh học khác nhau vào máu (Hình 1.8) [184].



Hình 1.8. Mối quan hệ giữa các dấu ấn sinh học và quá trình bệnh lý [184]

Một dấu ấn sinh học được xem là lý tưởng cho cơ tim khi (Bảng 1.7) [19]:

- Có độ đặc hiệu cho cơ tim, hiện diện số lượng cao trong cơ tim.
- Giải phóng sớm sau NMCT và có độ đặc hiệu cao nhất có thể.
- Không phản ứng chéo với dạng protein có trong test miễn dịch.

Bảng 1.7. Đặc điểm lý tưởng của một dấu ấn sinh học tim mạch [19]

Độ nhạy cao

- Có nồng độ cao trong mô tim sau khi cơ tim bị tổn thương
- Giải phóng nhanh để chẩn đoán sớm
- Thời gian bán hủy kéo dài để chẩn đoán muộn

Độ đặc hiệu cao

- Không có mặt trong các cơ quan ngoài tim
- Không phát hiện khi không có tổn thương tại tim

Đặc điểm phân tích

- Có thể đo lường được
- Kỹ thuật phát hiện đơn giản và dễ thực hiện
- Kết quả định lượng chính xác (độ chụm và độ đúng)

Đặc điểm lâm sàng

- Có thể giúp theo dõi điều trị
- Đánh giá được kết quả điều trị

Các dấu ấn trong hội chứng vành cấp gồm [19], [184] :

- Nhóm chẩn đoán thiếu máu cục bộ cơ tim: FFAu, cholin và IMA.
- Nhóm chẩn đoán hoại tử cơ tim: ASAT, LDH, myoglobin, CK, CK-MB, troponin, H-FABP, copeptin.
- Các dấu ấn có vai trò tiên lượng NMCT gồm: troponin, NT-proBNP, CRP.

ASAT, LDH, CK, CK-MB, myoglobin là các dấu ấn “cũ”, hiện nay ít được sử dụng để chẩn đoán và tiên lượng NMCT do tính đặc hiệu không cao. Trong các đồng thuận gần đây, troponin là chất dấu ấn căn bản để chẩn đoán NMCT và tiên lượng nhờ có độ đặc hiệu và độ nhạy cao [159]. Bên cạnh đó, H-FABP, IMA, cholin, FFAu... là các dấu ấn mới, đang trong quá trình nghiên cứu và ứng dụng [19].

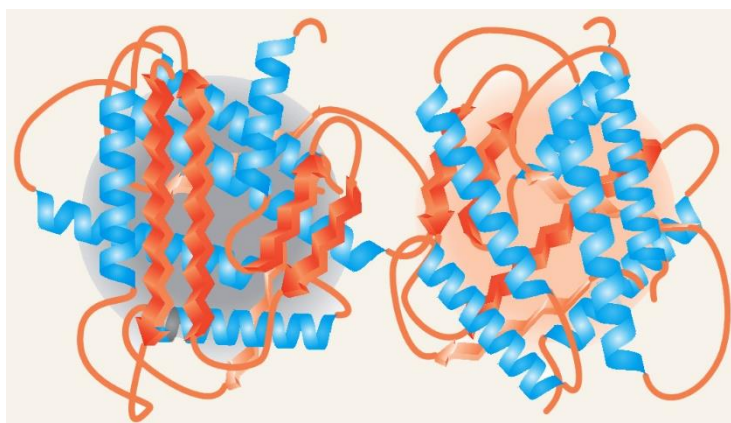
1.3.2. Vai trò các dấu ấn sinh học trong NMCT cấp

1.3.2.1. Creatine kinase (CK)

CK được đưa vào sử dụng như là những chất dấu ấn của thương tổn cơ tim từ năm 1960. CK nằm trong bào tương tế bào cơ vân. Nó xuất hiện từ 4-8 giờ sau khởi phát NMCT, đạt đỉnh từ 18-24 giờ và tăng kéo dài từ 3-4 ngày. So với LDH và ASAT thì CK đặc hiệu hơn cho tổn thương cơ tim. Chính vì thế enzyme này đã từng được sử dụng cho chẩn đoán NMCT cấp trong gần 20 năm qua. Tuy nhiên, độ đặc hiệu của CK không cao nên hiện nay CK ít còn được sử dụng trong NMCT cấp [43].

1.3.2.2. CK-MB

Trong NMCT cấp, nồng độ của CK-MB bắt đầu tăng trong vòng 3-4 giờ sau khởi phát, đạt đỉnh tối đa sau 16 giờ và có thể kéo dài 48-72 ngày. Thời gian này còn tùy thuộc vào sự lan rộng của hoại tử cơ tim [111].



Hình 1.9. Cấu trúc của CK- MB [143]

Trong một thời gian dài, CK-MB cũng đã từng được xem là dấu ấn tiêu chuẩn trong chẩn đoán NMCT. Tuy nhiên, xét nghiệm này dương tính giả trong một số bệnh lý gan, cơ, phổi, tiền liệt tuyến... và ít có vai trò trong chẩn đoán sớm NMCT [111], [19].

Giá trị chẩn đoán trong NMCT của CK-MB cao hơn CK. Nghiên cứu Lee và cộng sự chẩn đoán NMCT sớm trước 4 giờ, cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính của CK lần lượt là 34%, 98% và 68% nếu lấy điểm cắt giới hạn 190 U/L và của CK-MB là 39%, 100% và 71% nếu lấy điểm cắt giới hạn 25 U/L (Bảng 1.8) [90].

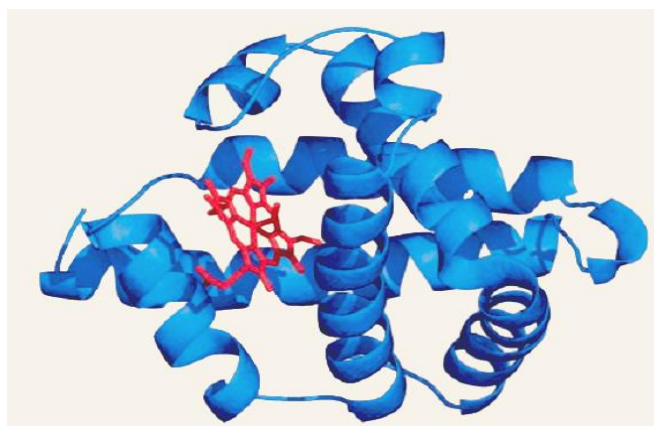
Bảng 1.8. So sánh giá trị chẩn đoán của CK và CK-MB [90]

Tiêu chí	CK (190 U/L)	CK-MB (25 U/L)
Độ nhạy	34%	39%
Độ đặc hiệu	98%	100%
Giá trị dự báo	68%	71%

Giá trị chẩn đoán NMCT của CK-MB cao hơn myoglobin. Trong nghiên cứu của Levitt và cộng sự trên 190 bệnh nhân có triệu chứng đau ngực gợi ý NMCT thì giá trị dự báo dương tính của CK-MB 94,4% và của myoglobin là 48,59% [92]. Đặc biệt, CK-MB có liên quan đến diện tích vùng nhồi máu [42].

1.3.2.3. Myoglobin

Là một protein tế bào chất của cơ vân, cơ tim. Myoglobin tham gia vào việc vận chuyển oxy trong tế bào cơ và cũng là nơi dự trữ oxy [121]. Myoglobin có kích thước nhỏ, trọng lượng phân tử 17.800 dalton. Myoglobin tăng trong khoảng 1-3 giờ sau khởi phát NMCT, đạt nồng độ đỉnh ở thời điểm 6-9 giờ và trở về bình thường sau 18-24 giờ [142].



Hình 1.10. Cấu trúc bậc 3 của myoglobin [121]

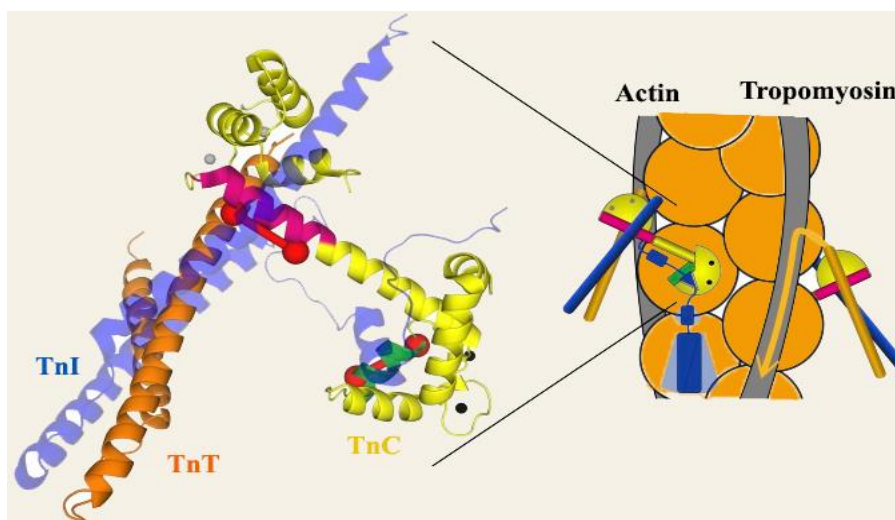
Sallach SM và cộng sự (2004) nghiên cứu 817 bệnh nhân nghi ngờ NMCTKSTCL dựa trên điện tâm đồ nhập viện cấp cứu, những bệnh nhân này được làm myoglobin và troponin I tại các thời điểm 1,5 giờ; 3 giờ và 9 giờ đã đưa ra kết luận: nồng độ của myoglobin ≥ 20 ng/ml tại thời điểm 1,5 giờ có độ

nhạy 83,3%, độ đặc hiệu 88,6% và giá trị dự báo âm tính 99,5% cho NMCT [142]. Ở thời 0-90 phút, nồng độ myoglobin ≥ 20 ng/ml có giá trị chẩn đoán NMCT cao ở bệnh nhân mà ban đầu chỉ số troponin T và troponin I bình thường [142].

Mặc dù xuất hiện sớm sau thương tổn cơ tim nhưng myoglobin lại không đặc hiệu cho cơ tim. Myoglobin cũng tăng trong nhiều bệnh lý tổn thương cơ và suy thận nặng [19].

1.3.2.4. Troponin độ nhạy cao (Troponin hs)

Phức hợp troponin gồm 3 tiểu đơn vị: troponin T (TnT), troponin I (TnI) và troponin C (TnC) (Hình 1.11). Trong đó, chỉ có 2 tiểu đơn vị cTnT và cTnI là đặc hiệu cho cơ tim và được các xét nghiệm miễn dịch phát hiện mà không xảy ra các phản ứng chéo giữa 2 đơn vị [151]. Trong bào tương, nồng độ troponin khoảng 3-8%, còn lại phần lớn troponin tập trung chủ yếu trong tế bào cơ tim [179].



Hình 1.11. Cấu trúc bậc 3 của troponin [53]

Khi NMCT xảy ra, các troponin bắt đầu tăng khoảng từ 4-8 giờ sau khởi phát bệnh, đạt nồng độ đỉnh từ 12-23 giờ và có thể tăng kéo dài hơn 2 tuần [151]. So với các dấu ấn trước đây như CK, CK-MB, myoglobin thì troponin đặc hiệu cho cơ tim hơn. Trong nghiên cứu của Ferguson J và các cộng sự trên

bệnh nhân NMCT, CK-MB phát hiện 23/80 trường hợp, troponin là 32/80 trường hợp. Trong 32 trường hợp có nồng độ troponin bất thường thì chỉ có 23 trường hợp có CK-MB tăng [49].

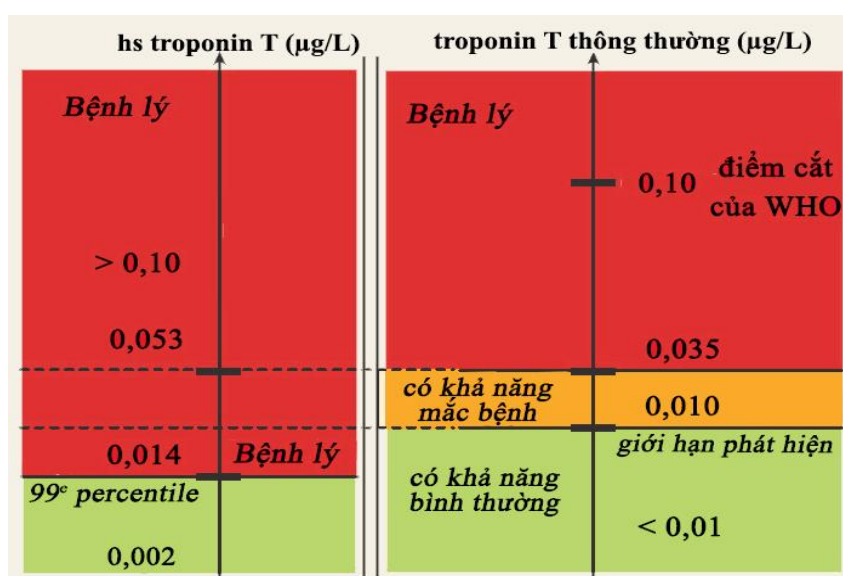
Giá trị tiên lượng của troponin trong NMCT cũng được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Sự gia tăng của troponin là yếu tố tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong sau NMCT tăng dần theo nồng độ troponin máu, đặc biệt ở những trường hợp NMCTKSTCL (Bảng 1.9) [120], [122].

Bảng 1.9. Nghiên cứu nồng độ troponin và tử vong trong 30 ngày đầu

Nghiên cứu	Phương pháp	Troponin T	Tử vong (%)
Filippo	N: 18982	• NMCTSTCL	
Ottani et al (2000) [122].	Phân tích gộp từ 21 nghiên cứu, từ năm 1990-2000 Đã được chẩn đoán HCVC	(+) tính (-) tính	17,9 9,1
	Tử vong thời gian 30 ngày	(+) tính (-) tính	5,9 1,3
E.Magnus Ohman et al (1999) [120]	GUSTO-III N: 12666 Đau ngực từ 30 phút-6 giờ NMCTSTCL hay block nhánh trái	(+) tính (-) tính	15,7 6,2
	Tử vong thời gian 30 ngày		

Với những đặc tính này, troponin trở thành tiêu chuẩn căn bản để chẩn đoán NMCT [159], [160]. Trong đồng thuận chẩn đoán NMCT lần thứ 3, troponin được xem là tăng khi nồng độ cao hơn 99% bách phân vị so với quần thể tham chiếu với độ sai số CV < 10% ở bách phân vị thứ 99 [159]. Tuy nhiên, những xét nghiệm phát hiện troponin ban đầu lại có sai số CV > 10%, không đáp ứng được tiêu chuẩn mới trong chẩn đoán NMCT. Chính vì vậy, lần

lượt các thể hệ xét nghiệm troponin ra đời, giúp phát hiện nồng độ troponin ở mức thấp với độ sai số CV ngày càng thấp. Đặc biệt, sự ra đời của test xét nghiệm thứ 4 troponin độ nhạy cao, có ngưỡng phát hiện là 0,003 ng/ml, điểm cắt chẩn đoán tại bách phân vị 99 là 0,014 ng/ml với sai số CV < 10%, đã trở thành xét nghiệm căn bản trong chẩn đoán NMCT. Troponin hs cho phép phát hiện nồng độ troponin thấp hơn và phát hiện sớm hơn sự thay đổi nồng độ của dấu ấn (Biểu đồ 1.3) [179]. Trong nghiên cứu của Tobias Reichlin và cộng sự cho thấy khả năng chẩn đoán của hs troponin cao hơn so với troponin thông thường, CK-MB và myoglobin [134].



Biểu đồ 1.3. Giá trị chẩn đoán NMCT của cTnT và hs TnT [164]

Nhờ có độ đặc hiệu, độ nhạy cao và sự gia tăng nồng độ kéo dài troponin trở thành dấu ấn tốt để chẩn đoán NMCT và tiên lượng NMCT cấp. Tuy nhiên, troponin và troponin hs vẫn chưa phải là một dấu ấn lý tưởng do có một số nhược điểm sau [159].

- Các troponin thường tăng muộn 4-8 giờ sau NMCT, nên việc chẩn đoán sớm gặp khó khăn, nhất là khung giờ vàng 0-6 giờ. Mặc dù có sự ra đời của hs troponin, giúp chẩn đoán sớm hơn nhưng giá trị của hs troponin thay đổi lại theo giới tính và có kết quả dương tính giả cao.

- Troponin tim cũng tăng gặp ở nhiều bệnh lý: viêm màng ngoài tim, suy tim ứ huyết, nhồi máu phổi, các rối loạn nhịp thất và khi suy thận...

- Trong quá trình phát triển nhau thai, troponin cũng xuất hiện với những sợi cơ tim và những sợi cơ xương. Do vậy, chúng thường tái xuất hiện trong những chấn thương cơ xương. Sự gia tăng nồng độ troponin trong huyết thanh cũng gặp trong những bệnh lý về cơ như viêm đa cơ, thoái hóa cơ và suy thận mạn.

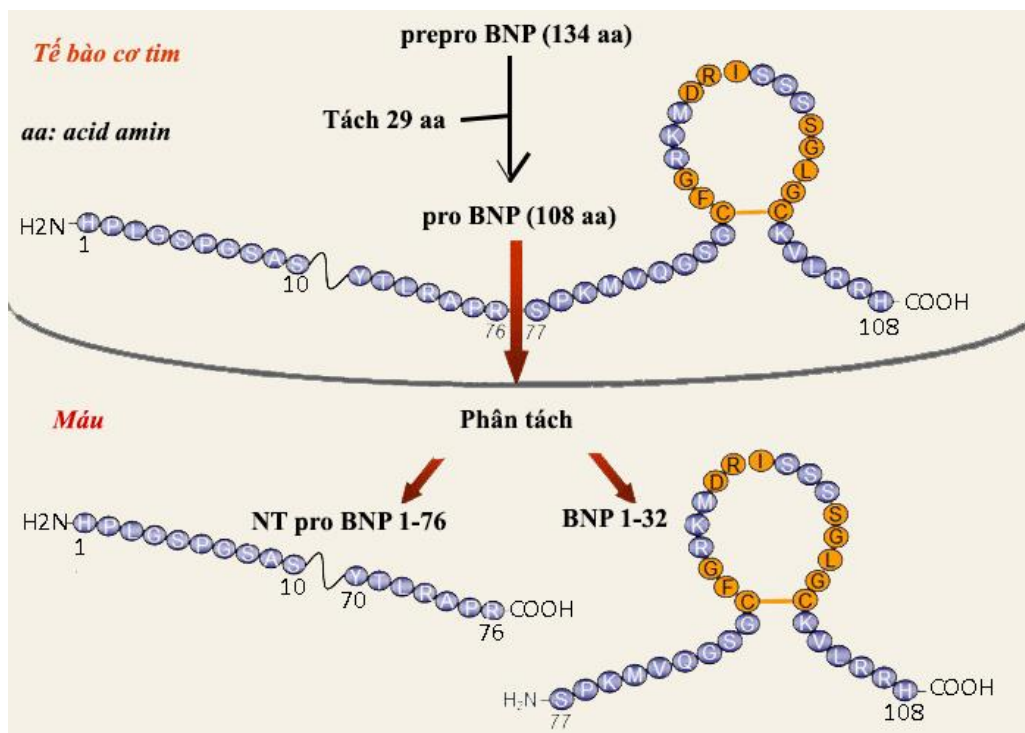
- Chẩn đoán NMCT dựa trên troponin, cần phối hợp thêm các đặc điểm lâm sàng, biến đổi điện tim, bằng chứng về hình ảnh học và cần phải lặp lại việc định lượng troponin nhiều lần.

Liên quan các kit chẩn đoán. Năm 2012, IFCC đã đánh giá 21 kit định lượng troponin I hoặc T đang lưu hành, thì có 15/21 test có 10 % CV < 20% và chỉ có 6/21 kit (1 kit để định lượng troponin T, 5 kit cho troponin I) có đạt độ chính xác tối ưu theo khuyến cáo (CV < 10%) [23].

1.3.2.5. NT -proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide)

Peptide lợi niệu type-B còn được gọi là peptide lợi niệu não (BNP: Brain natriuretic peptide), được phát hiện năm 1988 sau khi phân lập não heo. Tuy nhiên, BNP được phát hiện sớm có nguồn gốc chính từ tim, đại diện cho hormon của tim. BNP được tiết chủ yếu từ cơ thất, một lượng nhỏ ở cơ nhĩ, não, phổi, thận, động mạch chủ và tuyến thượng thận [98].

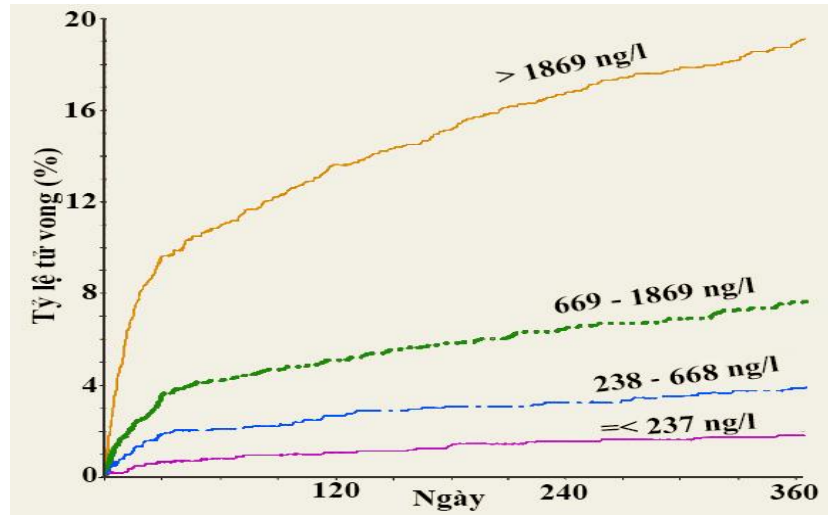
Sản phẩm đầu tiên của BNP là pre-proBNP₁₋₁₃₄. Peptide này nhanh chóng tách bỏ 26 acid amin để tạo thành tiền hormone với 108 acid amin là proBNP₁₋₁₀₈. Sau đó, proBNP₁₋₁₀₈ được chia tách bởi các enzyme thủy phân protein gồm furin và corin thành 2 phần: đoạn cuối gồm 76 acid amin (NT-proBNP₁₋₇₆) không có hoạt tính sinh học và phân tử 32 acid amin (BNP₁₋₃₂) có hoạt tính sinh học. Khi vào máu BNP nhanh chóng tách thành hoặc BNP₃₋₃₂, hoặc là BNP₇₋₃₂. (Hình 1.12) [96], [98].



Hình 1.12. Sơ đồ tổng hợp và phóng thích peptide thải natri [96]

Sự phóng thích của BNP, NT-proBNP được điều tiết bởi áp lực và thể tích thất trái. Tình trạng gia tăng sức căng thành cơ tim là yếu tố kích thích mạnh mẽ sự phóng thích nồng độ BNP và NT-proBNP huyết thanh [96], [98]. NT-proBNP ổn định hơn so với BNP khi phóng thích vào máu. Định lượng NT-proBNP cũng dễ dàng hơn [96].

Trong NMCT, NT-proBNP có vai trò tiên lượng. Nghiên cứu GUSTO-IV trên 6809 bệnh nhân NMCTKSTCL cho thấy nguy cơ xảy ra biến cố NMCT cấp trong vòng 30 ngày có liên quan đến tình trạng tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Trong trong 30 ngày, tỷ lệ biến cố NMCT theo các nhóm NT-proBNP (≤ 237 , 238-668, 669-1869 và > 1869 ng/L) lần lượt là 2,7%, 5,4%, 5,7% và 7,5% , $p < 0,001$ (Biểu đồ 1.4) [154]. NT-proBNP cũng liên quan đến với diện tích nhồi máu, rối loạn chức năng thất trái và tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim [156].



Biểu đồ 1.4. Tỷ lệ tử vong trong năm đầu theo nồng độ NT-proBNP [154]

1.4. TỔNG QUAN VỀ H-FABP

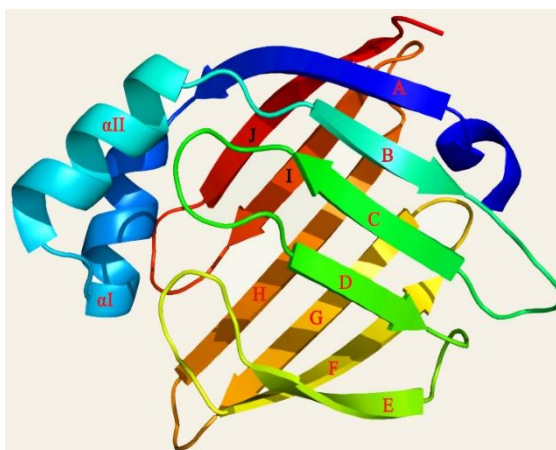
1.4.1. Nguồn gốc và cấu trúc

H-FABP do Giáo sư Tiến sĩ Jan Glatz phát hiện ra vào năm 1988 [59]. H-FABP là một loại protein ổn định nằm trong bào tương, có nhiệm vụ vận chuyển acid béo [75]. H-FABP có kích thước rất nhỏ, trọng lượng phân tử thấp (14-15 kdalton). Ở bộ gen người, H-FABP được mã hóa bởi FABP3, nằm ở vị trí 1 (p33-p31) trên nhiễm sắc thể (Bảng 1.10) [75], [152].

Bảng 1.10. Vị trí mã hóa các loại FABP trên NST người [152]

Loại FABP	Gen người	Vùng trên NST
FABP gan	FABP1	2 (p11)
FABP ruột	FABP2	4 (q28-q31)
FABP tim	FABP3	1 (p33-p31)
FABP mỡ	FABP4/AP2	8 (q21)
FABP da	FABP5/KLBP	8
FABP hồi tràng	FABP6/ILBP	5 (q23-q35)
FABP não	FABP7	6 (q22-q23)
FABP myelin	FABP8/PMP2	8 (q21.3-q22.1)

Về cấu tạo, H-FABP gồm từ 126-137 acid amin. Về cấu trúc 3D, H-FABP gồm 2 chuỗi xoắn domain ngắn (α I- α II) và 10 chuỗi β (β A- β J) không song song. Các sợi này tạo thành một hình khối gần giống elip. Trong khối hộp này, các phối tử acid béo neo thành hình chữ U. 2 trong 10 chuỗi β sẽ kết nối với 2 chuỗi xoắn domain ngắn α (Hình 1.13) [55], [75].



Hình 1.13. Cấu trúc bậc 3 của gen FABP3 [55]

1.4.2. Sự phân bố trong cơ thể

H-FABP hiện diện chủ yếu trong tế bào cơ tim, chiếm khoảng 0,5mg/g mô tim [50], trong đó 5-15% nằm trong ngăn nội bào. Nội tâm mạc và thượng tâm mạc, tỷ lệ của protein này gần như nhau (Bảng 1.11) [186].

Bảng 1.11. Phân bố H-FABP trong cơ thể [186]

Mô	Vị trí	Nồng độ H-FABP (μ g/g)
Tim	Thượng tâm mạc	540
	Mô tim	600
	Nội tâm mạc	550
Cơ xương		173
Ruột	Hồi tràng	3,2
	Tá tràng	3,5
	Hông tràng	4,9
	Đại tràng	2,7
Não		16,2-39,5

Ngoài ra, protein này còn có ở một số cơ quan khác: mô cơ xương, não, thận, tinh hoàn, nhau thai, dạ dày, mô mỡ hay những tế bào tiết prolactin nhưng với hàm lượng rất ít, với mức độ thấp hơn 10 lần so với ở cơ tim [50].

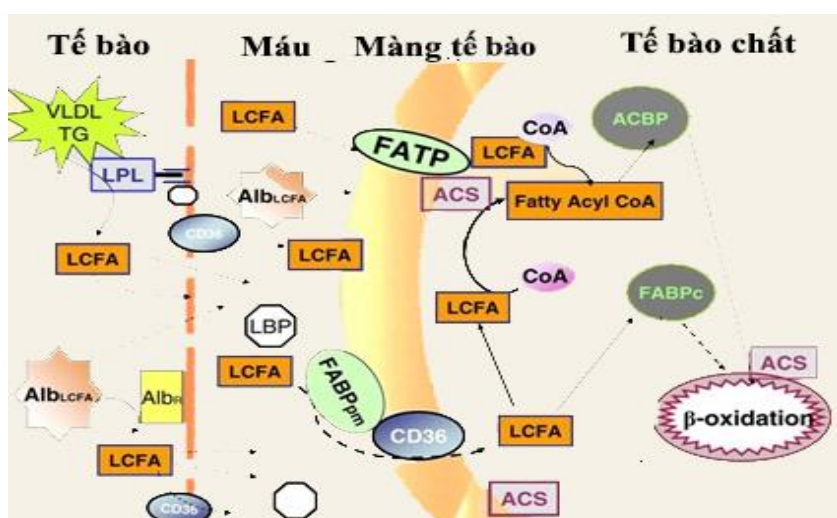
1.4.3. Động học

H-FABP là một loại protein rất ổn định. Ở trạng thái sinh lý bình thường, H-FABP hiện diện với nồng độ thấp trong máu. Nồng độ này thay đổi theo tuổi và giới, tăng nhẹ theo tuổi tác, đặc biệt sau 50 tuổi, nam cao hơn nữ. Nồng độ H-FABP có thay đổi nhỏ của theo nhịp ngày đêm, ban đêm tăng nhẹ so với trong ngày. Điều này được giải thích do sự giảm độ lọc cầu thận ban đêm. Trong quần thể dân số chung, không có bệnh lý tim mạch và hệ cơ thì nồng độ bình thường của H-FABP < 6µg/L, giá trị trung vị là 1,5µg/L [124].

H-FABP có thời gian bán hủy khoảng 20 phút. H-FABP đào thải nhanh chóng qua thận. Những nghiên cứu quan sát trên những đối tượng NMCT cấp, nồng độ H-FABP cũng xuất hiện nhanh trong nước tiểu. H-FABP tăng lên trong nước tiểu sau 1 giờ khởi phát đau ngực [163].

1.4.4. Vai trò sinh học

Sự co bóp của tim được cung cấp năng lượng từ sự dị hóa của nhiều chất, gồm: các axit béo chuỗi dài (LCFAs), glucose và lactate. Trong đó, các acid béo chuỗi dài (LCFAs) cung cấp đến 50-80% năng lượng cho mô tim [70].



Hình 1.14. Sơ lược về đường đi vận chuyển của axit béo từ mao quản đến ty lạp thể [77]

Trong môi trường nội bào, H-FABP gắn kết với acid béo chuỗi dài (LCFAs). H-FABP tham gia vào quá trình hấp thu, chuyển hóa nội bào và vận chuyển acid béo chuỗi dài (LCFAs) từ màng tế bào đến ty lạp thể cần thiết cho quá trình oxy hóa [75] (*Hình 1.14*). H-FABP cũng tham gia vào điều biến sự tăng trưởng và phát triển của tế bào [58]. Ngoài ra, H-FABP còn có nhiệm vụ bảo vệ tế bào cơ tim trước những tác động độc hại của các axit béo tự do [58]. Vai trò này có vị trí đặc biệt quan trọng trong thiếu máu cơ tim. Sự tích tụ các acid béo và dẫn xuất tương quan thuận với tỷ lệ bệnh mạch vành [183] cũng như tỷ lệ rối loạn nhịp, diện tích nhồi máu và suy giảm co bóp cơ tim [55].

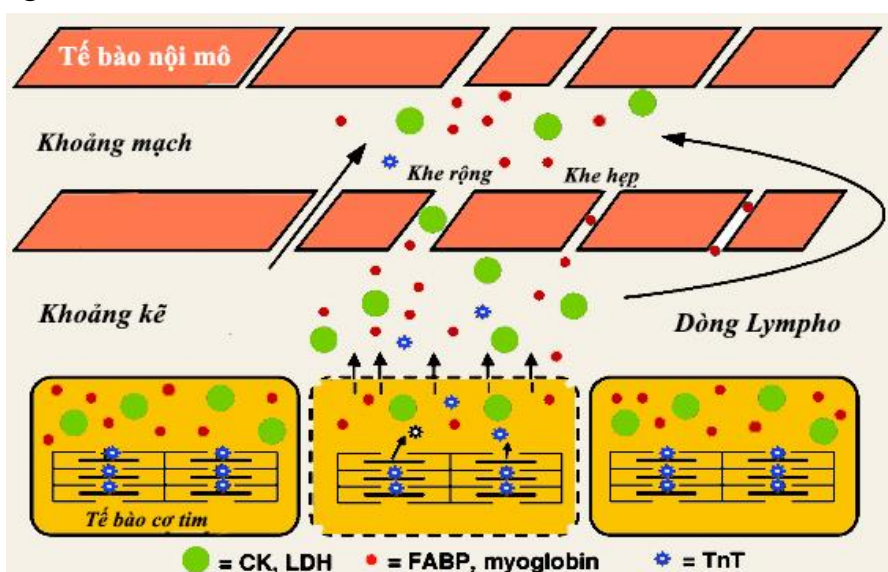
1.4.5. H-FABP và tổn thương cơ tim

Khi bị thiếu máu, các tế bào cơ tim ít được cung cấp oxy và các chất chuyển hóa. Đồng thời, các chất thải trong quá trình chuyển hóa cũng tích tụ. Nếu quá trình thiếu máu kéo dài, các tế bào cơ tim tổn thương không hồi phục, màng bào tương bị phá hủy. Khi đó các chất nội bào sẽ thoát ra khoảng kẽ của cơ tim và sau đó vào vi mạch và bạch huyết. Thời gian và tốc độ xuất hiện của các chất này trong tuần hoàn ngoại vi tùy thuộc vào nhiều yếu tố: vị trí định vị và sự phân phối trong tế bào, kích thước và trọng lượng phân tử, lưu lượng máu và bạch huyết tại chỗ, tốc độ đào thải ra khỏi máu. Protein nhỏ ở màng bào tương như H-FABP, myoglobin xuất hiện đầu tiên. Sau đó các protein ở ty lạp thể hoặc nhân (như CK-MB) xuất hiện muộn hơn. Các protein cấu trúc mô co bóp (như troponin) càng xuất hiện muộn hơn vì sự giải phóng của nó phụ thuộc vào sự phân hủy của actin và myosin. Động học của nhiều chất dấu ấn sinh học tim phụ thuộc một phần vào vị trí của chúng trong tế bào cơ tim, vào trọng lượng phân tử, và con đường mà chúng lưu thông (*Bảng 1.12*) [56].

Bảng 1.12. Đặc điểm của các dấu ấn sinh học trong tổn thương cơ tim [56]

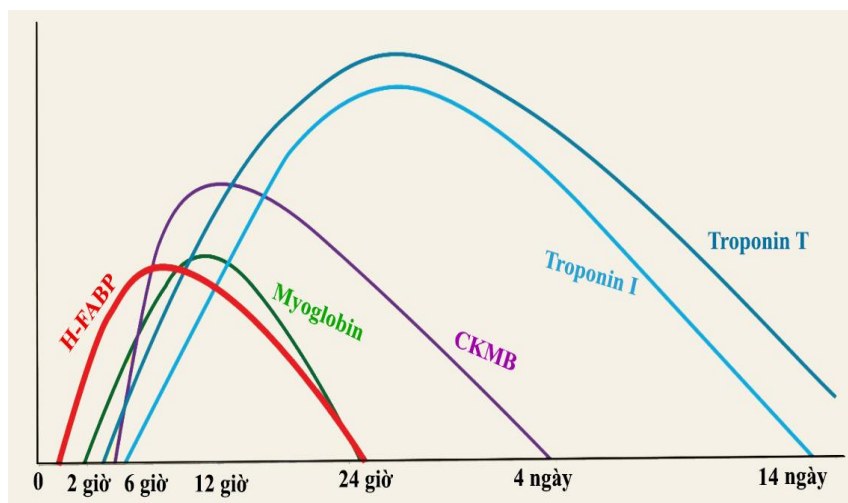
Dấu ấn	TLPT (kDa)	Xuất hiện sau (giờ)	Đạt đỉnh lúc (giờ)	Kéo dài (ngày)
H-FABP	14,5	1- 2	6- 12	1- 1,5
Myoglobin	17,8	2- 3	6- 12	1- 2
Troponin I	22,5	3- 8	12- 24	7- 10
Troponin T	37	3- 8	12- 24	7- 10
CK-MB	86	2- 6	12- 24	2- 3

Từ năm 1988, H-FABP đã được chứng minh gia tăng sau tổn thương cơ tim (Hình 1.15) [55]. Nhờ có kích thước nhỏ và trọng lượng phân tử thấp nên chỉ trong vòng 30 phút sau khi một lượng nhỏ mô tim bị hủy hoại do thiếu máu [162], H-FABP nhanh chóng rò rỉ qua các khoảng kẽ ra ngoài, tăng trên mức giới hạn bình thường. Nồng độ đạt đỉnh khoảng 6-12 giờ và trở về bình thường sau 24-36 giờ [56].



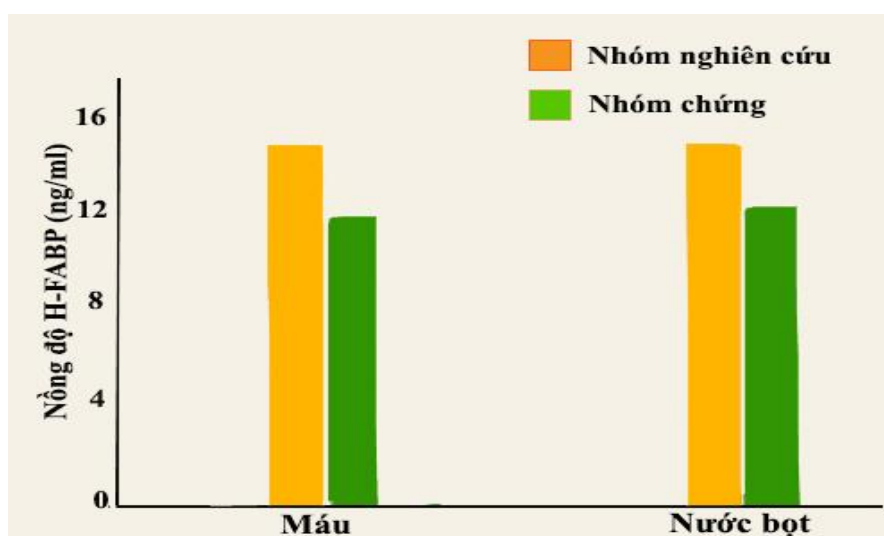
Hình 1.15. Cơ chế phóng thích của các dấu ấn sau tổn thương cơ tim [55]

So với các dấu ấn truyền thống như myoglobin, CK-MB và các troponin tim thì H-FABP tăng sớm hơn nhiều. Sau khởi phát đau ngực, các troponin tim tăng sau 3-8 giờ, CK-MB là 2-6 giờ, myoglobin 2-3 giờ. Trong khi đó, chỉ trong vòng 30 phút sau thiếu máu cơ tim cấp, H-FABP đã gia tăng rất nhanh (Biểu đồ 1.5) [56]. H-FABP có độ đặc hiệu cho tế bào cơ tim gấp 20 lần so với myoglobin [131].



Biểu đồ 1.5. Diễn tiến nồng độ của các dấu ấn tim theo thời gian [131]

Chính những đặc điểm động học này khiến H-FABP trở thành dấu ấn lý tưởng để chẩn đoán và phân tầng nguy cơ NMCT cấp [168]. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy sự hiện diện của H-FABP trong nước bọt khi NMCT xảy ra. Một nghiên cứu năm 2014 của các tác giả Ấn Độ, nhận thấy sự hiện diện của H-FABP trong nước bọt trong NMCT cấp (*Biểu đồ 1.6*) [112]. Định lượng dấu ấn trong nước bọt để dự báo xảy ra nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân nguy cơ cao cũng là một hướng mới trong tương lai [106], [130].

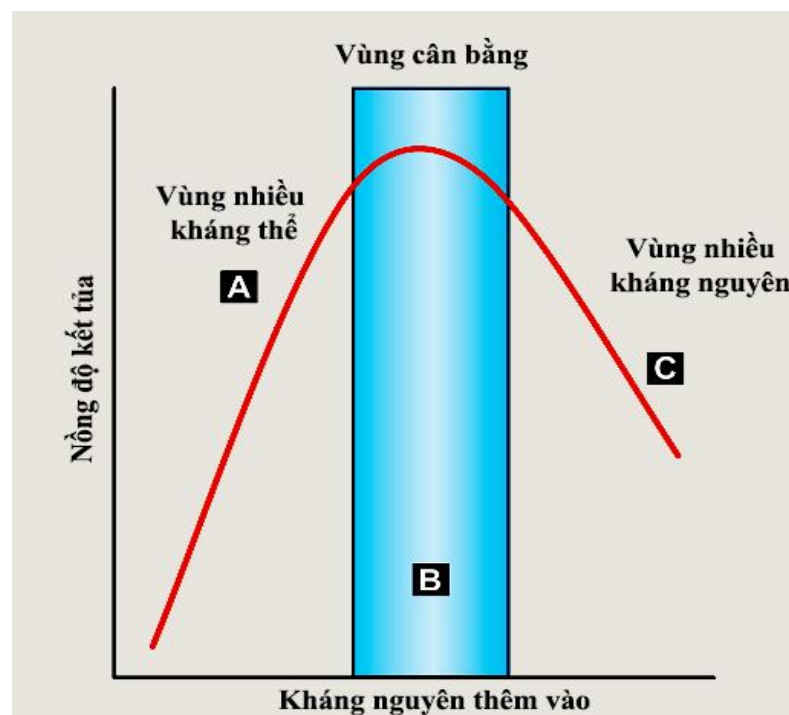


Biểu đồ 1.6. Nồng độ H-FABP trong nước bọt và máu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp [112]

1.4.6. Kỹ thuật định lượng và định tính H-FABP

1.4.6.1. Các kỹ thuật sử dụng

H-FABP là các protein nên việc định lượng dựa trên các kỹ thuật miễn dịch. Các kỹ thuật này dựa trên phản ứng liên kết giữa KN và KT đặc hiệu để tạo tủa trong môi trường thích hợp, trong đó kết tủa miễn dịch được dùng phổ biến (Hình 1.16). Bằng cách xác định các tủa miễn dịch này, người ta sẽ định lượng hoặc định tính H-FABP.



Hình 1.16. Test định lượng kết tủa miễn dịch [85]

Có nhiều phương pháp giúp phát hiện các tủa miễn dịch. Có thể kể đến: ELISA, miễn dịch đo độ đục, sắc ký miễn dịch và cảm biến miễn dịch (immunorsensor) [75]. Dựa trên các kỹ thuật này, nhiều hãng sản xuất phát triển các bộ xét nghiệm giúp định tính và/hoặc định lượng H-FABP. Các phương pháp xét nghiệm này khác nhau ở: kỹ thuật sử dụng, thời gian ủ (10 đến 180 phút), giới hạn phát hiện và vùng tuyến tính, bản chất của mẫu được dùng (huyết thanh, huyết tương, máu toàn phần) (Bảng 1.13) [56].

Bảng 1.13. Các phương pháp phát hiện H-FABP [56]

Xét nghiệm	Nguyên lý		Mẫu	TGPH (ph)	GPHH (ng/ml)	Sử dụng	
<i>Định lượng</i>							
Radox Evidence investigator cardiac array	Biochip		HTh/HT	20	0,15	CE	
Radox immunoturbidimetric	MD	đo độ đục	HTh/HT	14	0,75	CE	
Roche diagnostics H-FABP	MD	đo độ đục	HTh/HT	8	1,1	Không đề cập	
Markit- MFABP	ELISA		HTh/HT	75	1,25	RUO	
Hycult biotechnology	ELISA		HTh/HT	50- 120	0,1	RUO	
Oxis research H-FABP	ELISA		Huyết thanh	90		RUO	
<i>Định tính</i>							
Rapicheck	Sắc	kí miễn dịch	Máu phân	toàn	15	6,2	CE
CardioDetect	Sắc	kí miễn dịch	Máu phân	toàn	15- 20	7	CE
QuickSens	Sắc	kí miễn dịch	Máu phân / HT	toàn	15- 20	0,6	CE
H-FABP true Rapid	Sắc	kí miễn dịch	Máu phân	toàn	5	4	CE

1.4.6.2. Kỹ thuật miễn dịch đo độ đục

Phương pháp Miễn dịch đo độ đục (turbidimetric immunoassay) để định lượng H-FABP, do Robert và cộng sự công bố lần đầu tiên vào năm 1998. Kỹ thuật này có nhiều ưu điểm hơn so với các phương pháp khác: kết quả chính xác, dễ thực hiện, nhanh và hoàn toàn tự động [136]. Kỹ thuật này dựa trên phản ứng tạo tủa giữa kháng nguyên H-FABP và kháng thể kháng H-FABP được phủ lên hạt latex. Kết hợp kháng nguyên - kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch, có thể tán sắc ánh sáng. Mức độ tán sắc này thay đổi tỷ lệ với tỷ lệ ngưng kết của các vi hạt miễn dịch. Sự tán sắc này sẽ được đo bằng máy đo độ đục [75].

Năm 2011, Randox đã triển khai ứng dụng và phát triển kỹ thuật này tại nhiều quốc gia trên toàn thế giới, cho phép phát hiện nhanh và chính xác nồng độ H-FABP. Kỹ thuật miễn dịch đo độ đục của Randox sử dụng 2 kháng thể đơn dòng H-FABP. Sự tạo thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể được đo ở bước sóng hấp thụ 700 nm sau thời gian là 14 phút. Độ tuyến tính từ 0,747 ng/ml lên đến 120,0 ng/ml. Điểm cắt 99 bách phân vị $\leq 6,32$ ng/ml. Hệ số phân tán (Inter assay CV) $< 5\%$ ở nồng độ 6,32 ng/ml. Nồng độ H-FABP định lượng được dựa vào đường cong chuẩn được tạo ra từ sự hấp thụ của ống chuẩn [134], [132], [131].

Kể sau khi giới thiệu, có nhiều nghiên cứu được tiến hành để đánh giá hiệu suất của kỹ thuật này [34], [40], [44]. Kết quả của các nghiên cứu cho thấy khả năng ứng dụng tốt để phát hiện nhanh và chính xác nồng độ H-FABP. Quan trọng nữa là phương pháp này hoàn toàn đáp ứng những tiêu chuẩn mà đồng thuận toàn cầu III đưa ra.

Chính vì thế trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp miễn dịch đo độ đục để phát hiện và định lượng H-FABP.

1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG H-FABP TRONG CHẨN ĐOÁN SỚM VÀ TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

1.5.1. Các nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam cho đến nay, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá vai trò của H-FABP trong việc chẩn đoán và tiên lượng NMCT cấp.

1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài

Trên thế giới, đã có nhiều tác giả nghiên cứu vai trò của dấu ấn H-FABP đối với NMCT cấp.

- *McMahon và cộng sự (2012)* [100]: Nghiên cứu trên 1128 bệnh nhân nhập viện vì đau ngực cấp. Kết quả: sau khi xuất hiện đau ngực, H-FABP (điểm cắt 5,2 ng/ml) có độ nhạy cao nhất tại thời điểm 0-3 giờ (64,3%) và 3-6 giờ (85,3%) so với troponin I (điểm cắt 0,037 ng/ml) lần lượt là 50%, 67,6%. H-FABP có giá trị dự báo âm tính cao nhất, hơn các dấu ấn khác ở các khoảng thời gian: 0-3 giờ (93%), 3-6 giờ (97%), 6-12 giờ (98%) và 12-24 giờ (99%). Kết hợp troponin I với H-FABP thì độ nhạy lên đến 71,4% tại 0-3 giờ và 88,2% tại 3-6 giờ, giá trị dự báo âm tính tăng lần lượt tại hai thời điểm là 94% và 98%. *Kết luận:* H-FABP đã chứng minh là một công cụ phân tích đáng tin cậy đối với chẩn đoán sớm của NMCT/HCVC, ngay cả với những bệnh nhân vào viện < 3-6 giờ sau khi có đau ngực xuất hiện.

- *Cappellini và cộng sự (2013)* [33]: Nghiên cứu trên 821 bệnh nhân đau ngực, trong đó có 26 bệnh nhân được chẩn đoán NMCT nhập viện trước 8h. Kết quả cho thấy H-FABP có độ nhạy đến 100% (KTC 95%: 86,8-100%), giá trị dự báo âm tính là 100% (KTC 95%: 79,4-100%). Trong khi đó, hs troponin T có độ nhạy là 80,8% (KTC 95%: 60,7-93,5%). *Kết luận:* với nồng độ H-FABP < 3,49 µg/l có thể loại trừ NMCT cấp, với nồng độ H-FABP ≥ 3,49 µg/l để xác định chẩn đoán thì nên phối hợp thêm hs troponin T.

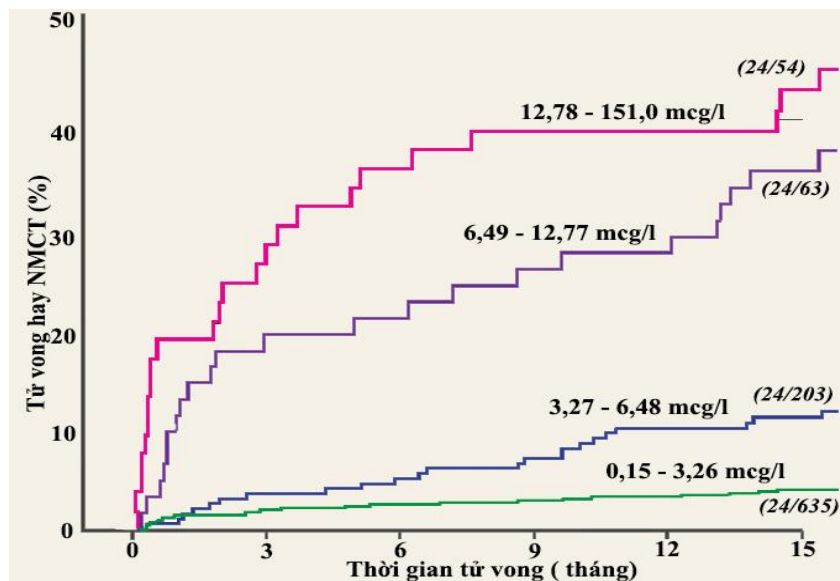
- *Shaheena Banu và cộng sự (2015)* [29]: Nghiên cứu trên 160 bệnh nhân NMCTSTCL chưa can thiệp mạch vành qua da cho thấy: những trường hợp nhập viện < 3 giờ và 3-6 giờ, hs troponin T có độ nhạy lần lượt là 92%, 94% cao hơn so với H-FABP lần lượt là 75% và 88%. Việc phối hợp định lượng H-FABP và hs troponin T sẽ hữu ích cho chẩn đoán sớm và tiên lượng NMCT cấp.

- *Bank và cộng sự (2015)* [27]: Nghiên cứu trên 453 bệnh nhân HCVC, H-FABP có điểm cắt là 7ng/ml, định lượng bằng phương pháp ELISA, hs troponin T có điểm cắt là 0,014 ng/ml. Kết quả: H-FABP có độ nhạy 54%, độ đặc hiệu là 81%, giá trị dự báo âm tính là 78%, giá trị dự báo dương tính là 58%. Trong khi đó, hs troponin T có giá trị lần lượt là 71%, 90%, 86% và 78%.

- *O' Donoghue M và cộng sự (2006)*: Xét nghiệm H-FABP ở 2287 bệnh nhân HCVC, thời gian theo dõi 10 tháng, H-FABP tăng (> 8 ng/ml) ở 332 bệnh nhân (14,5%). Những bệnh nhân có H-FABP tăng có khả năng tử vong HR: 4,1(khoảng tin cậy 95%: 2,6- 6,5), NMCT tái phát HR: 1,6 (khoảng tin cậy 95%: 1,0- 2,5), suy tim xung huyết HR: 4,5 (khoảng tin cậy 95%: 2,6- 7,8) trong 10 tháng. H-FABP dự đoán nguy cơ ở những bệnh nhân có troponin I âm tính HR: 2,1 (khoảng tin cậy 95%: 1,3- 3,4) và ở những bệnh nhân có troponin I dương tính HR: 3,3 (khoảng tin cậy 95%: 2,0- 5,3). *Kết luận*: H-FABP là yếu tố nguy cơ độc lập, sự gia tăng nồng độ của H-FABP có thể dự báo các biến cố tim mạch nặng và nguy cơ tử vong cao [118].

- *Viwanathain K và cộng sự (2010)* [169]: Nghiên cứu 955 bệnh nhân trong số 1080 trường hợp nhập viện nghi ngờ HCVC, trong thời gian 46 tuần, phân tích trên những mẫu thu được khi làm xét nghiệm H-FABP trong thời gian 12-24 giờ sau khởi phát. Kết quả: về tỷ lệ tử vong hoặc tái phát NMCT thấp nhất sau 12 tháng là 10,1%. H-FABP là yếu tố dự đoán độc lập về tử vong hoặc tái NMCT. Bệnh nhân với nồng độ H-FABP > 6,48 ng/ml gia tăng đáng kể về sự cố xấu (tỷ lệ nguy hiểm điều chỉnh là:

2,62, 95% khoảng tin cậy là: 1,30- 5,28, $p = 0,007$). Trong số những bệnh nhân có troponin I âm tính (79,2%), điểm cắt ở 6,48 ng/ml có mức nguy cơ rất cao về những biến cố xấu không phụ thuộc vào độ tuổi và creatinine huyết thanh. *Kết luận*: nghiên cứu đã chứng minh giá trị tiên lượng của H-FABP tăng khi phối hợp với troponin ở những bệnh nhân nghi ngờ HCVC có nguy cơ thấp và trung bình (*Biểu đồ 1.7*).



Biểu đồ 1.7. Khả năng tử vong hoặc NMCT theo 4 nhóm nồng độ H-FABP

[169]

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Đà Nẵng, từ tháng 3 năm 2014 đến tháng 3 năm 2016, gồm 02 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng.

2.1.1. Nhóm bệnh

Gồm 153 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp, trong đó có 72 bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên và 81 bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh lên.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh

- Được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp theo tiêu chuẩn của đồng thuận toàn cầu III [159].

- Thời gian nhập viện trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh

- Suy thận.

- Thuyên tắc phổi.

- Tổn thương não: chấn thương sọ não, tai biến mạch máu não, bệnh não màng não.

- Chấn thương cơ xương.

- Bệnh nhân có thai hoặc mắc các bệnh lý miễn dịch ác tính.

- Bệnh nhân nhập viện muộn sau 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh.

- Không tình nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 153 các đối tượng khỏe mạnh, kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện Đà Nẵng.

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

- Các đối tượng tương đồng về độ tuổi và giới tính với nhóm bệnh.

- Các đối tượng cùng sống trong vùng dịch tễ với nhóm bệnh.
- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm chứng

- Các đối tượng có các bệnh lý tim mạch, các bệnh lý như trong tiêu chuẩn loại trừ của nhóm bệnh.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu quan sát, theo thời gian, có so sánh với nhóm chứng. Mẫu trong nghiên cứu được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện có chủ đích, với cỡ mẫu được tính theo công thức định sẵn, dựa trên các kết quả nghiên cứu trước đó. Các bệnh nhân và đối tượng khỏe mạnh đều đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức dành cho nghiên cứu chẩn đoán [61]:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 Sp(1 - Sp)}{d^2 \times (1 - Prev)}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu

$Z_{\alpha/2}^2$ là hệ số tin cậy, có giá trị bằng 1,96 cho khoảng tin cậy 95%.

d: là sai số mẫu, có giá trị là 0,05

Sp: là độ đặc hiệu mong muốn khi H-FABP dương tính chẩn đoán sớm NMCT. Theo Pyati AK và cộng sự là 88,2% [129].

Prev: là tỷ lệ NMCT lưu hành. Theo Shibata T và cộng sự thì tỷ lệ NMCT lưu hành khoảng 2,9% [149].

Từ đó chúng tôi tính được cỡ mẫu N tối thiểu cho nghiên cứu là 165 đối tượng. Thực tế, nghiên cứu của chúng tôi gồm 306 đối tượng được chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng với tỷ lệ 1:1.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

Sử dụng phiếu nghiên cứu để thu thập thông tin của đối tượng nghiên cứu. Quá trình thực hiện được mô tả theo sơ đồ 2.1.

2.2.2.1. Khai thác tiền sử

- *Tăng huyết áp*: bệnh nhân đã được chẩn đoán THA, hoặc đang uống thuốc hạ huyết áp, hoặc huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg trong 2 lần đo.

- *Đái tháo đường*: bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ và/hoặc đang điều trị thuốc hạ đường huyết.

- *Bệnh tim thiếu máu cục bộ*: tiền sử đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim.

- *Rối loạn lipid máu*: bệnh nhân đã được chẩn đoán rối loạn lipid máu và/hoặc đang uống thuốc hạ lipid máu.

- *Hút thuốc lá*: đánh giá có hay không có hút thuốc lá.

2.2.2.2. Khám lâm sàng và cận lâm sàng

- *Về lâm sàng*: hỏi bệnh sử, khám lâm sàng tỉ mỉ, ghi nhận tất cả những thông tin cần thiết.

- *Về xét nghiệm máu*: Làm glucose, ure, creatinine, bilan lipid, và các dấu ấn sinh học (CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin, NT-proBNP, H-FABP).

Các dấu ấn sinh học được làm cùng lúc và làm hai lần:

+ Lần 1: trước 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh. Kết quả của lần xét nghiệm này dùng để khảo sát nồng độ, xác định giá trị chẩn đoán và giá trị tiên lượng (*mục tiêu 1 và 2*).

+ Lần 2: từ sau 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh. Kết quả của lần xét nghiệm này sẽ phối hợp với kết quả xét nghiệm lần 1 để khảo sát nồng độ của các dấu ấn theo các khoảng thời gian (*mục tiêu 1*).

Các xét nghiệm máu được thực hiện đảm bảo đúng quy trình. Mẫu máu của đối tượng nghiên cứu được lấy ngay khi bệnh nhân mới vào viện, được gửi ngay đến phòng xét nghiệm, quay ly tâm làm các xét nghiệm cơ bản

trước. Mẫu huyết thanh còn lại được bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ -20°C . Mẫu máu lưu trữ không quá 30 ngày kể từ khi lấy máu cho đến khi tiến hành làm xét nghiệm.

- *Về chẩn đoán hình ảnh và thăm dò chức năng*: đo điện tâm đồ, siêu âm tim và chụp động mạch vành.

Các thủ thuật thăm dò được tiến hành và phân tích tại trung tâm chuyên khoa đáng tin cậy về độ chính xác.

Trong suốt thời gian nằm viện, các bệnh nhân được theo dõi diễn biến bệnh chặt chẽ.

- *Về hành chính*: thu thập đầy đủ các thông tin cần thiết về tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ, số điện thoại, số vào viện.

Tất cả các dữ liệu được ghi chép đầy đủ vào phiếu nghiên cứu.

2.2.3. Các kỹ thuật lâm sàng và cận lâm sàng thực hiện trong quá trình nghiên cứu

2.2.3.1. Đo điện tâm đồ [108]

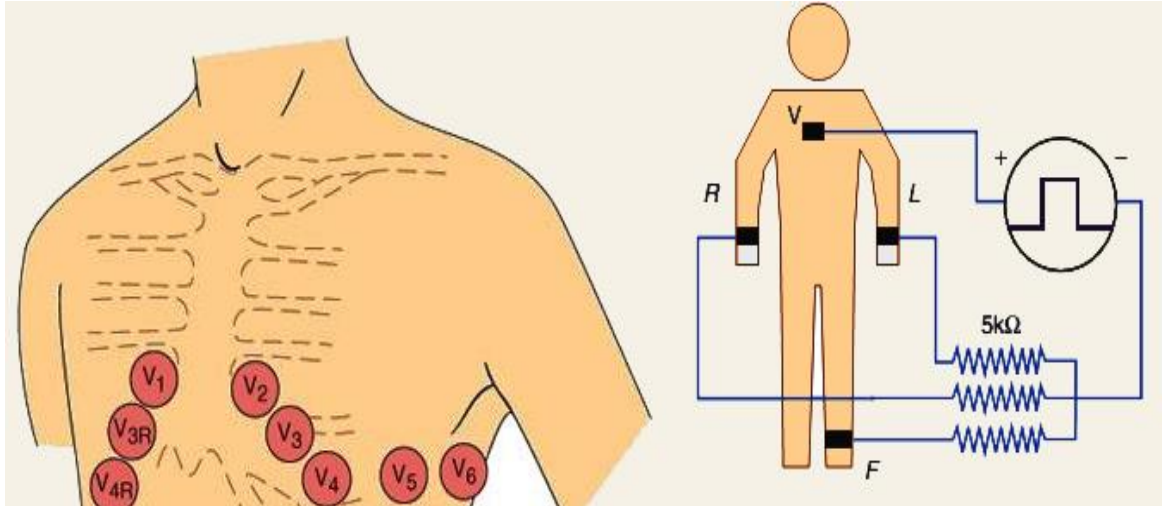
Phương tiện

Máy đo điện tâm đồ 6 cần hiệu Cardiofax S, Trismed Cardipia 800 của hãng Nihon Kohden-Nhật. Tốc độ ghi 25 m/s, biên độ $1\text{Mv} = 10\text{ mm}$. Máy có chương trình tự động điều chỉnh biên độ và bộ phận chống nhiễu.

Thực hiện

- Bệnh nhân nằm ngửa, bộc lộ phần ngực, hai tay buông thẳng dọc theo chiều thân người, hai chân duỗi thẳng. Cởi bỏ các đồ trang sức có tính dẫn điện. Bôi gel, mắc các điện cực và sử dụng bộ phận chống nhiễu.

- Đo 12 chuyển đạo thông thường: gồm 03 chuyển đạo ngoại biên DI, DII, DIII; 03 chuyển đạo đơn cực chi aVL, aVR, aVF; 06 chuyển đạo trước tim V1-V6; và một số chuyển đạo khác V3R, V4R, V7-V9 (khi nghi ngờ NMCT thất phải).



Hình 2.1. Vị trí gắn điện cực thăm dò [108]

2.2.3.2. Siêu âm tim [147]

Phương tiện

Trên máy siêu âm màu hiệu Philips HD11XE của Mỹ. Máy có 3 đầu dò: sector 3.5 MHz và 5 MHz, linear 7 MHz, convex 3.5 MHz, với chức năng TM, 2D và Doppler màu, Doppler xung, Doppler liên tục.

Thực hiện

Kỹ thuật siêu âm Doppler tim của bệnh nhân theo quy trình thống nhất của Hội Siêu âm Tim Hoa Kỳ:

- Bệnh nhân được siêu âm tim tại giường hoặc ở phòng siêu âm tim.
- Bệnh nhân nằm nghiêng và ngửa, bộc lộ vùng ngực.
- Vị trí đầu dò: cạnh ức, mỏm tim, dưới bờ sườn, trên hõm ức.
- Các thông số cần khảo sát: khảo sát bất thường vận động thành tim (giảm động, loạn động, vô động), đánh giá chức năng thất (phân suất co cơ, phân suất tổng máu...), các biến chứng của nhồi máu cơ tim cấp [48].

Thông số đánh giá :

- *Phân suất tổng máu của thất trái (EF) [147]*

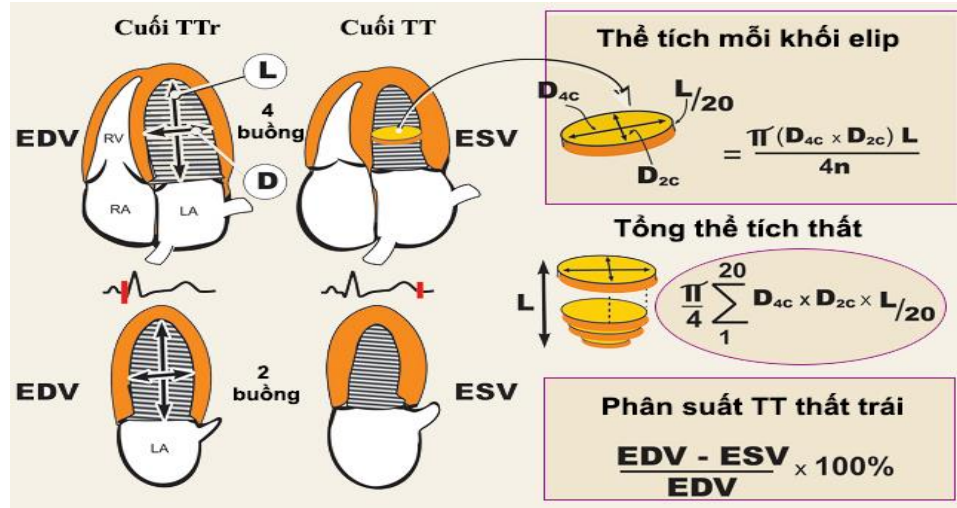
$$EF = \frac{EVD - ESV}{EDV} \times 100$$

Trong đó:

EDV: thể tích thất trái cuối tâm trương

EVS: thể tích thất trái cuối tâm thu

EDV, EVS được tính theo công thức Simpson



Hình 2.2. Kỹ thuật đo bằng phương pháp Simpson [147]

D: chiều rộng thất trái L: chiều dài thất trái

• *Vận động của các thành tim*: Hoạt tử cơ tim sẽ biểu hiện trên siêu âm tim bằng:

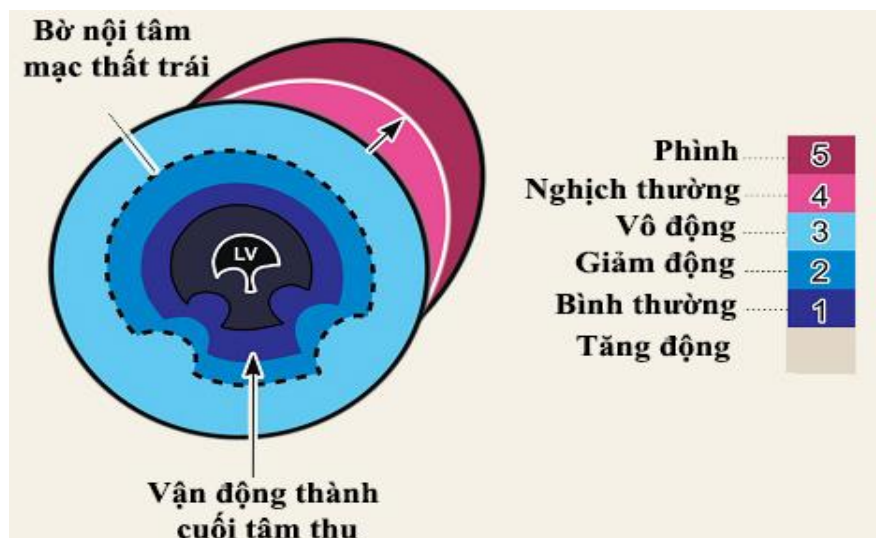
- Rối loạn khu trú vận động thất trái (giảm động, vô động, vận động nghịch thường) (Bảng 2.1).

- Thay đổi độ dày vách thất.

- Thay đổi cấu trúc echo cơ tim.

Bảng 2.1. Đánh giá rối loạn vận động thành tim [28]

Kiểu vận động thành	Mô tả
Bình thường	Tăng hơn 30% độ dày cuối tâm thu
Giảm động	Giảm độ dày cuối tâm thu từ 10% đến 30%
Vô động	Không hoặc giảm độ dày cuối tâm thu < 10%
Vận động nghịch thường	Mỏng thành nghịch lý và chuyển động ra ngoài trong quá trình tâm thu



Hình 2.3. Bất thường vận động khu trú [147]

• *Xác định các biến chứng của NMCT cấp*: Phình thành tim, huyết khối, hở van 2 lá, nút, vỡ thành tự do và vách tim, viêm ngoại tâm mạc và NMCT thất phải, nhất là các trường hợp nhồi máu vùng dưới thất trái [17], [48].

2.2.3.3. Chụp động mạch vành

Phương tiện

Trên máy Philips MMLI9 Series của Hà Lan, tại phòng Thông tim can thiệp - Bệnh viện Đà Nẵng.

Thực hiện

Chụp ĐMV chọn lọc theo khuyến cáo của Hội Tim Mạch Hoa Kỳ [128].

- Bệnh nhân được gắn một số thiết bị: điện tim, huyết áp, kẹp đo oxy; và được lập một đường truyền tĩnh mạch để dùng thuốc khi cần thiết.

- Tiến hành gây tê tại chỗ, sau đó chọc kim vào ĐM tại cổ tay hoặc bẹn. Một dây dẫn nhỏ sẽ dẫn một ống thông từ ĐM vừa chọc kim đến tim.

- Thực hiện thủ thuật lái ống thông này vào các lỗ ĐMV trong tim, thuốc cản quang được bơm vào từng ĐMV, đồng thời máy DSA ghi lại hình ảnh của các ĐMV.

- Sau khi chụp hình các ĐMV, tất cả các ống thông sẽ được rút ra, dùng bông ép vào vị trí cổ tay hoặc bẹn và cố định trong vòng 4-6 giờ.

2.2.3.4. Xét nghiệm sinh hóa [137]

Được thực hiện trên máy sinh hóa tự động Cobas 6000, tại khoa Sinh hóa, bệnh viện Đà Nẵng.

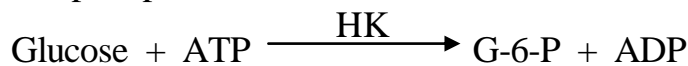
Glucose máu

Nguyên lý phương pháp:

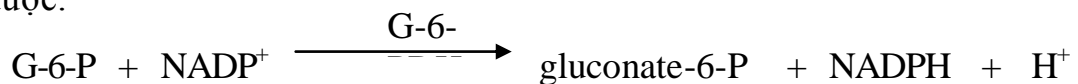
Phương pháp enzyme với hexokinase.

Nguyên tắc phản ứng:

Hexokinase xúc tác phản ứng giữa glucose với ATP để tạo thành glucose-6-phosphate.



Glucose-6-phosphate dehydrogenase oxy hoá glucose-6-phosphate với sự có mặt của NADP^+ để tạo thành gluconate-6-phosphate và NADPH và ion H^+ . Tỷ lệ NADPH hình thành trong phản ứng tỷ lệ thuận với nồng độ glucose đo được.



Giá trị bình thường: 3,9 - 6,7 mmol/L

Bilan lipid máu

Xét nghiệm lipid bằng phương pháp so màu enzyme.

Định lượng cholesterol huyết thanh theo phương pháp so màu enzym, kỹ thuật CHO-PAD (Cholesterol Oxidase - p- Aminophenazone).

Định lượng triglycerid huyết thanh theo phương pháp so màu enzym, kỹ thuật GPO-PAD (Glycerol Phosphate Oxidase - p- Aminophenazone).

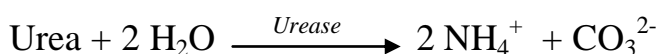
Urê máu

Nguyên lý phương pháp:

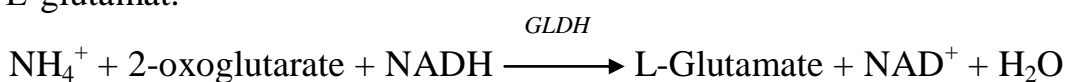
Dùng phương pháp động học dùng enzyme urease và glutamate dehydrogenase.

Nguyên tắc phản ứng:

Urê được hydrô hóa bởi urease tạo thành NH₃ và cacbonate.



Trong phản ứng thứ 2, 2-oxyglutarat phản ứng với aminonium, với sự hiện diện của Glutamat Dehydrogenase (GLDH) và Coenzym NADH tạo sản phẩm L-glutamat.



Sự chuyển NADHH⁺ thành NAD⁺ sẽ làm giảm mật độ quang, sự giảm này tỉ lệ thuận với nồng độ urea trong bệnh phẩm được đo bởi máy đo quang.

Giá trị bình thường của urê máu: 2,5- 7,5 mmol/L

Creatinin máu

Nguyên lý phương pháp:

Định lượng bằng phương pháp so màu động học (phương pháp Jaffe).

Nguyên tắc phản ứng:

Creatinine tạo nên một hợp chất màu vàng cam với acid picric trong môi trường kiềm. Sự hấp thụ màu được đo ở bước sóng 520/800 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ Creatinine trong mẫu.

Creatinine + Picric Acid → phức hợp Creatinine picrate (màu vàng cam)

Giá trị bình thường: nam 62- 120 μmol/L, nữ 53- 100 μmol/L.

Định lượng CK và CK-MB máu

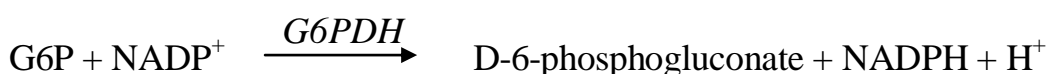
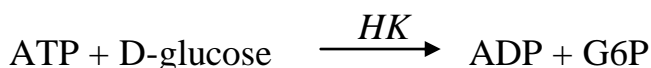
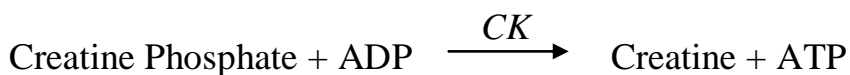
Mẫu máu được thu thập vào ống nghiệm không có chất chống đông, hoặc huyết tương (chứa chất chống đông Li-heparin), tách lấy phần huyết thanh hoặc huyết tương, tránh vỡ hồng cầu.

Nguyên lý phương pháp:

Phương pháp xác định: UV (ultra violet)

Nguyên tắc phản ứng:

Nguyên tắc phản ứng như sau:



Khi đó NADPH tạo thành tỉ lệ thuận với nồng độ CK và CKMB trong mẫu cần phân tích. Xác định NADPH bằng việc đo sự tăng mật độ quang của phản ứng.

Trị số tham khảo của CK: 24- 190 U/L

Trị số tham khảo của CK-MB: ≤ 24 U/ L

Hs troponin T

Định lượng hs troponin T huyết thanh bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang “ECLIA”.

Nguyên lý xét nghiệm:

Phương pháp Sandwich (bắt cặp): Tổng thời gian thực hiện là 18 phút:

- Thời kỳ ủ đầu tiên: hút 50 μ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng troponin T tim đánh dấu biotin, và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng troponin T tim đánh dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bắt cặp.

- Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch Procell/Procell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính (chuẩn 5 điểm) qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

Giá trị bình thường: 0,0- 0,014 ng/ml

Myoglobin

Định lượng bằng phương pháp Sandwich bằng cách sử dụng hai kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho myoglobin.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: Kháng nguyên trong mẫu thử (15 μ L), kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng myoglobin đánh dấu biotin, và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng myoglobin đánh dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bắt cặp.

- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực, những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/Procell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng độ khuếch đại quang tử.

- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

Giá trị bình thường: 25- 72 ng/ml

NT- proBNP

Định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA: Electro Chemi Luminescence Immuno Assay) theo nguyên tắc Sandwich

Nguyên lý phương pháp:

- Thời kỳ ủ đầu tiên: Kháng nguyên trong mẫu thử (15 μ L), kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT-proBNP đánh dấu biotin, và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT-proBNP đánh dấu phức hợp ruthenium^{o)} tạo thành phức hợp bắt cặp.

- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực, Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/Procell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng độ khuếch đại quang tử.

- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

Giá trị bình thường: < 125 pg/mL

2.2.4. Kỹ thuật định lượng H-FABP [132]

2.2.4.1. Tiến hành và bảo quản

- Mẫu huyết thanh được lấy vào ống nghiệm không có chất chống đông.
- Mẫu huyết tương được lấy vào ống chứa chất chống đông Lithium Heparin hoặc K2EDTA.

- Mẫu bệnh phẩm sau khi lấy được tiến hành làm xét nghiệm ngay, nếu không làm ngay được thì phải bảo quản ở -20°C.

Hóa chất

- Dung dịch đệm R1, chứa Sodium Acid, có nồng độ < 0,1% w/v. Sau khi mở ra có thể sử dụng ngay. Dung dịch được bảo quản ở nhiệt độ 2- 8°C.

- R2: Thuốc thử kháng thể phủ latex: Kháng thể đơn dòng; Sodium Acid: Nồng độ < 0,1% w/v. Mở ra có thể sử dụng ngay, bảo quản ở 2- 8°C.



Hình 2.4. Hóa chất định lượng H-FABP

2.2.4.2. Cài đặt trên máy

Xét nghiệm này có thể được cài đặt và sử dụng trên các dòng máy như: Cobas 4000 (c311 module), Cobas 6000 (c501 module) và Cobas 8000 (c502, c701, c702 modules), 917 Human, AU 2700... Tại Bệnh viện Đà Nẵng xét nghiệm được cài đặt và sử dụng trên máy Cobas 6000.



Hình 2.5. Máy xét nghiệm sinh hóa Cobas 6000

2.2.5. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong quá trình nghiên cứu

2.2.5.1. Phân loại cơn đau thắt ngực

Chúng tôi phân tích đau ngực với các đặc điểm [153], [140]:

(1) Cảm giác nặng nề, bóp nghẹt, đè nặng, nghiền nát, như bị xiết cổ, đau nhức nhối và nóng rát, hay đau như dao đâm. Vị trí đau khu trú sau xương ức, bên ngực trái hoặc là toàn bộ vùng trước ngực, lan lên cổ, cằm, hàm, răng ra cánh tay trái. Thời gian dài dưới 20 phút.

(2) Khởi phát cơn đau liên quan đến gắng sức, có thể xảy ra lúc nghỉ, thậm chí là lúc ngủ, hay sau những sang chấn về thể xác hoặc tinh thần [144], [155].

(3) Đỡ đau khi nghỉ ngơi hoặc dùng nitrat.

- Cơn đau thắt ngực điển hình nếu có cả ba đặc tính trên. Cơn đau thắt ngực không điển hình nếu chỉ có hai đặc tính trên và không phải cơn đau thắt ngực nếu chỉ có một tính chất hay không có tính chất nào [4].

- Cơn đau thắt ngực không ổn định nếu đau ngực xảy ra nhiều hơn, kéo dài hơn 20 phút, xảy ra cả khi nghỉ ngơi và không đáp ứng với nitrat [159].

2.2.5.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán THA: Theo tiêu chuẩn THA của Hội Tim mạch Việt Nam [6]

Bảng 2.2. Định nghĩa và phân độ THA [6]

Phân loại	HATT (mmHg)	và/hoặc	HATTr (mmHg)
Tối ưu	< 120	Và	< 80
Bình thường	120- 129	và/hoặc	80- 84
Bình thường cao	130- 139	và/hoặc	85- 89
THA độ I	140- 159	và/hoặc	90- 99
THA độ II	160- 179	và/hoặc	100- 109
THA độ III	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	và	< 90

2.2.5.3. Đánh giá béo phì

Đánh giá tình trạng béo phì dựa vào BMI theo tiêu chuẩn WHO dành cho người Châu Á [172].

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh béo phì dựa vào BMI áp dụng cho người trưởng thành Châu Á [172]

Phân loại	BMI (kg/m²)	
Gầy	< 18,5	
Bình thường	18,5- 22,9	
Béo phì (≥ 23)	Có nguy cơ	23- 24,9
	Béo độ 1	25- 29,9
	Béo độ 2	≥ 30

2.2.5.4. Rối loạn lipid máu

Áp dụng theo tiêu chuẩn NCEP [113]

Bảng 2.4. Phân loại rối loạn các thành phần lipid máu [113]

Billan lipid máu	Giá trị (mg/dL)	Giá trị (mmol/L)	Phân loại
LDL - Cholesterol	< 100	< 2,59	Tối ưu
	100- 129	2,59- 3,34	Gần tối ưu
	130- 159	3,37- 4,12	Giới hạn cao
	160- 189	4,12- 4,89	Cao
	≥ 190	≥ 4,92	Rất cao
Cholesterol	< 200	< 5,2	Bình thường
	200- 240	5,2- 6,2	Giới hạn cao
	≥ 240	≥ 6,2	Cao
HDL- Cholesterol	≥ 60	> 1,55	Cao
	< 40	< 1,03	Thấp
Triglycerid	< 150	< 1,7	Bình thường
	150- 159	1,7- 2,3	Cao giới hạn
	200- 499	2,3- 5,7	Cao
	≥ 500	≥ 5,7	Rất cao

2.2.5.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp: Dựa trên các tiêu chuẩn của đồng thuận toàn cầu III [159]

NMCT cấp được chẩn đoán khi có tăng và/hoặc giảm giá trị chất troponin của tim với ít nhất có một giá trị đạt mức trên bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên dựa theo tham chiếu, và kèm theo ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- Triệu chứng cơ năng của thiếu máu cục bộ cơ tim.
- Biến đổi ST-T rõ mới xuất hiện (hoặc xem như mới), hoặc blocks nhánh trái mới phát hiện.

- Xuất hiện của sóng Q bệnh lý trên điện tâm đồ.
- Bằng chứng về sự mới mất hình ảnh cơ tim còn sống hoặc mới rối loạn vận động vùng.

- Xác định có huyết khối trong mạch vành bằng chụp mạch vành.

Riêng với các trường hợp can thiệp mạch vành qua da, thì giá trị troponin > 5 lần bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên hoặc có sự tăng giá trị của cTn > 20% nếu giá trị nền đã tăng và ổn định hoặc đang giảm.

Nếu mổ bắc cầu mạch vành thì giá trị của troponin tăng > 10 lần bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên.

NMCT ST chênh lên được chẩn đoán khi có biến đổi ST chênh lên trên điện tim và có tăng và/hoặc giảm giá trị chất troponin của tim với ít nhất có một giá trị đạt mức trên bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên.

NMCT không ST chênh lên được chẩn đoán khi không có biến đổi ST chênh lên trên điện tim nhưng có tăng và/hoặc giảm giá trị chất troponin của tim với ít nhất có một giá trị đạt mức trên.

2.2.5.6. Về tiêu chuẩn về biến đổi trên điện tim trong NMCT

Biến đổi của đoạn ST-T: Biến đổi ST-T (không kèm dày thất trái và bloc nhánh trái) trong chẩn đoán NMCT cấp được áp dụng như bảng dưới [159].

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn điện tim [159]

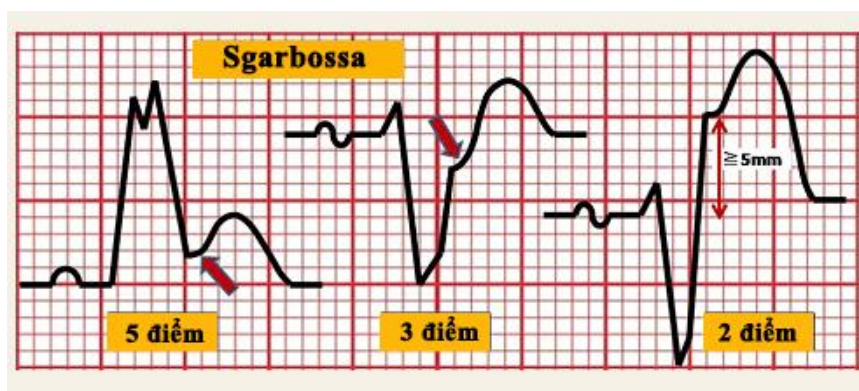
Chuyển đạo	Nữ	Nam
Tiêu chuẩn ST chênh lên trong NMCT		
V2-V3	$\geq 0,15\text{mV}$	$\geq 0,2\text{ mV}$ nếu ≥ 40 tuổi $\geq 0,25\text{ mV}$ nếu < 40 tuổi
Chuyển đạo khác	$\geq 0,1\text{ mV}$ (1mm)	
Tiêu chuẩn ST chênh xuống và thay đổi sóng T trong NMCT		
ST chênh xuống dạng nằm ngang hoặc chéch xuống $\geq 0,05\text{ mV}$ và/hoặc T đảo $\geq 0,1\text{ mV}$ ở hai chuyển đạo kề nhau với sóng R chiếm ưu thế hoặc tỉ lệ R/S >1.		

Biến đổi của sóng Q: Tiêu chuẩn của sóng Q hoại tử :

- Sóng Q ở chuyển đạo V2-V3 $\geq 0,02$ giây hoặc phức hợp QS ở V2 và V3.
- Sóng Q $\geq 0,03$ giây và sâu $\geq 0,1$ mV hoặc phức hợp QS ở chuyển đạo DI, II, aVL, aVF hoặc V1-V6 trên hai chuyển đạo bất kỳ của các nhóm chuyển đạo liền kề (I, aVL; V1-V6; II, III, aVF), hoặc V7-V9.

Với trường hợp bloc nhánh trái hay đặt máy tạo nhịp, để định hướng chẩn đoán, sử dụng tiêu chuẩn Sgarbossa ECG (Hình 2.6) [31]

- ST chênh lên ≥ 1 mm và cùng hướng với QRS ở tất cả các chuyển đạo: 5 điểm
- ST chênh xuống ≥ 1 mm ở V1, V2 hoặc V3: 3 điểm
- ST chênh lên ≥ 5 mm và ngược hướng với QRS: 2 điểm



Hình 2.6. Tiêu chuẩn Sgarbossa [31]

Nghi ngờ NMCT với những trường hợp > 3 điểm vì có độ đặc hiệu chẩn đoán NMCT trên 95% [31].

Với trường hợp dày thất:

- Nếu không có ST chênh lên ở V1-V3 thì sử dụng tiêu chuẩn như đồng thuận III.
- Với ST chênh lên ở V1-V3, dùng % ST chênh lên (% STE) của Amstrong và cộng sự [24]. Tỷ số này được tính như sau:

% STE = (chiều cao đoạn T-P đến điểm J) / (chiều cao sóng R trừ độ sâu sóng S)

Nghi ngờ NMCT ST chênh lên nếu % STE $\geq 25\%$, không nghi ngờ NMCT nếu % STE $< 25\%$. Tỷ số này có độ đặc hiệu là 91%, độ nhạy là 77% [24].

2.2.5.7. Về tiêu chuẩn sinh học trong chẩn đoán NMCT

Chẩn đoán NMCT về mặt sinh học theo từng dấu ấn khi thỏa mãn điều kiện sau đây [159]

- Nồng độ CK: > 190 U/I
- Nồng độ CK-MB: > 24 U/I
- Nồng độ myoglobin: > 72 ng/ml
- Nồng độ hs troponin T: > 0,014 ng/ml
- Nồng độ H-FABP: chọn điểm cắt dựa trên đường cong ROC trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp trên cơ sở kết quả nghiên cứu chúng tôi có được.

2.2.5.8. Về tiêu chuẩn hình ảnh trong chẩn đoán NMCT

Sử dụng siêu âm tim để đánh giá chức năng tim, hình ảnh thương tổn cơ tim cũng như các biến chứng. Các hình ảnh vận động thành tim khu trú bao gồm: bình thường, giảm động, vô động, vận động nghịch thường.

2.2.5.9. Nhồi máu cơ tim tái phát [159]

Những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng và biến đổi điện tim nghi ngờ tái nhồi máu sau lần NMCT đầu tiên cần thử dấu ấn tim ngay (*Mẫu lần 1*). Mẫu xét nghiệm lần 2 được lấy sau mẫu thứ nhất từ 3-6 giờ. Chẩn đoán NMCT tái phát nếu:

- Mẫu lần 1: Nồng độ dấu ấn tăng nhưng ổn định hay đang giảm.
- Mẫu lần 2: Nồng độ dấu ấn phải tăng $\geq 20\%$ trở lên so với mẫu lần 1.

2.2.5.10. Chẩn đoán suy tim

Theo khuyến cáo của hội Tim Mạch quốc gia Việt Nam [16]

- **Suy tim tâm thu** nếu có đủ 3 tiêu chuẩn: Có triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể điển hình của suy tim và có giảm phân suất tống máu.

- **Suy tim tâm trương** khi có đủ 4 tiêu chuẩn: Có triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể điển hình của suy tim, có phân suất tống máu bảo tồn và có chứng cứ bệnh cấu trúc cơ tim và rối loạn chức năng tâm trương.

+ Triệu chứng cơ năng điển hình gồm: Khó thở, khó thở tư thế, khó thở kịch phát về đêm, giảm dung nạp gắng sức, mệt mỏi, tăng thời gian để phục hồi sau khi gắng sức, phù chân.

+ Triệu chứng thực thể gồm: Tĩnh mạch cổ nổi, phản hồi gan TM cổ, tiếng tim thứ 3 (nhịp Gallop), diện đập mỏm tim lệch, tiếng thổi tim.

- **Phân độ Killip:** Phân độ này dựa vào các triệu chứng lâm sàng và quang, gồm 4 độ như trong bảng dưới [69].

Bảng 2.6. Phân độ Killip và Kimball [69]

Phân độ	Biểu hiện lâm sàng
Độ I	Không rale ở phổi, không có tiếng ngựa phi T3
Độ II	Có rale ẩm < ½ phổi, tĩnh mạch cổ nổi, có thể có tiếng T3 ngựa phi
Độ III	Phù phổi cấp
Độ IV	Sốc tim

- **Phân độ NYHA** do AHA đưa ra, được Hội Tim Mạch quốc gia Việt Nam khuyến cáo dùng [16]:

Bảng 2.7. Phân loại suy tim theo NYHA [16]

Phân độ	Biểu hiện lâm sàng
I	Không hạn chế vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hoặc hồi hộp.
II	Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi. Vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hoặc đau ngực
III	Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi, nhưng chỉ vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
IV	Không vận động thể lực nào mà không gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi. Chỉ một vận động thể lực, triệu chứng cơ năng gia tăng.

- **Phân độ dựa trên phân suất tổng máu EF trên siêu tim:** theo khuyến cáo của Hội Tim Mạch quốc gia Việt Nam về chẩn đoán và điều trị suy tim [16]

Bảng 2.8. Phân loại suy tim theo phân suất tổng máu tâm thu

Phân loại	FEVG
Bảo tồn	$\geq 50\%$
Giới hạn	41- 49%
Giảm	$\leq 40\%$

2.2.5.11. Chẩn đoán sốc tim [148], [166]

- HATT < 90 mmHg hay giảm dưới 30 mmHg so với HA cơ bản ít nhất > 30 phút, có thể không đo được HA, mạch nhỏ và nhanh.

- Giảm chỉ số tim (< 1,8 L/ph/m² khi không có hỗ trợ hay < 2,0- 2,2 L/ph/m² với sự hỗ trợ co bóp).

- Tăng áp lực đổ đầy: áp lực thất trái cuối tâm trương > 18 mmHg hay áp lực thất phải cuối tâm trương > 10- 15 mmHg.

- Dấu hiệu giảm tưới máu nội tạng và ngoại biên:

+ Thiếu niệu: $\leq 20- 30$ mL/giờ.

+ Giảm cung lượng tim (chỉ số tim thấp < 2,2 lít/phút/m²).

+ Vả mồ hôi, đầu chi lạnh, da nhợt nhạt, xanh tím.

+ Thay đổi ý thức: ngủ gà, u ám ý thức, kích động.

2.2.5.12. Rối loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền

Chúng tôi dựa theo quy tắc Minnesota [138], là bản tiêu chuẩn đã được WHO áp dụng, để khảo sát các kiểu rối loạn nhịp và dẫn truyền có tiên lượng xấu, gồm:

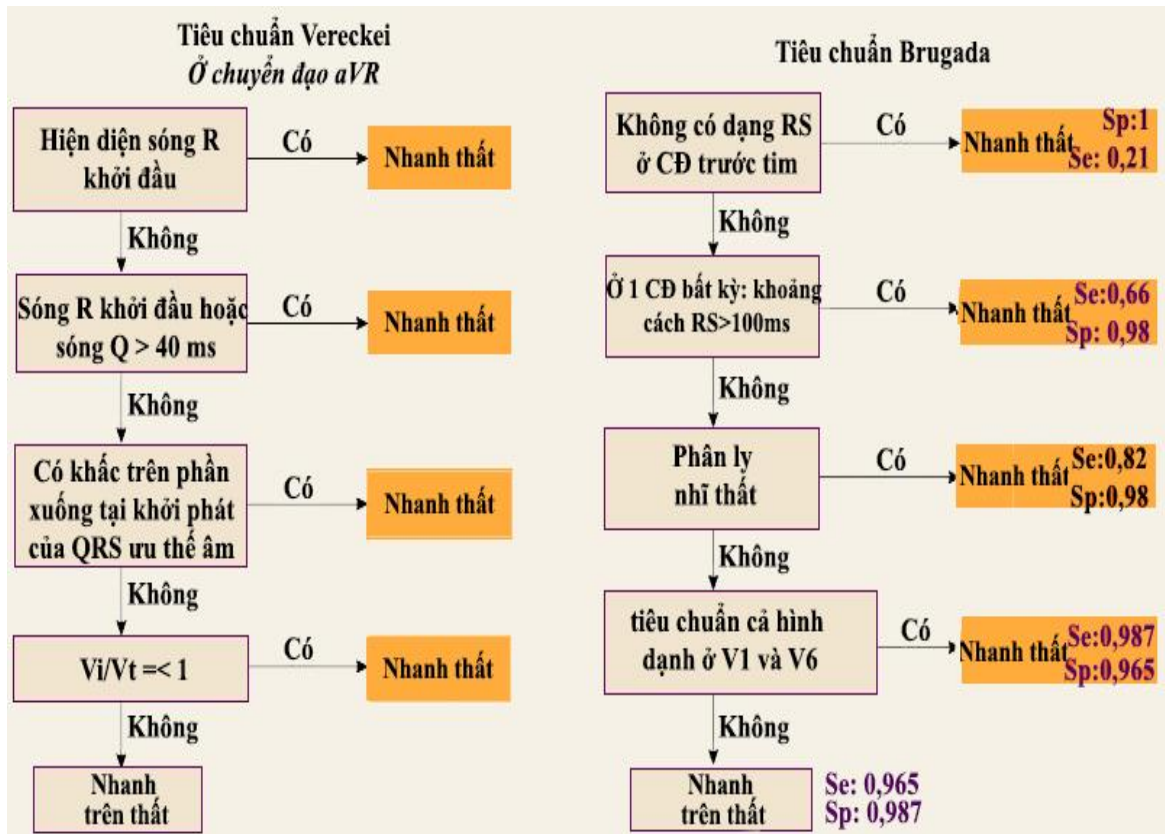
- Rối loạn nhịp thất: NTT thất, nhanh thất và rung thất.

- Rối loạn nhịp chậm: chậm xoang, block nhĩ thất, block cành phải và block cành trái, nhịp bộ nối.

- Rối loạn nhịp nhanh trên thất: Nhanh xoang, rung nhĩ, cuồng nhĩ và nhịp nhanh kịch phát trên thất (nhanh nhĩ, nhanh vào lại nút nhĩ thất, nhanh vào lại nhĩ thất).

Ngoài những biểu hiện trên ECG đo được, chúng tôi còn căn cứ vào hình ảnh ECG cũ trong một số trường hợp để định hướng chẩn đoán.

Đối với nhịp nhanh thất, chẩn đoán nếu có từ 3 nhát ngoại tâm thu thất [138]. Đồng thời, chúng tôi phối hợp cả 2 tiêu chuẩn Brugada và Vereckeii để chẩn đoán (Hình 2.7) [74].



Hình 2.7. Tiêu chuẩn Brugada và Vereckeii trong chẩn đoán nhịp nhanh thất [74]

2.2.5.13. Các biến chứng khác

Khảo sát các biến chứng cơ học (tràn máu màng tim, đứt dây chằng van tim, đứt cột cơ nhú, hở van 2 lá, túi giả phình thất, thủng vách liên thất, vỡ tim...), huyết khối ở buồng tim, thuyên tắc mạch máu thận, não, chi ... ngay khi bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng nghi ngờ bằng các phương tiện cận lâm sàng khác nhau như: siêu âm tim, siêu âm mạch máu, CT scan.

2.2.6. Xử lý số liệu

2.2.6.1. Phương pháp xử lý

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học và được phân tích bằng các phần mềm thông kê SPSS 18.0.0 (Statistical Package for Social Science), Medcalc 13.0.6.0 và Excel 2013.

2.2.6.2. Quá trình phân tích số liệu [7]

- Với các biến định tính: mô tả theo bảng tần số (n) và tỷ lệ phần trăm (%). Dùng kiểm định Chi bình phương để so sánh sự khác biệt tỷ lệ phần trăm giữa các nhóm biến định tính.

- Với các biến định lượng:

+ Nếu có phân phối chuẩn sẽ được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh khác biệt các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn của 2 nhóm bằng kiểm định có tham số Student t và từ 3 nhóm trở lên bằng phân tích ANOVA.

+ Nếu không có phân phối chuẩn sẽ trình bày bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị, phối hợp thêm trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất (min) và giá trị lớn nhất (max) trong một số trường hợp. So sánh khác biệt các trung vị, khoảng tứ phân vị của 2 nhóm bằng kiểm định Wilcoxon-Mann-Whitney U, và từ 3 nhóm trở lên bằng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis.

- Sự biến đổi nồng độ của các dấu ấn được phân theo các khoảng thời gian khác nhau. Trong mỗi khoảng thời gian được phân chia, các biến định lượng sẽ được tính theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu có phân phối chuẩn; hoặc theo giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối không chuẩn. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng kiểm định có tham số Student t hay phân tích ANOVA nếu là phân phối chuẩn và đánh giá bằng kiểm định Wilcoxon-Mann-Whitney U hay kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis nếu phân phối không chuẩn với độ tin cậy $p < 0,05$.

- Sử dụng hệ số Pearson r để đánh giá mối tương quan giữa các biến định lượng có phân phối chuẩn. Sử dụng hệ số Spearman r_s để đánh giá mối tương quan giữa các biến định lượng không có phân phối chuẩn. Khi cần lập phương trình hồi quy tuyến tính, các phân phối không chuẩn sẽ được chuyển dạng thành phân phối chuẩn bằng phương pháp Two-Step [157].

- Phân loại mức độ tương quan r và r_s giữa các biến định lượng hay giữa biến định lượng với biến định tính thứ hạng được đánh giá như sau:

- + r (hoặc r_s) < 0 : tương quan nghịch
- + r (hoặc r_s) ≈ 0 : không tương quan
- + r (hoặc r_s) > 0 : tương quan thuận
- + $0,1 \leq |r|$ (hoặc $|r_s|$) $< 0,3$: tương quan mức độ yếu
- + $0,3 \leq |r|$ (hoặc $|r_s|$) $< 0,5$: tương quan mức độ vừa
- + $|r|$ (hoặc $|r_s|$) $\geq 0,5$: tương quan mức độ mạnh

- Sử dụng đường cong ROC mô tả của biến định lượng H-FABP (được thiết lập thông qua phần mềm thống kê, giữa nhóm bệnh và nhóm chứng), từ đó xác định giá trị diện tích dưới đường cong (AUC). Chương trình xác suất thống kê tự động dò tìm tất cả các điểm cắt (khi xử lý đường cong ROC) của H-FABP. Từ đó chọn ra điểm cắt nồng độ H-FABP phù hợp.

Bảng 2.9. Giá trị của một test chẩn đoán dựa vào diện tích dưới đường cong

Diện tích dưới đường cong (AUC)	Giá trị chẩn đoán
$> 0,8- 1$	Rất tốt
$> 0,6- 0,8$	Tốt
$> 0,4- 0,6$	Trung bình
$> 0,2- 0,4$	Kém
$0- 0,2$	Vô ích

So sánh giá trị chẩn đoán của H-FABP với các dấu ấn CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin cũng như sự nhóm phối hợp dấu ấn bằng các chỉ số độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính tương ứng.

Bảng 2.10. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính-âm tính tương ứng với điểm cắt của các dấu ấn

Điểm cắt μ_0	Nhóm bệnh	Nhóm chứng
Nồng độ dấu ấn $> \mu_0$	a	b
Nồng độ dấu ấn $\leq \mu_0$	c	d

$$\text{Độ nhạy} = a/(a+c)$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = d/(b+d)$$

$$\text{Giá trị dự báo dương tính} = a/(a+b)$$

$$\text{Giá trị dự báo âm tính} = d/(c+d)$$

- Đánh giá nồng độ các dấu ấn theo các biến chứng và thang điểm nguy cơ. Nồng độ các dấu ấn giữa các nhóm sẽ trình bày bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị. So sánh khác biệt các trung vị, khoảng tứ phân vị của 2 nhóm bằng kiểm định Wilcoxon-Mann-Whitney U, và từ 3 nhóm trở lên bằng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis.

- Mỗi tương quan tuyến tính của nồng độ H-FABP với nồng độ NT-proBNP, phân độ Killip, thang điểm nguy cơ, số nhánh thương tổn ĐMV và số lượng các chứng sau nhồi máu cơ tim cấp được đánh giá bằng hệ số Pearson r hoặc bằng hệ số phi tuyến tính Spearman r_s .

- Sử dụng phân tích hồi quy logistic đơn biến để xác định các yếu tố nguy cơ có liên quan đến khả năng tử vong sau nhồi máu cơ tim. Các yếu tố được xem là có liên quan để khả năng tử vong nếu có mức ý nghĩa $p < 0,05$. Các yếu tố này sẽ tiếp tục được phân tích hồi quy logistic đa biến để tìm ra yếu tố thật sự có giá trị tiên đoán khả năng tử vong, khi $p < 0,05$. Sau đó, thành lập phương trình hồi quy logistic đa biến.

- Tỷ suất chênh Odds ration (OR) trong đánh giá khả năng tử vong được tính toán từ bảng 2*2

Bảng 2.11. Tính tỷ suất chênh Odds ratio

	Tử vong	Không tử vong
Phơi nhiễm	a	b
Không phơi nhiễm	c	d

$$OR = a*d/b*c$$

- Sử dụng đường cong ROC bao gồm nhóm sống và tử vong sau NMCT cấp. Từ đó tính được diện tích dưới đường cong, độ nhạy, độ đặc hiệu trong tiên lượng sống/ tử vong của bệnh nhân NMCT cấp.

- Phân chia tứ phân vị nồng độ H-FABP. Phân tích thời gian sống viện sau nhồi máu cơ tim giữa các nhóm tứ phân vị bằng phương pháp Kaplan-Meier. Sử dụng test Logrank để so sánh thời gian sống còn giữa các nhóm nồng độ dấu ấn khác nhau.

- Tất cả các giá trị xác suất hay sự khác biệt giữa các nhóm được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Ý nghĩa của giá trị p:

+ $p < 0,05$: sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê.

+ $p < 0,001$: sự khác biệt được xem là rất có ý nghĩa thống kê.

2.2.6.3. Hạn chế sai số

- Bộ công cụ được thiết kế và điều tra thử nghiệm trước.

- Nhóm xét nghiệm là những người có nhiều kinh nghiệm và thực hiện từ đầu đến cuối đề tài.

- Máy móc được thực hiện đồng bộ, được kiểm chuẩn trước và trong quá trình tiến hành đề tài.

- Các xét nghiệm máu được thực hiện đảm bảo đúng quy trình.

2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Đề tài luận án được tiến hành sau khi:

- Đề tài đã được thông qua Hội đồng Y đức của trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế.

- Bệnh nhân và/hoặc gia đình trong nhóm bệnh và nhóm chứng được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong quá

trình nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào.

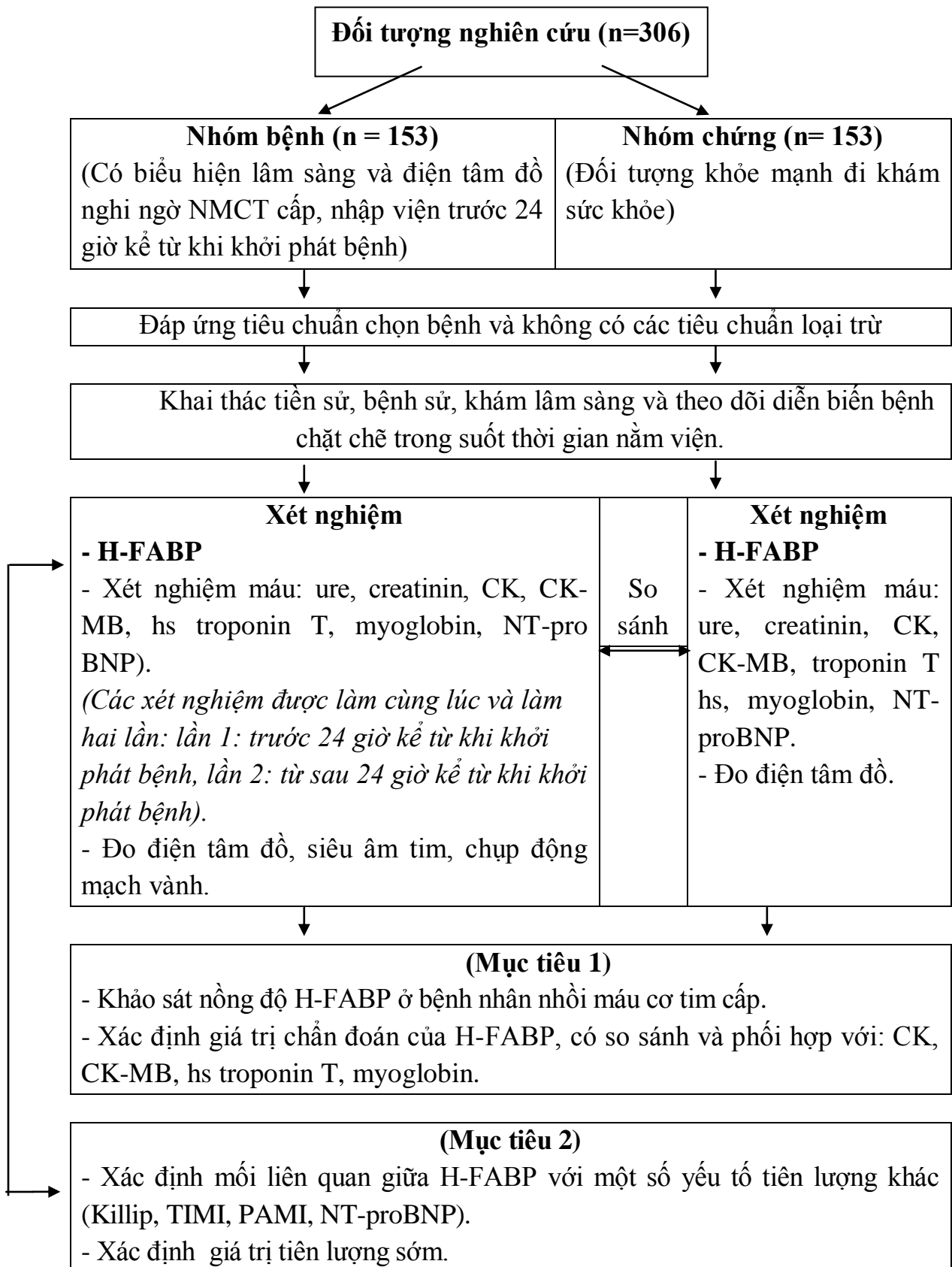
- Thông tin cá nhân cũng như thông tin về tình trạng sức khỏe của đối tượng nghiên cứu được bảo mật hoàn toàn, chỉ có người nghiên cứu mới có thể tiếp cận.

- Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi hoàn toàn không can thiệp vào quá trình chẩn đoán và điều trị. Quá trình tiến hành nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

- Chi phí cho các xét nghiệm chính trong nghiên cứu do bản thân người nghiên cứu tự chi trả.

- Nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến sức khỏe, tinh thần và kinh tế của người tham gia nghiên cứu.

2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về nhân trắc và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới tính của hai nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (N=153)		Nhóm chứng (N=153)		
	n	%	n	%	
Nhóm tuổi (tuổi)	≤ 40	4	2,61	4	2,61
	> 40 - 50	24	15,69	24	15,69
	> 50 - 60	47	30,72	47	30,72
	> 60 - 70	34	22,22	34	22,22
	> 70 - 80	28	18,30	28	18,30
	> 80	16	10,46	16	10,46
	$\bar{X} \pm SD$ (min - max)	62,29 ± 13,52 (22 - 98)		62,00 ± 13,41 (25 - 95)	
Giới tính	Nam	110	71,90	105	68,63
	Nữ	43	28,10	48	31,37

Nhận xét: Nhóm bệnh và nhóm chứng có sự tương đồng về độ tuổi và giới tính. Tuổi trung bình của nhóm bệnh $62,29 \pm 13,52$, bệnh nhân lớn tuổi nhất 98 và nhỏ tuổi nhất 22. Nhóm chứng có độ tuổi trung bình là $62,00 \pm 13,41$, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 95 và nhỏ tuổi nhất là 62. Tỷ lệ nam/nữ ở nhóm bệnh là = 2,56 và nhóm chứng là 2,19.

Bảng 3.2. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch của nhóm nghiên cứu

Yếu tố nguy cơ		Số lượng (N=153)	%
Bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ		62	40,52
Rối loạn lipid máu		88	57,51
Tăng huyết áp		81	52,94
Đái tháo đường		33	21,57
Hút thuốc lá		81	52,94
Khác		20	13,07
BMI	< 18,5	5	3,27
	18,5 - 22,9	86	56,21
	≥ 23	62	40,52

Nhận xét: Trong các yếu tố nguy cơ, rối loạn lipid máu, THA và hút thuốc lá chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 57,51%, 52,94% và 52,94%. Bệnh nhân có BMI ≥ 23 chiếm tỷ lệ 40,52%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 3.3. Thời gian nhập viện của nhóm nghiên cứu

Khoảng thời gian		Số lượng (N=153)	%
min - max (0,25 giờ - 23 giờ)	0 - 3 giờ	52	33,99
	> 3- 6 giờ	48	31,37
	> 6- 12 giờ	26	16,99
	> 12- 24 giờ	27	17,65

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân nhập viện trước 6 giờ chiếm 65,36%, trong đó nhóm nhập viện trước 3 giờ chiếm 33,99%. Thời gian nhập viện sớm nhất là 15 phút và chậm nhất là 23 giờ.

Bảng 3.4. Đặc điểm về đau ngực và biến đổi điện tim

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm đau ngực (Tổng =153)	Điện hình	100	65,36
	Không điện hình	44	28,76
	Không đau ngực	9	5,88
Đặc điểm biến đổi ST (Tổng =153)	Không chênh lên	81	52,94
	Chênh lên	72	47,06
Vùng thương tổn (Tổng =153)	Thành trước	60	39,22
	Thành sau - Thành dưới	59	38,56
	Vị trí khác	15	9,80
	Không biến đổi ST-T trên điện tâm đồ	47	30,72
Rối loạn nhịp (Tổng =153)	Có	86	56,21
	Không	67	43,79

Nhận xét: Có 65,36% bệnh nhân có biểu hiện đau ngực điện hình. Nhóm NMCTKSTCL (không có biến đổi điện tim và biến đổi điện tim không điển hình) chiếm tỷ lệ ưu thế 52,94%. NMCT thành trước và sau - dưới chiếm tỷ lệ ưu thế 77,78%. Tỷ lệ rối loạn nhịp của nhóm nghiên cứu chiếm 56,21%.

Bảng 3.5. Đặc điểm biến đổi trên siêu âm tim

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm hình ảnh siêu âm tim (Tổng=144)	Không có rối loạn vận động vùng	39	27,08
	Có rối loạn vận động vùng	105	72,92
Nhóm phân suất tổng máu (Tổng=144)	≥ 50 %	103	71,53
	41- 49 %	20	13,89
	≤ 40 %	21	14,58

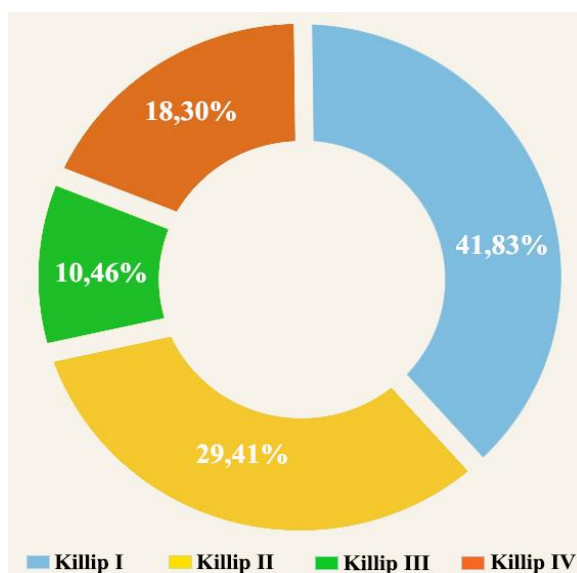
Nhận xét: Có 144/153 (84,12%) bệnh nhân được làm siêu âm tim, trong đó có 72,92% có rối loạn vận động vùng. Phân suất tổng máu thất trái < 50% chiếm 28,47%.

Bảng 3.6. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Vị trí thương tổn ĐMV (Tổng=127)	Thân chung	12	9,45
	ĐM liên thất trước	90	70,87
	ĐM mũ	49	38,58
	ĐM vành phải	84	66,14
Số nhánh ĐMV thương tổn (Tổng=127)	1 nhánh	59	46,46
	2 nhánh	30	23,62
	3 nhánh và/hoặc thân chung trái	38	29,92

Nhận xét: Có 127/153 (83,01%) bệnh nhân có chụp ĐMV. Tổn thương động mạch liên thất trước chiếm ưu thế 70,87%. Tổn thương 01 nhánh ĐMV chiếm tỷ lệ cao nhất 46,46%.

3.1.3. Các biến chứng sau nhồi máu cơ tim và thang điểm nguy cơ



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân độ Killip của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Phân độ Killip I-II chiếm tỷ lệ 71,24%, suy tim cấp chiếm 10,46%, sốc tim chiếm 18,30%.

Bảng 3.7. Các biến chứng sau nhồi máu cơ tim trong thời gian nằm viện

Biến chứng	Số lượng (N=153)	%
Rối loạn nhịp	86	56,21
Suy tim	52	33,99
Sốc tim	48	31,37
Tử vong	27	17,65
Biến chứng cơ học cấp	12	7,84
Huyết khối thất trái	8	5,23
Nhồi máu cơ tim tái phát	4	2,61

Nhận xét: Biến chứng rối loạn nhịp chiếm tỷ lệ cao nhất 56,21%.

Bảng 3.8. Đặc điểm thang điểm TIMI, PAMI của đối tượng nghiên cứu

Phân độ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thang điểm TIMI/NMCTSTCL (N=72)		
Nguy cơ thấp (0- 2)	7	9,72%
Nguy cơ vừa (3- 4)	11	15,28%
Nguy cơ cao (> 4)	54	75%
Thang điểm TIMI/NMCTSTKCL (N=81)		
Nguy cơ thấp (0- 2)	27	33,33%
Nguy cơ vừa (3- 4)	23	28,40%
Nguy cơ cao (> 4)	31	38,27%
Thang điểm PAMI (N=72)		
Thấp, trung bình - thấp (< 4)	25	34,72%
Trung bình - cao, cao (\geq 4)	47	65,28%

Nhận xét: Có 127/153 trường hợp có can thiệp động mạch vành qua da. Nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao theo thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI chiếm tỷ lệ ưu thế.

3.2. NỒNG ĐỘ VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA H-FABP, SO SÁNH VÀ PHỐI HỢP VỚI DẤU ÁN SINH HỌC KHÁC Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP.

3.2.1. Đặc điểm nồng độ H-FABP ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 3.9. Nồng độ của H-FABP của hai nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	p
	(min - max) (ng/ml)	(KTPV) (ng/ml)	
Nhóm bệnh (n=153)	74,51 ± 62,78 (2,80- 233,07)	67,00 (7,97- 136,71)	< 0,001
Nhóm chứng (n=153)	6,23 ± 4,02 (2,52- 18,20)	4,84 (3,77- 5,98)	

Nhận xét: Nồng độ H-FABP ở nhóm bệnh và nhóm chứng đều có phân phối không chuẩn. Nhóm bệnh, trung vị nồng độ H-FABP là 67,00 ng/ml (KTPV: 7,97- 136,71), tăng rất cao so với nhóm chứng là 4,84 ng/ml (KTPV: 3,77- 5,98). Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.10. Nồng độ H-FABP theo nhóm tuổi

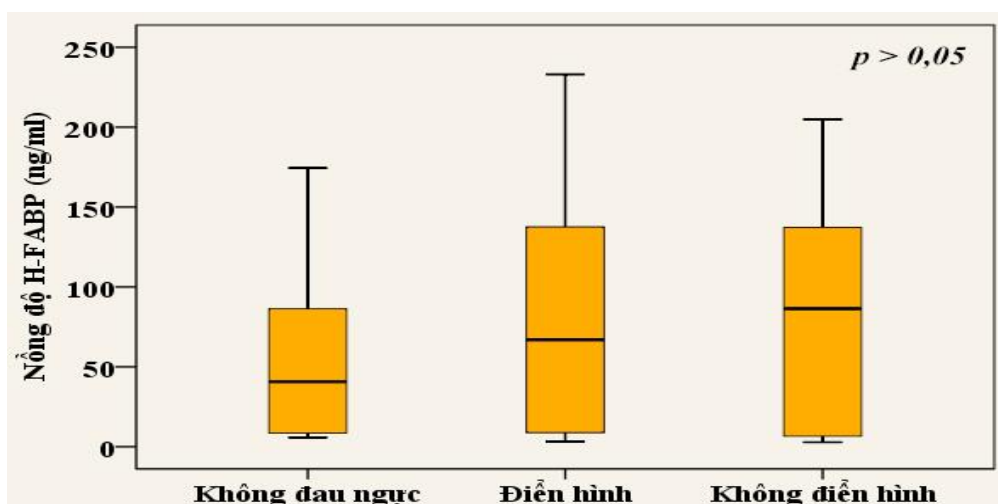
Nhóm tuổi	Trung vị (KTPV) (ng/ml)		p
	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	
≤ 40	41,77 (6,69 - 104,76)	3,95 (3,29 - 4,52)	> 0,05
> 40 - 50	83,94 (13,10 - 113,39)	5,60 (4,26 - 6,22)	
> 50 - 60	56,50 (7,40 - 135,21)	5,30 (3,80 - 5,93)	
> 60 - 70	73,25 (8,50 - 137,63)	4,64 (3,85 - 5,37)	
> 70 - 80	38,35 (6,73 - 144,16)	4,70 (3,84 - 12,56)	
> 80	82,66 (18,23 - 133,90)	4,93 (3,57 - 5,87)	

Nhận xét: Có sự khác nhau về nồng độ H-FABP giữa các nhóm tuổi. Tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.11. Nồng độ H-FABP theo giới

Giới	Trung vị (KTPV) (ng/ml)		p
	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	
Nam	71,50 (8,50 - 135,80)	5,25 (3,80 - 6,16)	> 0,05
Nữ	61,20 (6,63 - 140,20)	4,61 (3,80 - 5,74)	

Nhận xét: Trong cả hai nhóm bệnh và chứng, nồng độ H-FABP của nam cao hơn nữ. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.2. Nồng độ H-FABP theo tính chất đau ngực

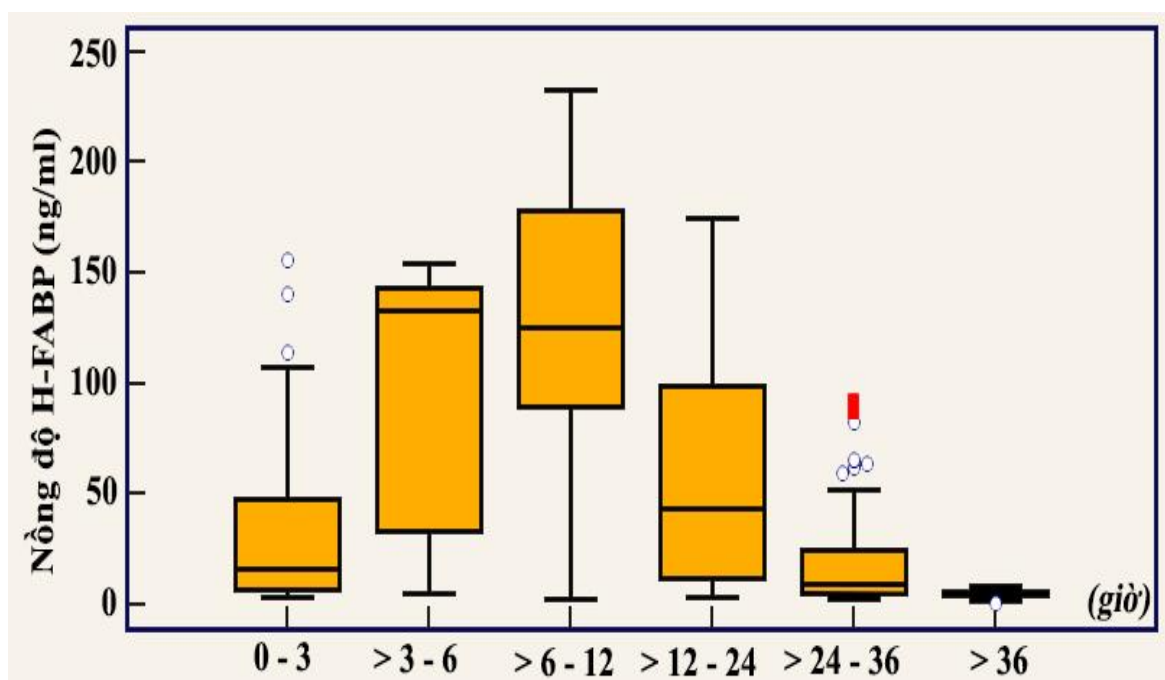
Không đau ngực	Điển hình	Đau ngực không điển hình
Trung vị (KTPV) (ng/ml)	Trung vị (KTPV) (ng/ml)	Trung vị (KTPV) (ng/ml)
40,60	66,97	86,42
(KTPV: 8,50 - 86,20)	(KTPV: 8,85- 137,52)	(KTPV: 6,73- 137,25)

Nhận xét: Có sự thay đổi nồng độ giữa các trường hợp đau ngực và không đau ngực, đau ngực điển hình và không điển hình. Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.12. Nồng độ H-FABP theo phân loại nhồi máu cơ tim

Phân loại NMCT	$\bar{X} \pm SD$ (min - max) (ng/ml)	Trung vị (KTPV) (ng/ml)	p
Chênh lên	71,99 ± 63,94 (3,14- 233,07)	64,10 (7,97- 136,60)	> 0,05
Không chênh lên	76,74 ± 62,05 (2,80- 192,00)	79,50 (9,30- 136,00)	

Nhận xét: Nồng độ H-FABP ở nhóm NMCT không ST chênh lên cao hơn so với NMCT ST chênh lên. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.3. Nồng độ H-FABP theo các nhóm thời gian

Nhận xét: Nồng độ H-FABP cao ở 2 thời điểm là > 3-6 giờ và > 6-12 giờ, trong đó từ > 6- 12 giờ là cao nhất. Sau 36 giờ nồng độ của H-FABP là thấp nhất

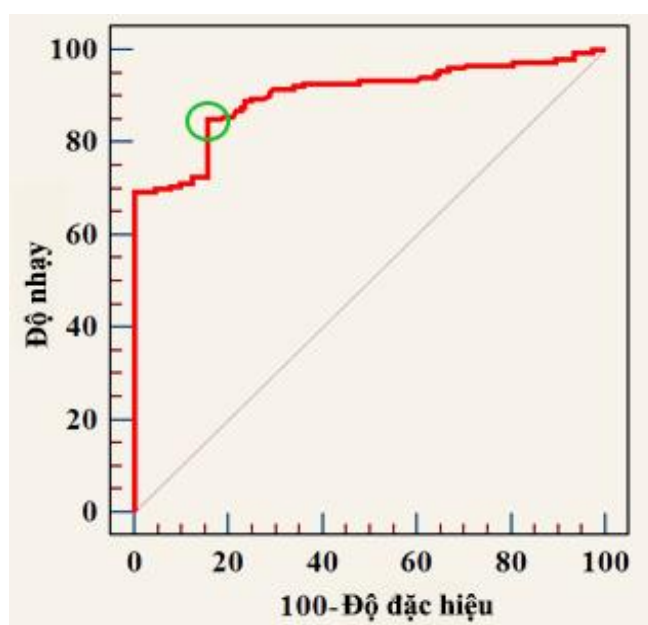
Bảng 3.13. So sánh nồng độ H-FABP với các dấu ấn CK, CK-MB, hs troponin T và myoglobin theo các nhóm thời gian

Thời gian (giờ)	Dấu ấn tim				
	H-FABP	CK	CK-MB	hs TnT	myoglobin
	Trung vị (KTPV)	Trung vị (KTPV)	Trung vị (KTPV)	Trung vị (KTPV)	Trung vị (KTPV)
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
0 - 3 (n = 52)	15,98 (6,89- 48,03)	192,00 (151,50 - 341,50)	24,90 (17,45 - 27,95)	0,02 (0,02- 0,26)	80,82 (72,79 - 807,85)
> 3 - 6 (n = 48)	132,96 (32,98 - 143,39)	413,50 (194,75 - 2079,00)	125,35 (26,52 - 169,30)	0,10 (0,03- 2,17)	3508,10 (1773,12 - 4726,85)
> 6 - 12 (n = 26)	125,54 (89,40 - 178,51)	8249,00 (5172,00 - 9090,00)	162,20 (26,80 - 445,26)	3,94 (0,015 - 6,30)	5043,30 (69,60 - 6963,40)
> 12 - 24 (n = 52)	43,57 (12,33- 98,95)	5925,50 (2540,50- 9258,00)	332,50 (159,05 - 434,80)	6,20 (3,44- 8,25)	786,55 (100,40- 1431,29)
> 24 - 36 (n = 89)	9,40 (5,47- 25,10)	3815,00 (1446,25- 5530,50)	198,38 (85,21 - 286,78)	4,90 (1,83- 7,18)	111,70 (48,51- 393,47)
> 36 (n= 39)	5,37 (4,48- 6,31)	1092,00 (315,25 - 1923,75)	79,60 (37,28 - 105,10)	3,67 (1,54- 6,29)	48,34 (26,53 - 72,88)

Nhận xét: Nồng độ của H-FABP tăng nhanh ở thời điểm 0-6 giờ, đạt đỉnh ở thời điểm 6-12 giờ với trung vị nồng độ 125,54 (KTPV: 89,40- 178,51) ng/ml, giảm dần sau 24 giờ. Myoglobin đạt đỉnh lúc 6-9 giờ. Nồng độ hs troponin T đạt đỉnh ở thời điểm 8-24 giờ. Thời gian đạt đỉnh của các dấu ấn CK-MB và CK là 10-24 giờ.

3.2.2. Giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp của H-FABP, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

3.2.2.1. Điểm cắt của H-FABP trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim



Biểu đồ 3.4. Đường biểu diễn đường cong ROC điểm cắt của H-FABP

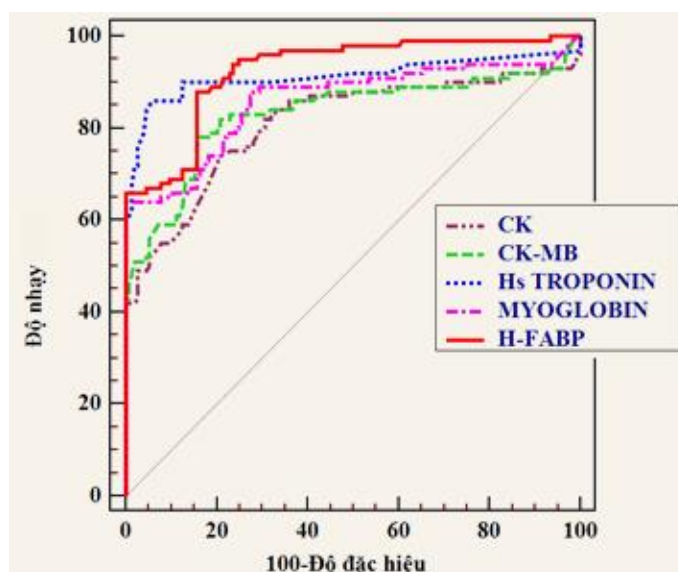
AUC (N=306)	KCT 95%	Chỉ số J	Điểm cắt	p
0,91	0,87- 0,94	0,69	> 6,41	< 0,001

** H-FABP dương tính ≤ 30 phút sau khởi phát bệnh (n=8): 75% (6 ca)

** H-FABP dương tính từ 31- 60 phút sau khởi phát bệnh (n=9): 77,78% (7 ca)

Nhận xét: Đường cong ROC của H-FABP nằm trên đường chuẩn, với diện tích dưới đường cong ROC là 0,91. **Xét nghiệm dương tính khi nồng độ H-FABP > 6,41 ng/ml.**

3.2.2.2. Độ chính xác và giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim của H-FABP từ 0-6 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin



Biểu đồ 3.5. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn sinh học từ 0-6 giờ (n= 253)

	H-FABP	hs TnT	CK	CKMB	myoglobin
AUC	0,93	0,91	0,81	0,83	0,86
(KTC 95%)	(0,89- 0,96)	(0,87- 0,94)	(0,76- 0,86)	(0,78- 0,88)	(0,81- 0,90)

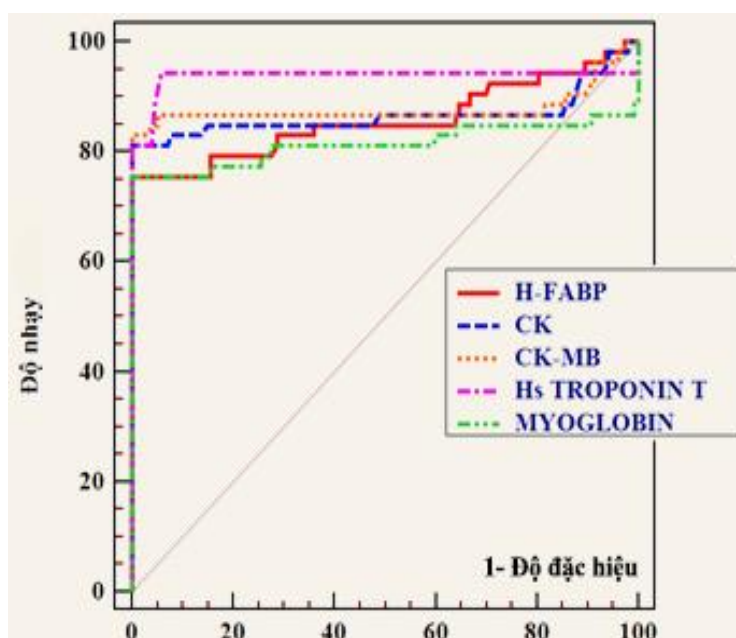
Nhận xét: Từ 0-6 giờ diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP là cao nhất (AUC = 0,93).

Bảng 3.14. Giá trị chẩn đoán của H-FABP trước 6 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

	0-3 giờ (N = 205)					> 3-6 giờ (N = 201)				
	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	MYO	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	MYO
Se (%)	84,62	78,85	69,23	73,08	78,85	91,67	85,42	79,17	85,42	81,25
Sp (%)	84,31	95,42	79,08	81,05	75,16	84,31	95,42	79,08	81,05	75,16
PPV (%)	64,71	85,42	52,94	56,72	51,09	64,71	85,42	54,29	58,57	50,65
NPV (%)	94,16	92,99	88,32	89,86	91,27	96,99	95,42	92,37	94,66	92,74
LR (+)(%)	5,39	17,23	3,31	3,86	3,17	5,84	18,67	3,79	4,51	3,27
LR (-)(%)	0,18	0,22	0,39	0,33	0,28	0,10	0,15	0,26	0,18	0,25

Nhận xét: Trong 3 giờ đầu sau khởi phát đau ngực, H-FABP có độ nhạy là cao nhất với 84,62%, giá trị dự báo âm tính là 94,16%. CK có độ nhạy chẩn đoán thấp nhất. Từ 3- 6 giờ, độ nhạy và giá trị dự báo âm tính của H-FABP tiếp tục tăng và có giá trị cao nhất, lần lượt là 91,67% và 96,99%. CK vẫn có độ nhạy thấp hơn các dấu ấn còn lại.

3.2.2.3. Độ chính xác và giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim của H-FABP từ 6-24 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin



Biểu đồ 3.6. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn sinh học > 6-24 giờ (n= 206)

	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	myoglobin
AUC	0,87	0,94	0,87	0,88	0,81
(KTC 95%)	(0,81- 0,91)	(0,90- 0,97)	(0,81- 0,91)	(0,83- 0,92)	(0,75- 0,86)

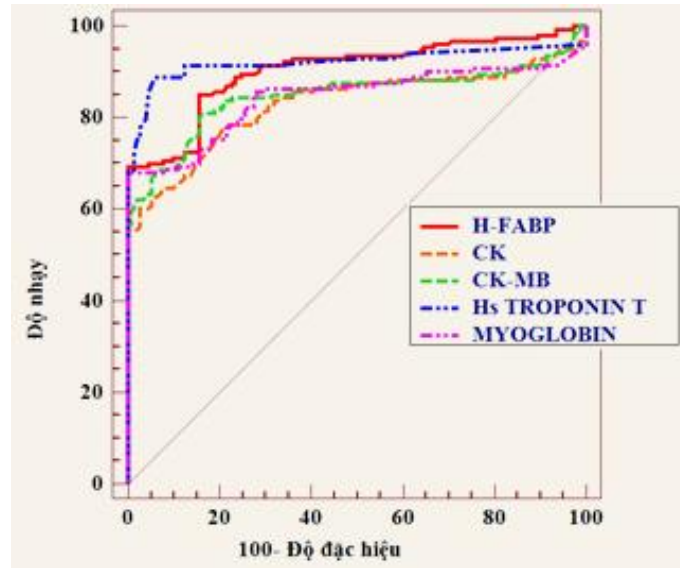
Nhận xét: Từ 6-24 giờ, diện tích dưới đường cong ROC của troponin hs là cao nhất (AUC = 0,94).

Bảng 3.15. Giá trị chẩn đoán của H-FABP từ 6-24 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

	> 6-12 giờ (N=179)					> 12-24 giờ (N=180)				
	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	MYO	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	MYO
Se (%)	84,62	88,46	80,77	80,77	73,08	74,07	96,30	88,80	92,59	77,78
Sp (%)	84,31	95,42	79,08	81,05	75,16	84,31	95,42	79,08	81,05	75,16
PPV (%)	47,83	76,67	39,62	42,00	33,33	45,45	78,79	42,86	46,30	35,59
NPV (%)	96,99	97,99	96,03	96,12	94,26	94,85	99,32	97,58	98,41	95,04
LR (+)(%)	5,39	19,34	3,86	4,26	2,59	4,72	21,05	4,25	4,89	3,13
LR (-)(%)	0,18	0,12	0,24	0,24	0,36	0,31	0,05	0,14	0,09	0,30

Nhận xét: Từ 6-12 giờ, H-FABP có độ nhạy và giá trị dự báo âm tính thấp hơn so với hs TnT với 84,62% so với 88,46%, 96,99% so với 97,99%. Myoglobin có giá trị chẩn đoán thấp nhất trong khoảng thời gian này. Từ 12-24 giờ, H-FABP có giá trị chẩn đoán thấp nhất với độ nhạy là 74,07%, giá trị chẩn đoán của hs TnT trong thời điểm này là cao nhất độ nhạy là 96,30%.

3.2.2.4. Độ chính xác và giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim T của H-FABP trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát bệnh, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin



Biểu đồ 3.7. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán NMCT trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát bệnh (n= 306)

	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	myoglobin
AUC	0,91	0,92	0,83	0,85	0,84
(KTC 95%)	(0,87- 0,94)	(0,88- 0,95)	(0,78- 0,87)	(0,80- 0,89)	(0,80- 0,88)

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của troponin hs là cao nhất (AUC = 0,92), kế đến là H-FABP (AUC = 0,91).

Bảng 3.16. Giá trị chẩn đoán của H-FABP trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát bệnh, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

	H-FABP	hs TnT	CK	CK-MB	myoglobin
Se (%)	84,97	85,62	77,78	81,70	78,43
Sp (%)	84,31	95,42	79,08	81,05	75,16
PPV (%)	84,42	94,93	78,81	81,17	75,95
NPV (%)	84,87	86,90	78,06	81,58	77,70
LR (+)(%)	5,42	18,71	3,72	4,31	3,16
LR (-)(%)	0,18	0,15	0,28	0,23	0,29

Nhận xét: Trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát bệnh, cả 3 dấu ấn H-FABP, hs TnT và CK-MB đều có giá trị chẩn đoán NMCT tốt. H-FABP có độ nhạy gần bằng hs TnT (84,97% so với 85,62%), cao hơn so với các dấu ấn còn lại.

3.2.3. Phối hợp H-FABP với các dấu ấn sinh học khác trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 3.17. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, dự báo âm tính khi phối hợp các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán NMCT cấp (n=306)

Phối hợp	Se	Sp	PPV	NPV	LR	LR
	(%)	(%)	(+) (%)	(-) (%)	(+)(%)	(-)(%)
H-FABP	84,97	84,31	84,42	84,87	5,42	0,18
H-FABP, CK, CK-MB	89,54	76,47	79,19	87,97	3,81	0,14
H-FABP, hs troponin T	91,90	84,31	85,37	90,85	5,83	0,10
H-FABP, troponin T hs, CK, CK-MB	92,16	76,47	79,66	90,70	3,92	0,10
H-FABP, troponin T hs, CK, CK-MB, myoglobin	92,81	74,51	78,45	91,20	3,64	0,10

Nhận xét: Khi phối hợp các dấu ấn sinh học thì độ nhạy của chẩn đoán sẽ tăng lên. Khi phối hợp H-FABP, troponin T hs, CK, CK-MB, myoglobin thì độ nhạy của chẩn đoán là cao nhất 92,81%.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA H-FABP VỚI CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-PROBNP) VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG SỚM CỦA H-FABP TRONG NMCT CẤP

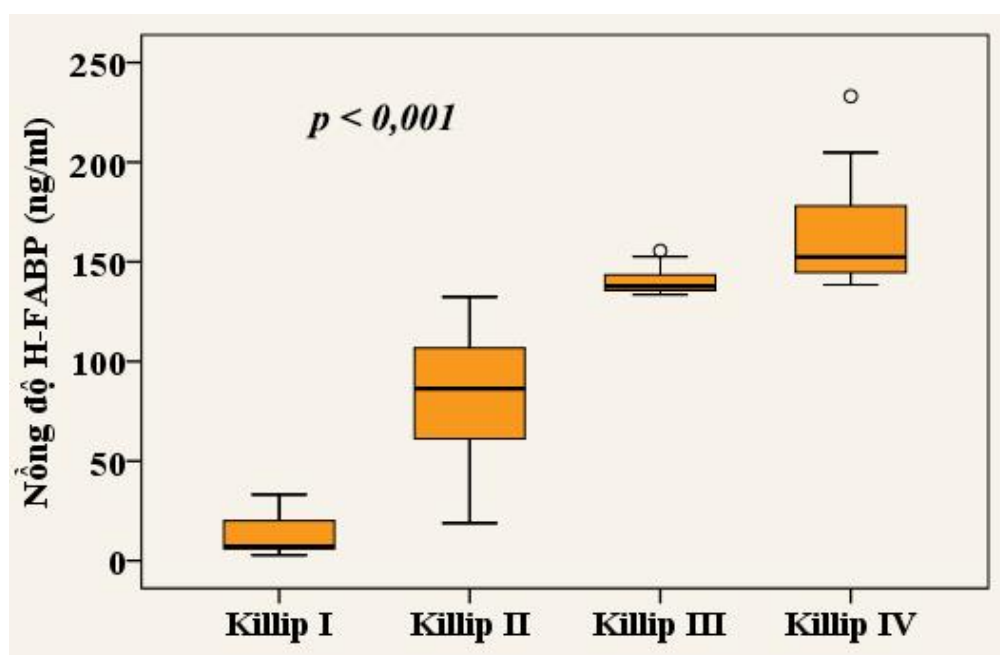
3.3.1. Mối liên quan giữa H-FABP với các yếu tố tiên lượng (Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP)

3.3.1.1. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với phân độ Killip và nồng độ NT-proBNP

Bảng 3.18. Mối liên quan nồng độ của H-FABP với phân độ Killip

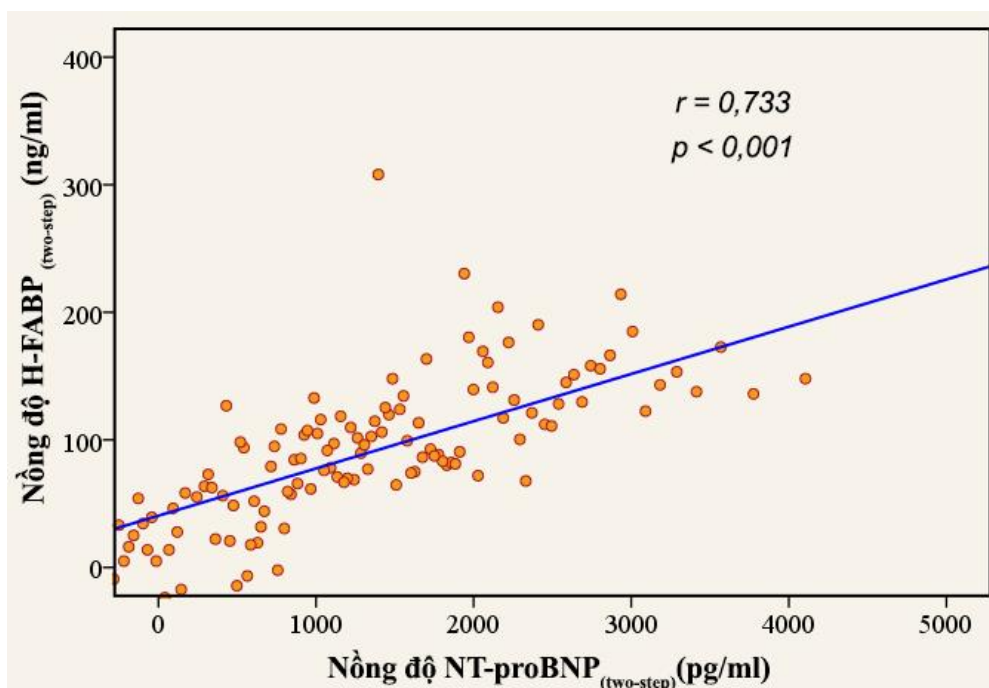
Phân độ Killip	Trung vị (KTPV) (ng/ml)	<i>p</i>
1	6,90 (6,05- 20,00)	< 0,001
2	86,37 (61,20- 106,70)	
3	137,72 (135,60- 143,44)	
4	152,45 (144,66- 178,06)	

Nhận xét: Nồng độ H-FABP không có phân phối chuẩn. Nồng độ H-FABP tăng theo độ nặng suy tim theo phân độ Killip. Sự khác biệt về nồng độ của các dấu ấn giữa mức độ suy tim theo phân độ Killip có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.8. Đặc điểm nồng độ H-FABP theo phân độ Killip

Nhận xét: Nồng độ H-FABP tăng dần theo độ nặng của phân độ Killip ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.9. Tương quan của nồng độ H-FABP và NT-proBNP

Nhận xét: Dữ liệu nồng độ H-FABP và NT-proBNP được chuyển thành phân phối chuẩn trước khi tính hệ số tương quan. Nồng độ H-FABP và NT-proBNP có tương quan thuận chặt chẽ với hệ số $r = 0,733$ ($p < 0,001$).

Các hệ số của phương trình hồi quy tuyến tính:

Mô hình	R	R ²	Hằng số	NT-proBNP _(two-step)	p
1	0,733	0,537	41,223	0,036	< 0,001

Từ đó, có phương trình hồi quy tuyến tính:

$$\text{Nồng độ H-FABP}_{(two-step)} = 41,223 + 0,036 \times \text{nồng độ NT-proBNP}_{(two-step)}$$

3.3.1.2. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP theo thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI

Bảng 3.19. Đặc điểm nồng độ của H-FABP và NT-proBNP với các thang điểm nguy cơ PAMI và TIMI

Phân độ nguy cơ	H-FABP	
	Trung vị (KTPV) (ng/ml)	
Thang điểm TIMI/NMCTSTCL (N=72)		
Thấp (0- 2)	7,54 (6,78- 14,63)	p < 0,05
Vừa (3- 4)	16,65 (4,94- 83,73)	
Cao (> 4)	85,74 (24,70- 140,20)	
Thang điểm TIMI/NMCTSTKCL (N=81)		
Thấp (0- 2)	13,09 (6,18- 85,88)	p < 0,001
Vừa (3- 4)	55,79 (7,00- 137,63)	
Cao (> 4)	120,20 (56,94- 152,00)	
Thang điểm PAMI (N=72)		
Thấp, trung bình- thấp (< 4)	13,10 (6,45- 22,40)	p < 0,05
Trung bình- cao, cao (≥ 4)	86,37 (32,50- 140,20)	

Nhận xét: Có 127/153 trường hợp có can thiệp động mạch vành qua da. Nồng độ của H-FABP tăng dần từ nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp đến nguy cơ cao theo thang điểm nguy cơ tử vong TIMI, PAMI.

Bảng 3.20. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với các thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI

Thang điểm	Nồng độ H-FABP (ng/ml)	
	r_s	p
TIMI/NMCTSTCL	0,428	< 0,001
TIMI/NMCTSTKCL	0,460	< 0,001
TIMI chung	0,352	< 0,001
PAMI	0,368	< 0,05

Nhận xét: H-FABP có mối tương quan thuận với thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3.2. Giá trị tiên lượng sớm của H-FABP trong nhồi máu cơ tim cấp

3.3.2.1. Mối tương quan của H-FABP với phân suất tổng máu và tổn thương động mạch vành

Bảng 3.21. Đặc điểm nồng độ H-FABP với phân suất tổng máu (n=144)

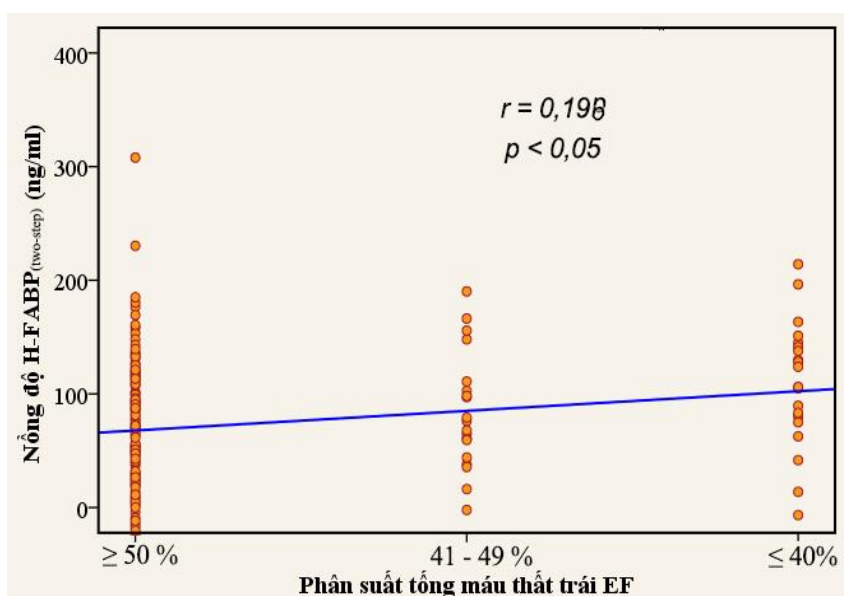
EF (%)	Trung vị (KTPV)	
	H- FABP (ng/ml)	p
≥ 50	56,50 (6,80- 135,21)	
41- 49	41,05 (11,20- 112,88)	< 0,05
≤ 40	133,51 (81,00- 146,10)	

Nhận xét: Nồng độ trung bình của H-FABP ở nhóm bệnh có EF $\leq 40\%$ là cao nhất, kế đến là nhóm bệnh có EF 41- 49% và EF $\geq 50\%$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.22. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với phân suất tổng máu

	Nồng độ H-FABP _(two-step) (ng/ml)	
	r	p
Nhóm EF	0,198	< 0,05

Nhận xét: Dữ liệu nồng độ H-FABP được chuyển sang phân phối chuẩn trước khi đánh giá mối tương quan với nhóm phân suất tổng máu. Nồng độ của H-FABP có mối tương quan thuận với độ nặng phân suất tổng máu ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ H-FABP với phân suất tổng máu

Nhận xét: Có sự tương quan thuận giữa độ nặng của phân suất tổng máu với nồng độ H-FABP, $r = 0,198$ ($p < 0,05$).

Các hệ số của phương trình hồi quy tuyến tính:

Mô hình	R	R ²	Hằng số	Nhóm EF	p
1	0,198	0,039	50,450	17,251	< 0,05

Từ đó, có phương trình hồi quy tuyến tính:

$$\text{Nồng độ H-FABP}_{(two-step)} = 50,450 + 17,251 \times \text{nhóm phân suất tổng máu}$$

Bảng 3.23. Đặc điểm nồng độ H-FABP với số lượng nhánh động mạch vành thương tổn

Số lượng nhánh	H-FABP	p
	Trung vị (KTPV) (ng/ml)	
1 nhánh	24,70 (6,63- 107,66)	< 0,05
2 nhánh	80,50 (21,00- 135,40)	
3 nhánh và/hoặc thân chung	103,60 (22,40- 141,40)	

Nhận xét: Nồng độ H-FABP tăng dần theo số lượng nhánh thương tổn. Ở nhóm có tổn thương 03 nhánh hoặc thân chung trái nồng độ H-FABP tăng đến 103,60 ng/ml (KTPV: 22,40- 141,40). Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2.2. Giá trị tiên lượng các biến chứng sớm xảy ra sau nhồi máu cơ tim của H-FABP

Bảng 3.24. Đặc điểm nồng độ H-FABP với các biến chứng sớm sau nhồi máu cơ tim

Biến chứng	H-FABP Trung vị (KTPV) (ng/ml)
Rối loạn nhịp	78,75 (15,30- 138,51)
Suy tim	93,95 (32,65- 144,05)
Sốc tim	142,89 (85,65- 152,76)
Tử vong	146,10 (121,14- 174,42)
Biến chứng cơ học cấp	94,33 (5,79- 134,45)
Huyết khối thất trái	44,60 (6,63- 82,16)
Nhồi máu cơ tim tái phát	76,60 (36,40- 114,90)

Nhận xét: Những trường hợp suy tim và tử vong thì nồng độ H-FABP cao hơn các biến chứng còn lại.

Bảng 3.25. Nồng độ H-FABP với số lượng biến chứng

Số lượng biến chứng	H-FABP Trung vị (KTPV) (ng/ml)	p
0 (N=39)	21,50 (6,30- 87,88)	< 0,001
1 (N=40)	27,82 (6,96- 100,55)	
2 (N=40)	85,87 (17,09- 142,45)	
≥ 3 (N=34)	139,51 (83,73- 152,60)	

Nhận xét: Nồng độ của H-FABP tăng dần theo số lượng biến chứng xảy ra với $p < 0,001$.

3.3.2.3. Giá trị tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim của H-FABP trong thời gian nằm viện

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy logistic đơn biến mối liên quan một số các yếu tố tiên lượng trong tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim

	Yếu tố nguy cơ	Tỷ suất chênh OR (KTC 95%)	p
Tuổi	< 75	1	-
	≥ 75	2,11 (0,60- 7,46)	> 0,05
Giới	Nữ	1	-
	Nam	1,45 (0,38- 5,51)	> 0,05
Tiền sử THA/ BTTMCB /Rối loạn lipid máu/ ĐTĐ	Không có	1	-
	Có	2,06 (0,25- 16,93)	> 0,05
Phân độ Killip	I	1	-
	II- IV	5,93 (1,28- 27,53)	< 0,05
Tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung	Không	1	-
	Có	4,34 (1,42- 13,28)	< 0,05
NMCT vùng trước rộng	Không có	1	-
	Có	0,88 (0,26- 2,95)	> 0,05
NMCTSTCL	Không	1	-
	Có	0,61 (0,20- 1,83)	> 0,05
	Phân suất tổng máu	1,13 (1,07- 1,20)	< 0,001
	Nồng độ H-FABP	0,98 (0,96- 0,99)	< 0,001
	Nồng độ NT-proBNP	1 (0,99- 1)	< 0,05

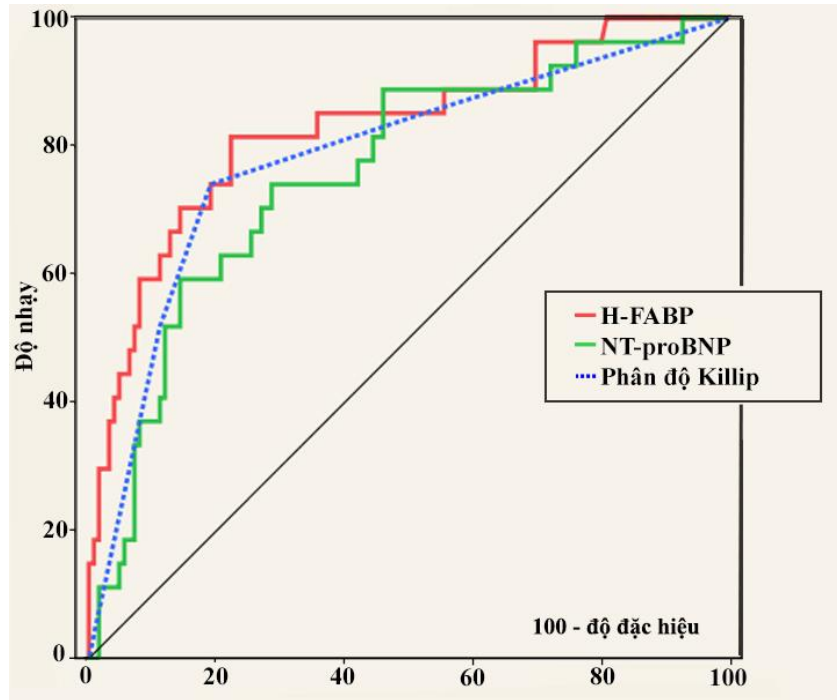
Nhận xét: Trong mô hình hồi quy đơn biến cho thấy các yếu tố có liên hệ ý nghĩa với tử vong sau NMCT gồm: Phân độ Killip II- IV, tổn thương 03 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung trái, phân suất tổng máu, nồng độ H-FABP, nồng độ NT-proBNP với $p < 0,05$.

Bảng 3.27. Phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan một số các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim

Yếu tố nguy cơ	Hệ số B	OR (KTC 95%)	p
Killip II- IV	- 6,946	0,01 (0,00- 0,392)	< 0,05
Phân suất tổng máu	0,175	1,191 (1,080- 1,314)	< 0,05
3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung	1,969	7,165 (1,169- 43,914)	< 0,05
Nồng độ H-FABP	- 0,079	0,924 (1,001- 1,002)	< 0,05
Nồng độ NT-proBNP	0,001	1,001 (1,000- 1,002)	< 0,05
Hằng số (constant)		6,036	

Nhận xét: Trong mô hình hồi quy đa biến có 4 yếu tố tiên lượng: phân suất tổng máu, tổn thương 03 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung trái, nồng độ H-FABP và nồng độ NT-proBNP đều là những yếu tố độc lập thật sự có giá trị dự báo tử vong sau NMCT trong thời gian nằm viện với $p < 0,05$. Hằng số (constant) = 6,036.

Phương trình hồi quy logistic phối hợp các yếu tố có giá trị dự báo tử vong Logit (nguy cơ tử vong sau NMCT) = 6,036 + 0,175 x phân suất tổng máu + 1,969 x tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung – 0,079 x nồng độ H-FABP + 0,001 x nồng độ NT-proBNP.



Biểu đồ 3.11. Biểu đồ ROC dự báo nguy cơ tử vong sau NMCT theo H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip

Nhận xét: H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip đều có đường cong ROC nằm trên đường chuẩn.

Từ biểu đồ đường cong ROC, điểm cắt tối ưu trong dự báo biến cố tử vong sau NMCT trong nghiên cứu này với H-FABP > 114,07 ng/ml, NT-proBNP > 960 pg/ml và Killip > 2.

Bảng 3.28. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP, NT-proBNP và phân độ Killip trong dự báo nguy cơ đột tử sau nhồi máu cơ tim

	H-FABP	NT-proBNP	Phân độ Killip
AUC	0,83	0,75	0,79
(KTC 95%)	(0,75- 0,89)	(0,66- 0,82)	(0,71- 0,86)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. H-FABP có giá trị dự báo tử vong sau NMCT tại bệnh viện tốt nhất.

Bảng 3.29. So sánh giá trị tiên lượng tử vong sau NMCT cấp theo điểm cắt của H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip và thang điểm TIMI, PAMI

Thông số	H-FABP (ng/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	Phân độ Killip
Điểm cắt	> 114,07	> 960	> 2
Độ nhạy	86,67	80,00	80,00
Đặc hiệu	76,15	69,72	78,90

Nhận xét: H-FABP, NT-proBNP và phân độ Killip có khả năng chẩn đoán tử vong tại viện sau NMCT tốt. Khả năng chẩn đoán của NT-proBNP, Killip là như nhau.

Bảng 3.30. So sánh khả năng dự báo nguy cơ tử vong sau nhồi máu cơ tim cấp theo điểm cắt của H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip

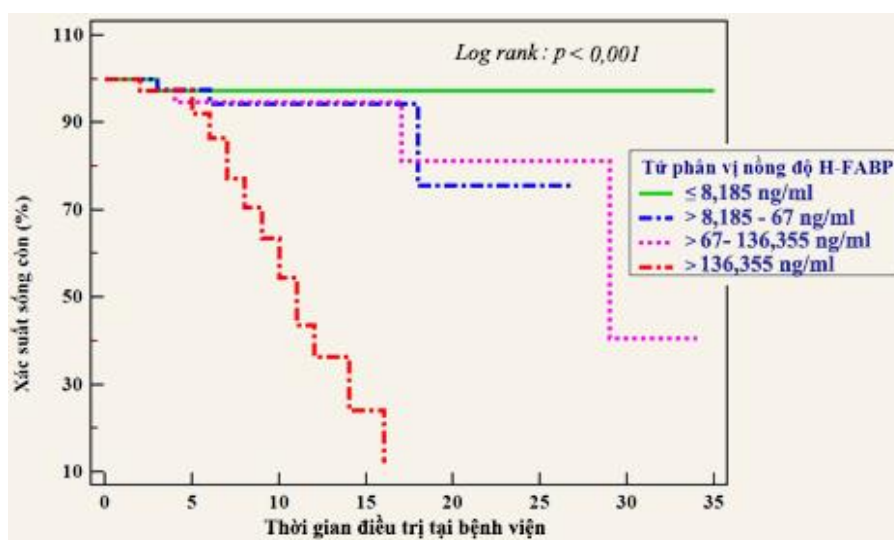
Thông số	Tỷ suất chênh OR (KTC 95%)	p	
H-FABP (ng/ml)	≤ 114,07	1	-
	> 114,07	14,72 (5,12- 42,31)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	≤ 960	1	-
	> 960	7,14 (2,78- 18,35)	< 0,001
Phân độ Killip	≤ 2	1	-
	> 2	12,14 (4,61- 31,99)	< 0,001

Nhận xét: Theo điểm cắt của từng biến, khả năng dự báo tử vong sau NMCT cấp theo tỷ suất chênh của H-FABP, NT-proBNP và Killip lần lượt 14,72; 7,14; 12,14 (p < 0,001).

Bảng 3.31. So sánh giá trị tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim khi phổi hợp H-FABP với NT-proBNP và phân độ Killip

Thông số	Độ nhạy (%)	Đặc hiệu (%)
H-FABP và NT-proBNP	74,07 (53,72- 88,89)	84,13 (76,56- 90,03)
H-FABP và phân độ Killip	74,07 (53,72- 88,89)	80,95 (73,00- 87,40)

Nhận xét: Sự phối hợp nồng độ H-FABP với nồng độ NT-proBNP cũng như với phân độ Killip giúp tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán tử vong sau NMCT.



Biểu đồ 3.12. Khả năng sống còn trong thời gian điều trị tại bệnh viện theo nồng độ H-FABP

Đặc điểm về thời gian điều trị tại bệnh viện		
$\bar{X} \pm SD$ (min - max) (ngày)	> 7 ngày, % (n)	≤ 7 ngày, % (n)
$10 \pm 5,58$ (2- 35)	34,6% (100)	65,4% (53)

Nhận xét: Thời gian điều trị tại bệnh viện trung bình $10 \pm 5,58$ ngày, nhiều nhất là 35 ngày. Tứ phân vị nồng độ H-FABP càng lớn thì khả năng sống còn trong thời điều trị tại bệnh viện càng thấp. Nồng độ H-FABP $\leq 8,185$ ng/ml thì khả năng sống còn cao (Log rank: $p < 0,001$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về nhân trắc và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Tuổi là yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh lý tim mạch trong đó có NMCT. Nhiều thống kê cho thấy, NMCT có thể xuất hiện từ 20 tuổi, tỷ lệ tăng cao đặc biệt từ độ tuổi 75 trở đi [30]. Trong thử nghiệm GUSTO-1 (1995), nhóm tuổi > 75 có tỷ lệ tử vong sau 30 ngày là 20,5%, ở nhóm < 45 tuổi là 1,1% [91]. Trong thử nghiệm TIMI II (1990), tử vong sau 42 ngày ở nhóm > 70 tuổi là 11,2% [65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng tương đương nhau, tuổi trung bình của nhóm bệnh là $62,29 \pm 13,52$, bệnh nhân có độ tuổi cao nhất là 98 và thấp nhất là 22. Nhóm chứng có độ tuổi trung bình là $62,00 \pm 13,41$, tuổi thấp nhất là 25 và cao nhất là 95. Trong đó, nhóm tuổi từ 50-60 chiếm tỷ lệ cao nhất 30,72% (Bảng 3.1).

So sánh với một số nghiên cứu, chúng tôi cũng thấy các kết quả tương tự. Lê Thị Bích Thuận (2005): tuổi trung bình là $64,15 \pm 10,74$, tuổi lớn nhất là 82 và tuổi nhỏ nhất là 41 [12]. Trần Viết An (2010): tuổi trung bình $65,5 \pm 12,4$, tuổi ≥ 75 chiếm 29,1% [1]. Georg Haltern và cộng sự (2010): tuổi trung bình 67 ± 14 [62]. Kerstin Kurz và cộng sự (2011): là $65,6 \pm 10,8$ [86]. Sebastiaan Kellens và cộng sự (2015): là 63 ± 13 [76].

Về giới tính, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nam chiếm ưu thế so với nữ, tỉ lệ nam/nữ = 2,56 và tỷ lệ này ở nhóm chứng là 2,16 (Bảng 3.1). So sánh với một số nghiên cứu khác, trong và ngoài nước, nam giới cũng chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ: Hoàng Quốc Tuấn (2010): tỷ lệ nam/nữ = 1,93

(65,85% : 24,15%) [9]. Nurwahyudi và cộng sự (2014): tỷ lệ nam/nữ = 1,27 (55,9% : 44,1%) [117]. Sebastiaan Kellens và cộng sự (2015): tỷ lệ nam/nữ = 4/1 (81% : 19%) [76]. Ibrahim Elmadbouh và cộng sự (2012): tỷ lệ nam/nữ = 4,5 (81,8% : 18,2%) [47]. Sự chênh lệch tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ có thể giải thích do bệnh nhân nam có những thói quen sinh hoạt với nhiều yếu tố nguy cơ: rượu, bia, thuốc lá và phần nào từ áp lực công việc, góp phần làm nặng thêm tình trạng bệnh.

Từ lâu, rối loạn lipid máu, THA, ĐTĐ, hút thuốc lá... đã được chứng minh là những yếu tố nguy cơ chính của BMV. Các yếu tố này còn ảnh hưởng đến tiên lượng sau NMCT [91]. Càng nhiều yếu tố nguy cơ, tiên lượng tử vong càng cao [65].

Với THA, BMV bắt đầu tiến triển khi huyết áp từ 115/75 mmHg trở lên [93]. Tỷ lệ tử vong ở BMV có THA cao hơn gấp 2 lần so với những trường hợp BMV không kèm THA [52]. Cứ mỗi mức tăng 20 mmHg HATT và 10 mmHg HATT_r thì nguy cơ tử vong BMV tăng gấp đôi [93]. Nhưng nếu hạ HA giảm từ 5-6 mmHg sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ đột quỵ và các biến cố tim mạch [37].

Với ĐTĐ, đường máu cao mạn tính gây tổn thương mạch máu nhỏ và cả những tổn thương mạch máu lớn của hệ thống mạch vành. Ở bệnh nhân ĐTĐ có bệnh mạch vành vẫn còn là biến chứng thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao, tỷ lệ sống sót sau 5 năm sau NMCT vẫn còn 50%. Thống kê 10.430.000 bệnh nhân ĐTĐ tại Mỹ ghi nhận nguy cơ bệnh mạch vành gấp 3-5 lần đối tượng không bị ĐTĐ, trong đó 70- 80% bệnh nhân tử vong do tai biến bệnh mạch vành [13].

Với rối loạn lipit máu và béo phì, đây là những yếu tố tham gia vào quá trình hình thành bệnh lý và tiên lượng bệnh NMCT, dù có hay không có hội

chúng chuyển hóa [158], [109]. Nhiều nghiên cứu quan sát và những phân tích đa trung tâm cho thấy tăng nồng độ triglyceride cũng như các cholesterol tồn dư đều làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh lý tim mạch [167]. Trong dự phòng tiên phát, điều trị rối loạn lipid máu sẽ làm giảm từ 39- 52% các biến cố tim mạch (NMCT, đột quy, nhập viện do đau ngực không ổn định hay do tái tưới máu động mạch, hoặc tử vong tim mạch), giảm từ 36- 53% huyết khối tĩnh mạch [170]. Trong dự phòng thứ phát sau NMCT, ở nhóm giảm sớm nồng độ LDL-C các biến cố tim mạch chỉ có 3,4%, so với 9,4% ở nhóm giảm muộn [109].

Với thuốc lá, đây là yếu tố làm rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và hình thành sớm mảng xơ vữa. Mối liên quan giữa thuốc lá và bệnh lý tim mạch, gồm cả NMCT là đã rõ ràng [104], [95]. Trong thử nghiệm GUSTO-I, thuốc lá làm tăng 0,8% tỷ lệ tử vong [91].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu như các bệnh nhân NMCT đều có THA (52,94%), ĐTD (21,57%), rối loạn lipid máu (57,51%), béo phì (40,52%), hút thuốc lá (52,94%). Trong đó, THA, rối loạn lipid máu và hút thuốc lá chiếm đa số (*Bảng 3.2*). Nhiều nghiên cứu trong nước Tạ Đình Việt Phương (2011) [8], Hà Thị Phi Diệp (2012) [3] và một số nghiên cứu ngoài nước Nurwahyudi (2014) [117], Sebastiaan Kellens (2015) [76], IE Bank (2015) [27], Mello BH và cộng sự (2014) [102] trên BMV cũng cho thấy sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác có sự khác biệt tương đối về tỷ lệ các yếu tố nguy cơ. Nhưng nhìn chung, các yếu tố nguy cơ này đều chiếm tỷ lệ cao. Kết quả này một lần nữa khẳng định vai trò của các yếu tố nguy cơ trong quá trình sinh bệnh cũng như tiên lượng NMCT. Đồng thời đặt ra hai vấn đề: thứ nhất dự phòng xuất hiện, thứ hai là kiểm soát tốt điều trị.

Tác giả	Các yếu tố nguy cơ (%)					
	THA	ĐTD	RL lipid	Hút thuốc lá	Bệnh tim TMCB	Béo phì
Tạ Đình Việt Phuong (2011) [8]	59,14	26,88	46,25	50,54	-	39,78
Hà Thị Phi Điệp (2012) [3]	55,4	16,1	80,4	71,4	-	44,6
Nurwahyudi (2014) [117]	67,6	32,4	-	44,1	-	-
Sebastiaan Kellens (2015) [76]	78	17	82	34	38	36
IE Bank (2015) [27]	43	16	33	25	-	-

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

NMCT là một cấp cứu nội khoa nguy hiểm. Biến chứng và tử vong phụ thuộc vào: thời gian phát hiện bệnh, thời gian tiếp cận nhân viên y tế/vào viện sớm, xử trí sớm. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân nhập viện sớm nhất là 15 phút, muộn nhất là 23 giờ sau khởi phát. Thời gian được phân thành các khoảng tính từ lúc khởi phát triệu chứng đến lúc nhập viện: lần lượt là 0-3, 3-6, 6-12 và 12-24 giờ. Có 65,36% bệnh nhân nhập viện trước 6 giờ, trong đó nhóm nhập viện trước 3 giờ là 33,99% (Bảng 3.3). Tỷ lệ nhập viện trước 6 giờ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Hoàng Quốc Tuấn (2010) (14,3%) [9], Đỗ Thế Truyền (2010) (15,2%) [14], Lê Kim Khánh (2010) là 33,6% [5]. Cùng với sự hiểu biết hơn của người dân về bệnh tật, sự phát triển của phương tiện giao thông công cộng và các phương tiện sơ cứu cấp cứu ban đầu đã góp phần giúp bệnh nhân tiếp cận sớm với các cơ sở y tế sau khi khởi phát. Đây cũng là ưu điểm nổi bật của nhóm bệnh trong

nghiên cứu chúng tôi. Chính nhờ tỷ lệ nhập viện sớm chiếm ưu thế đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiến hành lấy mẫu xét nghiệm phục vụ cho việc so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các dấu ấn tim trong chẩn đoán sớm NMCT cấp. Nhóm bệnh nhân nhập viện sau 6 giờ chiếm tỷ lệ 34,64% trong số đó nhóm nhập viện sau 12 giờ là 17,65% (Bảng 3.3). Bệnh nhân trong nhóm này chủ yếu ở vùng miền núi, hải đảo, nông thôn xa thành phố phương tiện đi lại khó khăn; hoặc những bệnh nhân lớn tuổi, nằm một chỗ, mất trí nhớ, có bệnh ĐTĐ ...điều này dễ hiểu bởi ở những bệnh nhân này thì triệu chứng thường mơ hồ, nên thường phát hiện muộn và đưa đến bệnh viện chậm trễ.

Do vậy, song song với việc nghiên cứu các dấu ấn đặc hiệu hơn, có khả năng phát hiện sớm NMCT, cần xây dựng mạng lưới y tế tuyến dưới, vừa giúp phát hiện bệnh sớm vừa kịp thời vận chuyển lên tuyến trên sớm nhất.

Về lâm sàng, theo kết quả nghiên cứu, cơn đau thắt ngực điển hình chiếm 65,36%, không điển hình 28,76%. Có 5,88% hoàn toàn không có biểu hiện đau ngực. Về điện tim, có 56,21% trường hợp có rối loạn nhịp, 77,78% tổn thương thành trước và thành dưới, 47,06% trường hợp NMCTSTCL và 52,94% NMCTKSTCL. Qua đó cho thấy rằng tỷ lệ biến đổi điện tim không điển hình vẫn chiếm đa số (Bảng 3.4). Trong định hướng chẩn đoán ban đầu, triệu chứng lâm sàng và biến đổi điện tim và dấu ấn sinh học luôn đóng vai trò quan trọng. Tuy nhiên, giá trị lâm sàng và biến đổi điện tim có độ đặc hiệu không cao. Điều này đã làm chậm trễ quá trình phát hiện và điều trị bệnh [79], [171]. Những hạn chế về lâm sàng và điện tim trong chẩn đoán NMCT đã được khẳng định bởi nhiều tác giả [79], [171]. Vì thế, việc phát hiện và nghiên cứu các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán NMCT luôn có vị trí quan trọng.

Về siêu âm tim, có tất cả 144/153 bệnh nhân được làm siêu âm tim, chiếm 94,12%. Trong số các bệnh nhân có làm siêu âm tim, có 72,92% bệnh nhân bị rối loạn vận động vùng. Tuy nhiên, không phải lúc nào siêu âm tim cũng thấy hình ảnh tổn thương cơ tim. Nghiên cứu của chúng tôi, có 27,08%

trường hợp không có hình ảnh rối loạn vận động vùng (*Bảng 3.5*). Tương tự như nghiên cứu của một số các tác giả khác cũng cho thấy một tỷ lệ bệnh nhân NMCT có kết quả siêu âm bình thường về mặt vận động thành tim [139], [150], [64]. Shivpuje AV, P.Shrikant (2017) ghi nhận trong 47 trường hợp NMCT có 6% trường hợp không biểu hiện rối loạn vận động vùng [150]. Hatipoğlu và cộng sự (2014) thì ghi nhận 37,5% các trường hợp NMCT không có biểu hiện rối loạn vận động khu trú [64]. Những trường hợp âm tính giả có thể giải thích là do tổn thương sớm, ổ nhỏ, không xuyên thành, do các tế bào cơ tim ở các vùng xung quanh co bóp nên vùng nhồi máu bị che lấp vì thế chúng ta không quan sát thấy. Do vậy, có thể nói nếu bệnh nhân nghi ngờ bị NMCT cấp mà siêu âm không thấy rối loạn vận động vùng cũng không thể loại trừ hoàn toàn NMCT cấp. Tuy nhiên, dấu hiệu âm tính này lại có giá trị tiên lượng tốt. Dù hình ảnh rối loạn vận động vùng không phải lúc nào cũng ghi nhận trên siêu âm tim nhưng kỹ thuật này vẫn được khuyến cáo sử dụng trong những trường hợp nghi ngờ thiếu máu cơ tim cấp [159]. Chúng tôi sử dụng phân độ suy tim tâm thu theo ESC 2016. Kết quả cho thấy, nhóm I có EF bảo tồn ($EF \geq 50\%$) chiếm tỷ lệ 71,53%, nhóm II (EF từ 41- 49%) chiếm tỷ lệ 13,89% và nhóm III ($EF \leq 40\%$) chiếm 14,58% (*Bảng 3.5*).

Về chụp động mạch vành, có 127/153 đối tượng nghiên cứu được chụp ĐMV cản quang, chiếm 83,00%. Về vị trí thương tổn, thân chung chiếm 9,45%, ĐM liên thất trước 70,87%, ĐM mũ 38,58%, ĐMV phải 66,14%. Về số lượng nhánh thương tổn, 01 và 02 nhánh chiếm tỷ lệ 70,08 %, 03 nhánh và/hoặc thân chung trái chiếm 29,92% (*Bảng 3.6*). Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Kitamura và cộng sự khi nghiên cứu thương tổn cơ tim trong HCVC (2016): tổn thương 01 nhánh và 02 nhánh là chiếm đa số (86%) và vị trí hẹp thường nằm ở ĐM liên thất trước (39%) và ĐM vành phải (34%) [82]. Chụp ĐMV không phải là chỉ định trong chẩn đoán xác định NMCT cấp,

tuy nhiên chụp ĐMV là để xác định vị trí và mức độ tổn thương ĐMV nhằm tiên lượng và điều trị. Trong đồng thuận toàn cầu III về NMCT thì việc xác định có huyết khối khi chụp mạch vành là một trong những tiêu chuẩn hướng đến để chẩn đoán NMCT [159].

4.1.3. Các biến chứng sau nhồi máu cơ tim và thang điểm nguy cơ

Về suy tim cấp lúc nhập viện, chúng tôi sử dụng phân độ Killip để đánh giá. Mặc dù ra đời khá lâu, phân độ Killip vẫn rất có giá trị trong việc sử dụng để đánh giá biến chứng suy tim cấp trên bệnh nhân NMCT cấp [69]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 41,83% không có dấu hiệu suy tim (Killip I), suy tim nhẹ trên lâm sàng có 29,41% (Killip II), tỷ lệ suy tim nặng (Killip III) và sốc tim (Killip IV) cũng được ghi nhận, tỷ lệ này lần lượt là 10,46% và 18,30% (*Biểu đồ 3.1*). Mức độ suy tim thay đổi theo từng nghiên cứu khác nhau, nhưng phân độ Killip I và II thường chiếm tỷ lệ cao hơn 2 phân độ còn lại [178], [102] [82]. Ví dụ như Nurwahyudi và M.Aminuddin (2014) ghi nhận có 67,6 % Killip I, 17,6% Killip II là, 8,8% với Killip III và 5,9% Killip IV [117]. Hay trong nghiên cứu của Kitamura và cộng sự (2015) Killip I và II chiếm 58% [82]. Tỷ lệ suy tim nặng và sốc tim sau NMCT trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Mello BH và cộng sự (tỷ lệ phân độ Killip từ nhẹ đến nặng lần lượt là 84,3%, 1,0%, 2,4% và 2,3%) [102] và thử nghiệm NRMI-2 (2002) [178], nhưng thấp hơn nghiên cứu Nguyễn Quang Tuấn (2011) [10] và Nurwahyudi (2014) [117], tương đương với nghiên cứu Lê Thị Bích Thuận (2005) [12]. Thời gian chẩn đoán, xử trí ban đầu, mức độ tổn thương, diện tích nhồi máu là một trong những nguyên nhân có thể dẫn đến giải thích cho sự khác nhau về phân độ Killip trên lâm sàng.

Về tử vong sau NMCT, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 27/153 trường hợp, chiếm 17,65%. Với các biến cố tim mạch khác, suy tim có 33,99%, rối loạn nhịp 56,21%, sốc tim 31,37%, tái NMCT 2,61%, biến chứng cơ học 7,84%, huyết khối 5,23% (*Bảng 3.7*). Chúng tôi nhận thấy những

trường hợp có nhiều biến chứng thường gặp ở những bệnh nhân nhập viện muộn. Tỷ lệ các biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trong nước gần như là khá cao. Hoàng Quốc Tuấn (2010) cho thấy tỷ lệ rối loạn nhịp tim 34,15%, suy tim 21,95%, tử vong 12,20%, sốc tim 14,28% [9]. Nguyễn Dũng (2005), tỷ lệ rối loạn nhịp tim 37,5%, suy tim 30%, tử vong 15%, sốc tim 7,5% [2]. Hà Thị Minh Thi (1998), tỷ lệ loạn nhịp tim chiếm 43,2%, suy tim 34,1%, tử vong 24,4%, sốc tim 14,6% [11]. Với các nghiên cứu nước ngoài thì tỷ lệ các biến chứng thấp hơn nhiều, tỷ lệ tử vong ở các nghiên cứu nước ngoài thấp hơn so với các nghiên cứu trong nước [118], [101], [178]. Trong thử nghiệm NRMI-2 (2002), tỷ lệ tử vong là 28,6%, NMCT tái phát là 5,7%, đột quỵ là 3,6%, rối loạn nhịp nguy hiểm là 31,2% và biến chứng cơ học là 2,8% [178]. Mc Namara RL và cộng sự (2016) ghi nhận tỷ lệ tử vong bệnh viện là 4,6% [101]. Hay Planer David (2014) ghi nhận tỉ lệ tử vong trong 1 tháng là 1,3% và trong 1 năm là 2.4% [126]. Điều này có thể giải thích là do có sự khác biệt giữa trong và ngoài nước về điều kiện kinh tế, phương tiện vận chuyển, hệ thống cấp cứu, dịch vụ y tế và các dịch vụ hỗ trợ khác. Nhìn chung, các nghiên cứu đều cho thấy biến cố xảy ra càng nhiều thì tiên lượng càng xấu. Chính vì điều này đã làm cho việc chẩn đoán sớm và tiên lượng NMCT trở nên quan trọng.

Các biến cố tim mạch, tỷ lệ tử vong thường tập trung nhiều ở các đối tượng có nhiều yếu tố nguy cơ. Càng nhiều yếu tố nguy cơ thì tỷ lệ tử vong càng cao [65]. Nhận định này đã được kiểm chứng bằng nhiều thử nghiệm lâm sàng như GUSTO-I (1995) [91]. Để phối hợp các yếu tố nguy cơ, nhiều nghiên cứu lâm sàng đã xây dựng các thang điểm khác nhau như GRACE, TIMI, PAMI, POURSUIT... phân tầng nguy cơ các nhóm bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích 2 thang điểm TIMI và PAMI trong mối liên hệ với nồng độ H-FABP. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỷ lệ các đối tượng có nguy cơ cao đều chiếm ưu thế. Với thang điểm TIMI, nguy cơ cao ở NMCTSTCL chiếm 75% và

38,27% với các đối tượng NMCTKSTCL. Với thang điểm PAMI, các đối tượng nguy cơ trung bình - cao, cao chiếm 65,28% (Bảng 3.8). Đặc điểm TIMI hay PAMI thay đổi tùy theo mẫu nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Lakhani MS và cộng sự (2010), thì nhóm TIMI hơn 4 điểm so chiếm 29% và bé hơn 4 là 71% [88]. Hay trong nghiên cứu của Eli I. Lev (2008), chỉ số nguy cơ TIMI cao trong nhóm NMCTSTCL là 43,04%, chỉ số PAMI cao chiếm 43,16% [46].

4.2. NỒNG ĐỘ VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA H-FABP, SO SÁNH VÀ PHỐI HỢP VỚI DẤU ÁN SINH HỌC KHÁC Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

4.2.1. Đặc điểm nồng độ H-FABP ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

H-FABP là một loại protein rất ổn định. Ở trạng thái sinh lý bình thường, không mắc bệnh, H-FABP hiện diện với nồng độ thấp trong máu. Nồng độ của H-FABP cũng thay đổi ít theo ngày đêm và thay đổi theo tuổi, giới [57], [186]. Trong cả nhóm chứng và nhóm bệnh chúng tôi đều ghi nhận có một lượng nồng độ H-FABP. Tuy nhiên nồng độ của nhóm bệnh tăng cao có ý nghĩa so với nhóm chứng. Nhóm bệnh có trung vị nồng độ H-FABP là 67,00 (7,97- 136,71) ng/ml cao hơn nhiều so với nhóm chứng 4,84 (3,77- 5,98) ng/ml, nồng độ trung bình là $74,51 \pm 62,78$ ng/ml so với $6,23 \pm 4,02$ ng/ml so với nhóm chứng, sự khác biệt nồng độ H-FABP giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.9). Khi phân tích đặc điểm nồng độ H-FABP theo từng nhóm tuổi và theo giới tính cho cả nhóm chứng và nhóm bệnh, chúng tôi thấy rằng nồng độ H-FABP có sự khác nhau giữa các nhóm, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.10, bảng 3.11). Điều này là hợp lý vì sự giải phóng của H-FABP là phụ thuộc chủ yếu vào diện tích vùng cơ tim thương tổn.

Nồng độ thấp của H-FABP trong quần thể không mắc bệnh cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Wodzig và cộng sự (1997) nhận thấy H-

FABP dao động từ 0,3- 5 μ g/L [175]. Valle HA và cộng sự (2008) cho rằng nồng độ bình thường của H-FABP ≤ 7 ng/ml [165]. Glatz và cộng sự (2013) ghi nhận nồng độ trung bình của các đối tượng khỏe mạnh là $1,7 \pm 0,95$ ng/ml, riêng nhóm đối tượng từ 41- 70 tuổi là 5,6 ng/ml [57]. Sự khác biệt nồng độ giữa các kết quả nghiên cứu phụ thuộc vào các kỹ thuật phát hiện được sử dụng cũng như đặc điểm của quần thể nghiên cứu. Tuy nhiên, một đặc điểm chung ở nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác là sự chênh lệch nồng độ của H-FABP trong nhóm khỏe mạnh là rất thấp.

Về đặc điểm nồng độ H-FABP theo tính chất đau ngực: nhóm không đau ngực có trung vị nồng độ H-FABP là 40,60 (KTPV: 8,50 - 86,20) ng/ml thấp hơn so với nhóm đau ngực điển hình là 66,97 (KTPV: 8,85 - 137,52) ng/ml và không điển hình là 86,42 (KTPV: 6,73- 137,25) ng/ml. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ (Biểu đồ 3.2). Về biến đổi điện tim, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt nồng độ giữa 02 nhóm NMCTSTCL và NMCTKSTCL: nồng độ của H-FABP ở nhóm NMCTKSTCL cao hơn so với nhóm NMCTSTCL, trung vị nồng độ H-FABP lần lượt là 79,50 (9,30- 136,00) ng/ml, 64,10 (7,97- 136,60) ng/ml, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ (Bảng 3.12). Điều này cho thấy khi có hoại tử cơ tim, nồng độ H-FABP sẽ gia tăng cao trong máu mà không phụ thuộc vào vào tình trạng đau ngực hay sự biến đổi điện tim điển hình hay không điển hình. Đặc điểm quan trọng này dùng để áp dụng chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp khi mà tình trạng lâm sàng và biến đổi điện tim không rõ ràng.

H-FABP tập trung nhiều ở tim, gấp hơn 10 lần so với các mô khác trong cơ thể. Nhờ có kích thước nhỏ và trọng lượng phân tử thấp 13-15 kDa nên ngay khi một lượng nhỏ mô tim bị hủy hoại do thiếu máu H-FABP nhanh chóng rò rỉ qua các khoảng kẽ ra ngoài, dẫn đến gia tăng nhanh nồng độ trong huyết thanh [186], [50]. Chính những đặc điểm động học này khiến H-FABP trở thành dấu ấn tiềm năng trong chẩn đoán sớm và phân tầng nguy cơ NMCT cấp.

Trong nhóm bệnh, hầu hết các trường hợp, H-FABP xuất hiện sớm sau khởi phát và tăng lên rất nhanh trong máu. Trung vị nồng độ của H-FABP ở các khoảng 0-3 giờ, 3-6 giờ lần lượt là 15,98 (6,89- 48,03) ng/ml, 132,96 (32,98- 143,39) ng/ml. Nồng độ H-FABP cao nhất trong khoảng thời gian từ 6-12 giờ với trung vị nồng độ là 125,54 (89,40- 178,51) ng/ml. Sau 12 giờ, nồng độ của dấu ấn này giảm dần: ở thời điểm 12-24 giờ, H-FABP có trung vị nồng độ là 43,57 (12,33- 98,95) ng/ml và giảm xuống 9,40 (5,47- 25,10) ng/ml trong khoảng 24-36 giờ. Sau 36 giờ nồng độ dấu ấn này trở về bình thường với trung vị nồng độ 5,37 (4,48- 6,31) ng/ml (*Biểu đồ 3.3, Bảng 3.13*). Đặc điểm nồng độ H-FABP trong một số các nghiên cứu khác cho các kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Pelters và cộng sự (2005), H-FABP đạt nồng độ đỉnh lúc 8 giờ, trở về bình thường sau 36 giờ [125]. M. Imteyaz Ahmad và cộng sự (2012): H-FABP tăng rất sớm trong vòng 30 phút sau khởi phát, đạt đỉnh ở thời điểm 6-8 giờ, trở về bình thường sau 24-30 giờ [19]. Glatz Jan F.C., Renneberg Reinhard (2014): H-FABP tăng nhanh trong vòng 30 phút sau khởi phát [162], đạt đỉnh ở thời điểm 6-12 giờ, trở về bình thường sau 24-36 giờ [56]. Điều này cho thấy giá trị rất tốt của H-FABP trong chẩn đoán sớm NMCT, đặc biệt trong giai đoạn cấp, nhất là thời điểm 0-6 giờ. Với những trường hợp nhập viện muộn sau 24 giờ thì H-FABP không có giá trị chẩn đoán.

Khi so sánh với nồng độ các dấu ấn khác trong cùng một thời điểm theo thời gian, chúng tôi thấy rằng tất cả các dấu ấn nghiên cứu (*H-FABP, hs troponin T, CK-MB, CK và myoglobin*) đều tăng sau khi khởi phát triệu chứng. Tuy nhiên, sự khác nhau nằm ở thời điểm xuất hiện và biến đổi nồng độ theo thời gian: H-FABP tăng sớm và tăng rất cao ở thời điểm 6-12 giờ, kéo dài đến 24-36 giờ và trở về bình thường sau 36 giờ. Đặc biệt, sau khi xác định giá trị điểm cắt chẩn đoán của H-FABP, chúng tôi thấy rằng trong vòng 1 giờ sau khởi phát, H-FABP đã có thể dương tính, thậm chí là dương tính ≤ 30

phút sau khởi phát bệnh (*Biểu đồ 3.4*). Kể đến là myoglobin xuất hiện 1-2 giờ, đạt giá trị cao nhất ở thời điểm 6-9 giờ và trở về bình thường sau 36 giờ. CK, CK-MB xuất hiện sau 3-4 giờ, cao nhất ở thời điểm 10-24 giờ. Và hs troponin T, mặc dù rất đặc hiệu cho cơ tim, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dấu ấn này xuất hiện muộn hơn sau 3-6 giờ, đạt đỉnh ở thời điểm 8-24 giờ (*Bảng 3.13*). Trong nghiên cứu của Singh Vikas, Martinezclark Pedro và cộng sự (2010) [151], Glatz Jan F.C., Renneberg Reinhard (2014) [56], nghiên cứu của Randox Laboratories (2007) [131] cho thấy diễn tiến động học của các dấu ấn cũng theo một xu hướng tương tự.

Đặc điểm biến đổi nồng độ như vậy là phù hợp với đặc điểm cấu trúc, trọng lượng phân tử và vị trí định vị của từng dấu ấn. Khi tế bào cơ tim tổn thương màng bào tương bị phá hủy, các chất nội bào sẽ thoát ra khoảng kẽ của cơ tim và sau đó vào vi mạch và bạch huyết. Thời gian và tốc độ xuất hiện của các chất này trong tuần hoàn ngoại vi tùy thuộc vào nhiều yếu tố: vị trí định vị và sự phân phối trong tế bào, kích thước và trọng lượng phân tử, lưu lượng máu và bạch huyết tại chỗ, tốc độ đào thải ra khỏi máu. H-FABP (13 kDa) và myoglobin (18 kDa) là những protein nhỏ, ở màng bào tương nên xuất hiện sớm. H-FABP xuất hiện sớm hơn myoglobin do kích thước nhỏ hơn. Sau đó các protein ở ty lạp thể hoặc nhân như CK-MB (86 kDa) xuất hiện muộn hơn. Các protein cấu trúc mô cơ bóp như troponin (37 kDa) càng xuất hiện muộn hơn vì sự giải phóng của nó phụ thuộc vào sự phân hủy của actin và myosin.

Chính nhờ sự xuất hiện rất sớm sau khởi phát, H-FABP trở thành dấu ấn có tiềm năng trong chẩn đoán sớm NMCT cấp.

4.2.2. Giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp của H-FABP, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

4.2.2.1. Điểm cắt của H-FABP trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim

Lựa chọn một điểm cắt tối ưu là một bước quan trọng cho bất kỳ một

chất dấu ấn sinh học để chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Một điểm cắt tốt sẽ có giúp phát hiện chính xác các trường hợp mắc bệnh và loại trừ các trường hợp không mắc bệnh, dự báo tốt các nguy cơ do bệnh lý gây ra.

Dựa trên đường cong ROC (*Biểu đồ 3.4*), đặc điểm nồng độ của nhóm bệnh và nhóm chứng, chúng tôi chọn điểm cắt H-FABP > 6,41 ng/ml để chẩn đoán bệnh. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, **xét nghiệm được gọi là dương tính khi nồng độ H-FABP > 6,41 ng/ml**. Chúng tôi thấy rằng điểm cắt H-FABP thay đổi tùy theo từng nghiên cứu. Anand K. Pyati và cộng sự (2015, miễn dịch đo độ đục của Randox) điểm cắt là > 6,32 ng/ml [132]. Mc Mahon và cộng sự (2012, kỹ thuật Biochip Array Technology của Randox) lấy giới hạn chẩn đoán là $\geq 5,2$ ng/ml [100]. Łukasz Figiel và cộng sự (2011, phương pháp CardioDetect) lấy > 7ng/ml làm điểm cắt [50], giống như Haltern G và cộng sự (2010, phương pháp Hycult biotechnology H-FABP) lấy H-FABP > 7,1ng/ml [62]. Mitsunobu Kitamura và cộng sự (2013) lấy điểm cắt là 6,2 ng/ml [81]. LL Readdy (2016, phương pháp của Randox) lấy điểm cắt là 6,32 ng/ml [133]. Sự thay đổi trong lựa chọn điểm cắt phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu cũng như phương pháp định lượng được sử dụng.

Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP trong chẩn đoán NMCT chung cho mẫu nghiên cứu của chúng tôi có giá trị 0,91 (*Biểu đồ 3.4*). Điều này cho thấy đây là một xét nghiệm có độ chính xác rất tốt để áp dụng lâm sàng.

4.2.2.2. Độ chính xác và giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim của H-FABP từ 0-6 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

NMCT là một cấp cứu nội khoa quan trọng. Việc chẩn đoán sớm thường dựa trên bộ ba triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng gồm: đau ngực, sự biến đổi điện tim và động học các dấu ấn sinh học. Nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định sự không đặc hiệu của các triệu chứng lâm sàng (5,88% không

đau ngực, 28,76% đau ngực không điển hình), cũng như sự thay đổi không đặc hiệu của điện tim (30,72% không biến đổi). Dấu ấn tim trở thành quan trọng bởi nó là “hình ảnh” gián tiếp của tổn thương cơ tim. Tuy nhiên, bên cạnh các dấu ấn tim cũ (CK, CK-MB, myoglobin), thì dấu ấn hiện hành (troponin) vẫn còn nhiều hạn chế về thời gian phóng thích và một tỷ lệ dương tính giả có ý nghĩa [159]. Chính vậy, việc tìm kiếm những dấu ấn sinh học tốt hơn, các xét nghiệm tốt hơn là điều tất yếu. Phát hiện H-FABP là một “ nổi bật” vì protein này có những đặc điểm có thể khắc phục được những nhược điểm trên nhờ kích thước nhỏ, giải phóng sớm và rất đặc hiệu cho cơ tim. H-FABP đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn của một dấu ấn sinh học để chẩn đoán [19].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích hai thời điểm dựa trên thời gian khởi phát đau ngực đến khi nhập viện: trước 6h và sau 6h.

Ở thời điểm 0-6 giờ sau khởi phát, cả 05 dấu ấn đều có độ chính xác trong chẩn đoán cao, diện tích dưới đường cong ROC của các dấu ấn đều có AUC lớn hơn 0,8. Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP là 0,93 (KTC 95%: 0,89- 0,96) cao hơn so với hs troponin T là 0,91 (KTC 95%: 0,87- 0,94), myoglobin là 0,86 (KTC 95%: 0,81- 0,90) và CK là 0,81 (KTC 95%: 0,76- 0,86), CK-MB là 0,83 (KTC 95%: (0,78- 0,88) (*Biểu đồ 3.5*). Kitamura Mitsunobu và cộng sự (2013), nghiên cứu trên bệnh nhân nghi ngờ NMCT, lấy điểm cắt HF là 6,2 ng/ml, cho kết quả AUC của H-FABP từ 2-4giờ là 0,947 so với hs troponin T là 0,935 và CK-MB là 0,805 [81]. Trong nghiên cứu gần đây của Gami BN và cộng sự (2015), trên nhóm bệnh nhân HCVC, với điểm cắt H-FABP > 5,09 ng/ml, trong 6h đầu sau khởi phát đau ngực cho thấy AUC của H-FABP là 0,885, của hs troponin T là 0,805 [54]. Hay nghiên cứu của Pyat và cộng sự (2016), với H-FABP > 6,32 ng/ml, thấy rằng AUC của H-FABP cao hơn rất nhiều so với myoglobin và CK-MB ở các thời điểm trước 3 giờ và từ 3-6 giờ, các tỷ lệ này lần lượt là 0,886, 0,841, 0,64 và 0,911, 0,86, 0,616 [134].

Kết quả này cũng gần với Inoue Kenji (2011), điểm cắt H-FABP > 6,2 ng/ml ghi nhận AUC của H-FABP 0,83 và hs troponin T là 0,82 [67].

Trong pha sớm của NMCT trước 6 giờ, chúng tôi phân tích theo hai thời điểm: từ 0-3 giờ và > 3-6 giờ. Với điểm cắt H-FABP > 6,41 ng/ml, nghiên cứu cho thấy ở cả thời điểm 0-3 giờ và > 3-6 giờ, H-FABP cho phép chẩn đoán sớm hơn các dấu ấn khác. Từ 0-3 giờ, kết quả cho thấy H-FABP có độ nhạy là 84,62% (Sp: 84,31%; PPV: 64,71%; NPV: 94,16%) vượt trội hơn hs troponin T có độ nhạy là 78,85% (Sp: 95,42%; PPV: 85,42%; NPV: 92,99%) và các dấu ấn khác. Trong khoảng thời gian này, myoglobin đứng thứ ba trong khả năng chẩn đoán NMCT với độ nhạy là 78,85%. CK và CK-MB có độ nhạy kém hơn, lần lượt là 69,23% và 73,08%. Từ 3-6 giờ, độ nhạy của các dấu ấn đều tăng: H-FABP từ 84,62% lên 91,67%; hs troponin T từ 78,85% lên 85,42%; CK-MB từ 73,08% lên 85,42%; CK từ 69,23% lên 79,17% và myoglobin từ 78,85% lên 81,25% (Bảng 3.14). So sánh giữa các dấu ấn thì H-FABP có độ nhạy tốt hơn hs troponin T và các dấu ấn khác. Nhiều nghiên cứu ngoài nước cho những kết quả tương tự như của chúng tôi. Nghiên cứu của Cappellini F. và cộng sự (2013), trên những bệnh nhân đau ngực nhập viện trước 6 giờ, điểm cắt H-FABP 3,49 ng/ml, cho thấy độ nhạy của H-FABP là 100% so với hs troponin T là 80,8% [33]. Một nghiên cứu khác năm 2015 của Willemsen và cộng sự, điểm cắt H-FABP 4 ng/ml, độ nhạy trong 6 giờ đầu sau khởi phát đau ngực của H-FABP cao hơn so với hs troponin T. Các tác giả thấy rằng, tỷ lệ này của H-FABP từ 3-6 giờ là 87,5% so với hs troponin T là 83,3%. Giá trị dự báo âm tính của H-FABP với điểm cắt này lên đến 93,9% với tất cả các bệnh nhân và 90,8% với các đối tượng nghi ngờ HCVC [173]. Kết quả nghiên cứu của Pyati AK và cộng sự (2015) cho thấy độ nhạy từ 91,3%- 94,1%, độ đặc hiệu từ 73,9%- 88,2%; PPV từ 77,8%- 88,9% và NPV 89,5%- 93,8% của H-FABP cao hơn nhiều so với các dấu ấn myoglobin và CK-MB trong cả 2 giai đoạn khởi phát đau ngực 0-3 giờ và 3-6 giờ [129].

Một nghiên cứu khác của Ibrahim Elmadbouh và cộng sự (2012), trong khoảng 0-3 giờ, độ nhạy của H-FABP, myoglobin, hs troponin, CK-MB lần lượt là: 81,8 %, 72,7%, 81,8%, 81,8%. Ở thời điểm 3-6 giờ, độ nhạy của H-FABP, myoglobin, hs troponin, CK-MB đều tăng lên 100% [47]. Nghiên cứu của Kerstin Kurz và cộng sự (2011, điểm cắt H-FABP > 3,1 ng/ml): độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của hs TnT là 82,14%, 76,09%, 85,0%, 72,1%; của h-FABP là 88,89%, độ 61,54%, 83,3%, 71,9%; của myoglobin là 76,0%, 75,6%, 84,8%, 63,6% [86]. Tuy nhiên một số nghiên cứu như của Gami BN và cộng sự (2015) lại thấy độ nhạy chẩn đoán của hs troponin T cao hơn so với H-FABP [54].

4.2.2.3. Độ chính xác và giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim của H-FABP từ 6 - 24 giờ, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

Từ 6-24 giờ, các dấu ấn vẫn có độ chính xác chẩn đoán NMCT tốt: diện tích dưới đường cong ROC của cả 05 dấu ấn đều lớn hơn 0,80. Tuy nhiên, độ chính xác chẩn đoán của hs troponin T tăng cao hơn H-FABP, với tỷ lệ lần lượt tỷ lệ này lần lượt là 0,94 (KTC 95%: 0,90- 0,97) và 0,87 (KTC 95%: 0,81- 0,91). Các dấu ấn CK và CK-MB có AUC sau 6 giờ cao hơn trước 6 giờ, giá trị của 2 dấu ấn này lần lượt là 0,87 (KTC 95%: 0,81- 0,91) và 0,88 (KTC 95%: 0,83- 0,92). Riêng với myoglobin thì diện tích AUC tại thời điểm này lại thấp hơn với 0,81 (0,75- 0,86) (*Biểu đồ 3.6*). Sự chuyển dịch AUC sau 6 giờ của các dấu ấn cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Kurz và đồng nghiệp (2011) nhận thấy diện tích AUC của hs troponin T là 0,817 cao hơn so với AUC của H-FABP là 0,808 và của myoglobin là 0,781 [86]. Tuy nhiên, khi so sánh với các nghiên cứu khác thì diện tích dưới đường cong ROC trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Mặt khác, trong quá trình nghiên cứu tài liệu, bên cạnh các nghiên cứu có kết quả tương tự, chúng tôi cũng nhận thấy rằng có một số các nghiên cứu cho thấy AUC của hs troponin T cao hơn so với H-FABP ở 2 giai đoạn [135], cũng như một số nghiên cứu thấy AUC của H-

FABP lại cao hơn hs troponin T [81], [100]. Sự khác biệt này là do nhiều nguyên nhân. Thứ nhất, chúng tôi sử dụng hai nhóm nghiên cứu gồm nhóm bệnh và nhóm chứng để đánh giá, trong khi các nghiên cứu khác lại chọn các đối tượng đều có đau ngực nên bản thân nhóm không có NMCT có yếu tố làm tăng giả nồng độ dấu ấn. Thứ hai, trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố làm tăng giả nồng độ các dấu ấn được loại trừ. Thứ ba, AUC phụ thuộc vào nhiều vào tỷ lệ dương tính giả, chỉ cần 1-2 trường hợp xảy ra sẽ làm thay đổi giá trị AUC rất nhiều. Một số khác biệt nữa là giữa các nghiên cứu khác nhau luôn có sự khác nhau về mẫu nghiên cứu, điều kiện và thời gian tiến hành nghiên cứu. Nhìn chung, cả 5 dấu ấn nghiên cứu đều là những xét nghiệm có ích trong chẩn đoán NMCT cấp bởi vì AUC của cả 5 dấu ấn trong 6 giờ đầu hay sau 6 giờ đều lớn hơn 0,8. So sánh giữa các dấu ấn khác nhau, thì H-FABP vượt trội trong giai đoạn 0-6 giờ, trong khi đó hs troponin T lại tốt trong giai đoạn sau 6 giờ. Chính những đặc điểm này, việc phối hợp các dấu ấn với nhau sẽ giúp phát huy các điểm lợi và hạn chế những bất lợi của từng dấu ấn.

Trong giai đoạn từ 6-24 giờ, chúng tôi phân tích theo hai thời điểm: từ > 6-12 giờ và > 12-24 giờ. Giá trị chẩn đoán của H-FABP có xu hướng giảm dần, từ 12 giờ trở đi độ đặc hiệu là rất thấp. Trong khoảng > 6-12 giờ, H-FABP có độ nhạy là 84,62% và giảm xuống đến 74,07% ở thời điểm > 12-24 giờ. Ngược lại, hs troponin T có xu hướng tăng, độ nhạy của dấu ấn này tăng từ 88,46% lên đến 96,30%. Giá trị chẩn đoán của 03 dấu ấn còn lại không cao. Đặc biệt, myoglobin có giá trị chẩn đoán thấp nhất trong cả 2 thời điểm: độ nhạy lần lượt là 73,08% và 77,78%. Kết quả này cho thấy, H-FABP vẫn có giá trị chẩn đoán tốt trước 12 giờ và tốt nhất từ trước 6 giờ. Hs troponin T lại có giá trị chẩn đoán tốt nhất từ sau 6 giờ, nhất là thời điểm > 12-24 giờ. Còn 03 dấu ấn còn lại giá trị chẩn đoán thấp hơn nhiều so với H-FABP và hs troponin T (*Bảng 3.15*). Khả năng chẩn đoán NMCT từ sau 6 giờ của hs troponin T cao hơn H-FABP cũng được ghi nhận trong nghiên cứu. Banu và

đồng nghiệp (2015) cho thấy độ nhạy của hs troponin T và H-FABP trong nghiên cứu này lần lượt là 97 % và 84% [29]. Willemsen và cộng sự (2015, điểm cắt H-FABP 4 ng/ml) ghi nhận từ 6-12 giờ độ nhạy của H-FABP (95,8%) cao hơn so với hs troponin T (91,7%), nhưng sau 12 giờ độ nhạy của hs troponin T cao hơn H-FABP [173].

4.2.2.4. Độ chính xác và giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim của H-FABP trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát đau ngực, so sánh với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

Về độ chính xác, trong toàn bộ nhóm nghiên cứu, không kể thời gian khởi phát đau ngực thì 5 dấu ấn đều có độ chính xác tốt trong chẩn đoán NMCT: diện tích dưới đường cong ROC của các dấu ấn lớn hơn 0,80. Trong đó, AUC của H-FABP là 0,91 và của hs troponin T là 0,92 (*Biểu đồ 3.7*).

Về giá trị chẩn đoán, chúng tôi thấy rằng, trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát, chỉ có 03 dấu ấn có giá trị chẩn đoán tốt, trong đó hs troponin T là cao nhất (Se: 85,62%; Sp: 95,42%; PPV: 94,93%; NPV: 89,90%) kế đến là H-FABP (Se: 84,97%; Sp: 84,31%; PPV: 84,42%; NPV: 84,87%) và CK-MB (Se: 81,70%; Sp: 81,05%; PPV: 81,17%; NPV: 81,58%). Với CK và myoglobin thì cả hai có giá trị chẩn đoán thấp, độ nhạy lần lượt là 77,78% và 78,43% (*Bảng 3.16*). Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Banu và cộng sự (2015) với độ nhạy của hs-troponin T 94% và H-FABP 82% [29]. Reddy LL. và cộng sự (2016), cho thấy độ nhạy chẩn đoán chung cho các trường hợp đau ngực của hs troponin T là 86% cao hơn so với H-FABP có 78% [133].

Như vậy với kết quả này, chúng tôi thấy rằng, H-FABP có giá trị chẩn đoán NMCT tốt ở thời khoảng trước 12 giờ sau khởi phát với độ nhạy chẩn đoán của H-FABP thay đổi theo giờ gian khởi phát NMCT. H-FABP chẩn đoán rất tốt trước 6 giờ, đặc biệt thời điểm từ 3-6 giờ. Giá trị chẩn đoán này của H-FABP trong khoảng thời gian này cao hơn so với hs troponin T. Kết quả này đặc biệt

quan trọng vì đây là “thời gian vàng” trong chẩn đoán và điều trị NMCT cấp, giúp đưa ra quyết định chẩn đoán sớm và điều trị sớm, giúp tăng khả năng cứu sống bệnh nhân và hạn chế biến chứng xảy ra. Sau 6 giờ trở đi, độ nhạy của H-FABP giảm xuống và độ nhạy của hs troponin cao hơn. Cao hơn không có ý nghĩa là H-FABP không có khả năng chẩn đoán. Riêng với các dấu ấn myoglobin, CK-MB, CK thì hầu như giá trị chẩn đoán thấp hơn nhiều so với 2 dấu ấn H-FABP và hs troponin T. Khả năng chẩn đoán của CK và CK-MB chỉ thật sự có ý nghĩa từ sau 12 giờ trở đi, do vậy mà ý nghĩa của chúng trong chẩn đoán NMCT sớm là thấp. Sự thay đổi về độ nhạy và độ đặc hiệu trong các khoảng thời gian của từng dấu ấn cũng như giữa các dấu ấn là một trong các yếu tố thúc đẩy việc phối hợp các dấu ấn khác nhau trong chẩn đoán mà chúng tôi sẽ nghiên cứu và biên luận trong các phần sau.

Bên cạnh đó, chúng tôi nhận thấy rằng một số nghiên cứu cho hs troponin T có độ nhạy cao hơn H-FABP [45], [81], [135]. Hoặc độ nhạy H-FABP lại cao hơn so với hs troponin T [173]. Các con số ghi nhận về độ nhạy và đặc hiệu có khác nhau giữa các nghiên cứu là do mẫu nghiên cứu cũng như điều kiện tiến hành là khác nhau. Một ưu điểm trong nghiên cứu của chúng tôi là lựa chọn nhóm bệnh và nhóm khỏe mạnh tương đồng về độ tuổi, giới (*Bảng 3.1*), cũng như chúng tôi loại trừ ngay ban đầu các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ của các dấu ấn nghiên cứu.

4.2.3. Phối hợp H-FABP với các dấu ấn sinh học khác trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp

Không có dấu ấn nào là ưu việt một cách tuyệt đối trong chẩn đoán NMCT cấp. Mỗi dấu ấn đều có ưu nhược điểm riêng. Trong quá trình bệnh lý NMCT xảy ra, có những thời điểm dấu ấn này tăng thì dấu ấn kia giảm hoặc ngược lại. Ngay trong nghiên cứu này, độ nhạy, đặc hiệu cũng như giá trị dự

báo dương tính và giá trị dự báo âm tính giữa các dấu ấn, giữa các thời điểm có sự khác nhau (*Bảng 3.14 đến Bảng 3.16*). Mặt khác, trong thực tế lâm sàng, luôn có sự hiện diện nhiều yếu tố nhiễu bên cạnh bệnh lý NMCT, ảnh hưởng đến diễn giải giá trị chẩn đoán của từng dấu ấn. Chính vì thế, sự phối hợp này sẽ giúp các nhà lâm sàng chẩn đoán, phân tầng tốt hơn nguy cơ sau NMCT và quyết định sớm phương pháp điều trị [159], [100].

Chúng tôi so sánh việc sử dụng đơn thuần H-FABP với việc phối hợp H-FABP với các dấu ấn khác. Nhìn chung, khi phối hợp các dấu ấn với nhau, độ nhạy đều tăng trong tất cả các thời điểm (*Bảng 3.17*). Phối hợp nhiều dấu ấn sẽ giúp tăng khả năng chẩn đoán sớm NMCT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu phối hợp cả H-FABP với hs troponin T, thì độ nhạy của H-FABP tăng từ 84,97% lên 91,90% và giá trị tiên đoán âm tính tăng từ 84,87% lên 90,85%. Khi phối hợp cả 2 dấu ấn này với các dấu ấn khác, độ nhạy tăng lên 91,90%- 92,81% và giá trị chẩn đoán âm tính tăng lên 90,85%- 91,20%. Trong đó, tốt nhất là sự kết hợp giữa H-FABP và hs troponin T. Kết quả này tương tự như một số các nghiên cứu khác. Gami B.N. và cộng sự (2015), khi phối hợp cả H-FABP và hs troponin T để chẩn đoán NMCT cấp thì độ nhạy tăng lên đến 100%, độ đặc hiệu 88,89%, giá trị dự báo dương tính 85%, giá trị dự báo âm tính 100% [54]. LL Readdy và cộng sự (2016) khi phối hợp H-FABP với hs troponin T thì độ nhạy tăng lên đến 100% [133]. Mc Mahon CG và cộng sự (2012) [100] thấy việc phối hợp H-FABP với các dấu ấn truyền thống làm tăng khả năng chẩn đoán xác định cũng như loại trừ NMCT vào viện trước 24h. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Reiter và cộng sự (2013) khi phối hợp H-FABP và hs troponin T thì độ chính xác chẩn đoán NMCT giảm từ 0,94 xuống 0,88 [135].

Như vậy việc phối hợp các dấu ấn tim sẽ cải thiện được độ nhạy của chẩn đoán ở tất cả các thời điểm, điều này thật sự cần thiết, đặc biệt trong giai đoạn sớm nhất của NMCT cấp, giai đoạn mà lâm sàng và cận lâm sàng còn nhiều mập mờ, thầy thuốc lâm sàng còn nhiều lúng túng trong việc xác định chẩn đoán.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA H-FABP VỚI CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-proBNP) VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG SỚM CỦA H-FABP TRONG NMCT CẤP

4.3.1. Mối liên quan giữa H-FABP với các yếu tố tiên lượng Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP

4.3.1.1. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với phân độ Killip và nồng độ với NT-proBNP

Với phân độ Killip, đây là một công cụ đơn giản nhưng có ý nghĩa tiên lượng chặt chẽ đến tình trạng tử vong sau NMCT. Nồng độ H-FABP trong nghiên cứu tăng dần theo độ nặng của Killip. Trung vị nồng độ H-FABP trong nhóm Killip I là 6,90 (6,05- 20,00) ng/ml, Killip II là 86,37 (61,20- 106,70) ng/ml, Killip III là 137,72 (135,60- 143,44) ng/ml. Đặc biệt các trường hợp sốc tim, trung vị nồng độ H-FABP tăng đến 152,45 (144,66- 178,06) (*Bảng 3.18, biểu đồ 3.8*), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Với NT-proBNP, H-FABP cũng tương quan thuận với nồng độ NT - proBNP với hệ số r là 0,733 ($p < 0,001$) (*Biểu đồ 3.9*). Mô hình hồi quy tuyến tính giữa H-FABP và NT-proBNP thể hiện qua phương trình: Nồng độ H-FABP_(two-step) = 41,223 + 0,036 x nồng độ NT-proBNP_(two-step).

Mối quan hệ giữa H-FABP với phân độ Killip và giữa H-FABP với NT-proBNP cũng được khẳng định qua nhiều nghiên cứu. Nurwahyudi và

cộng sự (2014) nhận thấy nồng độ H-FABP tăng theo độ nặng của phân độ Killip [117]. Yamashita Teruyo và cộng sự (2010), chứng minh NT-proBNP tương quan với H-FABP với hệ số $r = 0,042$ [180]. Hệ số này trong nghiên cứu của Ji Hun Jeong và cộng sự (2016) là 0,438 [71].

Như vậy, kết quả nghiên cứu đã cho thấy nồng độ của H-FABP có liên quan thuận với phân độ Killip. Qua nồng độ của H-FABP có thể dự báo được mức độ nặng về lâm sàng cũng như về khả năng tử vong.

4.3.1.2. Mối tương quan nồng độ H-FABP theo thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI

Vai trò của các thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI đã được đánh giá trong nhiều thử nghiệm [22], [60], [18]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ H-FABP tăng theo độ nặng của các thang điểm. Ở thang điểm TIMI cho NMCTSTCL, những trường hợp có nguy cơ cao, trung vị nồng độ H-FABP là 85,74 (24,70- 140,20) ng/ml, so với 7,54 (6,78- 14,63) ng/ml ở nguy cơ thấp. Ở thang điểm TIMI cho NMCTKSTCL, những trường hợp có nguy cơ cao, trung vị nồng độ H-FABP là 120,20 (56,94- 152,00) ng/ml, so với 13,09 (6,18- 85,88) ng/ml ở nguy cơ thấp. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.19). Ở với thang điểm PAMI, nồng độ trung bình của H-FABP cũng tỷ lệ thuận với mức độ nguy cơ. Với nguy cơ thấp- trung bình, trung vị nồng độ H-FABP là 13,10 (6,45- 22,40) ng/ml thấp hơn nhiều so với nhóm nguy cơ trung bình- cao với trung vị nồng độ là 86,37 (32,50- 140,20) ng/ml (Bảng 3.19). Phân tích mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với 2 thang điểm nguy cơ, chúng tôi thấy dấu ấn này có mối tương quan khá mạnh với các thang điểm, hệ số tương quan r_s TIMI và PAMI lần lượt là 0,352 và 0,368 (Bảng 3.20). Một số nghiên cứu như của của Dirk AAM Schellings và cộng sự (2016) cũng thấy mối tương quan này [145].

4.3.2. Giá trị tiên lượng sớm của H-FABP trong nhồi máu cơ tim cấp

4.3.2.1. Mối tương quan của H-FABP với phân suất tổng máu và tổn thương động mạch vành

Với phân suất tổng máu, nghiên cứu của chúng tôi thấy có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê nồng độ của H-FABP giữa các nhóm EF. Nhóm EF $\geq 50\%$ có trung vị nồng độ H-FABP 56,50 (6,80- 135,21) ng/ml và nhóm EF từ 41- 49% là 41,05 (11,20- 112,88) ng/ml và nhóm EF $\leq 40\%$ là 133,51 (81,00- 146,10) ng/ml (Bảng 3.21). Khi đánh giá mối tương quan thì H-FABP tương quan thuận với phân suất tổng máu hệ số tương quan r là 0,198 (Bảng 3.22) (Biểu đồ 3.10). Sau khi chuyển nồng độ H-FABP sang phân phối chuẩn, chúng tôi xây dựng được mô hình hồi quy tuyến tính giữa H-FABP với nhóm phân suất tổng máu: Nồng độ H-FABP_(two-step) = 50,450 + 17,251 x nhóm phân suất tổng máu. Mối liên quan này là hợp lý, H-FABP giải phóng từ những tế bào cơ tim bị tổn thương, nồng độ H-FABP liên quan nhiều đến diện tích tổn thương hơn là sức căng thành tim và tình trạng suy tâm thu thất trái. Chúng tôi sử dụng phân độ suy tim theo ESC 2016, dựa trên phân độ mới này thì hiện nay chưa có nghiên cứu nào để đánh giá. Tuy nhiên, ở các nghiên cứu sử dụng phân độ suy tim trước 2016 thì nhiều tác giả cho kết quả tương tự. Ursula Hoffmann và cộng sự (2015) thấy H-FABP tăng cao có ý nghĩa ở các trường hợp suy tim so với không suy tim và có tương quan nghịch với mức độ suy tim với $r_s = -0,20$. Các tác giả này còn chứng minh sự phối hợp của H-FABP và NT-proBNP cho phép chẩn đoán loại trừ suy tim khi sử dụng NT-proBNP đơn thuần [66]. Yamashita Teruyo và cộng sự (2010) chứng minh cả H-FABP tương quan nghịch với phân suất tổng máu thất trái với hệ số - 0,253 [180].

Với thương tổn động mạch vành, nồng độ H-FABP cũng tăng theo số lượng nhánh thương tổn. Ở nhóm có tổn thương 03 nhánh và/hoặc thân chung trái, trung vị nồng độ H-FABP là 103,60 (22,40- 141,40) ng/ml, so với 02

nhánh là 80,50 (21,00- 135,40) ng/ml và 01 nhánh là 24,70 (6,63- 107,66) ng/ml. Sự khác biệt giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.23). Trong nghiên cứu của Kitamura và cộng sự (2016), nồng độ H-FABP ở các trường hợp nhiều nhánh thương tổn tăng cao hơn những trường hợp ít nhánh [82]. Khi cơ tim bị thiếu máu nồng độ H-FABP sẽ tăng cao trong máu vì vậy giữa nồng độ H-FABP và tổn thương nhánh động mạch vành có mối tương quan với nhau là hợp lý. Tuy nhiên, mức tương quan này không mạnh bởi vì tình trạng thiếu máu phụ thuộc vào tuần hoàn bàng hệ và mức độ hẹp nặng của động mạch vành thương tổn.

4.3.2.2. Giá trị tiên lượng các biến chứng sớm xảy ra sau nhồi máu cơ tim của H-FABP

Trong tất cả các biến chứng sớm sau NMCT, chúng tôi thấy rằng nồng độ H-FABP cao ở những trường hợp sốc tim và tử vong. Trung vị nồng độ H-FABP ở nhóm sốc tim và tử vong lần lượt là 142,89 (85,65- 152,76) ng/ml, 146,10 (121,14- 174,42) ng/ml (Bảng 3.24). Phân tích nồng độ của H-FABP với số lượng các biến chứng xảy ra sau NMCT cấp, kết quả cho thấy nồng độ của H-FABP tăng cao theo chiều thuận: ở những trường hợp có từ 02 biến chứng xảy ra thì nồng độ H-FABP tăng cao có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, khác biệt rõ rệt so với các trường hợp ít hơn 2 biến chứng (Bảng 3.25). Mối quan thuận giữa nồng độ H-FABP với số lượng biến chứng hay sự gia tăng nồng độ H-FABP ở nhóm tử vong ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Yawei liu và cộng sự (2017) thấy rằng nếu nồng độ H-FABP $\geq 15,47$ ng/ml thì khả năng xuất hiện biến cố tim mạch cao hơn so với các trường hợp $< 15,47$ ng/ml [181].

4.3.2.3. Giá trị tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim của H-FABP trong thời gian nằm viện

Tử vong là biến cố quan trọng sau NMCT. Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến, chúng tôi thấy rằng các yếu tố tiên lượng có liên quan đến tử vong tại bệnh viện sau NMCT gồm: phân độ Killip II-IV, tổn thương 03 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung trái, phân suất tổng máu, nồng độ H-FABP, nồng độ NT-proBNP với $p < 0,05$ (Bảng 3.26). Khi tất cả các biến số này được phân tích trong mô hình hồi quy logistic đa biến, kết quả cho thấy nồng độ H-FABP là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập cùng với phân suất tổng máu, tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung trái và nồng độ NT-proBNP trong dự báo tử vong sau NMCT với $p < 0,05$ (Bảng 3.27). Khi so sánh với các nghiên cứu của một số tác giả khác, chúng tôi thấy có kết quả tương tự. Kiyoshi I. và cộng sự (2005), chứng minh H-FABP có vai trò tiên lượng độc lập với yếu tố nguy cơ tim mạch. Sự gia tăng nồng độ của H-FABP cũng làm gia tăng nguy cơ tử vong: tỷ suất tử vong của các tứ phân vị thứ hai ba tư lần lượt là 2,47, 4,85, 5,49 [83]. Trong nghiên cứu GUSTO IV (2003) cũng cho thấy NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc lập và nồng độ của nó tăng thuận với nguy cơ tử vong [154]. Khi phân tích hồi quy logistic, Mc Cann và cộng sự (2009) cũng thấy rằng H-FABP và NT-proBNP độc lập tiên lượng tử vong với các yếu tố tuổi, phân độ Killip từ II, bất thường điện tâm đồ, suy thận [99]. Kim JH và cộng sự (2011) chứng minh NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc lập các biến cố tim mạch trong hồi quy đa biến [80]. Mc Namara RL và cộng sự (2016), nhận thấy tỷ lệ tử vong bệnh viện sau NMCT có liên quan đến tiền sử THA, ĐTĐ, bệnh tim TMCB hay nhập viện với sốc tim, suy tim [101]. Nồng độ NT-proBNP đã được chứng minh có liên quan đến suy tim về mặt sinh bệnh học [96], [98], [156]. Phân suất tổng máu thất trái thể hiện mức độ suy tim tâm thu về mặt hình ảnh học. Điều này có thể góp phần giải thích vì sao phân độ Killip, thể hiện mức độ suy tim cấp, có giá

trị trong phân tích hồi quy logistic đơn biến lại không có giá trị trong phân tích hồi quy logistic đa biến. Từ đó, chúng tôi có phương trình hồi quy logistic phối hợp các yếu tố có giá trị dự báo tử vong Logit (nguy cơ tử vong sau NMCT) = 6,036 + 0,175 x phân suất tổng máu + 1,969 x tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung – 0,079 x nồng độ H-FABP + 0,001 x nồng độ NT-proBNP.

Khi sử dụng đường cong ROC với biến cố tử vong (*Biểu đồ 3.11*) chúng tôi thấy rằng H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip đều có AUC nằm trên đường chuẩn, trong đó AUC của H-FABP là 0,83 (KTC 95%: 0,75- 0,89) cao hơn so với giá trị của NT-proBNP 0,75 (KTC 95%: 0,66- 0,82), phân độ Killip là 0,79 (KTC 95%: 0,71- 0,86) (*Bảng 3.28, Biểu đồ 3.11*). So sánh giữa các biến trên thì độ mạnh chẩn đoán của H-FABP lớn nhất, tiếp đến là phân độ Killip và NT-proBNP. Trên cơ sở đường cong ROC, chúng tôi lấy điểm cắt H-FABP > 114,07 ng/ml, NT-proBNP > 960 pg/mL, Killip từ 2 để phân tích khả năng dự báo các biến cố xảy ra. Kết quả cho thấy khả năng dự báo cũng như chẩn đoán của H-FABP cao hơn so với các yếu tố khác: độ nhạy của H-FABP là 86,67% so với 80,00% của NT-proBNP và phân độ Killip (*Bảng 3.29*). Với tỷ suất chênh dự báo tử vong, các trường hợp có nồng độ H-FABP > 114,07 ng/ml thì nguy cơ tử vong gấp 14,72 lần, nồng độ NT-proBNP > 960 pg/ml thì nguy cơ tử vong gấp 7,14 lần, với Killip > 2 thì nguy cơ sẽ là 12,14 lần (*Bảng 3.30*). Sự phối hợp nồng độ H-FABP với nồng độ NT-proBNP cũng như nồng độ H-FABP với phân độ Killip giúp tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán tử vong sau NMCT (*Bảng 3.31*).

Thời gian điều trị tại bệnh viện thay đổi theo từng đối tượng nghiên cứu, trung bình là $10 \pm 5,58$, ít nhất là 2 ngày và nhiều nhất là 35 ngày. Khi phân tích khả năng sống còn theo biểu đồ Kaplan Meier ở nhóm bệnh trong thời gian điều trị tại bệnh viện, chúng tôi phân các khoảng nồng độ của H-FABP và NT-proBNP theo các khoảng tứ phân vị: với H-FABP, nồng độ các

tứ phân vị lần lượt là $Q_1 \leq 8,185$ ng/ml, $Q_2 > 8,185- 67$ ng/ml, $Q_3 > 67-136,355$ ng/ml và $Q_4 \geq 136,355$ ng/ml. Kết quả cho thấy của các nhóm có H-FABP $\leq 8,185$ ng/ml có tiên lượng thời gian sống khả quan hơn so với nhóm khác (Biểu đồ 3.12).

Dự báo các nguy cơ xảy ra sau NMCT cũng như đánh giá thời gian sống còn đóng vai trò quan trọng trong việc theo dõi và điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhiều tác giả khác. Năm 2007, với thử nghiệm EMMACE-2 trên 1448 bệnh nhân HCVC, Kilcullen và cộng sự đã chứng minh nồng độ H-FABP tăng là yếu tố quan trọng dự báo tử vong dài hạn sau NMCT và xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao. Phân tích đa biến cho thấy rằng tứ phân vị H-FABP đã dự đoán đúng về kết quả: tỷ số nguy hiểm Q1 (HR) 1,0; Q2 HR 2,32 (KTC 95% 1,25- 4,30; $p = 0,007$); Q3 HR 3,17 (KTC 95% 1,73- 5,82; $p < 0,001$); Q4 HR 4,88 (KTC 95% 2,67- 8,93; $p < 0,001$) [78]. Nghiên cứu của Viswanathan (2010), thêm một lần nữa cho thấy H-FABP có giá trị tiên lượng độc lập sau NMCT. Giá trị tiên lượng của H-FABP rất cao trên những bệnh nhân có hàm lượng troponin thấp đến trung bình mà có nghi ngờ bị HCVC [169]. Trong nghiên cứu của Ji Hun Jeong và cộng sự (2016), nếu H-FABP $\geq 8,8$ ng/ml thì khả năng tử vong tăng 3,25 lần so với nhóm có nồng độ $< 7,4$ ng/ml, nếu NT-proBNP ≥ 3856 pg/ml thì khả năng tử vong tăng 5,15 lần so với < 3856 pg/ml. Các tác giả này cũng thấy thời gian sống còn khả quan với các tứ phân vị bé đối với cả H-FABP [71]. Hay trong nghiên cứu của Viswanathan K và cộng sự (2010), H-FABP $> 6,48$ ng/ml thì nguy cơ tử vong tăng 2,62 lần [169]. So sánh với nghiên cứu của Trần Việt An (2011) trên 127 bệnh nhân HCVC, kết quả bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP > 3957 pg/ml có tỷ lệ tử vong cao hơn nhiều so với nhóm có nồng độ NT-proBNP ≤ 3957 pg/ml ($p = 0,001$) và NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong độc lập [1]. Tỷ lệ xảy ra các biến cố ở nhóm nồng độ NT-proBNP > 689 pg/ml cao hơn so với nhóm nồng độ NT-proBNP $<$

689 pg/ml trong nghiên cứu của Yamashita Teruyo và cộng sự (2010) [180]. Trong nghiên cứu của Mello BH và cộng sự (2014), phân độ Killip từ II trở lên có tỷ lệ các yếu tố nguy cơ cao hơn nhóm còn lại. Tỷ lệ tử vong cũng tăng dần theo mức độ Killip I-IV, tỷ lệ này lần lượt là 17,7%, 27,3%, 30,4% và 48,8% với $p < 0,0001$ [102]. Yawei liu và cộng sự (2017) thấy rằng nếu nồng độ H-FABP $\geq 15,47$ ng/ml thì thời gian sống còn nhóm này ~~xa~~ thấp hơn so với các trường hợp $< 15,47$ ng/ml. Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP trong dự báo biến cố tim mạch là 0,772 với điểm cắt nồng độ là 44,71ng/ml [181].

Việc lựa chọn các điểm cắt dự báo tử vong tùy thuộc vào phương pháp, mẫu nghiên cứu cũng như thời gian đánh giá các biến cố. Junnichi Ishii và cộng sự (2005) lấy điểm cắt H-FABP là 9,8 ng/ml [68]. Thử nghiệm OPUS-TIMI 16 (2006) trên 2287 bệnh nhân có HCVC, sử dụng điểm cắt H-FABP là 8 ng/ml [118]. Riêng với NT-proBNP, điểm cắt của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác. Trần Viết An (2011) lấy điểm cắt là 3957 pg/mL [1]. Nghiên cứu của tác giả Nhật Bản và các cộng sự Teruyo Yamashita (2010) lại lấy điểm cắt của NT-proBNP là 689 pg/mL [180]. Ji Hun Jeong (2016) lại lấy chia nồng độ H-FABP thành nhiều khoảng khác nhau: với H-FABP các khoảng lần lượt $< 7,4$ ng/ml, $\geq 7,4$ ng/ml $< 8,8$ ng/ml, $\geq 8,8$ ng/ml [71].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát nồng độ H-FABP bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên 153 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và 153 đối tượng khỏe mạnh, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm nồng độ H-FABP trong nhồi máu cơ tim cấp

- H-FABP xuất hiện rất sớm chỉ trong vòng 30 phút sau khởi phát và tăng lên rất nhanh trong máu, đạt đỉnh ở thời điểm 6-12 giờ với trung vị nồng độ là 125,54 (89,40- 178,51) ng/ml, giảm dần và trở về bình thường sau 24-36 giờ.

2. Giá trị chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp của H-FABP, so sánh và phối hợp với CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

- Điểm cắt của H-FABP ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim là > 6,41 ng/ml.

- Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP là cao nhất trong khoảng 0-6 giờ với AUC: 0,93 (KTC 95%: 0,89- 0,96), của troponin hs là cao nhất trong khoảng 6-24 giờ với AUC: 0,94 (KTC 95%: 0,90- 0,97).

- Độ nhạy, độ đặc hiệu giá trị dự báo dương tính, âm tính của H-FABP là: 84,97%, 84,31%, 84,42%, 84,87%, thấp hơn so với troponin T hs (85,62%, 95,42%, 94,93%, 86,90%), nhưng cao hơn so với CK-MB (81,70%, 81,05%, 81,17%, 81,58%), CK (77,78%, 79,08%, 78,81%, 78,06%), myoglobin (78,43%, 75,16%, 75,95%, 77,70%).

- Phối hợp các dấu ấn sinh học này thì: độ nhạy 92,81%, độ đặc hiệu 74,51%, giá trị dự báo dương tính 78,45%, âm tính 91,20%.

3. Mối liên quan giữa H-FABP với các yếu tố tiên lượng (Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP) và giá trị tiên lượng sớm

- Có mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ H-FABP với phân độ Killip (sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$).

- Có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ H-FABP với NT-proBNP ($r = 0,733$) với $p < 0,001$.

- Nồng độ H-FABP tăng dần từ nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp đến nguy cơ cao theo thang điểm TIMI, PAMI. Có mối tương quan thuận giữa H-FABP với thang điểm TIMI ($r_s = 0,352$), PAMI ($r_s = 0,368$), với $p < 0,05$.

- Có mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ H-FABP với độ nặng và số lượng các biến chứng, với $p < 0,001$.

- H-FABP là yếu tố độc lập có khả năng dự báo tốt nguy cơ tử vong tại bệnh viện sau NMCT (OR = 14,72) với $p < 0,05$. Khi phối hợp H-FABP với NT-proBNP hay H-FABP với phân độ Killip đều làm tăng khả năng dự báo nguy cơ tử vong sau NMCT cấp.

- Tứ phân vị nồng độ H-FABP $> 136,355$ ng/ml thì khả năng sống còn trong thời gian nằm viện thấp ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Nên áp dụng định lượng H-FABP thường quy ở những trường hợp nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp, vào viện sớm, các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng và điện tim không đặc hiệu để nhằm phát hiện bệnh sớm, tránh chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót chẩn đoán.
2. Có thể phối hợp định lượng H-FABP thường quy với các dấu ấn sinh học khác trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp nhằm tối ưu hóa chẩn đoán, góp phần tích cực vào phân tầng nguy cơ, tối ưu hóa chiến lược điều trị, cải thiện khả năng dự báo và tiên lượng bệnh.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Giao Thị Thoa, Nguyễn Lâm Hiếu, Bùi Thị Mỹ Hạnh, Huỳnh Văn Minh (2013), “H-FABP, một phát hiện mới trong chẩn đoán sớm trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp”, *Tạp chí Y học Thực hành*, số 1 (857), trang 115-117.

2. Giao Thị Thoa, Nguyễn Lâm Hiếu, Huỳnh Văn Minh (2014), “Giá trị tiên lượng của H-FABP, một chỉ điểm mới trong nhồi máu cơ tim cấp”, *Tạp chí Y Dược - Trường Đại học Y Dược Huế*, số 22+23, trang 40-47.

3. Giao Thị Thoa, Nguyễn Lâm Hiếu, Huỳnh Văn Minh (2015), “Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ H-FABP trong chẩn đoán sớm nhồi máu cơ tim cấp”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 72, trang 192-200.

4. Giao Thị Thoa, Nguyễn Lâm Hiếu, Huỳnh Văn Minh (2017), “Nghiên cứu sự phối hợp giữa H-FABP với một số dấu ấn sinh học khác trong chẩn đoán sớm và tiên lượng Nhồi máu cơ tim cấp”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 79, trang 43-50.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Viết An (2011), “Nghiên cứu vai trò của NT-proBNP huyết thanh trong đánh giá tổn thương động mạch vành và tiên lượng hội chứng vành cấp”, *Luận án tiến sĩ y học*, Đại học Y Dược Huế.
2. Nguyễn Dũng (2005), “Nghiên cứu ứng dụng thử nghiệm Troponin I nhanh chóng trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp”, *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Y Dược Huế.
3. Hà Thị Phi Diệp (2012), “Nghiên cứu nồng độ Protein phản ứng C độ nhạy cao huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên”, *Luận án chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Dược Huế.
4. Phạm Gia Khải và cộng sự (2010), “Xử trí bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (Đau thắt ngực ổn định)”, *Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam*.
5. Lê Kim Khánh (2010), “Nghiên cứu nồng độ Troponin I trên bệnh nhân có hội chứng vành cấp”, *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Y Dược Huế.
6. Huỳnh Văn Minh, Trần Văn Huy, Phạm Gia Khải, Đặng Vạn Phước và cs (2015), “Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp 2015”, *Phân hội THA/Hội Tim Mạch Học Việt Nam*.
7. Kirkwood BR, Sterne JAC (2001), “Căn bản thống kê y học. Đỗ Văn Dũng dịch từ Essential Medical Statistics”, Bộ môn Thống Kê Y học và Tin học, Khoa Y tế công cộng, Trường Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
8. Tạ Đình Việt Phương (2011), “Nghiên cứu giá trị tiên lượng của nồng độ Lactate huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp”, *Luận án chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Dược Huế.

9. Hoàng Quốc Tuấn (2010), “Nghiên cứu giá trị của IMA (Ischemia Modified Albumin) huyết thanh trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp”, *Luận án chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Dược Huế.
10. Nguyễn Quang Tuấn (2011), “Bàn luận về một số yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được can thiệp động mạch vành qua da”, *Can thiệp động mạch vành qua da trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp*, Nhà xuất bản Y học, tr.212-232.
11. Hà Thị Minh Thi (1998), “Nghiên cứu giá trị của việc định lượng Enzyme Creatine Kinase và Isoenzyme Creatine Kinase MB trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhồi máu cơ tim”, *Luận văn bác sĩ nội trú bệnh viện*, Đại học Y Huế.
12. Lê Thị Bích Thuận (2005), “Nghiên cứu biến đổi Protien phản ứng C (CRP) trong bệnh mạch vành”, *Luận án tiến sĩ y học*, Đại học Y Huế.
13. Nguyễn Hải Thủy (2009), “Chẩn đoán bệnh mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Bệnh Tim mạch trong Đái tháo đường*, Đại học Huế, tr.149-182.
14. Đỗ Thế Truyền (2010), “Nghiên cứu ứng dụng tiêu chuẩn mới trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân có cơn đau thắt ngực”, *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Y Dược Huế.
15. Nguyễn Lâm Việt và cộng sự (2010), “Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện tim mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007”, *Tạp chí Tim Mạch học Việt Nam*, 52, pp.11-18.
16. Phạm Nguyễn Vinh, Phạm Gia Khải, Đặng Vạn Phước, Huỳnh Văn Minh và cộng sự (2015), “Khuyến cáo của Hội Tim mạch quốc gia Việt nam về chẩn đoán và điều trị suy tim: cập nhật 2015”.
17. Nguyễn Anh Vũ (2014), “Đánh giá chức năng thất và huyết động bằng siêu âm Doppler”, *Siêu âm tim: cập nhật chẩn đoán 2014*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr.190-198.

TIẾNG ANH

18. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW et al (2004), “Predicting Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention (PAMI Risk Score)”, *Am J Cardiol*, 93, pp.629- 632.
19. Ahmad MI, Sharma N (2012), “Biomarkers in Acute Myocardial Infarction”, *J Clin Exp Cardiol*, 3(11), pp.222-230.
20. Alpert JS, Antman E, Armstrong PW, Bassand JP et al. (2000), “Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction”, *J Am Coll Cardiol*, 36(3), pp.959-969 .
21. Ängerud KH, Brulin C, Naslund U, Eliasson M (2013), “Longer pre-hospital delay in first myocardial infarction among patients with diabetes: an analysis of 4266 patients in the Northern Sweden MONICA Study”, *BMC Cardiovascular Disorders*, 13, pp.1-7.
22. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH et al. (2000), “The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making”, *JAMA*, 284(7), pp.835-842.
23. Apple FS, Collinson PO (2012), “Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays”, *Clin Chem*, 58(1), pp.54-61.
24. Armstrong EJ, Kulkarni AR, Bhawe PD, Hoffmayer KS et al. (2012), “Electrocardiographic Criteria for ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Hypertrophy”, *Am J Cardiol*, 110, pp.977-983.

25. Atkinson Aj, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ (2001), "Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), pp.89-95.
26. Awad HH, Anderson FA, Gore JM et al. (2012), "Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events", *Am Heart J*, 163, pp.963-971.
27. Bank IEM, Dekker MS, Hoes AW, Zuithoff NPA et al. (2015), "Suspected acute coronary syndrome in the emergency room: limited added value of heart type fatty acid binding protein point of care or ELISA tests: the FAME-ER (Fatty Acid binding protein in Myocardial infarction Evaluation in the Emergency Room) study", *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, pp.1-11.
28. Bansal M, Senguta PP (2014), "Regional left ventricular systolic function", *ASE's comprehension Echocardiography textbook*, 2d edition, pp.124-128.
29. Banu S, Tanveer S, Manjunath CN (2015), "Comparative study of high sensitivity troponin T and heart-type fatty acid-binding protein in STEMI patients", *Saudi J Biol Sci*, 22, pp.56-61.
30. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M et al (2017), "Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update. A Report From the American Heart Association", *Circulation*, 135, pp.e1-e458.
31. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa E, Pinski SL et al.(2013), "The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: From falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time?", *Am Heart J*, 166, pp.409-413.

32. Canty J.M., Jr., Dirk J. Duncker (2015), "Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia", *Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine*, pp.1029-1056.
33. Cappellini F, Da Molin S, Signorini S, Avanzini F et al. (2013), "Heart-type fatty acid-binding protein may exclude acute myocardial infarction on admission to emergency department for chest pain", *Acute Card Care*, 15(4), pp.83-87.
34. Carless DR, Wnek M, Knox C, Harrison KR (2012), "Clinical and analytical evaluation of an immunoturbidimetric heart-type fatty acid-binding protein assay", *Scand J Clin Lab Invest*, 73(1), pp.1-6.
35. Carroll C, Khalaf MA, Stevens JW, Leaviss J et al. (2013), "Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction: systematic review and meta-analysis", *Emerg Med J*, pp.1-7.
36. Christia P, Frangogiannis NG (2013), "Pathophysiology of acute myocardial infarction", *Advances in Myocardial Infarction Management*, Future Medicine Ltd Unitec House, pp.34-46.
37. Collins R, Peto R, McHahon S, Hebert P, et al. (1990), "Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context", *Lancet*, 335, pp.827-838.
38. Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries, Board on Global Health, Institute of Medicine (2010), "Epidemiology of Cardiovascular Disease", *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*, National Academies Press (US), pp.49-123.

39. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL et al. (1997), "Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: The GUSTO-1 experience", *J Am Coll Cardiol*, 30(2), pp.406-413.
40. Da Molin S, Cappellini F, Falbo R et al. (2014), "Verification of an immunoturbidimetric assay for heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) on a clinical chemistry platform and establishment of the upper reference limit", *Clin Biochem*, 47(16-17), pp.247-249.
41. Delewi R., Zijlstra F., Piek JJ (2012), "Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction", *Heart*, 98, pp.1743-1749.
42. Dohi T, Maehara A, Brener SJ, Généreux P et al. (2015), "Utility of Peak Creatine Kinase-MB Measurements in Predicting Myocardial Infarct Size, Left Ventricular Dysfunction, and Outcome After First Anterior Wall Acute Myocardial Infarction (from the INFUSE-AMI Trial)", *Am J Cardiol*, 115(5), pp.563-570.
43. Dolci A., Panteghini M., (2006), "The exciting story of cardiac biomarkers: From retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more", *Clinica Chimica Acta*, 369, pp.179-187.
44. Dupuy AM, Cristol JP, Kuster N, Reynier R et al. (2015), "Performances of the Heart Fatty Acid Protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients", *American Journal of Emergency Medicine*, 33(3), pp.326-330.
45. Eggers KM, Venge P, Lindahl B (2012), "High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain", *Clin Chim Acta*, 413, pp.1135-1140.

46. Eli I. Lev, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A et al. (2008), "Comparison of the Predictive Value of Four Different Risk Scores for Outcomes of Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention", *Am J Cardiol*, 102, pp.6-11.
47. Elmadbouh I, Mahfouz R, Bayomy N et al (2012), "The value of human heart-type fatty acid binding protein in diagnosis of patients with acute chest pain", *The Egyptian Heart Journal*, 64, pp.179- 184.
48. Esmaeilzadeh M, Parsaee M, Maleki M (2013), "The Role of Echocardiography in Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction", *J Tehran Heart Cent*, 8(1). pp.1-13.
49. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KAA(2002), "Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction", *Heart*, 88, pp.343-347.
50. Figiel L, Wragal M, Bednarkiewicz Z, Lipiec P et al (2011), "Direct comparison of the diagnostic value of point-of-care tests detecting heart-type fatty acid binding protein or glycogen phosphorylase isoenzyme BB in patients with acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation", *Kardiologia Polska*, 69(1), pp. 1-6.
51. Filippo C, Liuzzo G (2013), "Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes", *J Am Coll Cardiol*, 61, pp.1-11.
52. Ford ES. (2011), "Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States", *Circulation*, 123, pp.1737-1744.
53. Fusi L, Brunello E, Sevrieva IR et al. (2014), "Structural dynamics of troponin during activation of skeletal muscle", *PNAS*, 111(12), pp. 4626-4631.

54. Gami BN, Patel AS, Haridas N, Chauhan KP et al. (2015), "Utility of Heart-type Fatty Acid Binding Protein as a New Biochemical Marker for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome", *J Clin Diagn Res*, 9(1), pp.BC22- BC24.
55. Glatz J.F., Van der Putten RFM, Hermens WT (2003), "Fatty Acid Binding Protein as an Early Plasma Marker of Myocardial Ischemia and Risk Stratification", *Cardiac Markers*, seconde edition, pp.319-337.
56. Glatz Jan F.C., Renneberg R (2014), "Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome", *Clin. Lipidol*, 9(2), pp.205-220.
57. Glatz Jan FC, Mohren R (2013), "Plasma reference value of heart-type fatty acid-binding protein, the earliest available plasma biomarker of acute myocardial infarction", *Health*, 5(8), pp.1206-1209.
58. Glatz JF, Van der Vusse GJ (1996), "Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance", *Prog Lipid Res*, 35(3), pp.243-282.
59. Glatz JFC, Van Bilsen M, Paulussen RJA, Veerkamp JH et al.(1988), "Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or the calcium paradox", *Biochim Biophys Acta*, 961, pp.148-152.
60. Goncalves PA, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R (2005), "TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS", *Eur Heart J*, 26, pp.865-872.
61. Hajian-Tilaki K. (2014), "Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics", *Journal of Biomedical Informatics*, 48, pp.193- 204

62. Haltern G, Peiniger S, Bufe A, Reiss G et al (2010), "Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction", *Am J Cardio*, 105, pp.1-9.
63. Harmony RR (2014), "Mechanisms of myocardial infarction without obstructive coronary artery disease", *Trends in cardiovascular medicine*, 24, pp.170-176.
64. Hatipoğlu F, Burak Z, Omur O (2014), "Comparison of gated myocardial perfusion SPECT, echocardiography and equilibrium radionuclide ventriculography in the evaluation of left ventricle contractility", *Turk Kardiyol Dern Ars*, 42(4), pp.349-357.
65. Hillis LD, Forman S, Braunwald E (1990), "Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators", *J Am Coll Cardiol*, 16(2), pp.313-315.
66. Hoffmann U, Espeter F, Weil C, Ahmad-Nejad P et al. (2015), "Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in acute heart failure - diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I", *BMC Cardiovasc Disord*, 15(50), pp.1-12.
67. Inoue K, Suwa S, Ohta H, Itoh S et al. (2011), "Heart Fatty Acid-Binding Protein Offers Similar Diagnostic Performance to High-Sensitivity Troponin T in Emergency Room Patients Presenting With Chest Pain", *Circulation Journal*, 75, p.2813-2820.
68. Ishii J., Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F et al (2005), "Prognostic Value of Serum Concentration of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Relative to Cardiac Troponin T on Admission in the Early Hours of Acute Coronary Syndrome", *Clinical Chemistry*, 51(8), pp.1397- 1404

69. Ivanusa M, Milicic D (2009), "40 years since Killip clinical classification", *Letters to the Editor*, pp.420-421.
70. Jaswal JS, Keung W, Wang W et al. (2011), "Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation-A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813, pp.1333-1350.
71. Jeong JH, Seo YH, Ahn JY, Kim KH et al. (2016), "The Prognostic Value of Serum Levels of Heart-Type Fatty Acid Binding protein and High Sensitivity C-Reactive Protein in Patients With Increased Levels of Amino-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide", *Ann Lab Med*, 36, pp.420-426.
72. Johnston S, Brightwell R, Ziman M (2006), "Paramedics and per-hospital management of acute myocardial infarction: diagnosis and reperfusion", *Emerg Med J*, 23, pp.331-334.
73. Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, Robich M et al. (2014), "Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review", *Eur Heart J*, 35, pp.2060-2068.
74. Kaiser E, Darrieux FCC, Barbosa SA, Grinberg R et al. (2015), "Differential diagnosis of wide QRS tachycardias: comparison of two electrocardiographic algorithms", *Europace*, 17, pp.1422-1427.
75. Kakoti A, Goswami P (2013), "Heart type fatty acid binding protein: structure, function and biosensing applications for early detection of myocardial infarction", *Biosens Bioelectron*, 43, pp.400-411.
76. Kellens S, Verbrugge FH, Vanmechelen M et al. (2015), "Point-of-care heart-type fatty acid binding protein versus high-sensitivity troponin T testing in emergency patients at high risk for acute coronary syndrome", *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, pp.1-8.

77. Kiens B (2006), “Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin Resistance”, *Physiological Reviews*, 86,pp.205-243.
78. Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C et al. (2007), “Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values”, *J Am Coll Cardiol*, 50(21), pp.2061-2067.
79. Kim HK, Jeong MH (2012), “Atypical Presentation in Patients with Acute Coronary Syndrome”, *Acute Coronary Syndromes*, Edited by Brizzio M, pp.109-116.
80. Kim JH, Jeong MH, Ahn Y, Kim KYJ et al. (2011), “A Novel Risk Stratification Model for Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction in the Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR): Limitation of the TIMI Risk Scoring System”, *Chonnam Med J*, 47, pp.20-26.
81. Kitamura M, Hata N, Takayama T, Hirayama A et al. (2013), “High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test-Comparison between cardiac markers”, *Journal of Cardiology*, 62, pp.336-342.
82. Kitamura M, Hata N, Takayama T, Hirayama A et al. (2015), “Different characteristics of cardiac biomarkers to decide and predict the culprit lesions in patients with suspicious acute coronary syndrome”, *Heart Vessels*, 31, pp.907-917.
83. Kiyoshi IIDA, Nagao K, Uchiyama T, Kushiro T (2005), “Relationship between Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Levels and the Risk of Death in Patients with Serious Condition on Arrival at the Emergency Department”, *Internal Medicine*, 44, pp.1039-1045.

84. Kosmidou I, Redfors B, Selker HP, Thiele H et al. (2017), “Infarct size, left ventricular function, and prognosis in women compared to men after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: results from an individual patient-level pooled analysis of 10 randomized trials”, *Eur Heart J*, 38, pp.1656-1663.
85. Kumar S (2016), “Antigen-Antibody Reactions”, *Essentials of Microbiology*, Published by Jaypee Brothers Medical Publishers, pp.101-116.
86. Kurz K, Giannitsis E, Becker M, Hess G et al. (2011), “Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome”, *Clin Res Cardiol*, 100, pp.209-215.
87. Kutty RS, Jones N, Moorjani N (2013), “Mechanical complications of myocardial infarction”, *Diagnostic histopathology*, 31, pp.519-531.
88. Lakhani MS, Qadir F, Hanif Bashi, Farooq S et al. (2010), “Correlation of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score with extent of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome”, *J Pak Med Assoc*, 60(3), pp.197-200.
89. Lazaro G, Tousoulithe D (2016), “The impact of renal dysfunction on the outcome of patients with myocardial infarction: Does gender really matter”, *Hellenic Journal of Cardiology*, 57, pp.116-118.
90. Lee HS, Cross SJ, Garthwaite P, Dickie A et al. (1994), “Comparison of the value of novel rapid measurement of myoglobin, creatine kinase, and creatine kinase MB with the electrocardiogram for the diagnosis of acute myocardial infarction”, *Br. Heart J*, 71, pp.311- 315.
91. Lee KL, Woodlief LM, Topol EJ, Weaner WD, Bertrin J et al (1995), “Predictors of 30 day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from international trial of 41,021 patients”, *Circulation*, 91, pp.1659-1663.

92. Levitt MA, Promes SB, Bullock S, Disano M et al. (1996), "Combined cardiac marker approach with adjunct two-dimensional echocardiography to diagnose acute myocardial infarction in the emergency department", *Ann Emerg Med*, 27, pp.1-7.
93. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R et al (2002), "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies", *Lancet*, 360, pp.1903-1913.
94. Libby Peter (2013), "Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy", *N Engl J Med*, 368(21), pp.2004- 2013.
95. Lubin JH, Ouper D, Lutsey PH, Woodward M et al. (2016), "Risk of Cardiovascular Disease from Cumulative Cigarette Use and the Impact of Smoking Intensity", *Epidemiology*, 27, pp.395-404.
96. Mair J (2008), "Biochemistry of B-type natriuretic peptide - where are we now?", *Clin Chem Lab Med*, 46(11), pp.1507-1514.
97. Marangmei L, Singh KS, Devi KB, Raut SS et al. (2014), "Profile of cardiac arrhythmia in acute myocardial infarction patients within 48 hours of admission: A hospital based study at RIMS Imphal", *Journal of medical society*, 28(3), pp.175-179.
98. Martinez- Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL (2008), "Biology of the Natriuretic Peptides", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.3A-8A.
99. McCann CJ, Glover BM, Menown Ian BA, Moore MJ et al. (2009), "Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain", *Am J Cardiol*. 103, pp.22-28.
100. McMahan CG, Lamont JV, Curtin E, McConnell RI et al. (2012), "Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction", *American Journal of Emergency Medicine*, 30, pp.267-274.

101. McNamara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, Diercks DB et al. (2016), “Predicting In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction”, *J Am Coll Cardiol*, 68(6), pp.626-635.
102. Mello BH, Oliveira GB, Ramos RF, Lopes BB et al. (2014), “Validation of the Killip-Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction”, *Arq Bras .Cardiol*, 103(2), pp.107-117.
103. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S et al. (2011), “World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision”, *Int J Epidemiol*, 40, pp.139-146.
104. Messner B, Bernhard D (2014), “Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis”, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34, pp.509-515.
105. Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T et al. (2011), “The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide”, *Heart*, 97, pp.1479-1483.
106. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL et al. (2010), “Current developments in salivary diagnostics”, *Biomark Med*, 4(1), pp.171- 189.
107. Minicucci MF, PS Azevedo, Polegato BF, Paiva SAR et al. (2011), “Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications and Treatment”, *Clin. Cardiol.*, 34(7), pp.410-414.
108. Mirvis Dm, Goldberger AL (2015), “Electrocardiography”, *Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, Elsevier edition, pp.114-154.

109. Miura T, Izawa A, Motoki H et al. (2014), “Clinical Impact of Rapid Reduction of Low-density Lipoprotein Cholesterol Level on Long-term Outcome of Acute Myocardial Infarction in the Statin Era”, *PLoS ONE*,10(6), pp.e0127835.
110. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R et al (2000), “TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment in infarcting myocardium early II trial substudy”, *Circulation*, 102, pp.2031-2037.
111. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby K et al. (2007), “National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes”, *Clin Chem*,53(4), pp.e356- e375.
112. Mythili S, Malathi N , Vasanthi HR, Mythili S (2014), “Salivary Heart Fatty Acid Binding Protein-A Novel Biomarker of Myocardial Damage”, *Oral Hyg Health*, 2(4), 1000141, pp.1-3.
113. National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (2002), “Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report”, *Circulation*, 106(25), pp.3143-3421.
114. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ et al. (1998), “Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: Incidence and outcomes”, *Circulation*, 98, pp.2567-2573.

115. Newbyet LK, Diamond GA, Fesmire FM, Mckay C et al. (2012), “ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents”, *JACC*, 60 (23), pp.2427-2463.
116. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M (2013), “Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update”, *European Heart Journal*, 34, pp.3028-3034.
117. Nurwahyudi, M. Aminuddin (2014), “Correlation between serum level of heart type fatty acid binding protein (h-fabp) and n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) on acute coronary syndrome patient”, *Folia Medica Indonesiana*, 50(2), pp.73-80.
118. O’Donoghue M, De Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA et al. (2006), “Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes”, *Circulation*. 114, pp.550-557.
119. O’Donoghue M.L, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P et al. (2016), “Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction”, *Journal of the American Heart Association*, 5, e002586, pp.1-19.
120. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB et al (1999), “Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction”, *Am J Cardiol*, 84, pp.1281-1286.
121. Ordway GA, Garry DJ (2004), “Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle”, *The Journal of Experimental Biology*, 207, pp.3441-3446.

122. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA et al (2000), "Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndroms", *Am Heart J*, 140, pp.917-927.
123. Pearson IR, Hall AS, Gale CP, Sivananthan UM et al. (2011), "In acute coronary syndromes, Heart-type Fatty Acid Binding Protein is a More Accurate Predictor of Long Term Prognosis than Troponin", *Heart*, 97, pp.A8.
124. Pelsers MMAL, Chapelle JP, Knapen M, et al. (1999), "Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects", *Clin Chem*, 45(3), pp.441-443.
125. Pelsers MMAL, Hermensb WT, Glatza JFC (2005), "Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury", *Clinical Chimica Acta*, 352, pp.15-35.
126. Planer D, Mehran R, Ohman M, White HD et al. (2014), "Prognosis of Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. Propensity - Matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial", *Cardiovascular Interventions*, 7, pp.285-293.
127. Podrid PJ, Olshansky B, Gersh BJ, Hoekstra J (2012), "Supraventricular arrhythmias after myocardial infarction", *In Saperia GM Editor, UpToDate version 21.6*, from <http://iranuptodate.ir/contents/mobipreview.htm?16/14/16615>.
128. Popma JJ, Kinlay S, Bhatt DL (2015), "Coronary arteriography and intracoronary imaging", *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, pp.392-423.
129. Pyati AK, Devaranavadagi BB, Sajjannar SL et al. (2015), "Heart-Type Fatty Acid Binding Protein: A Better Cardiac Biomarker than

CK-MB and Myoglobin in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction”, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(10), pp.BC08- BC11.

130. Rahim MAA, Rahim ZHA, Ahmad WAW, Hashim OH (2015), “Can Saliva Proteins Be Used to Predict the Onset of Acute Myocardial Infarction among High-Risk Patients”, *Int J Med Sci*, 12(4), pp.329-335.
131. Radox Laboratories (2012), “Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) Biomarker of myocardial ischemia”, Ltd., Co.,Antrim, United Kingdom, trích xuất từ <http://www.h-fabp.com/wp-content/uploads/2012/10/LT237.pdf>.
132. Radox Laboratories (2012), “H-FABP Heart-type Fatty Acid Binding Protein Immunoturbidimetric general insert”, pp.1-4.
133. Reddy LL, Shah Swarup AV, Dherai AJ et al. (2016), “Troponin T and Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) as Biomarkers in Patients Presenting with Chest Pain”, *Ind J Clin Biochem*, 31(1); pp.87-92.
134. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. (2009), “Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays”, *N Engl J Med*, 361, pp.858-867.
135. Reiter M, Twerenbold R, Lin TR, Muller M et al. (2013), “Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction”, *Heart*, 99, pp.708-714.
136. Robers M, Van der Hulst FF, Fischer MA, Roos W, Salud CE et al. (1998), “Development of a rapid micro particle enhanced turbidimetric immunoassay for plasma fatty acid binding protein, an early marker of acute myocardial infarction”, *Clin Chem*, 44, pp.1564-1567.

137. Roche Diagnostics GmbH (2014), Sandhoferstrasse 116, D-68305 Mannheim, www.roche.com.
138. Ronald JP, Richard SC, Zhu-Ming Z (2010), "The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification", Springer edition, 2d edition.
139. Rost C, Rost MC, Breithardt OA, Schmid M et al. (2014), "Relation of Functional Echocardiographic Parameters to Infarct Scar Transmurality by Magnetic Resonance Imaging", *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(7), pp.767-774.
140. Sabatine MS, Cannon CP (2015), "Approach to the Patient with Chest Pain", *Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine*, pp.1057-1067.
141. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP et al (2005), "Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes", *Circulation*, 111, pp.2042-2049.
142. Sallach SM, Nowak R, Hudson MP et al (2004), "A change in serum myoglobin to detect acute myocardial infarction in patients with normal troponin I levels", *Am J Cardiol*, 94, pp.864-867.
143. Salway JG (2012), "Tertiary and quaternary structure and collagen", *Structure of amino acids and proteins, in Medical Biochemistry at a Glance*, Third Edition, Ltd. Published by John Wiley & Sons, pp.24-25
144. Sattar KA, Qidwai W, Nanji K (2015), "Psychosocial Risk Factors for Acute Myocardial Infarction: Results of a Case-Control Study in a Teaching Hospital at Karachi, Pakistan", *Acta Psychopathologica*, 1(3); pp.1-7.
145. Schellings Dirk AAM, Adiyaman A, Dambrink Jan-Henk E et al. (2016), "Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores", *Vasc Health Risk Manag*, 12, pp.471-476.

146. Scirica BM, Morrow DA (2015), "ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features", *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed, pp.1068-1094.
147. Scott DS, Wu J, Gillam L (2015), "Echocardiography", *Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, Elsevier edition, pp.179-251.
148. Shabana A, Mohamed M, El-Menyar A, Al-Thani H (2013), "Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: An Updated Review", *British Journal of Medicine & Medical Research*, 3(3), pp.622-653.
149. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. (2015), "Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism", *Circulation*, 132, pp.241- 250
150. Shivpuje AV, Shrikant P (2017), "Echocardiographic assessment of left ventricular function in patients of acute myocardial infarction", *International Journal of Advances in Medicine*, 4(4), pp.926-931.
151. Singh V, Martinezclark P, Pascual M et al. (2010), "Cardiac biomarkers -the old and the new: a review", *Coronary Artery Disease*, 21, pp.244-256.
152. Smathers RL, Petersen DR (2011), "The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions", *Human Genomics*, 5(3), pp.170-191.
153. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB et al. (2015), "Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update", *J Am Board Fam Med*, 28, pp.283-293.

154. Stefan KJ, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M et al. (2003), “N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy”, *Circulation*, 108, pp.275-281.
155. Svensson T, Kitlinski M, Engström G, Melander O (2017), “A genetic risk score for CAD, psychological stress, and their interaction as predictors of CAD, fatal MI, non-fatal MI and cardiovascular death”, *PLoS ONE*, 12(4), pp.e0176029.
156. Talwar S, Squire IB., Downie PF et al. (2000), “Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction”, *Eur. Heart J*, 21, pp.1514-1521.
157. Templeton DF (2011), “Two-Step Approach for Transforming Continuous Variables to Normal: Implications and Recommendations for IS Research”, *Communications of the Association for Information Systems*, 28 (4), pp.41-58.
158. Thomsen M, Nordestgaard BG (2014), “Myocardial Infarction and Ischemic Heart Disease in Overweight and Obesity With and Without Metabolic Syndrome”, *JAMA Intern Med*, 174(1), pp.15-22.
159. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. (2012), “Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document”, *Circulation*, 126, pp.2020-2035.
160. Thygesen K, Alpert JS., White HD, et al. (2007), “Universal definition of myocardial infarction. Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction”, *European Heart Journal.*, 28, pp.2525-2538.
161. Thygesen K, Searle J (2013), “Update on the Universal Definition of Acute Myocardial Infarction in the Light of New Data”, *Conference Papers in Medicine*, 2013, pp.1-5.

162. Tomáš Janota (2014), “Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infarction”, *Corel Vasa, The Czech Society of Cardiology*, 56, pp.E304-E310.
163. Tsuji R, Tanaka T, Sohmiya K et al. (1993), “Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction”, *Int J Cardiol*, 41(3), pp.209-217.
164. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T et al. (2012), “High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges?”, *European Heart Journal*, 33(5), pp.579-586.
165. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS et al (2008), “Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome”, *Eur. J. Emerg. Med*, 15(3), pp.140-144.
166. Van Herck JL, Claeys MJ, De Paep R et al. (2015), “Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction”, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 4(3), pp.278- 297.
167. Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG (2014), “Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment”, *Pharmacol Ther*, 141(3), pp.358-367.
168. Viswanathan K, Hall AS, Barth JH (2012), “An Evidence-Based Approach to the Assessment of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Acute Coronary Syndrome”, *Clin Biochem Rev*, 33(1), pp.3-11.
169. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C et al. (2010), “Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative”, *J Am Coll Cardiol*, 55(23), pp.2590-2598.

170. Watts GF, Esther M Ooia (2012), "Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins", *The Lancet*, 380(9841), pp.541-543.
171. Weleh RD, Zalenski RJ, Frederick PD et al. (2001), "Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction", *JAMA*, 286(16), pp.1977-1984.
172. WHO/ IASO/ IOTF (2000), "The Asia Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment", Health Communications Australia edition.
173. Willemsen RT, Van Severen E, Vandervoort PM et al. (2015), "Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in patients in an emergency department setting, suspected of acute coronary syndrome: optimal cut-off point, diagnostic value and future opportunities in primary care", *Eur J Gen Pract*, 21(3), pp.156-163.
174. Winkler C, Funk M, Schindler DM et al. (2013), "Arrhythmias in patients with acute coronary syndrome in the first 24 hours of hospitalization", *Heart Lung*, 42(6), pp.422-427.
175. Wodzig KW, Pelsers MM, Van der Vusse GJ, Roos W, Glatz JF (1997), "One-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELIZA) for plasma fatty acid-binding protein", *Ann Clin Biochem*, 34(pt 3), pp.263-268.
176. World Health Organization (2011), "Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control", Published by World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization.
177. World Health Organization(1998), "Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic: World Health Organization", pp.76 – 77
178. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER (2002), "Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction. A report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2)", *J Am Coll Cardiol*, 40(8), pp.1389-1394.

179. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P (2013), “High-sensitive cardiac troponin T”, *J Geriatr Cardiol*, 10, pp.102-109.
180. Yamashita T., Seino Y., Oqata K. et al. (2010), “N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency”, *J Cardiol*, 55(3), pp.377-383.
181. Yawei L., Zhixin J., Jiankun L. et al. (2017), “Clinical study of H-FABP for risk stratification and Clinical study of H-FABP for risk stratification and prognosis in patients with early cTnT-negative ACS”, *Int J Clin Exp Med*, 10(3), pp.4873-4880.
182. Zaman S., Kovoov P. (2014), “Sudden Cardiac Death Early After Myocardial Infarction: Pathogenesis, Risk Stratification, and Primary Prevention”, *Circulation*, 129(23), pp.2426-2435.
183. Zong G, Li Y, Wanderes A, Alsema M et al. (2016), “Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies”, *BMJ*, 355, i5796, pp.1-11.

TIẾNG PHÁP

184. Bertinchant J.-P., Polge A. (2010), “Place des marqueurs biologiques en cardiologie”, *Encyclopédie médicale chirurgicale, Cardiologie*, 11-006-H-10, pp.1-10.
185. Dujardin J.J., Cambou J. P. (2005), “Épidémiologie de l’infarctus du myocarde”, *Encycl. Méd. Chir, Cardiologie*, 11-030-P-04, pp.1-8.
186. Servonnet A., Delacour H., Dehan C., Gardet V. (2006), “Un nouveau marqueur cardiaque: la heart fatty-acid binding protein (h-FABP)”, *Ann Biol Clin*, 64(3), pp.209-217.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: BỆNH ÁN

BỆNH ÁN SỐ 1

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

- Họ và tên bệnh nhân: **CAO XUÂN D.** - Tuổi 59 - Giới: Nam
- Nghề nghiệp: Thợ nề
- Địa chỉ: Hải Châu - Đà Nẵng.
- Ngày vào viện: 4 tháng 4 năm 2014

II. TÓM TẮT BỆNH ÁN

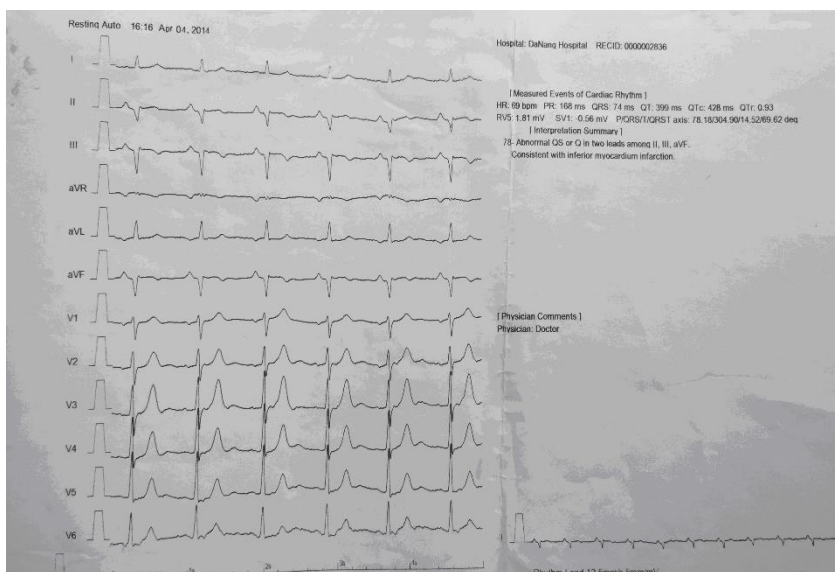
- Tiền sử bản thân: Tăng huyết áp, hút thuốc lá.
- Bệnh sử: Khởi phát cách nhập viện khoảng 15 phút với đau ngực không điển hình, vào viện.

Ghi nhận tại cấp cứu:

- **Lâm sàng:** Bệnh tỉnh, tiếp xúc tốt, da niêm mạc hồng. Bệnh van mệt ngực, nặng tức ngực, cảm giác khó thở. Tim nhịp đều rõ. Phổi thông khí rõ, không nghe ran. Bụng mềm, gan lách không lớn. Huyết áp: 160/90 mmHg, mạch 70 lần/phút, nhiệt 37⁰ C, BMI = 22,8 kg/m².

- **Cận lâm sàng:** bệnh được làm các xét nghiệm lần 1 (15 phút sau khởi phát): + *Sinh hóa máu:* hs troponin: 0,011 ng/ml; CK: 179 U/L, CK-MB: 23,2 U/L, myoglobin: 61,34 ng/ml, NT-proBNP 21,7 pg/ml, **H-FABP: 8,78 ng/ml.**

+ *Điện tim đồ:* nhịp xoang, trục trung gian, TST 70 chu kỳ/phút.



- **Chẩn đoán:** theo dõi Hội chứng vành cấp.

- **Xử trí:** bệnh được chuyển chụp DSA động mạch vành, kết quả: xơ vữa, tắc đoạn 2 động mạch liên thất trước. Bệnh được can thiệp cấp cứu động mạch thủ phạm. Sau can thiệp, bệnh được chuyển khoa Nội Tim mạch theo dõi tiếp.

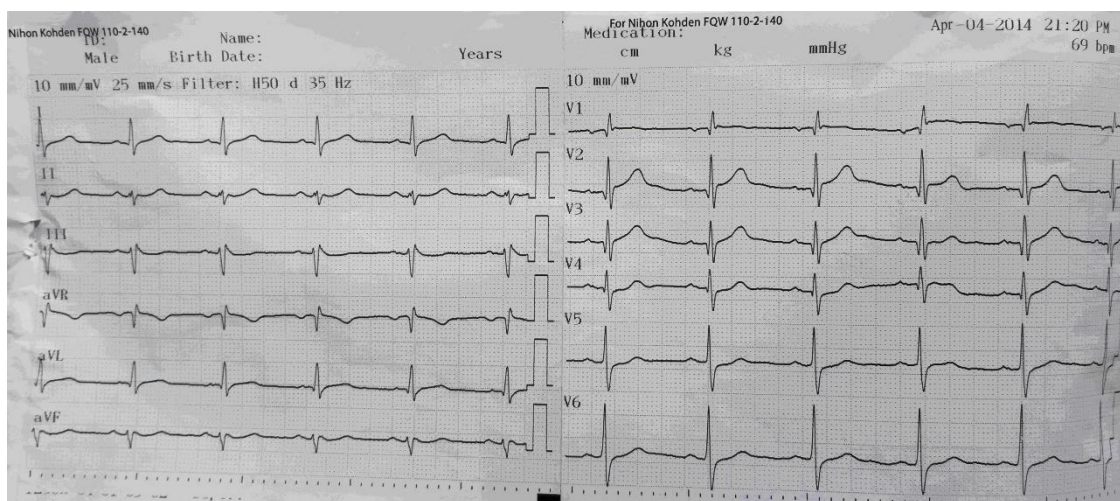
Ghi nhận tại khoa Nội Tim mạch:

- **Lâm sàng:** sau can thiệp, bệnh tỉnh, tiếp xúc tốt, giảm mệt ngực, nặng ngực, khó thở, cảm giác chủ quan khỏe hơn. Tim nhịp đều, rõ. Phổi thông khí rõ. Huyết động tạm ổn.

- **Cận lâm sàng:** bệnh được làm các xét nghiệm lần 2 (5 giờ sau khởi phát):

+ **Sinh hóa máu:** hs troponin: 3,71 ng/ml; CK: 1727 U/L, CK-MB: 445 U/L, myoglobin: 91,34 ng/ml, NT-proBNP 125,7 pg/ml, H-FABP: 18,52 ng/ml.

+ **Điện tim đồ:** nhịp xoang, trục trung gian, TST 70 chu kỳ/phút.



+ **Siêu âm Doppler tim:** chưa phát hiện rối loạn vận động vùng, phân suất tổng máu EF: 68%, áp lực động mạch phổi tâm thu PAPs: 25 mmHg.

- **Điều trị:** theo phác đồ nhồi máu cơ tim

- **Diễn tiến:** bệnh diễn tiến khả quan, tình trạng lâm sàng cải thiện, huyết động ổn định, được xuất viện sau 7 ngày nằm viện.

III. BÀN LUẬN

- Bệnh nhân nhập viện rất sớm 15 phút sau khởi phát, mặc dầu lúc này triệu chứng lâm sàng không điển hình, chưa có biến đổi đặc hiệu trên điện tâm đồ, xét nghiệm men tim truyền thống như: CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin chưa tăng, nhưng căn cứ vào độ nhạy của H-FABP đã định hướng cho bác sĩ lâm sàng phát hiện sớm Hội chứng vành cấp, và đã có phương án xử trí kịp thời, bệnh nhân được chuyển chụp và can thiệp động mạch vành cấp cứu, sau can thiệp bệnh diễn tiến khả quan. Như vậy, chính nhờ sự tăng sớm của H-FABP đã góp phần vào chẩn đoán sớm, tránh bỏ sót, tối ưu hóa chiến lược điều trị.

BỆNH ÁN SỐ 2

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

- Họ và tên bệnh nhân: **LÊ THỊ H.** - Tuổi 51 - Giới: Nữ
- Nghề nghiệp: Buôn bán.
- Địa chỉ: Thanh Khê - Đà Nẵng
- Ngày vào viện: 4 tháng 12 năm 2015

II. TÓM TẮT BỆNH ÁN

- Tiền sử bản thân: Đái tháo đường type 2 đang điều trị.
- Bệnh sử: Khởi phát cách nhập viện khoảng 20 phút với buồn nôn, nôn mửa, mệt ngực, đau thượng vị, vào viện.

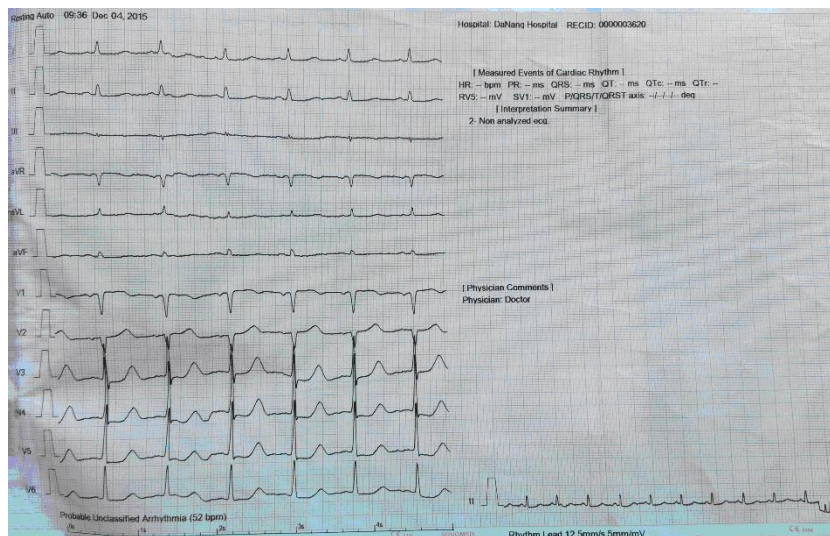
Ghi nhận tại cấp cứu:

- **Lâm sàng:** Bệnh tỉnh, tiếp xúc được, buồn nôn, nôn mửa, mệt ngực, đau thượng vị. Tim nhịp đều, rõ. Phổi thông khí rõ, không nghe ran. Bụng mềm, không chướng, gan lách không lớn. Huyết áp: 130/80 mmHg, mạch 80 lần/phút, nhiệt 37⁰ C, BMI = 24,5 kg/m².

- **Cận lâm sàng:** bệnh được làm các xét nghiệm lần 1 (20 phút sau khởi phát/):

+ *Sinh hóa máu:* glucose: 7,8 mmol/l, hs troponin: 0,009 ng/ml; CK: 124 U/L, CK-MB: 20,6 U/L, myoglobin: 47,33 ng/ml, NT-proBNP 89,8 pg/ml, **H-FABP: 10,8 ng/ml.**

+ *Điện tim đồ:* nhịp xoang, trục trung gian, TST 80 lần/phút.



- **Chẩn đoán:** theo dõi Viêm dạ dày ruột cấp/ Đái tháo đường type 2.

- **Xử trí:** theo hướng viêm dạ dày và được chuyển khoa Nội Tiêu hóa theo dõi tiếp.

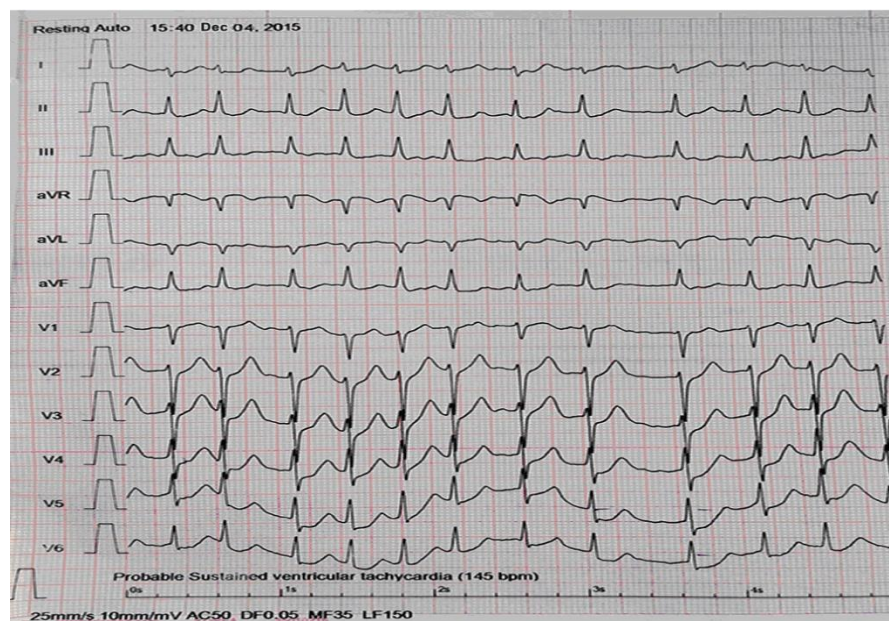
Ghi nhận tại khoa Nội Tiêu hóa:

- **Lâm sàng:** sau khởi phát 5 giờ, bệnh mệt nhiều, xanh tái, đau thượng vị nhiều, khó thở tăng dần. Tim nhịp loạn nhịp hoàn toàn. Phổi nghe ran ẩm nhiều ở hai trường phổi. Huyết áp 120/70 mmHg, tần số tim 130 lần/phút, nhiệt 37⁰ C. Sau đó, tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu nhanh, bệnh nhân lên cơn phù phổi cấp, được xử trí tích cực và chuyển khoa Hồi sức cấp cứu theo dõi tiếp.

- **Cận lâm sàng:** bệnh được làm các xét nghiệm lần 2 (6 giờ sau khởi phát):

+ *Sinh hóa máu:* hs troponin: 8,85 ng/ml; CK: 5137 U/L, CK-MB: 448 U/L, myoglobin: 324,7 ng/ml, NT-proBNP 8784,7 pg/ml, H-FABP: 159,4 ng/ml.

+ *Điện tim đồ:* rung nhĩ, sóng nhuyễn, đáp ứng thất nhanh.



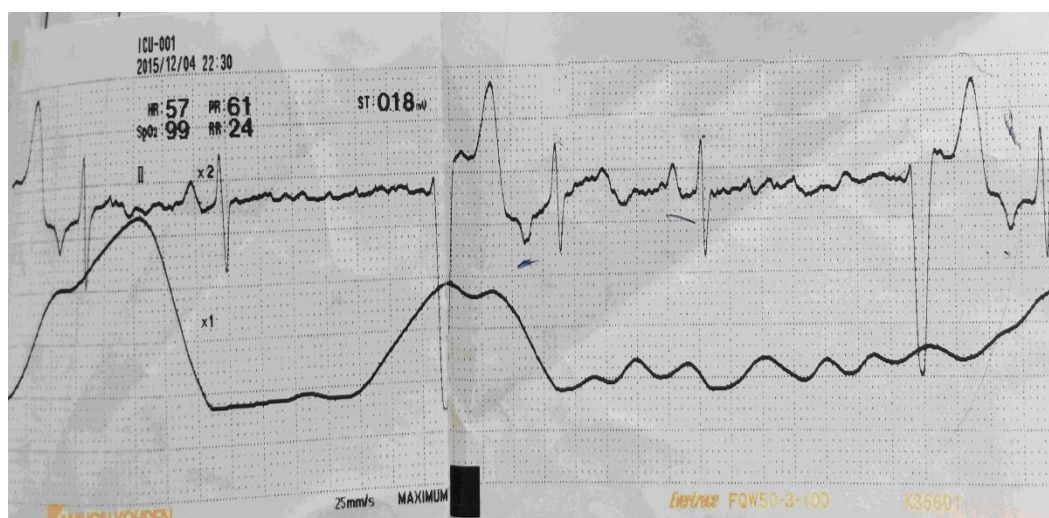
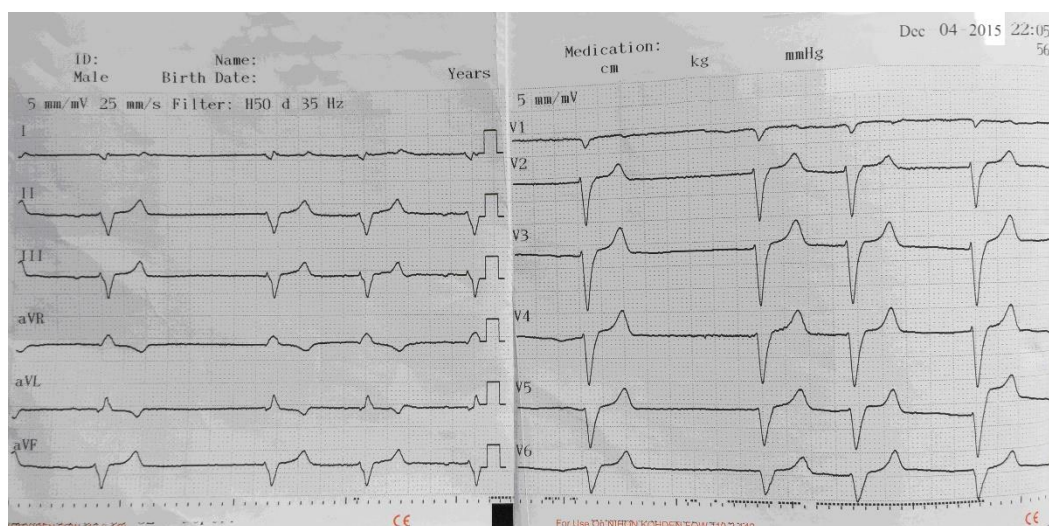
Ghi nhận tại khoa Hồi sức cấp cứu:

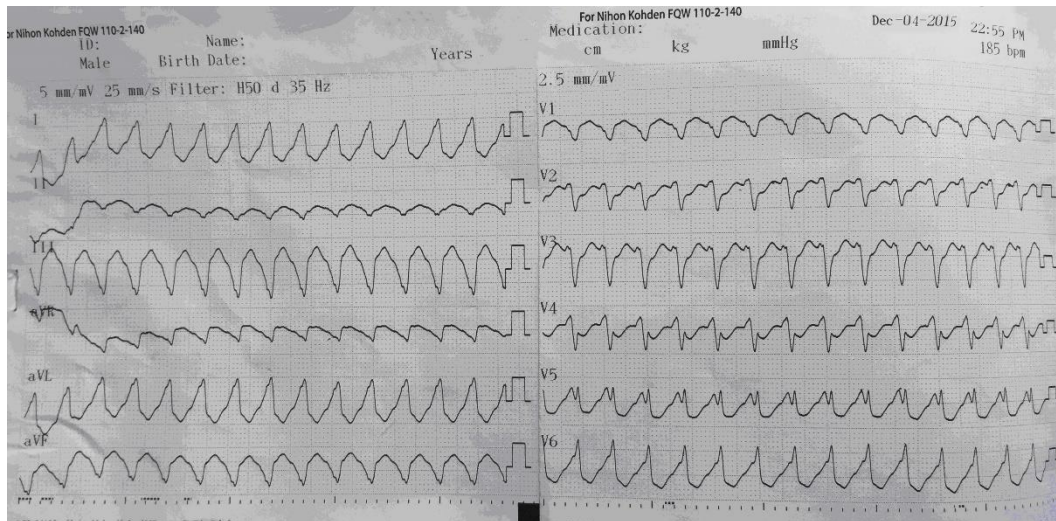
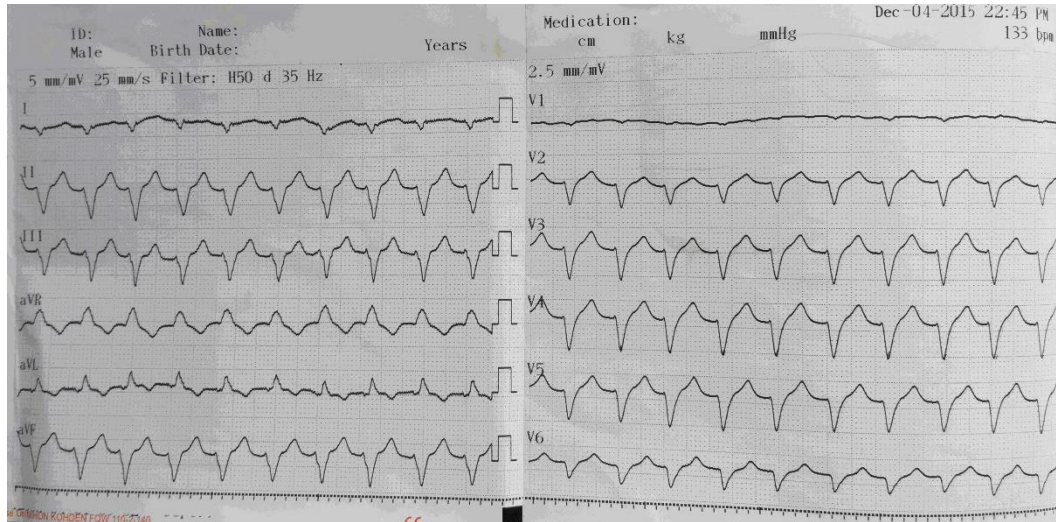
- **Lâm sàng:** Bệnh khó thở dữ dội, vã mồ hôi lạnh, tím tái toàn thân. Phổi thông khí rất kém, ran rít nhiều ở hai trường phổi. Tim loạn nhịp các kiểu. Huyết áp tụt kẹt 60/40 mmHg

- **Cận lâm sàng:** bệnh được làm các xét nghiệm lần 3 (12 giờ sau khởi phát):

+ *Sinh hóa máu:* hs troponin > 10 ng/ml; CK: 8632 U/L, CK-MB: 648 U/L, myoglobin: 782,8 ng/ml, NT-proBNP 12341,5 pg/ml, H-FABP: 201,7 ng/ml.

+ *Điện tim đồ:* loạn nhịp các kiểu





+ *Siêu âm Doppler tim*: giảm động, loạn động nặng toàn bộ các thành tim trái, phân suất tống máu EF giảm: 38%, áp lực động mạch phổi tâm thu PAPs tăng 70 mmHg.

- **Chẩn đoán:**

+ Bệnh chính: Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên

+ Bệnh kèm: Đái tháo đường type 2

+ Biến chứng: Rối loạn nhịp- Suy tim cấp - Phù phổi cấp - Sốc tim.

- **Xử trí:** Đặt nội khí quản, thở máy hỗ trợ, dùng thuốc vận mạch và điều trị theo phác đồ NMCT.

- **Diễn tiến:** bệnh diễn tiến nặng dần, tình trạng lâm sàng không cải thiện, suy tim cấp, rối loạn nhịp, sốc tim, tử vong sau 16 giờ sau nhập viện.

III. NHẬN XÉT

- Bệnh nhân nhập viện rất sớm 20 phút sau khởi phát với triệu chứng lâm sàng không điển hình, điện tim ghi nhận ban đầu chưa có dấu hiệu bất thường, xét nghiệm men tim truyền thống: CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin chưa tăng, chỉ có H-FABP tăng nhưng chưa được tận dụng, điều này đã làm bỏ sót chẩn đoán, chậm trễ trong việc quyết định phương thức điều trị, dẫn đến những diễn tiến đáng tiếc xảy ra.

PHỤ LỤC 2: DANH SÁCH BỆNH NHÂN

DANH SÁCH NHÓM BỆNH

STT	Họ và tên		Tuổi		Mã phiếu khám	Ngày vào viện	Địa chỉ
			Nam	Nữ			
1	Phan	T.	60		1081 A1	12/3/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
2	Đỗ Thị	C.		65	1089 A1	13/3/2014	Quế Sơn, Quảng Nam
3	Hồ Văn	N.	52		596 A8	17/3/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
4	Hồ Văn	N.	91		619 A8	20/3/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
5	Đặng	L.	86		1204 A1	21/3/2014	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng
6	Nguyễn Điền	N.	50		1203 A1	21/3/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
7	Trần Văn	D.	50		1213 A1	22/3/2014	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng
8	Hoàng Anh	T.	41		1239 A1	23/3/2014	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng
9	Võ	T.	79		1221 A1	23/3/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
10	Lê Thị	H.		98	1286 A1	27/3/2014	Quế Sơn, Quảng Nam
11	Trần Đình	T.	57		1285 A1	27/3/2014	Hội An, Quảng Nam
12	Nguyễn Tất	C.	71		698 A8	28/3/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
13	Hồ Thị	T.		85	711 A8	1/4/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
14	Trần Thị	T.		73	1343 A1	1/4/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
15	Cao Xuân	D.	59		1386 A1	4/4/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
16	Đặng Tân	Q.	57		1401 A1	5/4/2014	Liên Chiểu, Đà Nẵng
17	Nguyễn Văn	N.	80		1380 A1	5/4/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
18	Trần	B.	68		1651 A1	23/04/2014	Liên Chiểu, Đà Nẵng
19	Trần Văn	M.	58		1674 A1	26/04/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
20	Trần Nho	S.	64		1704 A1	29/04/2014	Hội An, Quảng Nam
21	Nguyễn Công	T.	63		1712 A1	30/04/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
22	Nguyễn Quang	M.	79		1737 A1	3/5/2014	Cẩm Lệ, Đà Nẵng

23	Trịnh Thị	H.		54	1831 A1	11/5/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
24	Trần Hồng	T.	41		1869 A1	13/05/2014	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng
25	Đỗ Văn	H.	71		1874 A1	14/05/2014	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
26	Ngô Thị	T.		76	1944 A1	20/05/2014	Hòa Vang, Đà Nẵng
27	Nguyễn Văn	Đ.	43		1120 A8	27/05/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
28	Lê Văn	T.	64		2090 A1	1/6/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
29	Trương Thị	M.		72	2125 A1	4/6/2014	Quế Sơn, Quảng Nam
30	Ngô Văn	R.	54		2151 A1	6/6/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
31	Lê	H.	55		2272 A1	16/06/2014	Duy Xuyên, Quảng Nam
32	Nguyễn Quang	T.	55		2312 A1	20/06/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
33	Đình Minh	H.	48		2325 A1	21/06/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
34	Nguyễn	Đ.	58		2335 A1	22/06/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
35	Trần Văn	H.	46		2400 A1	27/06/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
36	Nguyễn Xuân	T.	79		2723 A1	27/07/2014	Tam Kỳ, Quảng Nam
37	Nguyễn Minh	H.	58		1552 A8	31/07/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
38	Nguyễn Văn	V.	48		1559 A8	3/8/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
39	Nguyễn Văn	L.	45		1627 A8	12/8/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
40	Phùng Đức	L.	51		2950 A1	15/08/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
41	Trần Đại	T.	46		1700 A8	21/08/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
42	Lê Thị	T.		42	1703 A8	22/08/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
43	Nguyễn	H.	95		1724 A8	25/08/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
44	Nguyễn Văn	N.	64		1806 A8	5/9/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
45	Nguyễn Văn	T.	60		1829 A8	8/9/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
46	Phạm Thị	M.		72	1842 A8	9/9/2014	Thăng Bình, Quảng Nam
47	Nguyễn Văn	C.	64		1847 A8	10/9/2014	Duy Xuyên, Quảng Nam
48	Phạm Thị	E.		51	3270 A1	12/9/2014	Liên Chiểu, Đà Nẵng
49	Lương Việt	K.	65		1978 A8	29/09/2014	Cẩm Lệ, Đà Nẵng

50	Nguyễn Đình H.	64		3469 A1	1/10/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
51	Nguyễn Văn P.	88		1991 A8	1/10/2014	Điện Bàn, Quảng Nam
52	Nguyễn Thị T.		81	2028 A8	7/10/2014	Hòa Vang, Đà Nẵng
53	Nguyễn Văn T.	64		2058 A8	10/8/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
54	Lê Văn S.	49		3629 A1	14/10/2014	Hội An, Quảng Nam
55	Đoàn Thị T.		86	3634 A1	14/10/2014	Hòa Vang, Đà Nẵng
56	Nguyễn T.	75		3713 A1	20/10/2014	Hội An, Quảng Nam
57	Lê Thị B.		62	2147 A8	21/10/2014	Liên Chiểu, Đà Nẵng
58	Trần Việt P.	59		3752 A1	22/10/2014	Duy Xuyên, Quảng Nam
59	Nguyễn Thế S.	61		3758 A1	23/10/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
60	Phạm Văn Đ.	35		2177 A8	23/10/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
61	Nguyễn Thị N.		79	2166 A8	23/10/2014	Quế Sơn, Quảng Nam
62	Lê Văn H.	82		2203 A8	28/10/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
63	Hồ T.	76		3879 A1	1/11/2014	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
64	Phan Thị H.		79	2244 A8	6/11/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
65	Đặng B.	54		2256 A8	6/11/2014	Liên Chiểu, Đà Nẵng
66	Đặng Minh H.	59		2288 A8	12/11/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
67	Huỳnh Ngọc T.	62		2303 A8	13/11/2014	Hải Châu, Đà Nẵng
68	Nguyễn Thị A.		62	2441 A8	1/12/2014	Quế Sơn, Quảng Nam
69	Phạm C.	64		2444 A8	2/12/2014	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
70	Nguyễn Bá K.	79		4368 A1	6/12/2014	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
71	Trịnh Quang L.	51		2493 A8	9/12/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
72	Nguyễn H.	48		2502 A8	10/12/2014	Hội An, Quảng Nam
73	Võ Như N.	58		4486 A1	16/12/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng
74	Hồ Văn L.	44		2595 A8	22/12/2014	Đại Lộc, Quảng Nam
75	Lê Đình Y.	82		2606 A8	23/12/2014	Sơn Trà, Đà Nẵng
76	Nguyễn T.	46		2337 A6	21/12/2014	Thanh Khê, Đà Nẵng

77	Ngô Thị	T.		62	44 A8	6/1/2015	Hòa Vang, Đà Nẵng
78	Nguyễn	P.	50		61 A8	7/1/2015	Hội An, Quảng Nam
79	Đỗ	M.	57		69 A8	8/1/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
80	Phan Hữu	T.	68		88 A8	11/1/2015	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
81	Phan Văn	B.	44		114 A8	13/01/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
82	Nguyễn Thị	L.		65	197 A1	16/01/2015	Tiên Phước, Quảng Nam
83	Phạm Thị	D.		73	210 A1	16/01/2015	Hòa Vang, Đà Nẵng
84	Nguyễn Thị	C.		71	209 A1	16/01/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
85	Trần Ngọc	S.	57		160 A8	20/01/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
86	Trần Minh	H.	22		327 A1	23/01/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
87	Trà Minh	T.	56		341 A1	25/01/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
88	Lê Thị	L.		74	335 A1	25/01/2015	Điện Bàn, Quảng Nam
89	Mai	M.	67		520 A8	6/3/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
90	Nguyễn Duy	N.	54		1074 A1	12/3/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
91	Phạm Thị	H.		59	584 A8	14/03/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
92	Nguyễn Văn	A.	62		606 A8	17/03/2015	Duy Xuyên, Quảng Nam
93	Nguyễn	G.	54		1229 A1	20/03/2015	Hội An, Quảng Nam
94	Lê	T.	65		1246 A1	23/03/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
95	Nguyễn	C.	54		1327 A1	27/03/2015	Đông Giang, Quảng Nam
96	Bùi Tiến	Đ.	52		1550 A1	11/4/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
97	Lưu Thị	T.		68	1560 A1	12/4/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
98	Nguyễn Thị	H.		73	1545 A1	10/4/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
99	Nguyễn Thị	H.		63	1683 A1	19/04/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
100	Nguyễn Quốc	T.	76		1723 A1	23/04/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
101	Phạm Văn	L.	53		1738 A1	23/04/2015	Hòa Cường, Đà Nẵng
102	Lê Quang	T.	58		1816 A1	1/5/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
103	Nguyễn Lương	T.	57		1856 A1	4/5/2015	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng

104	Võ	T.	64		1922 A1	8/5/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
105	Phạm	Đ.	44		971 A8	11/5/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
106	Nguyễn Văn	H.	67		989 A8	5/12/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
107	Nguyễn	N.	71		2107 A1	5/19/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
108	Phan Văn	Đ.	58		2146 A1	5/22/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
109	Nguyễn Thị Hồng	H.		72	2177 A1	5/23/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
110	Đoàn	C.	52		2234 A1	5/27/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
111	Đặng	T.	47		2964 A1	7/8/2015	Hòa Vang, Đà Nẵng
112	Nguyễn Thị	P.		64	3027 A1	7/12/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
113	Hồ	C.	47		3108 A1	17/07/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
114	Lê Trọng	H.	47		3135 A1	17/7/2015	Điện Bàn, Quảng Nam
115	Nguyễn Việt	M.	61		3205 A1	24/7/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
116	Diệu Bội	T.		63	3291 A1	30/7/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
117	Đỗ	N.	57		3312 A1	30/7/2015	Hội An, Quảng Nam
118	Huỳnh	M.	76		3357 A1	30/7/2015	Hội An, Quảng Nam
119	Lê Thị Quý	H.		76	1604 A8	5/8/2015	Thanh Thủy, Đà Nẵng
120	Đặng Hồng	S.	40		3413 A1	6/8/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
121	Nguyễn Văn	H.	63		3512 A1	11/8/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
122	Nguyễn Thị	L.		70	3521 A1	12/8/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
123	Võ Đình	M.	51		3632 A1	18/8/2015	Đại Lộc, Quảng Nam
124	Trần Thị Kim	L.		62	3686 A1	20/8/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
125	Huỳnh	T.	81		3687 A1	21/8/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
126	Đặng	T.	65		3706 A1	24/8/2015	Hòa Vang, Đà Nẵng
127	Nguyễn Thị	E.		87	3758 A1	26/8/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
128	Lê Anh	T.	42		3807 A1	29/8/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
129	Bùi	S.	77		3825 A1	30/8/2015	Duy Xuyên, Quảng Nam

130	Đặng Hữu	T.	59		3903 A1	4/9/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
131	Văn Thị	S.		78	4238 A1	26/9/2015	Núi Thành, Quảng Nam
132	Bùi Thị	V.		49	4336 A1	1/10/2015	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
133	Hứa	N.	54		4385 A1	3/10/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
134	Nguyễn Thanh	N.	47		4440 A1	7/10/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
135	Phạm Duy	T.	52		4492 A1	9/10/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
136	Phạm Quang	B.	81		4525 A1	9/10/2015	Mộ Đức, Quảng Ngãi
137	Ngô Văn	V.	60		4540 A1	11/10/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
138	Võ Thị	T.		82	4527 A1	12/10/2015	Đại Lộc, Quảng Nam
139	Nguyễn Thị	M.		90	4579 A1	14/10/2015	Duy Xuyên, Quảng Nam
140	Phạm Thị	V.		62	2181 A1	20/10/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
141	Phạm Ngọc	S.	35		4715 A1	21/10/2015	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng
142	Nguyễn Thị	C.		70	4744 A1	22/10/2015	Duy Xuyên, Quảng Nam
143	Huỳnh Thị	E.		91	4756 A1	23/10/2015	Ngũ Hành Sơn, Đà Nẵng
144	Nguyễn Thị Phương	T.		46	4787 A1	24/10/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
145	Nguyễn Kim	T.	54		2225 A8	25/10/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
146	Đỗ Thị	H.		72	4829 A1	26/10/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
147	Huỳnh Đức	T.	59		4836 A1	27/10/2015	Điện Bàn, Quảng Nam
148	Trần Thị	S.		72	4866 A1	29/10/2015	Đại Lộc, Quảng Nam
149	Lê Đình	Đ.	57		4891 A1	30/10/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
150	Giang	L.	46		5586 A1	2/12/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
151	Trần	Đ.	59		5587 A1	3/12/2015	Tịnh Phước, Quảng Ngãi
152	Hoàng Kim	M.	57		5616 A1	3/12/2015	Nông Sơn, Quảng Nam
153	Lê Thị	H.		51	5643 A1	4/12/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng

DANH SÁCH NHÓM CHỨNG

STT	Họ và tên		Tuổi		Mã phiếu khám	Ngày khám bệnh	Địa chỉ
			Nam	Nữ			
1	Lương Văn	Q.	42		2877365	16/5/2015	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
2	Đỗ Thị	T.		61	2877374	16/5/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
3	Phạm	H.	60		2877380	16/5/2015	Hội An, Quảng Nam
4	Nguyễn Thị	N.		58	2877415	16/5/2015	Quế Sơn, Quảng Nam
5	Trần	T.	54		2877366	16/5/2015	Liên Chiểu, Đà Nẵng
6	Nguyễn Công	N.	51		2885882	23/5/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
7	Nguyễn Văn	H.	52		2885873	23/5/2015	Nông Sơn, Quảng Nam
8	Nguyễn Thị	Đ.		59	2885810	23/5/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
9	Nguyễn Thị	L.		70	2885852	23/5/2015	Núi Thành, Quảng Nam
10	Ngô Văn	T.	52		2885775	23/5/2015	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
11	Đặng Thị	H.		71	2894376	1/6/2015	Cẩm Lệ, Đà Nẵng
12	Nguyễn Thị	C.		65	2894432	1/6/2015	Tur nghĩa, Quảng Ngãi
13	Nguyễn	P.	44		2894364	1/6/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
14	Phạm Tiến	T.	31		2894396	1/6/2015	Ba Tơ, Quảng Ngãi
15	Bùi	L.	51		2894397	1/6/2015	Trần Phú, Quảng Ngãi
16	Lê Văn	T.	47		2894433	1/6/2015	Ba Tơ, Quảng Ngãi
17	Hồ Ngọc	T.	47		2894422	1/6/2015	Lê Hồng Phong, Quảng Ngãi
18	Đoàn Chiến	T.	65		2894428	1/6/2015	Buôn Mê Thuộc, Đắk Lắk
19	Nguyễn	T.	75		2894492	1/6/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
20	Trần Văn	T.	53		2894640	1/6/2015	Điện Bàn, Quảng Nam
21	Nguyễn Quang	T.	59		2894640	1/6/2015	Lê Lợi, Quảng Ngãi

22	Trần Tuấn	V.	25		2895174	1/6/2015	Yên Thành, Nghệ An
23	Phạm Thị	H.		81	3120422	24/11/2015	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
24	Trần Văn	L.	44		3120450	24/11/2015	Đức Phổ, Quảng Ngãi
25	Nguyễn Thị	V.		72	3120435	24/11/2015	Mộ Đức, Quảng Ngãi
26	Nguyễn	T.	75		3120480	24/11/2015	Thị xã Quảng Ngãi
27	Châu Thị	H.		84	3120469	24/11/2015	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
28	Lê	H.	76		3120502	24/11/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
29	Phạm Thị Xuân	V.		70	3120547	24/11/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
30	Dương Hiến	P.	61		3120547	24/11/2015	Điện Bàn, Quảng Nam
31	Ngô Văn	N.	56		3120733	24/11/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
32	Phạm Thị	H.		85	3120819	24/11/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
33	Phạm Thị Minh	N.		51	3122074	25/11/2015	Sơn Trà, Đà Nẵng
34	Võ	M.	62		3122040	25/11/2015	Nghĩa Đông, Quảng Ngãi
35	Võ Thị	N.		61	3122173	25/11/2015	Hòa vang, Đà Nẵng
36	Trương Văn	N.	40		3122206	25/11/2015	Đại Lộc, Quảng Nam
37	Phùng Thị	N.		47	3122210	25/11/2015	Hội An, Quảng Nam
38	Ngô Văn	P.	47		3122234	25/11/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
39	Trần Thị Thanh	N.		54	3122231	25/11/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
40	Bùi Thị	M.		33	3122353	25/11/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
41	Lê Văn	L.	59		3122542	25/11/2015	Đại Lộc, Quảng Nam
42	Trần Thị	Y.		62	3122040	25/11/2015	An Mỹ, Quảng Nam
43	Thân Văn	N.	62		3123436	26/11/2015	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
44	Nguyễn Thanh	D.	63		3123467	26/11/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
45	Trần	N.	53		3123474	26/11/2015	Nghĩa An, Quảng Ngãi
46	Nguyễn	H.	61		3123485	26/11/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
47	Mai	S.	80		3123647	26/11/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
48	Nguyễn Thị Thu	Y.		58	3123726	26/11/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng

49	Nguyễn Thị H.		66	3123735	26/11/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
50	Nguyễn Văn D.	46		3123866	26/11/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
51	Hồ Thị L.		71	3123938	26/11/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
52	Nguyễn G.	75		3123891	26/11/2015	Nam Đông, Thừa Thiên Huế
53	Nguyễn Tấn D.	60		3123991	26/11/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
54	Nguyễn Đình L.	65		3125040	27/11/2015	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
55	Đặng Thanh X.	59		3124976	27/11/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
56	Nguyễn Huy C.	52		3125020	27/11/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
57	Nguyễn D.	82		3125227	27/11/2015	Hòa Vang, Đà Nẵng
58	Tô Thị V.		72	3125258	27/11/2015	Hải Châu, Đà Nẵng
59	Đỗ Văn D.	82		3125272	27/11/2015	Nghĩa An, Quảng Ngãi
60	Nguyễn Đình T.	67		3125292	27/11/2015	Điện Hòa, Quảng Nam
61	Hà Thị E.		71	3125233	27/11/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
62	Nguyễn Thanh X.		55	3125404	27/11/2015	222 Trần Cao Vân, Đà Nẵng
63	Phạm Thị T.		78	3127436	30/11/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
64	Lê Thanh T.	68		3127464	30/11/2015	Nghĩa Đông, Quảng Ngãi
65	Huỳnh Thị G.		82	3127478	30/11/2015	Mộ Đức, Quảng Ngãi
66	Trần C.	52		3127498	30/11/2015	Nghĩa An, Quảng Ngãi
67	Nguyễn D.	73		3127528	30/11/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
68	Huỳnh Tấn C.	60		3127499	30/11/2015	Bình Sơn, Quảng Ngãi
69	Nguyễn T.	78		3127578	30/11/2015	Tiên Phước, Quảng Nam
70	Đặng Thị N.		70	3127524	30/11/2015	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
71	Huỳnh Thị P.		60	3127657	30/11/2015	Thanh Khê, Đà Nẵng
72	Huỳnh Thị N.		71	3127652	30/11/2015	Đại Lộc, Quảng Nam
73	Võ Thị Hồng V.		65	3127699	30/11/2015	Thăng Bình, Quảng Nam

74	Lại Thị	L.		72	3127844	30/11/2015	Thăng Bình, Quảng Nam
75	Văn Thị Mỹ	H.		61	3127891	30/11/2015	Tam Kỳ, Quảng Nam
76	Ngô Thị	N.		78	3127948	30/11/2015	Quảng Phú, Quảng Ngãi
77	Võ Thị	B.		61	3127902	30/11/2015	Hội An, Quảng Nam
78	Phạm Thị	T.		63	3127954	30/11/2015	Trần Phú, Quảng Ngãi
79	Lê Văn	G.	77		3128033	30/11/2015	Phú Ninh, Quảng Nam
80	Nguyễn Thị	T.		62	3128063	30/11/2015	Điện Bàn, Quảng Nam
81	Nguyễn	T.	61		3243596	7/3/2016	Mộ Đức, Quảng Ngãi
82	Võ	C.	85		3243604	7/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
83	Nguyễn Thị	L.		76	3243656	7/3/2016	Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
84	Hà	T.	76		3243680	7/3/2016	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
85	Huỳnh Thị	X.		76	3243676	7/3/2016	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
86	Trần	T.	52		3243859	7/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
87	Trần Hữu	B.	68		3243862	7/3/2016	Cẩm Lê, Đà Nẵng
88	Phạm Cao	T.	55		3243966	7/3/2016	Điện Bàn, Quảng Nam
89	Trần Thị	T.		73	3244018	7/3/2016	Đại Lộc, Quảng Nam
90	Nguyễn Hữu	T.	56		3243983	7/3/2016	Hội An, Quảng Nam
91	Cao Xuân	T.	60		3244031	7/3/2016	Hiệp Đức, Quảng Nam
92	Lê Văn	S.	44		3244102	7/3/2016	Duy Xuyên, Quảng Nam
93	Nguyễn Thị	T.		71	3247139	9/3/2016	Lý Sơn, Quảng Ngãi
94	Võ Thị	N.		70	3244193	7/3/2016	Nha Trang, Khánh Hòa
95	Nguyễn Văn	T.	84		3244215	7/3/2016	Điện Bàn, Quảng Nam
96	Lê	C.	50		3244211	7/3/2016	Điện Bàn, Quảng Nam
97	Hồ	H.	67		3244244	7/3/2016	Quế Sơn, Quảng Nam
98	Nguyễn Thị	T.		71	3247152	9/3/2016	Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
99	Lê Tiên	B.	65		3245496	8/3/2016	Mộ Đức, Quảng Ngãi
100	Phạm Đăng	D.	44		3245501	8/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi

101	Trần Đ.	65		3245504	8/3/2016	Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
102	Nguyễn K.	76		3245506	8/3/2016	Sơn Tịnh, Quảng Ngãi
103	Bùi Vũ D.	42		3245585	8/3/2016	Núi Thành, Quảng Nam
104	Nguyễn Thị L.		83	3245572	8/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
105	Trần H.	56		3245571	8/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
106	Nguyễn M.	63		3245626	8/3/2016	Nghĩa An, Quảng Ngãi
107	Trần Thị T.		82	3245674	8/3/2016	Hội An, Quảng Nam
108	Trần Đình C.	54		3245696	8/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
109	Trần Ngọc T.	56		3245680	8/3/2016	Phước Sơn, Quảng Nam
110	Võ Thành L.	65		3245843	8/3/2016	Thanh Khê, Đà Nẵng
111	Trần Thị L.		80	3245833	8/3/2016	An Khê, Gia Lai
112	Ngô Văn T.	46		3245853	8/3/2016	Thăng Bình, Quảng Nam
113	Trần Thị B.		72	3245979	8/3/2016	Cẩm Lê, Đà Nẵng
114	Nguyễn Thị K.		91	3247144	9/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
115	Bùi Văn T.	60		3247155	9/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
116	Chế Thị K.		92	3247197	9/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
117	Nguyễn H.	91		3247150	9/3/2016	Mộ Đức, Quảng Ngãi
118	Võ P.	80		3247176	9/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
119	Trần Thị K.		90	3247225	9/3/2016	Hòa vang, Đà Nẵng
120	Nguyễn M.	84		3247487	9/3/2016	Nông Sơn, Quảng Nam
121	Lương Quang T.	47		3247507	9/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
122	Trần Xuân T.	63		3247584	9/3/2016	Liên Chiêu, Đà Nẵng
123	Trần Văn T.	56		3247574	9/3/2016	Mộ Đức, Quảng Ngãi
124	Trần Văn T.	50		3248648	10/3/2016	Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
125	Lê Hồng L.	79		3248708	10/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
126	Lâm Xuân T.	51		3248647	10/3/2016	Minh Long, Quảng Ngãi
127	Mạc H.	50		324865	10/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi

128	Đỗ Văn	B.	64		3248659	10/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
129	Võ Duy	C.	59		3248670	10/3/2016	Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
130	Lê Văn	H.	52		3248683	10/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
131	Trần Văn	V.	59		3248700	10/3/2016	Mộ Đức, Quảng Ngãi
132	Nguyễn Văn	H.	50		3248763	10/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
133	Dương Phú	M.	59		3248786	10/3/2016	Điện Bàn, Quảng Nam
134	Trần	H.	42		3248783	10/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
135	Nguyễn Văn	C.	43		3248791	10/3/2016	Sơn Trà, Đà Nẵng
136	Mai Văn	H.	43		3248929	10/3/2016	Hội An, Quảng Nam
137	Phạm Văn	T.	45		3248941	10/3/2016	Thị xã Quảng Ngãi
138	Hà Duy	K.	50		3250366	11/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
139	Nguyễn Văn	A.	54		3250368	11/3/2016	Hòa vang, Đà Nẵng
140	Phạm	S.	95		3250379	11/3/2016	Đức Phổ, Quảng Ngãi
141	Lê	H.	55		3250392	11/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
142	Hồ Ngọc	P.	50		3250398	11/3/2016	Quảng Phú, Quảng Ngãi
143	Lê Văn	N.	69		3250558	11/3/2016	Nghĩa Dung, Quảng Ngãi
144	Nguyễn Đăng	P.	54		3250454	11/3/2016	Tam Kỳ, Quảng Nam
145	Lê Văn	Đ.	51		3250415	11/3/2016	Trần Hưng Đạo, Q. Ngãi
146	Nguyễn Minh	C.	53		3250629	11/3/2016	Sơn Trà, Đà Nẵng
147	Lương Hiền	B.	52		3250710	11/3/2016	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
148	Văn Bá	L.	59		3250739	11/3/2016	Đức Cơ, Gia Lai
149	Phạm Minh	T.	50		3250713	11/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
150	Đặng Kim	P.	53		3250808	11/3/2016	Phú Ninh, Quảng Nam
151	Trần Văn	M.	56		3256685	16/3/2016	Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
152	Lê Hồng	M.	51		3256732	16/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi
153	Phạm Ngọc	L.	51		3256742	16/3/2016	Bình Sơn, Quảng Ngãi

PHỤ LỤC 3
BỘ CÂU HỎI THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU
NHÓM BỆNH

MÃ SỐ PHIẾU SỐ VÀO VIỆN

A. PHẦN HÀNH CHÍNH		
A1. Họ và tên bệnh nhân:		
A2. Tuổi:.....	A3. Giới: 1. Nam 2. Nữ	
A4. Nghề nghiệp:.....	A5. Điện thoại:.....	
A6. Ngày giờ vào viện:.....	A7. Ngày ra viện:.....	
A8. Địa chỉ:		
A9. Lý do vào viện:		
A10. Chẩn đoán:		
A11. Tổng số ngày điều trị:		
B. TIỀN SỬ		
B1. Tiền sử bản thân		
B1.1. Bệnh tim thiếu máu cục bộ	1. Có	2. Không
B1.2. Béo phì	1. Có	2. Không
B1.3. Rối loạn lipid máu	1. Có	2. Không
B1.4. Tăng huyết áp	1. Có	2. Không
B1.5. Đái tháo đường	1. Có	2. Không
B1.6. Hút thuốc lá	1. Có	2. Không
B1.7. Khác	1. Có	2. Không
B1.7.1. Ghi rõ khác:.....		
B2. Tiền sử gia đình:.....		
C. LÂM SÀNG		
C1. Mạch lần/ phút	

C2. Huyết ápmmHg	
C3. Nhịp thởlần/ phút	
C4. Nhiệt độ ⁰ C	
C5. Chiều caom	
C6. Cân nặngkg	
C7. BMIkg/m ²	
C8. Con đau thắt ngực	1. Có	2. Không
C8.1. Đặc điểm cơn đau	1. Điển hình	2. Không điển hình
C8.2. Thời gian nhập viện từ khi xuất hiện cơn đau đầu tiên:giờ		
C9. Phân độ Killip trên lâm sàng	1. Độ I	2. Độ II 3. Độ III 4. Độ IV
D. CẬN LÂM SÀNG		
D1. Thời gian xét nghiệm H-FABP và các dấu ấn tim sau khi xuất hiện đau ngực		
D1.1. Lần 1: Giờ thứ	
D1.2. Lần 2: Giờ thứ	
D2. Glucose	mmol/L
D3. Ure	mmol/L
D4. Creatinine	μmol/L
D5.1. CK lần 1	U/L
D5.2. CK lần 2	U/L
D6.1. CK-MB lần 1	U/L
D6.2. CK-MB lần 2	U/L
D7.1. Troponin T hs lần 1	ng/ml
D7.2. Troponin T hs lần 2	ng/ml
D8.1. NT pro BNP lần 1	pg/mL
D8.2. NT pro BNP lần 2	pg/mL
D9.1. Myoglobin lần 1	ng/ml
D9.2. Myoglobin lần 2	ng/ml

D10.1. H-PABP lần 1	ng/ml
D10.2. H-PABP lần 2	ng/ml
D11. Bilan lipid		
D11.1. Cholesterol	mmol/L
D11.2. Triglyceride	mmol/L
D11.3. HDL- Cholesterol	mmol/L
D11.4. LDL- Cholesterol	mmol/L
D12. Điện tâm đồ	1. Có	2. Không
D12.1. Biểu hiện:		
D12.2. Vùng tổn thương:		
D12.3. Rối loạn nhịp	1. Có	2. Không
D12.3.1. Loại rối loạn nhịp:		
D12.4. Phân loại nhồi máu cơ tim	1. NMCTSTCL	2. NMCTKSTCL
D13. Siêu âm tim	1. Có	2. Không
D13.1. Giảm động	1. Có	2. Không
D13.2. Loạn động	1. Có	2. Không
D13.3. Vô động	1. Có	2. Không
D13.4. EF	%
D13.5. Vùng tổn thương:		
D13.6. Biểu hiện khác:		
D14. Chụp động mạch vành	1. Có	2. Không
D14.1. Thân chung	1. Có	2. Không
D14.1.1. Độ hẹp	%
D14.2. ĐM liên thất trước	1. Có	2. Không
D14.2.1. Độ hẹp	%
D14.2.2. Vị trí tổn thương.....		
D14.3. ĐM mũ	1. Có	2. Không

D14.3.1. Độ hẹp	%
D14.3.2. Vị trí tổn thương.....		
D14.4. ĐM vành phải	1. Có	2. Không
D14.4.1. Độ hẹp	%
D14.4.2. Vị trí tổn thương.....		
D14.5. Số lượng ĐMV tổn thương	1. 1 ĐM 2. 2 ĐM 3. 3 ĐM 4. Thân chung	
E. THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ TIM MẠCH		
E1. Thang điểm TIMI	1. NMCTSTCL (E2)	2. NMCTKSTCL (E3)
E2. Thang điểm TIMI có ST chênh lên		
E2.1. Tuổi 64 – 74	1. Có	2. Không
E2.2. Tuổi \geq 75	1. Có	2. Không
E2.3. HA TT < 100mgHg	1. Có	2. Không
E2.4. Nhịp tim > 100 lần/phút	1. Có	2. Không
E2.5. Độ Killip II-IV	1. Có	2. Không
E2.6. ST chênh lên thành trước hay block nhánh trái	1. Có	2. Không
E2.7. Tiền căn ĐTĐ, THA, đau thắt ngực	1. Có	2. Không
E2.8. Cân nặng < 67kg	1. Có	2. Không
E2.9. Thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi được điều trị tái thông > 4 giờ	1. Có	2. Không
E3. Thang điểm TIMI không có ST chênh lên		
E3.1. Tuổi > 65	1. Có	2. Không
E3.2. Có \geq 3 yếu tố nguy cơ BMV	1. Có	2. Không
E3.3. Tiền sử ĐMV \geq 50%	1. Có	2. Không
E3.4. Tiền sử dùng Aspirin 7 ngày trước nhập viện	1. Có	2. Không
E3.5. Tăng men tim	1. Có	2. Không

E3.6. Có thay đổi đoạn ST	1. Có	2. Không
E3.7. Có ≥ 2 cơn đau thắt ngực trong vòng 24h	1. Có	2. Không
E4. Thang điểm PAMI		
E4.1. Tuổi > 75	1. Có	2. Không
E4.2. Tuổi 65 – 75	1. Có	2. Không
E4.3. Phân độ Killip > I	1. Có	2. Không
E4.4. Nhịp tim > 100 lần/phút	1. Có	2. Không
E4.5. Đái tháo đường	1. Có	2. Không
E4.6. Nhồi máu vùng trước hoặc block nhánh trái	1. Có	2. Không
F. BIẾN CHỨNG		
F1. Rối loạn nhịp	1. Có	2. Không
F2. Suy tim	1. Có	2. Không
F3. Sốc tim	1. Có	2. Không
F4. Đột tử	1. Có	2. Không
F5. Biến chứng cơ học cấp	1. Có	2. Không
F6. Huyết khối thất trái	1. Có	2. Không
F7. Thuyên tắc mạch	1. Có	2. Không
F8. Tai biến mạch máu não	1. Có	2. Không
F9. Tái nhồi máu cơ tim	1. Có	2. Không
F10. Biến chứng khác	1. Có	2. Không
F10.1. Ghi rõ biến chứng khác		

Đà Nẵng, ngày.....tháng.....năm

Người thực hiện
GIAO THỊ THOA

PHỤ LỤC 4
BỘ CÂU HỎI THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU
NHÓM CHỨNG

MÃ SỐ PHIẾU

SỐ ID

A. PHẦN HÀNH CHÍNH		
A1. Họ và tên bệnh nhân:		
A2. Tuổi:.....	A3. Giới:	1. Nam 2. Nữ
A4. Nghề nghiệp:.....A5. Điện thoại:		
A6. Địa chỉ:		
A7. Ngày khám bệnh:.....		
B. CẬN LÂM SÀNG		
B1. Ure	mmol/L
B2. Creatinine	μmol/L
B3. CK	U/L
B4. CK-MB	U/L
B5. Troponin T hs	ng/ml
B6. Myoglobin	ng/ml
B7. NT pro BNP	pg/mL
B8. H-FABP	ng/ml

Đà Nẵng, ngày tháng năm.....

Người thực hiện

GIAO THỊ THOÀ