



**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**

Chuyên ngành: Nội Tim Mạch

Mã số: 62 72 01 41

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2018

Công trình được hoàn thành tại Trường Đại học Y Dược Huế

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. NGUYỄN LÂN HIẾU

GS.TS. HUỖNH VĂN MINH

Phản biện1: Phạm Nguyễn Vinh

Phản biện 2: Trần Văn Huy

Phản biện 3: Lê Thị Bích Thuận

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp
Đại học Huế họp tại 03 Lê Lợi - Thành phố Huế
vào lúc giờ. ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế
- Thư viện Quốc gia

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Nhồi máu cơ tim là một cấp cứu nội khoa nguy hiểm. Chẩn đoán sớm và điều trị sớm nhồi máu cơ tim đóng vai trò quyết định trong việc cứu sống bệnh nhân. 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; điện tim ghi nhận ban đầu thường có biến đổi không đặc hiệu; các dấu ấn sinh học hiện hành - tiêu chuẩn chính để chẩn đoán, lại phóng thích chậm sau tổn thương cơ tim và dương tính giả trong một số trường hợp; các kỹ thuật hình ảnh chi phí còn khá cao, không phải cơ sở nào cũng thực hiện được.

Vai trò của các dấu ấn tim trong chẩn đoán và theo dõi điều trị được khẳng định trong các đồng thuận toàn cầu. Bên cạnh các dấu ấn truyền thống, có nhiều dấu ấn sinh học mới được phát hiện và nghiên cứu, trong đó H-FABP (Heart-type Fatty Acid Binding Protein) là một điển hình. H-FABP vừa đặc hiệu cơ tim vừa xuất hiện sớm hơn các dấu ấn tim hiện hành. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh giá trị tiên lượng sau nhồi máu cơ tim của H-FABP, vai trò này độc lập với troponin T, điện tâm đồ, xét nghiệm cận lâm sàng. Chính nhờ những ưu điểm vượt trội này, H-FABP trở thành một dấu ấn tiềm năng. 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, chưa có bất kỳ nghiên cứu nào tìm hiểu về vai trò của H-FABP trong chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp. 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

Mục tiêu 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

Mục tiêu 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

- 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 H-FABP là một công cụ phân tích hữu ích, đáng tin cậy và là một chất chỉ điểm sinh học vượt trội về độ nhạy trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp trong những giờ đầu.

- Nghiên cứu cũng cho thấy vai trò của H-FABP về khả năng dự báo và cung cấp những thông tin có giá trị tiên lượng quan trọng.

4. Đóng góp của đề tài

- Đây là luận án đầu tiên nghiên cứu nồng độ H-FABP trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp tại Việt Nam.

- Nghiên cứu đã đóng góp thêm dấu ấn sinh học tiềm năng cho việc chẩn đoán sớm và tiên lượng 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 nhằm tối ưu hóa chẩn đoán, góp phần vào phân tầng nguy cơ và tối ưu hóa chiến lược điều trị.

Cấu trúc của luận án

Luận án gồm: 124 trang với 4 chương, 55 bảng, 23 hình, 19 biểu đồ, 1 sơ đồ, 186 tài liệu tham khảo (17 tiếng việt, 166 tiếng anh, 3 tiếng pháp). Đặt vấn đề 3 trang. Tổng quan tài liệu 36 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 28 trang. Kết quả nghiên cứu 26 trang. Bàn luận 28 trang. Kết luận 2 trang. Kiến nghị 1 trang.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. NHỒI MÁU CƠ TIM

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là sự chết của tế bào cơ tim do thiếu máu cục bộ cơ tim kéo dài, nguyên nhân thường gặp nhất là do 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.

Theo đồng thuận toàn cầu III năm 2012, NMCT được chẩn đoán khi có tăng và/hoặc giảm giá trị troponin 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 về triệu chứng lâm sàng, điện tâm đồ, hình ảnh học, giải phẫu bệnh.

1.2. TỔNG QUAN VỀ H-FABP

1.2.1. Nguồn gốc và cấu trúc

H-FABP do Giáo sư Tiến sĩ Jan Glatz phát hiện ra vào năm 1988. Ở bộ gen người, H-FABP được mã hóa bởi FABP3, nằm ở vị trí 1 (p33-p31) trên nhiễm sắc thể. Về cấu tạo, H-FABP gồm từ 126-137 acide 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.

1.2.2. Sự phân bố trong cơ thể

H-FABP hiện diện chủ yếu trong tế bào cơ tim, ngoài ra còn có ở một số cơ quan khác: mô cơ xương, não, thận, tinh hoàn, nhau thai, dạ dày, mô mỡ nhưng với hàm lượng rất ít, với mức độ thấp hơn 10 lần so với ở cơ tim.

1.2.3. 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 < 6 μ g/L. H-FABP có thời gian bán hủy khoảng 20 phút, đào thải nhanh chóng qua thận.

1.2.4. Vai trò sinh học

H-FABP tham gia vào quá trình hấp thu, chuyển hóa nội bào, vận chuyển acid béo từ màng tế bào đến ty lạp thể cần thiết cho quá trình oxy hóa. H-FABP tham gia vào điều biến sự tăng trưởng và phát triển của tế bào, bảo vệ tế bào cơ tim trước những tác động độc hại của các axit béo tự do.

1.2.5. H-FABP và tổn thương cơ tim

Nhờ có kích thước nhỏ và trọng lượng phân tử thấp (13-15 kDa), định vị ở màng bào tương, nên chỉ trong vòng 30 phút sau khi một lượng nhỏ mô tim bị hủy hoại do thiếu máu, H-FABP nhanh chóng rò rỉ qua các khoảng kẽ ra ngoài, tăng nhanh trong máu, đạt nồng độ đỉnh ở 6-12 giờ và trở về bình thường sau 24-36 giờ. H-FABP có độ đặc hiệu cho tế bào cơ tim gấp 20 lần so với myoglobin. Chính những đặc điểm ưu việt này khiến H-FABP trở thành dấu ấn lý tưởng để chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp.

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

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 kháng nguyên và kháng thể đặc hiệu để tạo tủa trong môi trường thích hợp. Bằng cách xác định các tủa miễn dịch này, người ta sẽ định lượng hoặc định tính H-FABP.

Có nhiều phương pháp giúp phát hiện các tủa miễn dịch: ELISA, miễn dịch đo độ đục, sắc ký miễn dịch và cảm biến miễn dịch. Trong đó, phương pháp miễn dịch đo độ đục có nhiều ưu điểm hơn so với các phương pháp khác: kết quả chính xác, dễ thực hiện, nhanh và hoàn toàn tự động.

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 3/2014 đến 3/2016. Đối tượng trong nghiên cứu gồm: nhóm bệnh và nhóm chứng.

- Nhóm bệnh: gồm 153 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp (72 bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên và 81 bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh lên).

- Nhóm chứng: gồm 153 các đối tượng khỏe mạnh.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

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.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, ghi nhận tất cả những thông tin cần thiết. Bệnh nhân được theo dõi diễn biến bệnh chặt chẽ trong suốt thời gian nằm viện.

- Về xét nghiệm máu: các dấu ấn sinh học (CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin, NT-proBNP, H-FABP) được làm cùng lúc và làm hai lần:

+ Lần 1: trước 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh.

+ Lần 2: từ sau 24 giờ kể từ khi khởi phát bệnh.

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

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

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

2.2.3. Kỹ thuật định lượng H-FABP

2.2.3.1. 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 .

2.2.3.2. Nguyên lý của xét nghiệm

Dùng phương pháp miễn dịch đo độ đục: dựa trên phản ứng tạo tủa giữa kháng nguyên H-FABP và kháng thể kháng H-FABP. Sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch, có thể tán sắc ánh sáng. Sự tán sắc này sẽ được đo bằng máy đo độ đục 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.

2.2.3.3. Cài đặt trên máy

Xét nghiệm được cài đặt và sử dụng trên máy Cobas 6000.

2.2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học và được phân tích bằng phần mềm SPSS 18.0.0, Medcalc 13.0.6.0 và Excel 2013.

2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Y đức của trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế. Đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân và sức khỏe được bảo mật. Nghiên cứu không can thiệp vào quá trình chẩn đoán và điều trị. Chi phí cho các xét nghiệm chính trong nghiên cứu do bản thân người nghiên cứu tự chi trả.

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

- Nhóm bệnh và nhóm chứng có sự tương đồng về độ tuổi và giới tính.
- Yếu tố nguy cơ có rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ cao nhất 57,51%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- NMCT không ST chênh lên chiếm tỷ lệ ưu thế 52,94%.
- Có 72,92% có rối loạn vận động vùng, 28,47% có phân suất tổng máu < 50%.
- Tổn thương 01 nhánh ĐMV chiếm tỷ lệ cao nhất 46,46%.

3.1.3. Các biến chứng sau NMCT và thang điểm nguy cơ

- Biến chứng rối loạn nhịp chiếm tỷ lệ cao nhất 56,21%.
- 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 3.1. Đặc điểm nồng độ của H-FABP của hai nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	$\bar{X} \pm SD$ (min - max) (ng/ml)	Trung vị (KTPV) (ng/ml)	p
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: Có sự khác biệt rõ rệt về nồng độ H-FABP giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

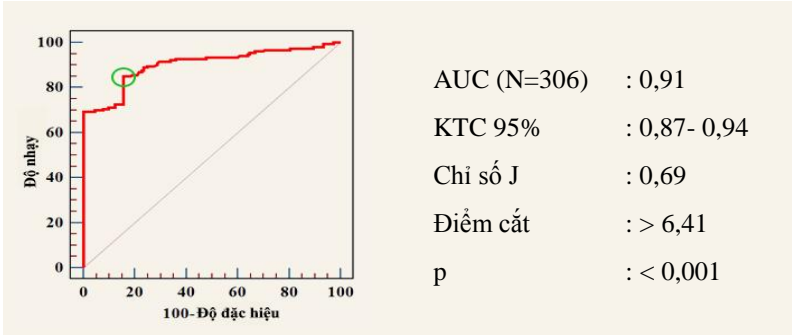
Bảng 3.2. Nồng độ H-FABP và các dấu ấn CK, CK-MB, hs troponin T và myoglobin theo nhóm thời gian

Thời gian (giờ)	Dấu ấn tim				
	H-FABP	CK	CK-MB	hs TnT	Myoglobin
	Trung vị	Trung vị	Trung vị	Trung vị	Trung vị
	(KTPV) (ng/ml)	(KTPV) (ng/ml)	(KTPV) (ng/ml)	(KTPV) (ng/ml)	(KTPV) (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)	6925,50 (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, giảm dần sau 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



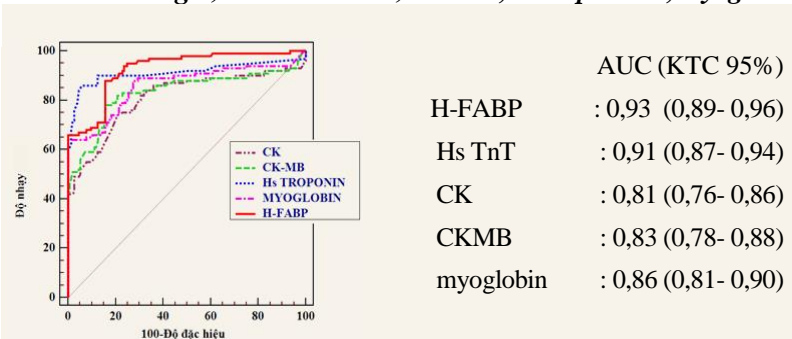
Biểu đồ 3.1. Đường biểu diễn đường cong ROC điểm cắt của H-FABP

** 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=77,78% (7 ca))

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP 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 3.2. Đường biểu diễn đường cong ROC các dấu ấn từ 0-6 giờ

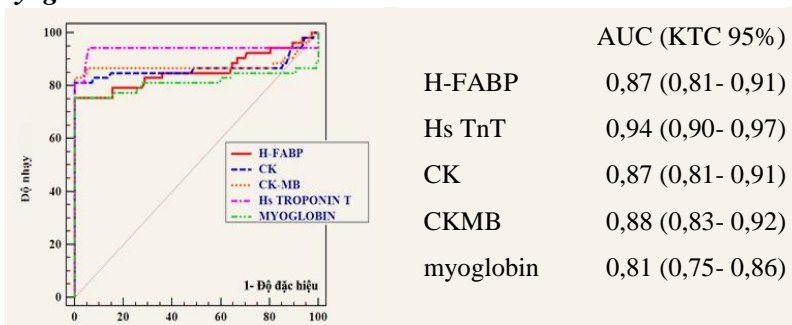
Nhận xét: Từ 0-6 giờ diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP là cao nhất (AUC = 0,93).

Bảng 3.3. 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-cTnT	CK	CK-MB	MYO	H-FABP	hs-cTnT	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: Từ 0-3 giờ, độ nhạy của H-FABP là cao nhất 84,62%, CK là thấp nhất 69,23%. Từ 3-6 giờ, độ nhạy của H-FABP tiếp tục tăng và có giá trị cao nhất là 91,67%, độ nhạy CK vẫn 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 3.3. Đường biểu diễn đường cong ROC các dấu ấn > 6-24 giờ

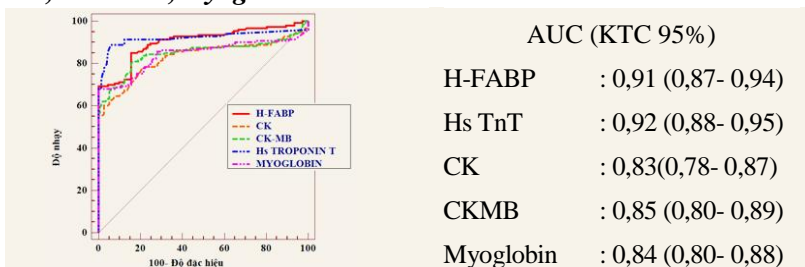
Nhận xét: Từ 6-24 giờ, diện tích dưới đường cong ROC của troponin hs là cao nhất (AUC = 0,94).

Bảng 3.4. 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-cTnT	CK	CK-MB	MYO	H-FABP	hs-cTnT	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 đến 12 giờ, độ nhạy của H-FABP là 84,62% thấp hơn so với hs-TnT là 88,46%, độ nhạy của myoglobin là thấp nhất 73,08%. Từ 12-24 giờ, độ nhạy của H-FABP là thấp nhất 74,07%, hsTnT là cao nhất 96,30%.

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



Biểu đồ 3.4. Đường biểu diễn đường cong ROC của các dấu ấn trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát

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 3.5. 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-cTnT	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, H-FABP, hs-TnT và CK-MB đều có giá trị chẩn đoán NMCT tốt. H-FABP có độ nhạy gần bằng hs-TnT và 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 3.6. 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 nhồi máu cơ tim cấp

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

Nhận xét: Khi phối hợp H-FABP, troponin T hs, CK, CK-MB, myoglobin thì độ nhạy của chẩn đoán là cao nhất 92,81%.

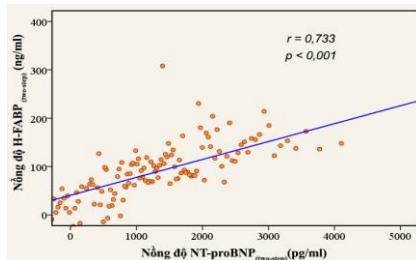
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA H-FABP VỚI CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-PROBNP) VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG SỚM CỦA H-FABP TRONG NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP.

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

Bảng 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ HFABP-với phân độ Killip và thang điểm TIMI, PAMI

Đặc điểm		Nồng độ H-FABP (ng/ml)	
		r_s	p
Phân độ Killip		0,94	< 0,001
Thang điểm	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 mạnh với phân độ Killip ($p < 0,001$) và tương quan thuận mức độ vừa với thang điểm nguy cơ tử vong TIMI, PAMI ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ H-FABP và NT-proBNP

Nhận xét: Nồng độ H-FABP và nồng độ NT-proBNP có tương quan thuận chặt chẽ với hệ số $r = 0,733$ ($p < 0,001$).

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

Bảng 3.9. Mối tương quan giữa nồng độ H-FABP với số lượng biến chứng

	Nồng độ H-FABP (ng/ml)	
	r_s	p
Số lượng biến chứng	0,453	< 0,001

Nhận xét: H-FABP tương quan thuận với số lượng các biến cố xảy ra sau nhồi máu cơ tim với $p < 0,001$.

Bảng 3.10. Phân tích hồi quy logistic đơn biến mỗi liên quan một số yếu tố tiên lượng trong tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim

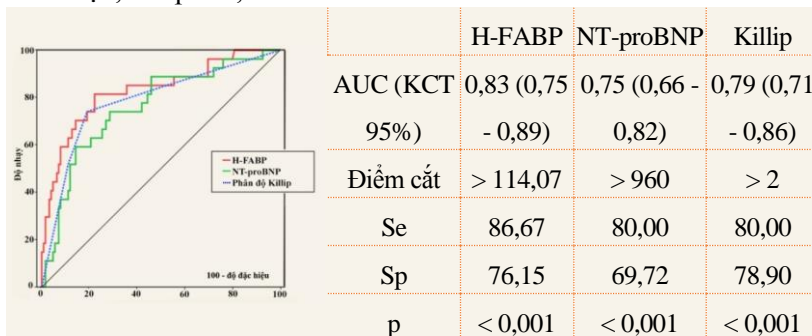
Yếu tố nguy cơ	OR (KTC 95%)	p
Tuổi ≥ 75	2,11 (0,60- 7,46)	> 0,05
Giới	1,45 (0,38- 5,51)	> 0,05
Tiền sử THA/ BTTMCB/Rối loạn lipid máu/ ĐTD	2,06 (0,25- 16,93)	> 0,05
Phân độ Killip II- IV	5,93 (1,28- 27,53)	< 0,05
Tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung	4,34 (1,42- 13,28)	< 0,05
NMCT vùng trước rộng	0,88 (0,26- 2,95)	> 0,05
NMCTSTCL	0,61 (0,20- 1,83)	> 0,05
Phân suất tổng máu thất trái	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 các yếu tố có liên hệ ý nghĩa với tử vong sau nhồi máu cơ tim gồm: phân độ Killip II-IV, tổn thương 3 nhánh động mạch vành và/hoặc thân chung trái, phân suất tổng máu, nồng độ H-FABP, nồng độ NT-proBNP, với $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Phân tích hồi quy logistic đa biến mỗi liên quan một số yếu tố nguy cơ trong tiên lượng tử vong sau nhồi máu cơ tim

Yếu tố nguy cơ	Hệ số B	OR (95% KTC)	p
Phân độ Killip II-IV	- 6,946	0,01 (0,00- 0,392)	< 0,05
Phân suất tổng máu thất trái	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: Phân suất tổng máu, tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung trái, nồng độ H-FABP và NT-proBNP là những yếu tố độc lập thật sự có giá trị dự báo tử vong sau NMCT trong thời gian nằm viện, với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.6. Biểu đồ ROC dự báo nguy cơ tử vong sau nhồi máu cơ tim theo H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip

Nhận xét: H-FABP có giá trị dự báo tử vong sau NMCT tại bệnh viện tốt nhất so với NT-proBNP và phân độ Killip ($p < 0,05$). Điểm cắt tối ưu trong dự báo biến cố tử vong sau NMCT của H-FABP > 114,07 ng/ml, NT-proBNP > 960 pg/ml và Killip > 2.

Bảng 3.12. So sánh khả năng dự báo nguy cơ tử vong sau NMCT cấp theo điểm cắt của H-FABP, NT-proBNP, phân độ Killip

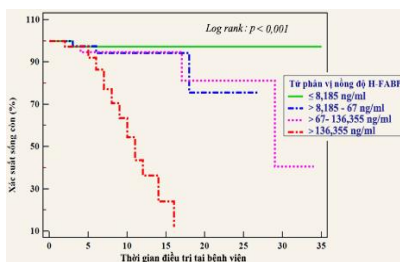
Thông số	OR (KTC 95%)	p
H-FABP > 114,07 so với $\leq 114,07$	14,72 (5,12- 42,31)	< 0,001
NT-proBNP > 960 so với ≤ 960	7,14 (2,78- 18,35)	< 0,001
Killip > 2 so với ≤ 2	12,14 (4,61- 31,99)	< 0,001

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

Bảng 3.13. So sánh giá trị tiên lượng tử vong sau NMCT khi phối hợp H-FABP với NT-proBNP

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

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



Biểu đồ 3.7. Khả năng sống sót trong thời gian điều trị tại bệnh viện theo nồng độ H-FABP

Nhận xét: Nồng độ H-FABP $\leq 8,185$ ng/ml thì khả năng sống sót 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 và giới tính ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương đương nhau. Nhóm bệnh: tuổi trung bình là $62,29 \pm 13,52$, tỉ lệ nam/nữ = 2,56. Yếu tố nguy cơ, rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ cao nhất (57,51%).

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Có 65,36% bệnh nhân nhập viện trước 6 giờ. 34,64% không có cơn đau thắt ngực điển hình. 47,06% NMCT không ST chênh lên và 52,94% NMCT ST chênh lên. Có 144/153 (94,12%) bệnh nhân được làm siêu âm tim, trong đó 72,92% có rối loạn vận động vùng. Có 127/153 (83,00%) bệnh nhân được chụp ĐMV, tổn thương 03 nhánh và/hoặc thân chung trái chiếm 29,92%.

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

Về các biến cố tim mạch, suy tim 33,99%, rối loạn nhịp 56,21%, sốc tim 31,37%, tái nhồi máu cơ tim 2,61%, biến chứng cơ học 7,84%, huyết khối 5,23%, tử vong 17,65%. Với thang điểm TIMI, nguy cơ cao ở NMCT ST chênh lên chiếm 75% và 38,27% với NMCT không ST chênh lên. Với thang điểm PAMI, nguy cơ trung bình - cao, cao chiếm 65,28%.

4.2. 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

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

Nghiên cứu của chúng tôi, 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, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ thấp của H-FABP ở trạng thái sinh lý bình thường cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Valle HA (2008), nồng độ bình thường của H-FABP ≤ 7 ng/ml. Glatz (2013),

nồng độ trung bình bình thường là $1,7 \pm 0,95$ ng/ml.

Kết quả nghiên cứu, ở bệnh nhân NMCT 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 nồng độ trung vị là 125,54 (89,40- 178,51) ng/ml, giảm dần và trở về bình thường sau 36 giờ. Đặc điểm về nồng độ H-FABP tương tự với một số các nghiên cứu khác. Myoglobin xuất hiện 1-2 giờ, đạt đỉnh ở thời điểm 6-9 giờ, 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 ghi nhận dấu ấn này xuất hiện muộn hơn sau 3-6 giờ, đạt đỉnh ở thời điểm 8-24 giờ. Singh Vikas (2010), Glatz Jan F.C (2014) cho thấy diễn tiến động học của các dấu ấn cũng theo một xu hướng tương tự.

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

Dựa trên đường cong ROC, xét nghiệm được gọi là dương tính khi nồng độ H-FABP > 6,41 ng/ml. Anand K. Pyati (2015), điểm cắt là > 6,32 ng/ml. Mc Mahon (2012), điểm cắt là $\geq 5,2$ ng/ml. Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP chung cho mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 0,91. 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

Ở thời điểm 0-6 giờ sau khởi phát, 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). Kitamura Mitsunobu (2013), điểm cắt là 6,2 ng/ml, AUC của H-FABP từ 2-4 giờ là 0,947 so với hs troponin T là

0,935 và CK-MB là 0,805. Từ 0-3 giờ, độ nhạy của H-FABP là 84,62% (Sp:84,31%; PPV: 64,71%; NPV: 94,16%) vượt trội hơn hs troponin T là 78,85% (Sp: 95,42%; PPV: 85,42%; NPV: 92,99%) và các dấu ấn khác. 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%; myoglobin từ 78,85% lên 81,25%. Ibrahim Elmadbouh (2012), độ nhạy của H-FABP, myoglobin, hs troponin T, CK-MB ở thời điểm 0-3 giờ là: 81,8 %, 72,7%, 81,8%, 81,8%; ở thời điểm 3-6 giờ đều tăng lên 100%.

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, độ chính xác chẩn đoán của hs troponin T là 0,94 (KTC 95%: 0,90- 0,97) tăng cao hơn H-FABP là 0,87 (KTC 95%: 0,81- 0,91). CK và CK-MB có AUC sau 6 giờ cao hơn trước 6 giờ, giá trị 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 AUC tại thời điểm này lại thấp hơn với 0,81 (0,75- 0,86). Sự chuyển dịch AUC sau 6 giờ của các dấu ấn cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Kurz (2011) nhận thấy diện tích AUC của hs troponin T là 0,817 cao hơn so với H-FABP là 0,808 và myoglobin là 0,781. Trong khoảng > 6-12 giờ, H-FABP có độ nhạy là 84,62% và giảm xuống 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 96,30%. Giá trị chẩn đoán của 03 dấu ấn còn lại không cao. Willemssen (2015), điểm cắt là 4 ng/ml, 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.

So sánh giữa các dấu ấn thì H-FABP có giá trị chẩn đoán tốt trước 12 giờ, vượt trội trong giai đoạn 0-6 giờ; trong khi đó hs troponin có giá trị chẩn đoán tốt nhất từ sau 6 giờ, nhất là thời điểm > 12-24 giờ. 03 dấu ấn còn lại có giá trị chẩn đoán thấp hơn nhiều so với H-FABP và hs troponin T. Chính những đặc điểm này, việc phối hợp các dấu ấn sẽ giúp phát huy các điểm lợi và hạn chế những bất lợi của từng dấu ấn.

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, AUC của H-FABP là 0,91 và của hs troponin T là 0,92. Về giá trị chẩn đoán, trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát, 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%). CK và myoglobin có giá trị chẩn đoán thấp, độ nhạy lần lượt là 77,78% và 78,43%. Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Banu, độ nhạy của hs-troponin T là 94% và H-FABP là 82%. Reddy LL.(2016), độ nhạy của hs troponin T là 86% cao hơn so với H-FABP là 78%.

Thời điểm trước 6 giờ H-FABP có giá trị chẩn đoán rất tốt, tốt hơn so với hs troponin T và các dấu ấn khác. Kết quả này đặc biệt quan trọng vì đây là “thời gian vàng” trong nhồi máu cơ tim cấp, giúp cho thầy thuốc nhanh chóng xác định chẩn đoán và quyết định phương thức điều trị kịp thời nhằm hạn chế tối đa vùng cơ tim hoại tử, hồi phục một số vùng mới tổn thương, giảm thiểu được tỷ lệ tử vong và những biến cố tim mạch.

4.2.3. Phối hợp H-FABP với các dấu ấn sinh học khác trong chẩn đoán NMCT cấp

Phối hợp H-FABP với hs troponin T thì độ nhạy tăng lên 91,90%. Phối hợp tất cả các dấu ấn thì độ nhạy của chẩn đoán là cao nhất 92,81%. Kết quả này tương tự như một số tác giả khác. LL Readdy và cộng sự (2016) khi phối hợp H-FABP với hs troponin T thì độ nhạy tăng đến 100%. Như vậy, việc phối hợp các dấu ấn 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 của nhồi máu cơ tim, 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

Với phân độ Killip, có ý nghĩa tiên lượng chặt chẽ đến tình trạng tử vong sau nhồi máu cơ tim. Nồng độ H-FABP tương quan thuận chặt chẽ phân độ Killip với hệ số r_s là 0,94 ($p < 0,001$). Nurwahyudi (2014) nhận thấy nồng độ H-FABP tăng theo độ nặng của phân độ Killip. Vai trò của các thang điểm nguy cơ TIMI và PAMI đã được đánh giá trong nhiều thử nghiệm. Có mối tương quan mức độ vừa giữa nồng độ H-FABP với các thang điểm TIMI và PAMI, hệ số tương quan r_s lần lượt là 0,352 và 0,368. Dirk AAM Schellings (2016) cũng cho thấy mối tương quan này. Với NT-proBNP, nồng độ H-FABP cũng tương quan thuận với nồng độ NT-proBNP với hệ số r là 0,733 ($p < 0,001$). Ji Hun Jeong (2016), chứng minh NT-proBNP tương quan thuận với H-FABP với hệ số $r = 0,438$.

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

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ H-FABP với số lượng biến chứng sớm sau nhồi máu cơ tim với hệ số tương quan r_s 0,453 ($p < 0,05$). Yawei liu (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.

Tử vong là biến cố quan trọng sau nhồi máu cơ tim. Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến, các yếu tố tiên lượng có liên quan đến tử vong tại bệnh viện sau nhồi máu cơ tim 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 $p < 0,05$. Khi tất cả các biến số này được phân tích trong mô hình hồi quy logistic đa biến thì Killip II-IV, phân suất tổng máu, tổn thương 3 nhánh ĐMV và/hoặc thân chung trái, nồng độ H-FABP, nồng độ NT-proBNP là những yếu tố độc lập thật sự có giá trị dự báo tử vong sau NMCT với

$p < 0,05$. Điều này cho thấy, H-FABP là một yếu tố tiên lượng tử vong độc lập với các yếu tố khác. Kiyoshi I. (2005), chứng minh H-FABP có vai trò tiên lượng độc lập với yếu tố nguy cơ tim mạch.

Sử dụng đường cong ROC với biến cố tử vong, AUC của H-FABP là 0,83 (95%: 0,75- 0,89), NT-proBNP là 0,75 (95%: 0,66- 0,82), phân độ Killip là 0,79 (95%: 0,7- 0,86). So sánh cho thấy độ mạnh chẩn đoán của H-FABP là 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 > 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. 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, Killip > 2 thì nguy cơ tử vong gấp 12,14 lần. 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 nhồi máu cơ tim.

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 với tứ phân vị 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, nhóm H-FABP $\leq 8,185$ ng/ml có tiên lượng thời gian sống khả quan hơn so với nhóm khác. Ji Hun Jeong (2016), chia nồng độ H-FABP thành các khoảng $< 7,4$ ng/ml, $\geq 7,4$ ng/ml $< 8,8$ ng/ml, $\geq 8,8$ ng/ml, với 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. Viswanathan K (2010), H-FABP $> 6,48$ ng/ml thì nguy cơ tử vong tăng 2,62 lần. Các tác giả này cũng cho thấy thời gian sống còn khả quan với nhóm H-FABP có tứ phân vị bé.

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 NMCT 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 cấp là > 6,41 ng/ml.

- Diện tích dưới đường cong ROC của H-FABP là cao nhất trong khoảng 0-6 giờ: 0,93 (95% CI: 0,89- 0,96), của troponin hs là cao nhất trong khoảng 6-24 giờ: 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 tăng lên 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 nhồi máu cơ tim (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 nhồi máu cơ tim cấp.

- Tỉ lệ 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. Nên 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.

Xác nhận của người hướng dẫn

GS.TS. HUỖNH VĂN MINH

A decorative border with floral and scrollwork patterns in purple, green, and gold surrounds the text.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

GIAO THI THOA

**STUDY ON H-FABP LEVELS IN THE
DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION**

Specialization: Internal Cardiology

Student ID: 62 72 01 41

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HUE - 2018

The research was completed at Hue University of Medicine and Pharmacy

Supervisors:

Assoc.Prof.Dr. NGUYEN LAN HIEU

Prof.Dr. HUYNH VAN MINH

Reviewer 1: Assoc.Prof.Dr. Phạm Nguyen Vinh

Reviewer 2: Assoc.Prof.Dr. Trần Văn Huy

Reviewer 3: Assoc.Prof.Dr. Lê Thị Bích Thuận

Thesis will be defended in front of the Thesis Examination Council of Hue University at 03 Le Loi – Hue City
at on.....

Thesis could be found at:

- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy
- National Library of Vietnam

RATIONALE

1. The necessity of the topic

Myocardial infarction is a dangerous medical emergency. Acute myocardial infarction is a dangerous medical emergency, early diagnosis and treatment are critical to save the life of patients. However, early diagnosis of acute myocardial infarction is still a challenge because clinical symptoms are sometimes atypical; initial electrocardiography usually has non-specific changes; current biomarker markers – the primary criteria for diagnosis – release slowly after myocardial infarction and are false positives in some cases; the cost of image techniques is quite high, not all establishments can afford.

The role of cardiac markers in diagnostic, treatment and monitoring is confirmed in global consensus. In addition to traditional markers, many new biomarkers have been discovered and researched, including H-FABP (Heart-Type Fatty Acid Binding Protein). H-FABP is both cardiac muscle specific and appears earlier than the current cardiac markers. Several studies have also demonstrated the prognostic value of H-FABP post-myocardial infarction, which is independent of troponin T, electrocardiography, and laboratory tests. Thanks to these advantages, H-FABP is a potential marker. However, more research is needed to assess the position of H-FABP, especially in the context of the introduction of the fourth generation hs troponin T assay. In Vietnam, no studies have examined the role of H-FABP in early diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction. Therefore, we conducted the *“Study on H-FABP levels in the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction”*.

2. Objectives of the study

Objective 1: To investigate H-FABP levels and to determine the diagnostic value of H-FABP, which is compared and combined with some other biomarkers in patients with acute myocardial infarction.

Objective 2: To determine the relationship between H-FABP and some other prognostic factors (Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP) and the early prognostic values of H-FABP in acute myocardial infarction.

3. Scientific and practical significance

- The research investigated the H-FABP levels in patients with acute myocardial infarction, enabling clinicians to select the right time to quantify H-FABP levels, contributing to early diagnosis and follow-up.

- The research has shown that H-FABP is a useful, reliable, and analytical tool for the diagnosis of acute myocardial infarction in the early hours.

- The research has also indicated the role of H-FABP in predicting and providing substantial prognostic values.

4. Contribution of the topic

- This is the first thesis that studies the level of H-FABP in the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction in Vietnam.

- The research has added potential biomarkers to the early diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction.

- With the variety of biomarkers and each has its own strengths and weaknesses, the combination of multiple biomarkers in the diagnosis of acute myocardial infarction is needed to optimize the diagnosis, contributing to risk stratification and treatment strategy optimization.

Thesis structure

The thesis consists of 124 pages with 4 chapters, 55 tables, 23 figures, 19 charts, 1 diagram, 186 references (17 Vietnamese, 166 english, 3 french documents). Rationale consists of 3 pages. Overview 36 pages. Research subjects and Methodology 28 pages. Research outcomes 26 pages. Discussion 28 pages. Conclusion 2 pages and Recommendation 1 page.

Chapter 1

OVERVIEW

1.1. MYOCARDIAL INFARCTION

Myocardial infarction (MI) is the death of myocardial cells due to prolonged myocardial ischemia, the most common cause of which is the breakage of the plaques that expose the subcutaneous layer, causing the onset platelet aggregation and thrombosis.

According to the Global Consensus III in 2012, the MI was diagnosed with an increase and/or a decrease in the troponin value with at least a value reaching the 99th percentile of the upper limit based on reference and at least one of the standards for clinical symptoms, electrocardiography, imaging, anapathology.

1.2. OVERVIEW OF H-FABP

1.2.1. Origin and structure

H-FABP was discovered by Prof.Dr. Jan Glatz in 1988. In the human genome, H-FABP is encoded by FABP3, located at position 1 (p33-p31) on the chromosome. In structure, H-FABP consists of 126-137 amino acids. In terms of 3D structure, H-FABP consists of two short domain helices (α I- α II) and 10 β unparallel chains (β A- β J).

1.2.2. Distribution in the body

H-FABP is mainly present in cardiac muscle cells, in addition to other organs: musculoskeletal, brain, kidney, testicles, placenta, stomach, fat but with very little content, 10 times lower than in cardiomyocytes.

1.2.3. Kinetics

H-FABP is a very stable protein. In normal physiological state, H-FABP is present at low concentration in the blood ($<6\mu\text{g/L}$). H-FABP has a half-life of about 20 minutes, rapidly excreted by the kidney.

1.2.4. Biological role

H-FABP is involved in the absorption, intracellular metabolism, transport of fatty acids from the cell membrane to the mitochondria required for oxidation. H-FABP is involved in modulating the growth and development of the cell, protecting the cardiac muscle cells against the toxic effects of free fatty acids.

1.2.5. H-FABP and myocardial injury

Due to its small size and low molecular weight (13-15 kDa), it locates in the plasma membrane, within 30 minutes after a small amount of cardiac tissue is damaged due to anemia, H-FABP rapidly leaks outside, increases rapidly in the blood, peaks within 6-12 hours and returns back to normal after 24-36 hours. H-FABP is 20 times more specific for cardiomyocytes than myoglobin. These pre-eminent features make H-FABP an ideal marker for early diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction.

1.2.6. Quantitative and Qualitative Measurement of H-FABP

H-FABP is a protein, so quantification is based on immune techniques. These techniques are based on the linkage between antigen and specific antibody to precipitate in the appropriate environment. By identifying these immunoprecipitations, one will quantify or qualify H-FABP.

There are several methods for detecting immunoprecipitations: ELISA, immunoturbidimetric, immunochromatographic, and immunosensor. In which, immunoturbidimetric method has many advantages over other methods: accurate, easy to implement, fast and fully automated.

Chapter 2

RESEARCH SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. RESEARCH SUBJECTS

The study was conducted at Da Nang Hospital from March 2014 to March 2016. The subjects included: patient group and control group.

- Patient group: 153 patients with acute myocardial infarction (72 patients with ST-segment elevation myocardial infarction and 81 patients with Non-ST-segment elevation myocardial infarction).

- Control group: 153 healthy subjects.

2.2. RESEARCH METHODOLOGY

2.2.1. Study design

Observational study, prospective study, compared to the control group. Samples in the study were selected using a convenient sampling method, with the sample size calculated according to the given formula, based on the previous study results.

2.2.2. Research steps

- Found information through the patients' medical history, clinical examination, recorded all necessary information. Patients were monitored closely during the hospital stay.

- Blood tests: biological markers (CK, CK-MB, troponin T, myoglobin, NT-proBNP, H-FABP) were carried out at the same time and done twice:

- + 1st time: before 24 hours since the onset of disease.

- + 2nd time: after 24 hours since onset of disease.

Blood tests were performed according to proper procedures.

- Diagnostic imaging and physiological diagnostics: electrocardiogram, echocardiography, coronary angiography.

Exploratory procedures were performed and analyzed at reliable specialized centers for accuracy.

2.2.3. Quantitative techniques for H-FABP

2.2.3.1. Performing and preserving

- Serum samples were taken and put into tubes without antifreeze. Plasma samples were taken into tubes containing Lithium Heparin or K2EDTA.

- The specimen should be tested immediately, or else stored at -20°C after collection.

2.2.3.2. Testing principles

Applying immunoturbidimetric method: Based on the precipitation reaction between H-FABP antigen and H-FABP antibody. The antigen-antibody combination forms the immune complex, which can disperse light. This dispersion will be measured by a turbidity meter at 700 nm absorption wavelengths after 14 minutes. The linearity is from 0.747 ng/ml to 120.0 ng/ml. Cut-off point 99 quartile ≤ 6.32 ng/ml. Inter assay CV $<5\%$ at 6.32 ng/ml. The quantitative H-FABP concentration is based on the standard curve generated from the absorption of the standard tube.

2.2.3.3. Installation on machine

The test is installed and used on the Cobas 6000.

2.2.4. Data processing

The data were processed according to the medical statistical method and analyzed using SPSS 18.0.0, Medcalc 13.0.6.0 and Excel 2013 softwares.

2.3. RESEARCH ETHICS

The topic has been approved by the Board of Ethics of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University. Research subjects were fully explained and agreed to participate in the research. Personal information and health are confidential. The study did not interfere with the diagnosis and treatment. The cost of the main tests in the study is paid by the researcher.

Chapter 3

RESEARCH FINDINGS

3.1. COMMON CHARACTERISTICS OF THE RESEARCH SUBJECTS

3.1.1. Characteristics of anthropometry and cardiovascular risk factors

- The patient group and the control group have similarities in age and sex.
- The risk factor with hyperlipidemia accounted for the highest rate of 57.51%.

3.1.2. Clinical and subclinical characteristics

- Non-STCs occupied the dominant rate of 52.94%.
- There were 72.92% with regional dyskinesia, 28.47% with ejection fraction < 50%.
- Damage of one branch of the coronary artery accounted for the highest rate of 46.46%.

3.1.3. Post-MI complications and risk scores

- Complications of arrhythmia accounted for the highest rate of 56.21%.
- High-risk patients according to TIMI and PAMI scores occupied higher rate.

3.2. LEVEL AND DIAGNOSTIC VALUE OF H- FABP COMPARED AND COMBINED WITH OTHER BIOMARKERS IN PATIENTS WITH AMI

3.2.1. Characteristics of H-FABP concentration in patients with acute myocardial infarction

Table 3.1. Characteristics of H-FABP concentration in the two study groups

Study group	$\bar{X} \pm SD$ (min - max) (ng/ml)	Median (Quartile) (ng/ml)	P
Patient group (n=153)	74,51 ± 62,78 (2,80- 233,07)	67,00 (7,97- 136,71)	< 0,001
Control group (n=153)	6,23 ± 4,02 (2,52- 18,20)	4,84 (3,77- 5,98)	

Remarks: There is a significant difference in H-FABP concentration between the patient group and the control group, which is statistically significant at $p < 0.001$.

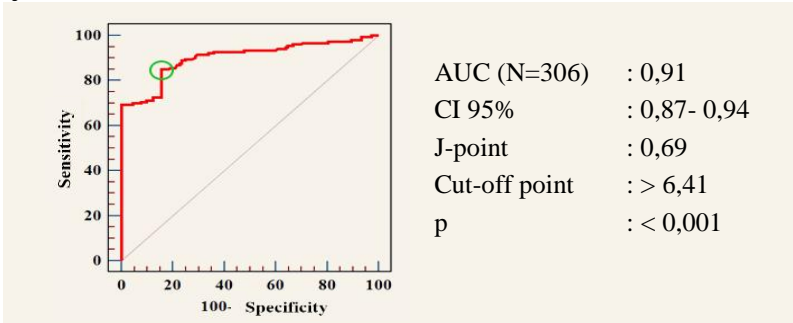
Table 3.2. H-FABP concentration and CK, CK-MB, troponin T and myoglobin markers in time group

Time (hour)	Cardiac markers				
	Median H-FABP (Quartile) (ng/ml)	Median CK (Quartile) (ng/ml)	Median CK-MB (Quartile) (ng/ml)	Median hs TnT (Quartile) (ng/ml)	Median Myoglobin (Quartile) (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)

Remarks: The H-FABP concentration increases sharply within 0-6 hours, peaks within 6-12 hours and decreases gradually after 24 hours.

3.2.2. Diagnostic value of H-FABP in acute myocardial infarction compared with CK, CK-MB, troponin T, myoglobin

3.2.2.1. H-FABP cut-off point in the diagnosis of myocardial infarction



Charts 3.1. The ROC curve and the H-FABP cut-off point

** H-FABP is positive after 30 minutes onwards since the onset of the disease ($n=8$): 75% (6 cases).

** H-FABP is positive from the 31st to 60th minutes since the onset of the disease ($n=9$): 77.78% (7 cases).

Remarks: The area under the H-FABP ROC curve is 0.91. Positive test when H-FABP concentration is $> 6,41$ ng/ml.

3.2.2.2. The accuracy and diagnostic value of H-FABP for MI within 0-6 hours in comparison with CK, CK-MB, hs troponin T and myoglobin

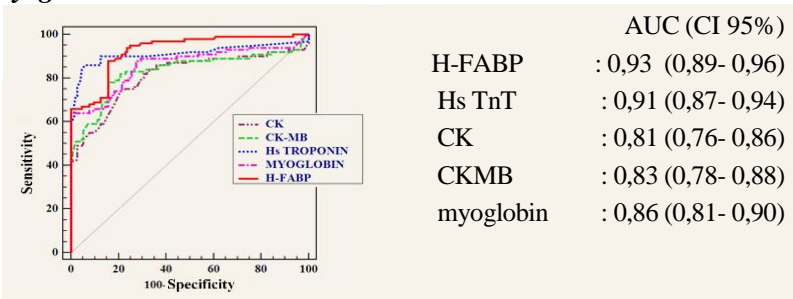


Chart 3.2. The ROC curves for markers from 0 to 6 hours

Remarks: From 0-6 hours the area under the ROC curve of H-FABP is the highest (AUC = 0.93).

Table 3.3. The diagnostic value of H-FABP before 6 hours, compared with CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

	0-3 hour (n = 205)					> 3-6 hour (n = 201)				
	H-FABP	hs-cTnT	CK	CK-MB	MYO	H-FABP	hs-cTnT	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

Remarks: From 0-3 hours, the sensitivity of H-FABP is the highest (84.62%), CK is the lowest (69.23%). From 3-6 hours, the sensitivity of H-FABP continues to increase and has the highest value of 91.67%, CK sensitivity is still lower than the remaining markers.

3.2.2.3. The accuracy and diagnostic value of myocardial infarction of H-FABP from 6-24 hours in comparison with CK, CK-MB, troponin T, myoglobin

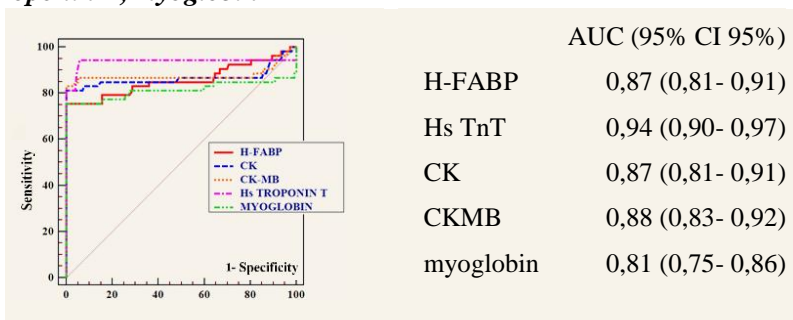


Chart 3.3. The ROC curves and markers from > 6-24 hours

Remarks: From 6-24 hours, the area under the ROC curve of H-FABP is the highest (AUC = 0.94).

Table 3.4. The diagnostic value of H-FABP from 6-24 hours, in comparison with CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin

	> 6-12 hour (n=179)					> 12-24 hour (n=180)				
	H-FABP	hs-cTnT	CK	CK-MB	MYO	H-FABP	hs-cTnT	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

Remarks: From 6 to 12 hours, the sensitivity of H-FABP is 84.62%, lower than hs-TnT (88.46%), the sensitivity of myoglobin is the lowest (73.08%). From 12 to 24 hours, the sensitivity of H-FABP was the lowest, at 74.07%, hsTnT was the highest at 96.30%.

3.2.2.4. The accuracy and diagnostic value of myocardial infarction of H-FABP within the first 24 hours after onset in comparison with CK, CK-MB, hT cTn, myoglobin

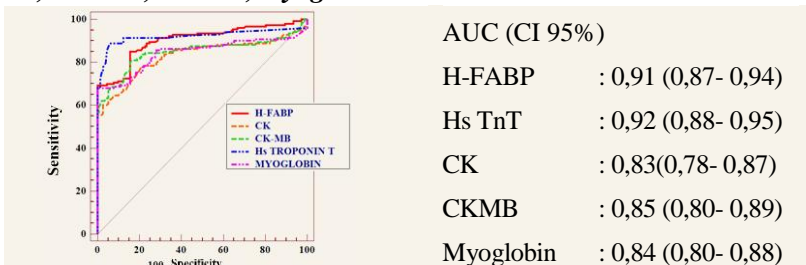


Chart 3.4. ROC curves for markers within the first 24 hours after onset

Remarks: The area under the ROC curve for troponin hs is the highest (AUC = 0.92), followed by H-FABP (AUC = 0.91).

Table 3.5. *The diagnostic value of H-FABP within the first 24 hours after onset in comparison with CK, CK-MB, hs troponin T, myoglobin*

	H-FABP	hs-cTnT	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

Remarks: Within the first 24 hours after onset, H-FABP, hs-TnT and CK-MB have good diagnostic values of myocardial infarction . H-FABP is nearly as sensitive as hs-TnT and higher than the other markers.

3.2.3. Combination of H-FABP with other biomarkers in diagnosis of acute myocardial infarction

Table 3.6. *Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value when combined with other biomarkers in diagnosis of acute myocardial infarction*

Combinations	Se	Sp	PPV	NPV	LR	LR
	(%)	(%)	(+) (%)	(-) (%)	(+)(%)	(-)(%)
H-FABP, CK, CK-MB	89.54	76.47	79.19	87.97	3.81	0.14
H-FABP, hs TnT	91.90	84.31	85.37	90.85	5.83	0.10
H-FABP, hs TnT, CK, CK-MB	92.16	76.47	79.66	90.70	3.92	0.10
H-FABP, hs TnT CK, CK-MB, myoglobin	92.81	74.51	78.45	91.20	3.64	0.10

Remarks: When H-FABP level is combined with troponin T hs, CK, CK-MB and myoglobin, then the sensitivity for the diagnosis of AMI is the highest at 92.81%.

3.3. RELATIONSHIP BETWEEN H-FABP LEVEL AND PREDICTIVE FACTORS (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-PROBNP) AND EARLY PROGNOSTIC VALUE OF H-FABP IN AMI.

3.3.1. Relationship between H-FABP level with predictive factors (Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP)

Table 3.7. Correlation between HFABP level with Killip classes and TIMI, PAMI risk scores

Characteristics		H-FABP level (ng/ml)	
		r_s	p
	Killip classes	0,94	< 0,001
Scores	TIMI/ STEMI	0,428	< 0,001
	TIMI/ NSTEMI	0,460	< 0,001
	TIMI	0,352	< 0,001
	PAMI	0,368	< 0,05

Remarks: There is a strong positive correlation between H-FABP and Killip classes ($p < 0.001$) and a moderate positive correlation with TIMI, PAMI mortality risk scores ($p < 0.05$).

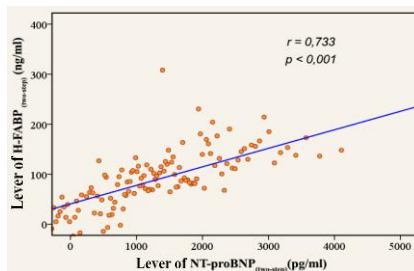


Chart 3.5. Correlation between H-FABP and NT-proBNP

Remarks: Level of H-FABP and NT-proBNP are strongly positively correlated with the coefficient $r = 0.733$ ($p < 0.001$).

3.3.2. Early prognostic value of H-FABP in acute myocardial infarction

Table 3.9. Correlation between H-FABP level with number of complications

	H-FABP level (ng/ml)	
	r_s	p
Number of complications	0,453	< 0,001

Remarks: H-FABP is positively correlated with the number of cardiovascular events after AMI with $p < 0.001$.

Table 3.10. Utility of Simple Logistic Regression Analysis for the relationship of some risk factors in prognosis of mortality after AMI

Risk factors	OR (CI 95%)	p
Age ≥ 75	2.11 (0.60- 7.46)	> 0.05
Gender	1.45 (0.38- 5.51)	> 0.05
Existing hypertension, cardiac ischemia, dyslipidemia, diabetes	2.06 (0.25- 16.93)	> 0.05
Killip classes (II- IV)	5.93 (1.28- 27.53)	< 0.05
Three major coronary arteries and/or mainstem damaged	4.34 (1.42- 13.28)	< 0.05
An anterior-wall MI	0.88 (0.26- 2.95)	> 0.05
STEMI	0.61 (0.20- 1.83)	> 0.05
Left ventricular ejection fraction (LVEF)	1.13 (1.07- 1.20)	< 0.001
H-FABP levels	0.98 (0.96- 0.99)	< 0.001
NT-proBNP levels	1 (0.99- 1)	< 0.05

Remarks: In the simple logistic regression model, the factors which are significantly related with mortality after AMI include Killip classes (II-IV), three major coronary arteries and/or mainstem damaged, left ventricular ejection fraction, H-FABP and NT-proBNP values with $p < 0.05$.

Table 3.11. Utility of multiple logistic regression analysis for the relationship of some risk factors in prognosis of mortality after AMI

Risk factors	Coefficient B	OR (95% CI)	p
Killip classes (II-IV)	- 6.946	0.01 (0.00- 0.392)	< 0.05
Left ventricular ejection fraction	0.175	1.191 (1.080- 1.314)	< 0.05
Three major coronary arteries and/or mainstem damaged	1.969	7.165 (1.169- 43.914)	< 0.05
H-FABP levels	- 0.079	0.924 (1.001- 1.002)	< 0.05
NT-proBNP levels	0.001	1.001 (1.000- 1.002)	< 0.05
Constant		6.036	

Remarks: Killip classes (II-IV), left ventricular ejection fraction, three major coronary arteries and/or mainstem damaged, H-FABP and NT-proBNP levels are really independent factors which can predict in-hospital mortality after myocardial infarction with $p < 0.05$.

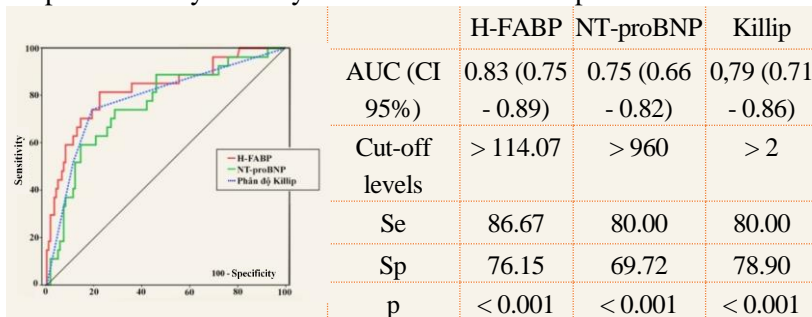


Chart 3.6. Prediction of receiver-operating characteristic (ROC) curve of mortality risk after myocardial infarction by H-FABP, NT-proBNP and Killip classes

Remarks: H-FABP is considered to be the best factor to predict in-hospital mortality risk after myocardial infarction compared to NT-proBNP level and Killip class ($p < 0.05$). The optimal cutoff level of H-FABP in the prediction of mortality after myocardial infarction is more than 114.07 ng/ml and those of NT-proBNP and Killip are 960 pg/ml and 2, respectively.

Table 3.12. Comparison of predicted mortality risk after myocardial infarction by cutoff levels of H-FABP, NT-proBNP and Killip classes

Parameters	OR (CI 95%)	p
H-FABP > 114.07 versus \leq 114.07	14.72 (5.12- 42.31)	< 0.001
NT-proBNP > 960 versus \leq 960	7.14 (2.78- 18.35)	< 0.001
Killip > 2 versus \leq 2	12.14 (4.61- 31.99)	< 0.001

Remarks: Based on the cut-off value of each variable, the estimated probabilities of death for patients after myocardial infarction following the level of H-FABP, NT-proBNP and Killip are 14.72, 7.14 and 12.14 ($p < 0,001$), respectively.

Table 3.13. Comparison of predictive mortality values of H-FABP after myocardial infarction when combined with NT-proBNP

Parameters	Sensitivity (%)	Specificity (%)
H-FABP + NT-proBNP	74.07 (53.72- 88.89)	84.13 (76.56- 90.03)
H-FABP + Killip	74.07 (53.72- 88.89)	80.95 (73.00- 87.40)

Remarks: When the H-FABP level is combined with NT-proBNP or Killip class, it helps improve the specificity of mortality prediction after myocardial infarction.

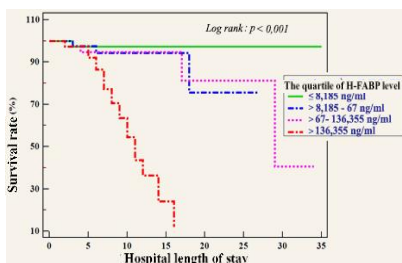


Chart 3.7. Survival rates during hospitalization by H-FABP level

Remarks: If H-FABP is \leq 8,185 ng/ml, then the survival rate is high (Log rank: $p < 0,001$).

Chapter 4.

DISCUSSIONS

4.1. COMMON CHARACTERISTICS OF RESEARCH SUBJECTS

4.1.1. Anthropometric measures and cardiovascular risk factors

Age and gender in the patient group and control group are fairly similar. For the former group, the average age is 62.29 ± 13.52 with the male to female ratio of 2.56. When it comes to risk factors, dyslipidemia is the most common, standing at 57.51%.

4.1.2. Clinical and subclinical characteristics

There was 65.36% of the patients who were hospitalized before 6 hours. 34.64% of the experimental patients did not have stable chest pain. There were 47.06% of patients with non-ST segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and 52.94% of patients with ST segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). There were 144 out of the total 153 patients (94.12%) who underwent an echocardiogram and 72.92% of them had regional wall motion abnormalities. There were 127 out of 153 patients (83,00%) who experienced an coronary angiogram and three major coronary arteries and/or mainstem damaged accounted for 29.92%.

4.1.3. Complications after myocardial infarction and risk scores

Regarding cardiovascular events, heart failure made up 33.99%, arrhythmia at 56.21%, cardiogenic shock at 31.37%, recurrent MI at 2.61%, mechanical complications at 7.84%, thrombosis at 5.23% and death at 17.65%. Following TIMI risk scores, the patients with STEMI were at high risk for complications, at 75% and the risk was lower at 38.27% for those with Non-STEMI. As for PAMI scores, the medium and high risk probability rankings stood at 65.28%.

4.2 LEVEL AND DIAGNOSTIC VALUE OF H- FABP COMPAREDAND COMBINED WITH OTHER BIOMARKERS IN PATIENTS WITH AMI

4.2.1. Role of H-FABP level in patients with AMI

In our research, the patient group had a median H-FABP level of 67,00 (7,97- 136,71) ng/ml, much higher than that of the control group at 4.84 (3.77- 5.98) ng/ml. The difference of the two groups is statistically significant with $p < 0.05$. The low H-FABP level is also recorded in healthy people in many other studies. The normal H-FABP level is ≤ 7 ng/ml (Valle et al., 2008) and the medium level of H-FABP ranges within 1.7 ± 0.95 ng/ml (Glatz, 2013).

The study shows that serum H-FABP can be detectable as early as 30 minutes from chest pain onset. It can increase rapidly, reaching a peak of 125.54 (89.40- 178.51) ng/ml within 6-12 hours, then decrease gradually and return to normal after 36 hours. Characteristic of H-FABP level is similar in some other studies. Myoglobin can be detectable after 1-2 hours, hitting its high point after 6-9 hours, and returns to normal after 36 hours. CK and CK-MB appear after 3-4 hours and reach their high in 10-24 hours. In terms of high-sensitivity cardiac troponin T, although it is specific for heart muscle, our research indicates that this biomarker can be detected later after 3-6 hours and hits its highest point in 8-24 hours. Studies of Singh Vikas (2010) and Glatz Jan F.C (2014) demonstrate that the dynamics of biomarkers have the same trend.

Thanks to the early rise of H-FABP following the onset of chest pain, it has become a potential biomarker in diagnosing acute myocardial infarction (AMI).

4.2.2. Diagnostic value of H-FABP in AMI compared with CK, CK-MB, hs troponin T and myoglobin

4.2.2.1. Cut-off level of H-FABP in diagnosis of myocardial infarction

Based on the ROC curve, the test is considered positive when **H-FABP value is > 6.41 ng/ml**. According to Anand K. Pyati (2015), the cut-off level is > 6.32 ng/ml whereas it is $\geq 5,2$ ng/ml in Mc Mahon's study (2012). The area under the ROC curve of H-FABP in our study sample is 0.91. It demonstrates that this test is highly accurate for clinical application.

4.2.2.2. Accuracy and diagnostic value of H-FABP for MI within 0-6 hours in comparison with CK, CK-MB, hs troponin T and myoglobin

Within 0-6 hours following the onset, the area under the ROC curve of H-FABP is 0.93 (KTC 95%: 0.89- 0.96), higher than that of hs troponin T at 0.91 (KTC 95%: 0.87- 0.94), myoglobin at 0.86 (KTC 95%: 0.81- 0.90) and CK at 0,81 (KTC 95%: 0.76- 0.86) and CK-MB at 0.83 (KTC 95%: (0.78 – 0.88)). According to the study of Kitamura Mitsunobu (2013), the cut-off value is 6.2 ng/ml, the area under ROC curve (AUC) within 2-4 hours after onset is 0.947 compared to hs troponin T at 0.935 and CK-MB at 0.805. Within 0-3 hours following the onset, the sensitivity of H-FABP is 84.62% (Sp: 84.31%;

PPV: 64.71%; NPV: 94.16%), much better than that of hs troponin T at 78.85% (Sp: 95.42%; PPV: 85.42%; NPV: 92.99%) and other biomarkers. Within 3-6 hours, the sensitivity of the biomarkers increase. H-FABP increases from 84.62% to 91.67%; hs troponin T from 78.85% to 85.42%; CK-MB from 73.08% to 85.42% ; CK from 69.23% to 79.17%; myoglobin from 78.85% to 81.25%. According to the study of Ibrahim Elmadbouh (2012), the sensitivity of H-FABP, myoglobin, hs troponin T and CK-MB at 0-3 hours after the onset is 81.8 %, 72.7%, 81.8% and 81.8%, respectively and all of them increase to 100% after 3-6 hours.

4.2.2.3. Accuracy and diagnostic value of H-FABP for MI within 6-24 hours in comparison with CK, CK-MB, hs troponin T and myoglobin

Within 6-24 hours after the onset of chest pain, the diagnostic accuracy of hs troponin T is 0.94 (KTC 95%: 0.90- 0.97), higher than that of H-FABP at 0.87 (KTC 95%: 0.8- 0.91). The areas under ROC curve (AUC) of CK and CK-MB after 6 hours are higher at 0.87 (KTC 95%: 0.81- 0.91) and 0.88 (KTC 95%: 0.83- 0.92) than those before 6 hours. As for myoglobin, the area under ROC curve (AUC) at this time is lower at 0.81 (0.75- 0.86). The change of AUC of other biomarkers after 6 hours are also recorded in many other studies. The study of Kurz (2011) shows that the AUC of hs troponin T stands at 0.817, higher than that of H-FABP at 0.808 and myoglobin at 0.781. Within less than 6-12 hours, the sensitivity of H-FABP stands at 84.62% and goes down to 74.07% at less than 12-24 hours. In contrast, the sensitivity of hs troponin T tends to go up, from 88.46% to 96.30%. The diagnostic value of the three remaining biomarkers is not high. The cut-off level of H-FABP is 4 ng/ml and it has a sensitivity of 95.8% within 6-8 hours, higher than that of hs troponin T (91.7%), but the sensitivity of hs troponin T after 12 hours is higher than that of H-FABP.

When a comparison is made among different biomarkers, H-FABP has a good diagnostic value before 12 hours, optimal within 0-6 hours after the onset while hs troponin offers the best diagnostic value right after 6 hours, especially after 12-24 hours. The diagnostic value of the three biomarkers is much lower than that of H-FABP and hs troponin T. Due to this characteristic, the combination of different biomarkers will help make the best use of the advantage and mitigate disadvantage of each biomarker.

4.2.2.4. Accuracy and diagnostic value of H-FABP for MI within the first 24 hours after onset of chest pain in comparison with CK, CK-MB, hs troponin T and myoglobin

When it comes to the accuracy, the areas under the ROC curve of H-FABP and hs troponin T are 0.91 and 0.92, respectively. In terms of their diagnostic value within 24 hours following an onset, hs troponin T offers the highest value (Se: 85.62%; Sp: 95.42%; PPV: 94.93%; NPV: 89.90%), followed by H-FABP (Se: 84.97%; Sp: 84.31%; PPV: 84.42%; NPV: 84.87%) and CK-MB (Se: 81.70%; Sp: 81.05%; PPV: 81.17%; NPV: 81.58%). CK and myoglobin have a low diagnostic value with a respective sensitivity of 77.78% and 78.43%. These results are also recorded in the study of Banu where the sensitivity of hs-troponin T and H-FABP is 94% and 82%, respectively. The study of Reddy LL.(2016) shows that the sensitivity of hs troponin T is 86%, higher than that of H-FABP at 78%.

Prior to 6 hours, H-FABP has a very good diagnostic value, better than that of hs troponin T and other biomarkers. This finding is extremely important since this is the golden time in AMI for doctors to diagnose the disease and decide on timely interventions in order to mitigate myocardial damage, improve the recovery of newly damaged areas as well as mitigate mortality rates and cardiovascular events.

4.2.3. Combination of H-FABP with other biomarkers in diagnosis of acute myocardial infarction

When H-FABP is combined with hs troponin T, the sensitivity has increased to 91.90%. If all biomarkers are combined together, the sensitivity is the highest (92.81%). When H-FABP is combined with hs troponin T, then the sensitivity increases to 100% (LL Readdy et al. (2016)). Therefore, the combination of all biomarkers will improve the sensitivity of the diagnosis at any time and this is really necessary, especially in the early stage of AMI when clinical and laboratory findings are ambiguous and doctors are too embarrassed to diagnose the case.

4.4. RELATIONSHIP BETWEEN H-FABP LEVEL AND PROGNOSTIC FACTORS (KILLIP, TIMI, PAMI, NT-PROBNP) AND EARLY PROGNOSTIC VALUE OF H-FABP IN AMI

4.4.1. Relationship of H-FABP and other prognostic factors of Killip, TIMI, PAMI and NT-proBNP

Killip class is particularly significant in predicting mortality risk after myocardial infarction. H-FABP level is strongly positively correlated with Killip with the coefficient (r_s) of 0.94 ($p < 0.001$). The study of Nurwahyudi (2014) shows that the H-FABP level increase with the severity of Killip class. The role of TIMI và PAMI risk scores have been evaluated in many experimental studies. There is a moderate correlation between H-FABP level and TIMI & PAMI risk scores, and the correlation coefficients (r_s) are 0,352 and 0,368, respectively. The study of Dirk AAM Schellings (2016) shows the similar correlation. The H-FABP is also positively correlated with NT-proBNP with the coefficient (r) of 0.733 ($p < 0.001$). In the study of Ji Hun Jeong (2016), NT-proBNP is considered to have a positive correlation with H-FABP with the coefficient (r) of 0.438.

4.4.2. Early prognostic value of H-FABP in acute myocardial infarction

There is a positive correlation between H-FABP and the number of complications after AMI with the correlation coefficient (r_s) of 0.453 ($p < 0.05$). In the study of Yawei liu (2017), if H-FABP level is ≥ 15.47 ng/ml, cardiovascular events are more likely to happen compared to the case when its H-FABP value is less than 15.47 ng/ml.

Death is a crucial event after acute myocardial infarction. When a simple logistic regression analysis is carried out, the predictive factors of in-hospital mortality after AMI include Killip classes (II-IV), three major coronary arteries and/or mainstem damaged, ejection fraction, H-FABP and NT-proBNP levels with $p < 0.05$. When all these variables are analysed in the multiple logistic regression model, Killip classes (II-IV), three major coronary arteries and/or mainstem damaged, ejection fraction, H-FABP and NT-proBNP levels are independent factors with $p < 0.05$ which can predict mortality after MI. This shows that H-FABP is

a prognostic factor of mortality independent of other factors. The study of Kiyoshi I. (2005) also demonstrates that H-FABP value has an independent prognostic role from cardiovascular risk factors.

When the area under the ROC curve is used to define the cutoff level to predict death event, the AUC of H-FABP is 0.83 (95%: 0.75-0.89), the AUC of NT-proBNP is 0.75 (95%: 0.66- 0.82), the AUC of Killip classes is 0.79 (95%: 0.71- 0.86). The comparison shows that the diagnostic accuracy of H-FABP is the highest, followed by Killip class and NT-proBNP. Based on the ROC curve, we have defined the cut-off levels of H-FABP ($> 114,07$ ng/ml), NT-proBNP (> 960 pg/mL) and Killip (> 2) to analyze predictive values for cardiovascular events. The findings demonstrate that the predictive and diagnostic value of H-FABP is better than those of other biomarkers. The sensitivity of H-FABP is 86,67% compared to 80,00% of NT-proBNP and Killip classes. When it comes to the different prediction of mortality rate, the mortality rate for cases with H-FABP $> 114,07$ ng/ml, cases with NT-proBNP > 960 pg/ml and Killip > 2 is 14,72 times, 7.14 times and 12.14 times, respectively. The combination of H-FABP with NT-proBNP and Killip help increase the specificity in the prediction of mortality after MI.

When carrying out the Kaplan-Meier survival analysis in the patient group during their hospitalization, we have divided the levels of H-FABP into four sub-groups of $Q_1 \leq 8.185$ ng/ml, $Q_2 > 8.185- 67$ ng/ml, $Q_3 > 67- 136.355$ ng/ml and $Q_4 \geq 136.355$ ng/ml. The finding shows that the sub-group with H-FABP ≤ 8.185 ng/ml have a better chance of survival compared to other sub-groups. In the study of Ji Hun Jeong (2016), the levels of H-FABP are divided into the following sub-groups of < 7.4 ng/ml, ≥ 7.4 ng/ml, < 8.8 ng/ml and ≥ 8.8 ng/ml. For the sub-group with H-FABP ≥ 8.8 ng/ml, their mortality rate is 3.25 times higher than that of the sub-group with H-FABP < 7.4 ng/ml. Following the study of Viswanathan K (2010), if H-FABP is more than 6.48 ng/ml, the mortality rate is 2.62 times higher. These authors also demonstrate that the survival chance is satisfactory for the quartile of the lowest H-FABP.

CONCLUSIONS

Through the research of H-FABP level with immunoturbidimetric H-FABP assay in 153 patients with AMI and 153 healthy subjects, we have come to the following conclusions:

1. Characteristics of H-FABP level in AMI

- H-FABP becomes detectable in blood very early within only 30 minutes after onset, increases very quickly, peaking at 6-12 hours with the median concentration of 125.54 (89.40- 178.51) ng/ml, then decreases gradually and returns to normal after 24-36 hours.

2. Diagnostic value of H-FABP for AMI compared and combined with CK, CK-MB, hs troponin T and myoglobin

- The cutoff value of H-FABP in patients with AMI is more than 6.41 ng/ml.

- The area under the ROC curve of H-FABP is the highest within 0-6 hours: 0.93 (95% CI: 0.89- 0.96) and the AUC of troponin hs is the highest within 6-24 hours: 0.94 (KTC 95%: 0.90- 0.97).

-The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of H-FABP are 84.97%, 84.31%, 84.42% and 84.87%, respectively, lower than those of troponin T hs (85.62%, 95.42%, 94.93%, 86.90%), but higher than those of CK-MB (81.70%, 81.05%, 81.17%, 81.58%), CK (77.78%, 79.08%, 78.81%, 78.06%) and myoglobin (78.43%, 75.16%, 75.95%, 77.70%).

- When H-FABP is combined with these biomarkers, then the sensitivity is 92.81%, the specificity is 74.51%, positive predictive value is 78.45%, and the negative predictive value is 91.20%.

3. Relationship between H-FABP and other prognostic factors (Killip, TIMI, PAMI, NT-proBNP) and their early prognostic values

- There is a significant relationship between H-FABP and Killip classes (the difference among the groups is statistically significant with $p < 0.001$).

- H-FABP level is strongly positively correlated with NT-proBNP ($r = 0.733$) with $p < 0.001$.

- H-FABP level increases gradually from low-risk to high-risk patient groups according to TIMI and PAMI scores. There is a positive correlation between H-FABP and TIMI ($r_s = 0.352$), PAMI ($r_s = 0.368$) with $p < 0.05$.

- There is a significant relationship between H-FABP and severity and number of complications with $p < 0.001$.

- H-FABP is an independent factor which can predict mortality risk during hospitalization successfully after MI (OR= 14.72) with $p < 0.05$. When H-FABP is combined with NT-proBNP or Killip class, it improves the prediction of mortality risk after AMI.

- In case of the quartile of H-FABP level (> 136.355 ng/ml), the survival rate during hospitalization is low ($p < 0.05$).

RECOMMENDATIONS

1. H-FABP should be used regularly in patients with suspected AMI and hospitalized early when clinical diagnostic criteria and ECG findings are not specific to detect the disease. By this way, we can detect the disease soon, avoid a misdiagnosis or omit essential diagnosis.

2. H-FABP level should be combined regularly with other biomarkers in patients with AMI to optimize diagnosis, contribute considerably to risk stratification, optimize treatment strategies and improve prediction and prognosis of disease outcome .

LIST OF PUBLISHED STUDIES RELATED TO THE THESIS

1. Giao Thi Thoa, Nguyen Lan Hieu, Bui My Hanh, Huynh Van Minh (2013), “H-FABP, a new finding in early diagnosis in patients with acute myocardial infarction”, *Journal of Practical Medicine*, Issue No. 1 (857), pages 115-117.
2. Giao Thi Thoa, Nguyen Lan Hieu, Huynh Van Minh (2014), “Prognosis value of H-FABP, a new biomarker in acute myocardial infarction”, *Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy*, Issue No. 22+23, pages 40-47.
3. Giao Thi Thoa, Nguyen Lan Hieu, Huynh Van Minh (2015), “Study of the variation of H-FABP concentration in early diagnosis of acute myocardial infarction”, *Journal of Vietnamese Cardiology*, Issue No. 72, pages 192-200.
4. Giao Thi Thoa, Nguyen Lan Hieu, Huynh Van Minh (2017), “Study of the combination of H-FABP with other biomarkers in early diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction”, *Journal of Vietnamese Cardiology*, Issue No. 79, pages 43-50.

Supervisor's confirmation

Prof. Dr. HUYNH VAN MINH