

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Ngày nay đột quỵ não vẫn còn là một vấn đề cấp thiết của y học vì bệnh nặng, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong còn rất cao, chi phí điều trị lớn, người còn sống sót thì mang di chứng nặng nề, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Ở các nước đang phát triển đột quỵ não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 sau bệnh ung thư và các bệnh tim mạch. Hiện nay trên thế giới cũng như Việt Nam, tỷ lệ mắc mới của đột quỵ não ngày càng tăng.

Đề chẩn đoán sớm nhồi máu não giai đoạn cấp chủ yếu dựa vào hình ảnh học tuy nhiên vẫn còn nhiều điểm khuyết vì trong những giờ đầu không thể phát hiện được. Do đó việc song hành tìm một phương pháp cận lâm sàng để hỗ trợ chẩn đoán là rất cần thiết. Các chất chỉ điểm sinh học (biomarker) là một hướng nghiên cứu mới hứa hẹn

Các chất chỉ điểm sinh học này như phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 - Vascular Cell Adhesion Molecule 1, một seletin hòa tan thuộc nhóm những phân tử globulin miễn dịch bám vào tế bào thành mạch, các nghiên cứu cho thấy nồng độ chất này tăng cao trong 4 giờ đầu sau thiếu máu não. Hoặc von Willebrand, một chất liên quan đông cầm máu, liên quan đến thành lập huyết khối, có bản chất là một protein. Là yếu tố hoạt động như chất tải của yếu tố VIII, được xem là chất chỉ điểm sinh học của đột quỵ não. Nồng độ vWF cũng tăng ngay sau thiếu máu não. Hoặc protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân Monocyte chemotactic protein 1, có xu hướng hút bạch cầu đơn nhân, có mặt trong huyết thanh và dịch não tủy, hoạt lực tăng nhanh sau 24 giờ xuất hiện triệu chứng thiếu máu não. Hoặc D-Dimer, một chất chỉ điểm sinh học của sự tiêu hủy fibrin, thể hiện hoạt tính sinh học của plasmin, cũng tăng ngay trong giờ đầu khi thiếu máu não. Mặc dù vậy cho đến nay vẫn chưa có một chất chỉ điểm sinh học đơn lẻ nào được thừa nhận là đặc trưng cho chẩn đoán nhồi máu não cấp mà chỉ là những yếu tố góp thêm cho chẩn đoán. Một hướng nghiên cứu mới có nhiều kết quả hứa hẹn hơn đó là phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học thành một tổ hợp. Kết quả một số nghiên cứu nước ngoài cho thấy giá trị chẩn đoán dương tính nhồi máu não với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao.

Ở Việt Nam mới có một vài nghiên cứu về 1 và 2 chất chỉ điểm sinh học trong đột quỵ não, những nghiên cứu kết hợp nhiều chất chỉ điểm thành một tổ hợp còn rất hạn chế, nhất là mục đích hướng về chẩn đoán và tiên lượng, đặc

biệt trong giai đoạn nhồi máu não cấp. Xuất phát từ lý do trên chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “**Nghiên cứu tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não cấp**”.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI

2.1. Định lượng nồng độ và xác định giá trị chẩn đoán của tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2.2. Khảo sát giá trị tiên lượng và mối tương quan giữa nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và thang điểm Glasgow

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

- vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer là những chất chỉ điểm sinh học có liên quan đến tổn thương mạch máu, đến hình thành huyết khối, đến tổn thương tế bào não và liên quan đến quá trình viêm trong nhồi máu não cấp. Việc định lượng được nồng độ của tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học này sẽ giúp chẩn đoán, và tiên lượng mức độ nặng lúc vào viện, tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng trong thời gian theo dõi, hỗ trợ cho chăm sóc, điều trị kịp thời kết quả hơn.

- vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer là những chất chỉ điểm sinh học hiện diện rất sớm trong pha cấp của nhồi máu não ngay cả khi hình ảnh chụp cắt lớp vi tính chưa thấy tổn thương. Do đó việc định lượng được nồng độ của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer này trong giai đoạn cấp có thể giúp nâng giá trị chẩn đoán chính xác hơn trong những giờ đầu.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

- Kết quả của đề tài sẽ đóng góp thêm 1 tổ hợp chất chỉ điểm sinh học mới, góp phần chẩn đoán nhồi máu não cấp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

- Sự gia tăng nồng độ huyết tương của các chất chỉ điểm sinh học VWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong giai đoạn cấp của nhồi máu não sẽ là một yếu tố dự báo tiên lượng mức độ nặng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng trong quá trình theo dõi điều trị.

- Thông qua việc tìm hiểu một số mối tương quan giữa các chất chỉ điểm sinh học của tổ hợp nói trên với các thang điểm NIHSS và Glasgow sẽ giúp công tác điều trị và theo dõi tốt hơn cho bệnh nhân.

4. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

- Là nghiên cứu đầu tiên trong nước về sự kết hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học thành một tổ hợp để góp phần chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

- Kết quả nghiên cứu định lượng được nồng độ và xác định ngưỡng tăng có giá trị chẩn đoán của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer, có thể xây dựng mô hình chẩn đoán và mô hình dự báo tiên lượng nhồi máu não cấp.

Cấu trúc của luận án: Gồm 139 trang: đặt vấn đề 4 trang, tổng quan tài liệu 32 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 22 trang, kết quả nghiên cứu 38 trang, bản luận 40 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 43 bảng, 12 biểu đồ, 1 hình, 1 sơ đồ, 162 tài liệu tham khảo: 36 tài liệu tiếng Việt, 126 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. NHỒI MÁU NÃO

1.1.1. Định nghĩa và phân loại nhồi máu não

Định nghĩa về đột quy của Hội đột quy Hoa kỳ 2013:

Nhồi máu hệ thần kinh trung ương (Central nervous system infarction) là tình trạng chết tế bào não, tùy sống hoặc vĩnh mạc do thiếu máu, dựa trên giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh thần kinh và/hoặc các bằng chứng lâm sàng của tổn thương vĩnh viễn.

Nhồi máu hệ thần kinh trung ương bao gồm:

- *Đột quy thiếu máu* (ischemic stroke) để chỉ những trường hợp nhồi máu hệ thần kinh trung ương có triệu chứng

- *Nhồi máu não thầm lặng* (silent infarction) để chỉ những trường hợp không phát hiện triệu chứng lâm sàng. Cơ thiếu máu não cục bộ thoáng qua là giai đoạn ngắn rối loạn chức năng thần kinh do thiếu máu não hoặc vĩnh mạc, với các triệu chứng lâm sàng thường kéo dài dưới 1 giờ, và không có bằng chứng nhồi máu não cấp tính.

Đột quy bao gồm cả chảy máu trong não (intracerebral hemorrhage) và chảy máu dưới nhện (subarachnoid hemorrhage).

- *Phân loại theo giai đoạn*

+ NMN cấp : Tuần đầu sau khởi bệnh

+ NMN bán cấp : Tuần thứ 2 đến tuần thứ 4

+ NMN mạn : Sau tuần thứ 4

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh của nhồi máu não

Hai cơ chế cơ bản tham gia vào quá trình gây tai biến thiếu máu

não là cơ chế nghiền mạch (thường do huyết khối, cục tắc) và cơ chế huyết động học.

1.2. TỔ HỢP CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ DỰ BÁO TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO

Mặc dù có nhiều chất chỉ điểm sinh học (CCĐSH) giúp chẩn đoán nhồi máu não (NMN) nhưng không có một CCĐSH đơn lẻ nào là đặc trưng. Do đó, nhiều nghiên cứu đã tiến hành phối hợp nhiều CCĐSH với nhau tạo thành một tổ hợp, để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu.

1.2.1. Tổ hợp có D-Dimer.

D-Dimer, một CCĐSH của sự tiêu hủy fibrin, thể hiện hoạt tính sinh học của plasmin, tăng ngay trong giờ đầu sau khi thiếu máu não và kéo dài tới vài tháng, phản ánh sự rối loạn đông máu cấp và mạn tính. Một số nghiên cứu đánh giá nhiều CCĐSH của quá trình đông máu đã rút ra kết luận nồng độ D-Dimer rất nhạy trong đột quy, có thể giúp phân biệt được nguồn gốc của đột quy và là yếu tố tiên lượng mạnh nhất đối với mức độ nặng và sự tái lập trong giai đoạn bán cấp. D-Dimer có khả năng dự đoán cao về tình trạng diễn tiến nặng lâm sàng, (DTNLS) tình trạng tử vong và nguy cơ tái phát của đột quy NMN. Nồng độ D-Dimer tăng có thể phản ánh sự phản ứng trong pha cấp và sự hoạt hóa đông máu thứ phát từ phá hủy mô hoặc là biến chứng của đột quy.

1.2.2. Tổ hợp có vWF và VCAM-1

- Yếu tố đông máu von Willebrand (vWF)

Yếu tố đông máu vWF, có bản chất là protein, là yếu tố hoạt động như chất tải của yếu tố VIII, được coi như CCĐSH tiên lượng đối với TBMNM thoáng qua, hoặc TBMMN hình thành. Cũng vì lý do liên quan đến quá trình hình thành huyết khối mà gần đây vWF được nghiên cứu như là một CCĐSH đặc biệt trong NMN. vWF cũng tăng sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh.

- Phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 (Vascular cell adhesion molecule-VCAM-1)

Phân tử VCAM-1 là một seletin hòa tan thuộc nhóm những phân tử globulin miễn dịch bám vào tế bào thành mạch. Trong quá trình viêm, nồng độ VCAM -1 tăng lên, bám dính vào các tế bào nội mạc. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ chất này tăng cao trong máu 4 giờ sau khi triệu chứng thiếu máu não xuất hiện.

1.2.3. Tổ hợp có MCP-1

Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) là một protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân, có xu hướng hút bạch cầu đơn nhân, có

mặt trong dịch não tủy và hoạt lực tăng đáng kể 24 giờ sau triệu chứng thiếu máu não, nồng độ chất này không thay đổi trong máu. MCP-1 là một chemokine được tiết ra từ tế bào thần kinh và tế bào hình sao sau đột quỵ, nó cũng được biết là làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu cục bộ. Kết quả này cũng cho thấy MCP-1 có thể đóng một vai trò trong phản ứng viêm ở giai đoạn sớm của đột quỵ thiếu máu não và có giá trị tiên lượng.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nhóm bệnh: Là những bệnh nhân (BN) NMN giai đoạn cấp từ 18 trở lên. Bị NMN lần đầu tiên. Không có những bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương. Điều trị nội trú tại khoa Hồi sức cấp cứu và khoa Nội Tổng hợp Bệnh viện ĐKKV Bồng Sơn Bình Định. Tự nguyện tham gia nhóm nghiên cứu.

Nhóm chứng: Là những người khỏe mạnh, có độ tuổi tương đương với nhóm bệnh. Chưa lần nào bị tai TBMMN đến thời điểm nghiên cứu. Không có những bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương. Tự nguyện tham gia nhóm nghiên cứu. Thời gian nghiên cứu: Từ 01 / 2015 đến 01 / 2016.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Theo phương pháp mô tả cắt ngang, có so sánh và đối chiếu với nhóm chứng. Bệnh nhân được đánh giá tại 2 thời điểm: Lúc mới vào viện và 48 giờ sau khi vào viện.

2.2.1. Cách thức chọn mẫu: Theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ.

$p_{vWF} = 0,94$ (theo nghiên cứu của Mark A. Reynolds và cs, tỷ lệ tăng vWF ở bệnh nhân NMN cấp là 94%). $P_{VCAM-1} = 0,91$ (theo nghiên cứu của Lynch J.R và cs, tỷ lệ tăng VCAM-1 ở bệnh nhân NMN cấp là 91%). $P_{MCP-1} = 0,94$ (theo nghiên cứu của Reynolds A Mark và cs, tỷ lệ tăng MCP-1 ở bệnh nhân NMN cấp là 94%).

$P_{D-Dimer} = 0,91$ (theo nghiên cứu của Igor Sibon, Rouanet, Whiteley W tỷ lệ tăng D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp là 91%).

Như vậy, cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi từ 34 đến 49 BN. Thực tế chúng tôi nghiên cứu 50 BN NMN và 40 người chứng.

2.2.2. Các bước tiến hành

Bước 1: Chọn bệnh nhân đột quy, chụp não cắt lớp vi tính (NCLVT) trên máy Aquilion Toshiba – Nhật, có tổn thương dạng NMN.

Bước 2: Tiến hành nghiên cứu vào 2 thời điểm:

2.2.2.1. Lúc vào viện

*Khám lâm sàng (LS): Bệnh nhân được khám, đánh giá 2 thang điểm Glasgow, NIHSS. Khai thác tình trạng hút thuốc lá, uống rượu.

*Lấy máu xét nghiệm: - *Đối với vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer:* BN được lấy 2 ml máu ngay lúc vào viện, tiến hành ly tâm với tốc độ 3.000 vòng / 1 phút trong 05 phút, sau đó được bảo quản ở - 20°C. Mỗi 10 đến 15 mẫu được chuyển nhanh ra Bệnh viện TW Huế bằng xe đông lạnh có thiết bị bảo quản. Xét nghiệm được thực hiện bằng kỹ thuật ELISA trên máy EVOLIS ở Khoa Sinh hóa và Huyết học.

- *Đối với glucose, bạch cầu, tiểu cầu, bilan lipid, creatinin:* BN được lấy máu lúc đó ngày đầu tiên. Các xét nghiệm này được thực hiện tại Bệnh viện ĐKKV Bông Sơn, Bình Định trên máy SAT 600.

2.2.2.2. Sau 48 giờ: Đánh giá lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cũng thông qua 2 thang điểm Glasgow và NIHSS.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức phê duyệt.

- Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân cũng như thông tin về tình trạng sức khỏe của BN được bảo mật hoàn toàn.

Chương 3. KẾT QUẢ

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1 Phân bố về tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng.

Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh (n=50)	Nhóm chứng (n=40)	p
Tuổi				
TB (X±SD)	Nam	66,30 ± 16,00	65,20 ± 17,30	>0,05
	Nữ	74,40 ± 8,90	74,40 ± 9,50	>0,05
	Chung	69,70 ± 14,00	69,40 ± 14,90	>0,05
Tuổi lớn nhất		93	91	
Tuổi nhỏ nhất		33	41	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi và giới giữa 2 nhóm.

3.2. NỒNG ĐỘ vWF, VCAM-1, MCP-1 VÀ D-Dimer HUYẾT TƯƠNG

Bảng 3.2 Nồng độ trung bình (TB) vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương nhóm bệnh và chứng.

Nhóm nghiên cứu CCĐSH	Nhóm bệnh (n=50)	Nhóm chứng (n=40)	p
vWF (Mu/ml) X ± SD	176,03 ± 18,11	148,98 ± 19,04	<0,001
VCAM-1 (ng/ml) X ± SD	53,87 ± 3,35	43,64 ± 4,36	<0,001
MCP-1 (pg/ml) X ± SD	357,47 ± 111,07	190,88 ± 51,66	<0,001
D-Dimer (ng/ml) X ± SD	1016,72 ± 524,06	329,40 ± 90,17	<0,001

Nồng độ trung bình 4 CCĐSH nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng.

3.3. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TỔ HỢP CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer Ở BỆNH NHÂN NMN CẤP

3.3.1. Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán

Bảng 3.3 Giá trị điểm cắt giới hạn (giá trị tối ưu để chẩn đoán bệnh) của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trong chẩn đoán NMN cấp.

	Điểm cắt giới hạn	Độ nhạy Se (%)	Độ đặc hiệu Sp (%)	AUC	Khoảng tin cậy 95%	p
vWF (Mu/ml)	>169	94,00	90,00	0,960	0,896-0,990	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	>49,60	98,00	97,50	0,983	0,930-0,999	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	>247,62	84,00	97,50	0,925	0,849-0,970	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	>425	96,00	92,50	0,984	0,932-0,999	<0,001

Giá trị điểm cắt chẩn đoán của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer đều có diện tích dưới đường cong (ACU) trên 0,9. Và qua phân tích có tỷ lệ BN NMN tăng trên điểm cắt chẩn đoán là rất cao. vWF có 94%, VCAM-1 có 98%, MCP- có 84%, D-Dimer có 96%.

3.3.2. Tỷ lệ bệnh nhân NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ trung bình của nhóm chứng

Bảng 3.4 Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ trung bình của nhóm chứng

CCĐSH		Kết quả	
		Nhóm bệnh (n=50)	
		(n)	Tỷ lệ (%)
vWF	Có tăng	49	98,00
	Không tăng	1	2,00
VCAM-1	Có tăng	49	98,00
	Không tăng	1	2,00
MCP-1	Có tăng	49	98,00
	Không tăng	1	2,00
D-Dimer	Có tăng	50	100
	Không tăng	0	0

Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng rất cao từ 98% - 100%.

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

Bảng 3.5 Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán NMN cấp.

Tổ hợp	Se (%)	95% CI	Sp (%)	95% CI	PPV (%)	NPV (%)
vWF, VCAM-1 MCP-1	95,83	91,15 – 98,45	90,48	89,95-94,98	92,00	95,00
vWF, VCAM-1 D-Dimer	94,74	89,99-97,70	94,92	89,26	96,00	93,33
vWF, MCP-1 D-Dimer	94,45	89,42-97,59	89,80	82,87-94,35	91,33	93,33
VCAM-1 MCP-1 D-Dimer	95,23	92,08-98,88	91,27	84,92-95,56	92,67	95,83
vWF, VCAM-1 MCP-1 D-Dimer	95,38	91,42 - 97,87	91,52	86,17 - 95,28	93,00	94,37

- Khi kết hợp thành tổ hợp 3 CCĐSH thì tổ hợp gồm: VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị chẩn đoán cao (nhạy 95,23% đặc hiệu 91,27%).

- Khi kết hợp thành tổ hợp 4 CCĐSH thì tổ hợp: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, có giá trị chẩn đoán cao nhất với độ nhạy 95,38%; độ đặc hiệu 91,52%; giá trị dự báo dương tính 93% và dự báo âm tính 94,37%.

3.4. TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO CẤP

3.4.1. Tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

Bảng 3.6 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo mức độ nặng LS lúc vào viện đánh giá theo NIHSS.

Nhóm bệnh		Lâm sàng nhẹ NIHSS ≤ 14 (n=29)	Lâm sàng nặng NIHSS > 14 (n=21)	p
CCĐSH vWF (Mu/ml)	Trung bình	173,11	180,06	>0,05
	Độ lệch chuẩn	23,09	5,28	
VCAM-1 (ng/ml)	Trung bình	53,53	54,14	>0,05
	Độ lệch chuẩn	1,82	4,76	
MCP-1 (pg/ml)	Trung bình	287,67	453,63	<0,001
	Độ lệch chuẩn	64,47	87,25	
D-Dimer (ng/ml)	Trung bình	787	1333,95	<0,001
	Độ lệch chuẩn	393,95	522,86	

Bảng 3.7 Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng LS lúc vào viện của NMN cấp.

Điểm cắt	Se (%)	95% CI	Sp (%)	95% CI	PPV	NPV
Điểm cắt vWF >179 Mu/ml	66,67	43,03 – 85,41	74,07	53,72 – 88,89	66,67	68,97
Điểm cắt VCAM-1 >54,7 ng/ml	62,50	35,43 – 84,80	67,65	49,47 – 82,61	47,62	79,31
Điểm cắt MCP-1 >369,18 pg/ml	91,30	71,96 – 98,93	100	87,23 - 100	100	93,10
Điểm cắt D-Dimer >761 ng/ml	65,52	45,67 – 82,06	90,48	69,62 – 98,83	90,48	65,52
Tổ hợp	70,33	59,84 – 79,45	81,65	73,09 – 84,42	76,19	76,72

Khi phối hợp thành một tổ hợp 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer thì giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của BN NMN cấp là: Độ nhạy 70,33%; đặc hiệu 81,65%. Dự báo dương tính 76,19%. Dự báo âm tính 67,93%. OR=0,97.

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

- Phân tích hồi qui đơn biến, đa biến đánh giá tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân NMN cấp

Bảng 3.8 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến các yếu tố có tiềm năng dự báo mức độ nặng LS lúc vào viện theo NIHSS.

Biến số	β	SE	R ²	p
Điểm Glasgow	1,9126	0,3382	0,2552	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	-0,7758	0,1616	0,5553	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	-0,8333	0,1338	0,2708	<0,001

Bảng 3.9 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo mức độ nặng LS lúc vào viện.

Biến số	β	SE	r	p	R ²
Điểm Glasgow	-0,0566	0,0257	-0,3113	<0,05	0,7082
MCP-1 (pg/ml)	0,0024	0,0004	0,6562	<0,001	
D-Dimer (ng/ml)	0,0003	0	0,5150	<0,001	

*Constant = - 0,1654

- Phương trình mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

Mức độ nặng lâm sàng = [- 0,1654 + 0,0024 x MCP-1 + 0,0003 x D-Dimer - 0,0566 x Điểm Glasgow lúc vào].

- **Áp dụng:** Chọn điểm cắt chẩn đoán (giữa nhóm lâm sàng nặng và nhóm lâm sàng nhẹ) MCP-1: 369,18 pg/m l; D-Dimer: 761 ng/ml và chọn điểm Glasgow = 13 điểm (Glasgow \geq 13: nhóm nhẹ)

- **Kết quả:** Mức độ nặng lâm sàng = 0,2131 và để đơn giản hơn chúng tôi làm tròn số và nhân lên 100 lần. Như vậy kết quả sẽ là: Mức độ nặng lâm sàng = 20 và phương trình sẽ là:

Mức độ nặng lâm sàng = [- 0,1654 + 0,0024 x MCP-1 + 0,0003 x D-Dimer - 0,0566 x Điểm Glasgow lúc vào] x 100.

- **Cách đánh giá:** Tiên lượng nhẹ: \leq 20. Tiên lượng nặng: $>$ 20

3.4.2. Dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

3.4.2.1. *Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của BN diễn tiến nặng và không diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ*

Bảng 3.10 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của BN diễn tiến nặng LS theo dõi sau 48 giờ.

Nhóm bệnh		Không diễn tiến nặng (n=27)	Diễn tiến nặng (n=23)	p
vWF (Mu/ml)	Trung bình	172,37	180,32	<0,05*
	Độ lệch chuẩn	23,78	5,13	
VCAM-1 (ng/ml)	Trung bình	53,50	54,12	>0,05*
	Độ lệch chuẩn	1,88	4,54	

MCP-1 (pg/ml)	Trung bình	280,00	448,19	<0,001
	Độ lệch chuẩn	59,93	85,12	
D-Dimer (ng/ml)	Trung bình	807,44	1262,39	<0,001
	Độ lệch chuẩn	400,34	552,65	

3.4.2.3. *Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp*

Bảng 3.11 *Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp.*

Điểm cắt	Se(%)	95%CI	Sp(%)	95%CI	PPV	NPV
vWF>177,90 Mu/ml	65,22	42,73 – 83,62	70,37	49,82 – 88,25	65,22	70,37
VCAM-1 >54,70 ng/ml	62,50	35,43 – 84,80	61,76	43,56 – 77,83	43,48	77,78
MCP-1 >368,46 pg/ml	95,83	78,88 – 99,89	100	86,77 - 100	100	96,30
D-Dimer >974 ng/ml	71,43	47,82 – 88,72	72,41	52,76 – 87,27	65,22	77,78
Tổ hợp	75	64,36 – 83,81	75	66,11 – 82,57	68,45	80,56

Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ (DTNLS-TDS48G) ở BN NMN cấp là: Độ nhạy 75%. Độ đặc hiệu 75%. Giá trị dự báo dương tính 68,45%. Dự báo âm tính 80,56%. Với $p < 0,05$, $OR = 0,52$

3.4.2.4. *Phương trình dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ*

- Phân tích hồi qui đơn biến, đa biến đánh giá tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp

Bảng 3.12 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn các yếu tố có tiềm năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.

Biến số	β	SE	R ²	p
Điểm Glasgow	1,9186	0,3460	0,2765	<0,001
vWF (Mu/ml)	- 0,7735	0,6871	0,0635	>0,05
MCP-1 (pg/ml)	0,6411	0,2432	0,024	<0,05
D-Dimer (ng/ml)	0,8593	0,1444	0,1617	<0,05

Bảng 3.13 Kết quả phân tích hồi qui đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.

Biến số	β	SE	r	p	R ²
Điểm Glasgow	- 0,1271	0,0322	- 0,5028	<0,001	0,3777
MCP-1 (pg/ml)	0,0001	0,0005	- 0,0502	<0,001	
D-Dimer (ng/ml)	0,0002	0,0001	- 0,3489	<0,05	

*Constant = 2,1290

Nhận xét: Điểm Glasgow, nồng độ MCP-1, D-Dimer huyết tương có giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng LS theo dõi sau 48 giờ.

- Phương trình diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

Diễn tiến nặng lâm sàng = $2,2190 + 0,0002 \times \text{D-Dimer} + 0,0001 \times \text{MCP-1} - 0,1271 \times \text{Điểm Glasgow}$ lúc vào

- **Áp dụng:** Chọn điểm cắt chẩn đoán (giữa nhóm nặng và nhóm nhẹ)
D-Dimer: 974 ng/ml. MCP-1: 368,46 pg/m l. Chọn điểm Glasgow = 13 điểm (Glasgow ≥ 13 : nhóm nhẹ)

- **Kết quả:** Diễn tiến nặng lâm sàng = $[2,2190 + 0,0002 \times \text{D-Dimer} + 0,0001 \times \text{MCP-1} - 0,1271 \times \text{Điểm Glasgow}$ lúc vào] $\times 100$.

- **Cách đánh giá:** Tiên lượng nhẹ: ≤ 80 . Tiên lượng nặng: >80

3.5. TƯƠNG QUAN GIỮA vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer HUYẾT TƯƠNG VỚI THANG ĐIỂM NIHSS VÀ GLASGOW CỦA BỆNH NHÂN NMN CẤP

Bảng 3.14 Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow

vWF Thông số	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
NIHSS	0,0301	<0,001	$y = 170,2897 + 0,3601x$
Glasgow	-0,210	<0,001	$y = 197,0077 - 2,0526 x$

Bảng 3.15 Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.

VCAM-1 Thông số	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
NIHSS	0,1290	<0,001	$y = 53,0856 + 0,0494x$
Glasgow	0,0656	>0,05	Không tương quan

Bảng 3.16 Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.

MCP-1 Thông số	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
NIHSS	0,6161	<0,05	$y = 232,5349 + 7,8377x$
Glasgow	- 0,4735	<0,001	$y = 647,2378 - 28,3532 x$

Bảng 3.17 Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.

D-Dimer Thông số	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
NIHSS	0,3528	<0,05	$y = 679,1890 + 21,1751x$
Glasgow	-0,1820	<0,05	$y = 1542,2649 - 51,4232x$

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

- Bảng 3.1 cho kết quả nhóm bệnh có 29 nam chiếm 58%, 21 nữ chiếm 42%. Tuổi trung bình của nam nhóm bệnh là $66,30 \pm 16,00$; của nữ $74,40 \pm 8,90$ và chung cho cả nam nữ là $69,70 \pm 14,00$

- Nhóm chứng: Có 22 nam chiếm 55%, 18 nữ chiếm 45%. Tuổi TB của nam là $65,20 \pm 17,30$; của nữ $74,40 \pm 9,50$ và chung cho cả nam nữ là $69,40 \pm 14,90$. Kết quả này cho thấy 2 nhóm nghiên cứu không khác biệt nhau về tỷ lệ giới, về tuổi TB nam nữ và tuổi TB chung của 2 nhóm bệnh và chứng $p > 0,05$. Kết quả này phù hợp nhiều nghiên cứu khác. Hoàng Trọng Hanh nghiên cứu 98 BN NMN tại Huế, nam 56 người chiếm 57,1%; nữ 42 người chiếm 42,9%. Cho thấy tuổi TB nhóm bệnh nam, nữ và chung cả hai giới là: $65,79 \pm 13,73$; $71,29 \pm 12,40$; $68,14 \pm 13,39$; nhóm chứng của nam, nữ và chung cả hai giới lần lượt là: $66,67 \pm 13,87$; $66,46 \pm 13,04$; $66,58 \pm 13,46$. Nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn cho thấy tuổi TB chung $65,19 \pm 15,02$, tuổi TB nam $61,39 \pm 12,12$, tuổi TB nữ $61 \pm 12,57$ và tỷ lệ bị NMN cao nhất ở nhóm tuổi 51-70 là 45%. Cũng tại Huế, nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng cho thấy độ tuổi TB của bệnh nhân TBMMN là $62,35 \pm 13,02$ tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 60,19%, nữ giới chiếm tỷ lệ 39,81%.

Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi: Foerch C nghiên cứu 275 BN NMN tuổi TB 69 ± 13 tuổi, nữ giới chiếm 46%. Nghiên cứu của Sridharan Sapna E và cs cho thấy tuổi TB là 67 tuổi. Nghiên cứu của Weimar C trên 1307 BN NMN cấp cho thấy độ tuổi TB $68,2 \pm 12,5$ tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 43,5%

4.2. NỒNG ĐỘ HUYẾT TƯƠNG VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TỔ HỢP CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer Ở BN NMN CẤP

4.2.1. Nồng độ TB vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương

Bảng 3.2 cho kết quả nồng độ TB vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm BN NMN và nhóm chứng là:

- Đối với vWF bệnh $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, chứng $148,98 \pm 19,04$ Mu/ml. Đối với VCAM-1 bệnh $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml. Đối với MCP-1 bệnh $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, chứng $190,88 \pm 51,66$ pg/ml. Đối với D-Dimer bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml. Như vậy tất cả đều cho thấy nồng độ TB huyết tương của 4 CCĐSH nhóm bệnh đều tăng rất cao so với nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Điều này cũng cho thấy một giá trị chẩn đoán

cao của các CCĐSH này đối với NMN cấp. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác:

Với vWF, nhóm tác giả Trường Đại học Leeds Anh quốc nghiên cứu 208 BN đột quy có chẩn đoán NMN đã được xác định bằng CNCLVT so sánh với 184 khỏe mạnh, có kết quả nồng độ vWF là 186 Mu/ml nhóm bệnh và 126 Mu/ml nhóm chứng với $p < 0,001$. Tăng vWF cũng được xác định là yếu tố nguy cơ (YTNC) của NMN tiên phát và có liên quan với nguy cơ tử vong. Nghiên cứu của nhóm tác giả Tamara N. Bongers, Moniek P.M và cộng sự (cs), nghiên cứu 124 BN đột quy thiếu máu cục bộ tiên phát và 125 người chứng, có kết quả nồng độ nhóm bệnh cao hơn chứng đáng kể và là YTNC cao của đột quy với OR 3,2 và 95% CI từ 1,4 đến 7,5. Tăng nồng độ vWF cũng được xác định có liên quan với nguy cơ đột quy trong dân số nói chung. Kết luận này được tác giả Renske G và cs khi tiến hành nghiên cứu 290 BN bị đột quy tiên phát trong đó 197 BN đã được phân loại là thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu 5 năm có kết quả nguy cơ đột quy tăng lên với mức độ tăng yếu tố vWF là 1,12 (95% CI, 1,01-1,25) đối với đột quy và 1,13 (95% CI, 0,99 đến 1,29) với đột quy thiếu máu cục bộ não.

- Với VCAM-1 bệnh $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml, VCAM-1 huyết tương cũng tăng rất cao ở XHN. Một nghiên cứu mới đây (2016) của nhóm tác giả Michał Wiciński, Abu-Sitta Al-Drawi và cs ở 85 bệnh nhân xuất huyết não và 45 chứng. Kết quả nồng độ huyết thanh trung bình nhóm bệnh là 349,28 ng/ml.

- Với MCP-1 bệnh $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, chứng $190,88 \pm 51,66$: Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. Arakelyan, J. Petrakova, Z. Hermanova và cs nghiên cứu 40 BN NMN và 40 người chứng, cho kết quả nồng độ TB MCP-1 của bệnh là 384 pg/ml và của chứng là 126 pg/ml. Nồng độ TB MCP-1 huyết tương ở nam 417 pg/ml, ở nữ 253 pg/ml $p > 0,05$. Với nhóm chứng nam 244 pg/ml và nữ 234 pg/ml cũng không khác biệt $p > 0,05$.

- Với D-Dimer, nghiên cứu này cho kết quả nồng độ TB chung của nhóm bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, nhóm chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml. Nhiều nghiên cứu nước ngoài ở BN NMN cũng cho kết quả nồng độ D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng rất nhiều. Wen-Jie Zi and Jie Shuai nghiên cứu 240 BN NMN và 100 người chứng cho thấy nồng độ D-Dimer huyết tương nhóm bệnh là 0,88 mg/l, cao hơn nhóm chứng 0,31 mg/l, $p < 0,00$. Nồng độ D-Dimer tăng cũng được xác định có liên quan với nguy cơ đột quy. Cũng từ nghiên cứu của nhóm tác giả Renske G. Wieberdink, Marianne C. Van Schie và cs

có kết quả nguy cơ đột quy tăng lên với mức độ tăng yếu tố D-Dimer 1,12 [95% CI, 1,01-1,25] đối với đột quy và 1,13 [95% CI, 0,99 đến 1,29] với đột quy thiếu máu cục bộ não.

Ở Việt Nam cũng có một số nghiên cứu về nồng độ D-Dimer ở BN NMN cấp, mặc dù chưa có một thông số thống nhất nhưng đều thấy nồng độ nhóm bệnh tăng hơn nhóm chứng. Một nghiên cứu 56 BN NMN cấp của Mai Nhật Quang, Phan Kim Cúc khoa Thần kinh bệnh viện An Giang, có kết quả nồng độ D-Dimer TB của bệnh là $1,29 \pm 1,15$ $\mu\text{g/ml}$ cao hơn giá trị bình thường ($< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$), nồng độ D-Dimer ở giới nam $1,23 \pm 1,155$ $\mu\text{g/ml}$ và nữ $1,36 \pm 1,185$ $\mu\text{g/ml}$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai giới với $p=0,66$.

4.2.2. Giá trị chẩn đoán của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp

4.2.2.1 Giá trị chẩn đoán của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở BN NMN cấp dựa vào điểm cắt chẩn đoán, tỷ lệ BN tăng trên điểm cắt và tỷ lệ BN tăng trên nồng độ TB nhóm chứng

Với mục tiêu xác định giá trị chẩn đoán của tổ hợp 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer ở BN NMN cấp, chúng tôi dựa vào 4 tiêu chí đó là: Giá trị TB nồng độ huyết tương của nhóm bệnh và nhóm chứng, giá trị của điểm cắt chẩn đoán, tỷ lệ số BN NMN có nồng độ huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán và tỷ lệ BN NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng.

- Dựa vào giá trị nồng độ huyết tương TB của nhóm bệnh và nhóm chứng: Như kết quả đã phân tích phân trên, bảng 3.2 toàn bộ 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer của nhóm BN NMN đều tăng rất cao so với nhóm chứng. Đây là cơ sở để khẳng định giá trị chẩn đoán của tổ hợp này.

- Dựa vào điểm cắt chẩn đoán: Kết quả từ bảng 3.3 cho thấy:

Với vWF, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là > 169 Mu/ml , ACU 0,960, độ nhạy 94% và độ đặc hiệu là 90%. Với VCAM-1, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là $> 49,6$ ng/ml , ACU 0,983, độ nhạy 98% và độ đặc hiệu là 97,50%. Với MCP-1, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là $> 247,62$ pg/ml , ACU 0,925, độ nhạy 84% và độ đặc hiệu là 97,50%. Với D-Dimer, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là > 425 ng/ml , ACU 0,984, độ nhạy 96% và độ đặc hiệu là 92,50%. Kết quả này cho thấy nếu dựa vào điểm cắt chẩn đoán thì 4 CCĐSH này đều có giá trị rất cao cho chẩn đoán NMN cấp vì có độ nhạy và độ đặc hiệu cao và có ACU đều trên 0,9.

Nghiên cứu chúng tôi có kết quả giá trị chẩn đoán của vWF và D-Dimer với ACU cao hơn một số nghiên cứu nước ngoài. Shi D, Xia T, Feng H,

Cheng Q và cs nghiên cứu 94 BN NMN cho thấy giá trị chẩn đoán của vWF với diện tích dưới đường cong ROC là 0,900, của D-Dimer là 0,795 và tỷ số chênh OR của vWF và D-Dimer là 16,727 và 2,324, $p < 0.05$. Nghiên cứu này cũng cho kết quả vWF và D-Dimer có giá trị chẩn đoán tốt NMN và vWF có giá trị chẩn đoán tốt hơn D-Dimer.

- Dựa vào tỷ lệ số BN NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ điểm cắt chẩn đoán. Căn cứ vào điểm cắt củ từng chất, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả: Với vWF tại điểm cắt > 169 Mu/ml có 94% BN tăng trên điểm cắt. Với VCAM-1 có 98% BN tăng trên điểm cắt $> 49,60$ ng/ml. Có 84% BN tăng trên điểm cắt $> 247,62$ pg/ml của MCP-1 và có 96% BN tăng trên điểm cắt > 425 ng/l của D-Dimer. Như vậy dựa vào điểm cắt chẩn đoán của 4 CCĐSH, thì tỷ lệ BN NMN tăng vượt trên điểm cắt có giá trị chẩn đoán dương tính cũng rất cao, 94% của vWF, 98% của VCAM-1, 84% của MCP-1 và 96% của D-Dimer.

- Dựa vào tỷ lệ BN NMN có tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trên nồng độ TB của nhóm chứng.

Nghiên cứu này chúng tôi cũng đánh giá tỷ lệ số BN NMN có nồng độ huyết tương tăng trên giá trị TB của nhóm chứng. Kết quả bảng 3.4 cho thấy: Đối với vWF có 98% BN NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm bệnh ($148,98 \pm 19,04$ Mu/ml). Đối với VCAM-1 có 98% BN NMN tăng trên nồng độ TB nhóm bệnh ($43,64 \pm 4,36$ ng/ml). Đối với MCP-1 có 98% BN NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm bệnh ($> 247,62$ pg/ml). Đối với D-Dimer có 100% BN NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm bệnh (> 425 ng/ml).

Như vậy thêm một chứng cứ để xác định giá trị chẩn đoán của tổ hợp các CCĐSH này là một tỷ lệ rất cao từ 98% đến 100% BN NMN cấp có nồng độ huyết tương tăng cao trên giá trị TB của nhóm chứng.

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

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích hai dạng tổ hợp là: Tổ hợp 3 CCĐSH và tổ hợp 4 CCĐSH. Kết quả bảng 3.5 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của từng tổ hợp. Với tổ hợp 3 CCĐSH thì trong nghiên cứu này cho thấy tổ hợp gồm: VCAM-1, MCP-1, D-Dimer là tổ hợp có độ nhạy (95,23%) và độ đặc hiệu (91,27%) cao hơn 3 tổ hợp còn lại. Và khi kết hợp thành một tổ hợp 4 CCĐSH thì tổ hợp: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, có giá trị chẩn đoán NMN cao nhất với độ nhạy là 95,38%; độ đặc hiệu là 91,52%; giá trị dự báo dương tính 93% và dự báo âm tính 94,37%.

Kết quả này là rất cao và có giá trị giúp chẩn đoán NMN cấp. Điều này cũng khẳng định vai trò quan trọng của một tổ hợp để chẩn đoán. Hiện có nhiều tổ hợp CCĐSH đã được nghiên cứu ở nước ngoài cũng cho thấy có giá trị độ nhạy và đặc hiệu cao như tổ hợp 4 CCĐSH của nghiên cứu chúng tôi. Lynch và cs nghiên cứu 26 CCĐSH trên 44 BN NMN. Kết quả cho thấy có 4 chất S100 β , vWF, MMP-9, VCAM-1 khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác NMN với độ nhạy 90% , độ đặc hiệu 90%. Cũng nhóm tác giả này nghiên cứu phối hợp 5 CCĐSH S100 β , vWF, MMP9, BNGF và MCP-1 cho thấy NMN được chẩn đoán chính xác với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 93%. Tác giả Raynold và cs trong một nghiên cứu thuần tập 223 BN NMN sử dụng tổ hợp S100 β , BNGF, vWF, MMP-9 và MCP-1 và nhóm chứng 214 người cho thấy sự kết hợp này cho kết quả chẩn đoán NMN sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 97%. Một nghiên cứu khác phối hợp D-Dimer, CRP, BNP, MMP-9 và S100 β của tác giả Laskowitz được thực hiện trên BN nghi NMN trong thời gian 6 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán với tỷ lệ là 81% và 70% . Và một tổ hợp 4 chất: MMP-9, S100 β , VCAM-1, vWF nghiên cứu 222 BN cả bệnh và chứng, cho kết quả độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%.

Như vậy giá trị chẩn đoán của tổ hợp CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp được khẳng định là rất cao vì:

- + Nồng độ huyết tương TB của bệnh tăng cao so với chứng.
- + Điểm cắt chẩn đoán có giá trị UAC rất cao, đều trên 0,9.
- + Tỷ lệ số BN NMN có nồng độ huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán rất cao từ 84% đến 96%.
- + Tà tỷ lệ BN NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ huyết tương TB của nhóm chứng cũng rất cao >98%.
- + Và tổ hợp: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, có giá trị chẩn đoán NMN với độ nhạy là 95,38%; độ đặc hiệu là 91,52%.

4.3. TIỀN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO

Trong nghiên cứu này chúng tôi dùng thang điểm NIHSS và giá trị nồng độ huyết tương của tổ hợp CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, kết hợp một số thông số lâm sàng, cận lâm sàng để đánh giá dự báo tiên lượng trong 2 thời điểm:

- Mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện (MĐNLS-LVV).
- Diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ (DTNLS-TDS48G).

4.3.1. Tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện.

4.3.1.1. Nồng độ của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương

theo MĐNLS-LVV đánh giá qua thang điểm NIHSS

Bảng 3.6 cho thấy kết quả nồng độ TB của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo MĐNLS-LVV của nhóm nặng (NIHSS > 14) đều tăng cao hơn nhóm LS nhẹ (NIHSS ≤ 14). Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$ đến $p < 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu nước ngoài. Riêng với D-Dimer, nhóm tác giả Young-Woo Park, M.D và cs, nghiên cứu 59 BN NMN cấp bao gồm 29 BN nhẹ (NIHSS 0 – 6 điểm), 23 BN trung bình (NIHSS 7 – 15 điểm) và 7 BN nặng (NIHSS > 15 điểm). Kết quả nồng độ D-Dimer trong nhóm nhẹ 444,4 $\mu\text{g/L}$, nhóm trung bình 812,2 $\mu\text{g/L}$ và nhóm nặng là 722,0 $\mu\text{g/L}$. Khác biệt về nồng độ TB D-Dimer huyết tương của các nhóm có ý nghĩa với $p < 0,05$. Tamara N, Bongers và cs nghiên cứu 124 BN NMN và 125 chứng cho kết quả nồng độ vWF tăng cao và nguy cơ NMN là cao nhất ở nhóm tứ phân vị trên cùng với OR = 3,2, 95% CI, 1,4 – 7,5.

4.3.1.2. Kết quả tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của NMN cấp

Kết quả bảng 3.7 cho thấy khi dựa vào điểm cắt chẩn đoán, các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương đều có giá trị cao về độ nhạy và độ đặc hiệu. Khi phối hợp thành một tổ hợp 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer thì tổ hợp này có giá trị tiên lượng MĐNLS-LVV của BN NMN cấp là: Độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 67,93%, với OR=0,97, $p > 0,05$. Kết quả này là cao. Kết quả dự báo MĐNLS-LVV của tổ hợp 4 CCĐSH này tương tự với kết quả dự báo của một vài tổ hợp CCĐSH khác. Nguyễn Đình Toàn cũng đánh giá khả năng dự báo MĐNLS-LVV của BN NMN qua nghiên cứu 2 chất PAI-1 và TNF alpha. Kết quả cho thấy nồng độ PAI-1 có giá trị hơn nồng độ TNF alpha và khi phối hợp cả 2 cho độ nhạy là 36,25%, độ đặc hiệu 98,75%, giá trị dự báo dương tính 96,67%, giá trị dự báo âm tính 60,77% và OR là 44,92. Một số nghiên cứu về NMN sử dụng tổ hợp có D-Dimer đã cho kết quả rất tin cậy để chẩn đoán sớm và dự báo tiên lượng NMN cấp. Một trong số đó có nghiên cứu của Daniel T. Laskowitz và cs tiến hành nghiên cứu 1146 BN, là người có triệu chứng thần kinh bị nghi ngờ đột quỵ. Nghiên cứu thực hiện tại 17 trung tâm khác nhau, kết quả cho thấy tổ hợp 4 CCĐSH: D-Dimer, S100 β , MMP-9 và yếu tố lợi niệu não (BNP), là tổ hợp có giá trị cao trong chẩn đoán và tiên lượng sớm mức độ nặng của NMN.

4.3.1.3. Kết quả phương trình hồi qui đa biến MĐNLS-LVV

Để xác định phương trình hồi qui đa biến MĐNLS-LVV, chúng tôi

tiến hành phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng LS đánh giá theo thang điểm NIHSS. Kết quả cho thấy các yếu tố liên quan đến mức độ nặng LS là điểm Glasgow lúc vào viện, MCP-1 và D-Dimer huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê và có tiềm năng dự báo tiên lượng MĐNLS-LVV ở BN NMN cấp. Tiếp tục tiến hành phân tích đơn biến (bảng 3.8) và đa biến (bảng 3.9) thì kết quả: Giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer huyết tương và thang điểm Glasgow lúc vào viện là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến mức độ nặng LS với r lần lượt là 0,6625 (MCP-1) $p < 0,001$; 0,5150 (D-Dimer) $p < 0,001$; và -0,3113 (Glasgow) $p < 0,05$. Từ những kết quả này chúng tôi thiết lập được phương trình MĐNLS-LVV và dựa vào việc chọn những điểm mốc đánh giá giữa nặng và nhẹ của D-Dimer, MCP-1 và Glasgow, chúng tôi có phương trình sau:

Mức độ nặng lâm sàng = $[- 0,1654 + 0,0024 \times \text{MCP-1} + 0,0003 \times \text{D-Dimer} - 0,0566 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào viện}] \times 100$

Cách đánh giá: Tiên lượng nhẹ ≤ 20 và tiên lượng nặng > 20

Phương trình dự báo MĐNLS-LVV của chúng tôi cũng có thành tố thang điểm Glasgow lúc vào viện giống như một số tác giả khác. Nguyễn Đình Toàn, nghiên cứu 2 chất PAI-1 và TNF alpha, xác định được phương trình hồi qui đa biến tiên lượng MĐNLS-LVV: Lâm sàng nặng = $13,581 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào viện} + 0,049 \times \text{TNF alpha} - 0,177 \times \text{Điểm Barthel}$.

4.3.2. Tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

4.3.2.1. Nồng độ của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ (DTNLS-TDS48G), đánh giá qua thang điểm NIHSS

Phân tích 2 nhóm BN diễn tiến nặng và không diễn tiến nặng, chúng tôi có kết quả nồng độ TB vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở bảng 3.10. Kết quả nồng độ TB huyết tương của các CCĐSH này của nhóm diễn tiến nặng đều cao hơn nhóm không diễn tiến nặng và khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ đến $p < 0,001$, trừ VCAM-1. Nhiều nghiên cứu nước ngoài đã tiến hành đánh giá nồng độ các CCĐSH theo diễn tiến của BN NMN ở nhiều thời điểm, từ 0 đến 6 giờ đầu, sau 12 giờ, sau 24 giờ, sau 48 giờ và thậm chí sau nhiều tuần, nhiều tháng. Các kết quả đều cho thấy nồng độ các CCĐSH đều tăng ở nhóm BN diễn tiến LS nặng và là cơ sở cho dự báo tiên lượng ở BN NMN cấp. Nghiên cứu của Mark A. Reynolds, Howard J và cs ở 274 BN, trong đó có 82 BN NMN, 38 BN XHN, 51 BN thiếu máu não cục

bộ thoát qua, so sánh với 214 chứng. Sử dụng tổ hợp S100 β , BNGF, vWF, MMP-9 và MCP-1. Cho kết quả theo thời gian: Sau 3 giờ (độ nhạy 87,5 %, độ đặc hiệu 93%), sau 6 giờ (độ nhạy 91,7 %, độ đặc hiệu 93%), sau 9 giờ (độ nhạy 93,3 %, độ đặc hiệu 93%), sau 12 giờ (độ nhạy 89,3 %, độ đặc hiệu 93%), sau 24 giờ (độ nhạy 86,6 %, độ đặc hiệu 93%) và sau 48 giờ (độ nhạy 86,2 %, độ đặc hiệu 93%). Kết quả xác định được giá trị chẩn đoán NMN và tiên lượng tốt trong thời gian 0 – 6 giờ với độ nhạy 98,1%; độ đặc hiệu 93,1%; trong thời gian 0 – 9 giờ với độ nhạy 93%; độ đặc hiệu 93%; trong thời gian 12 giờ với độ nhạy 86%, độ đặc hiệu 93%, trong thời gian 0 – 48 giờ độ nhạy 86,2%; đặc hiệu 93%.

Nghiên cứu của nhóm tác giả Lynch J.R, Robert Blessing và cs ở 65 BN NMN giai đoạn cấp và 157 chứng, dùng tổ hợp S100 β , MMP-9, vWF, VCAM-1. Cho kết quả theo thời gian: Sau 0 - 6 giờ VCAM-1 có nồng độ 59 Mu/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 4,104, p<0,001), vWF 1462 ng/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 3,581, p<0,001). Sau 6 – 12 giờ VCAM-1 có nồng độ 66 Mu/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 2,423, p<0,001), vWF 1621 ng/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 3,180, p<0,001). Kết quả theo dõi sau 24 giờ có kết quả giá trị tiên lượng chẩn đoán và diễn tiến nặng tốt với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%.

4.3.2.2. Kết quả tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp

Để xác định giá trị của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong tiên lượng DTNLS-TDS48G, chúng tôi cũng dựa vào điểm cắt chẩn đoán 4 CCĐSH này tiến hành phân tích độ nhạy độ đặc hiệu.

Kết quả bảng 3.11 này cho thấy các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer đều có giá trị cao về độ nhạy và độ đặc hiệu. Khi phối hợp thành một tổ hợp 4 CCĐSH thì tổ hợp này có giá trị tiên lượng DTNLS-TDS48G của BN NMN cấp là: Độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 75%, giá trị dự báo dương tính 68,45%, dự báo âm tính 80,56%, với OR=0,52, p<0,05. Kết quả dự báo DTNLS-TDS48G của tổ hợp này cũng tương tự với kết quả dự báo của một vài tổ hợp CCĐSH khác.

Tác giả Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs nghiên cứu tổ hợp 3 chất vWF, D-Dimer và fibrinogen / fibrin degradation product (FDP) ở 94 BN NMN cấp. Kết quả ACU có giá trị chẩn đoán cao, của vWF là 9,000, của D-Dimer là 0,750 và của FDP là 0,465. Tỷ số chênh của vWF là 16,727, của D-Dimer là 2,324 với p<0,05.

Nhóm tác giả Rodriguez-Yanez, Castillo J, nghiên cứu vai trò của những CCĐSH viêm cho thấy các chất này có vai trò hữu dụng trong theo dõi và quản lý BN NMN cấp và cả trong tiên lượng và dự phòng những TBMMN mới. VCAM-1 có liên quan với sự hiện diện của tổn thương thần kinh sớm và thể tích ổ nhồi máu. Hoạt động của MCP-1 giữ một vai trò quan trọng trong sự phát triển một NMN chuyển sang XHN mới. Rosane Brondani, Carlos R.M. Rieder và cs nghiên cứu 34 BN NMN, đánh giá nồng độ VCAM-1 và endothelin-1. Nhóm tác giả đánh giá 3 lần gồm lúc vào viện, sau 7 ngày và sau 3 tháng cho thấy riêng về VCAM-1 ngày đầu 772 ± 241 ng/ml, sau 7 ngày 865 ± 299 ng/ml và sau 3 tháng là 924 ± 292 ng/ml. Với nhận định VCAM-1 tăng dần theo thời gian và tồn tại trên 3 tháng sau NMN, có giá trị trong theo dõi diễn tiến nặng LS.

4.3.2.3. Kết quả phương trình hồi qui đa biến DTNLS-TDS48G

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy các yếu tố liên quan đến DTNLS-TDS48G là: Điểm Glasgow lúc vào viện, nồng độ vWF, MCP-1 và D-Dimer huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng. Để xác định phương trình hồi qui đa biến, chúng tôi cũng thực hiện phân tích đơn biến các yếu tố có liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng nêu trên (bảng 3.12) và phân tích hồi qui đa biến (bảng 3.13) thì thang điểm Glasgow, nồng độ MCP-1 và D-Dimer huyết tương có giá trị dự báo tiên lượng DTNLS-TDS48G. Từ những kết quả này chúng tôi thiết lập được phương trình DTNLS-TDS48G và cũng tương tự như phương trình MĐN-LS, chúng tôi chọn những điểm mốc đánh giá giữa nặng và nhẹ của D-Dimer, MCP-1 và Glasgow, kết quả phương trình là:

$$\text{Diễn tiến nặng lâm sàng} = [2,2190 + 0,0002 \times \text{D-Dimer} + 0,0001 \times \text{MCP-1} - 0,1271 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}] \times 100$$

Cách đánh giá: Tiên lượng nhẹ ≤ 80 . Tiên lượng nặng >80

Kết quả phương trình hồi qui đa biến DTNLS-TDS48G vẫn có sự hiện diện của 3 thành tố là thang điểm Glasgow, MCP-1 và D-Dimer giống như một số tác giả khác. Cũng nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn tác giả xác định được phương trình hồi qui đa biến tiên lượng DTNLS-TDS48G cũng có thành tố thang điểm Glasgow: Diễn tiến nặng = $- 21,915 - 0,677 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào viện} + 2,194 \times \text{Thể tích tổn thương} + 0,009 \times \text{TNF alpha} + 0,013 \times \text{PAI-1}$.

4.4. TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer HUYẾT TƯƠNG VỚI THANG ĐIỂM NIHSS VÀ GLASGOW

4.4.1. Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện

Trong nghiên cứu chúng tôi bảng 3.14 cho kết quả với nồng độ vWF huyết tương, tương quan thuận kém với thang điểm NIHSS, $y = 170,2897 + 0,3601x$ và tương quan nghịch kém với thang điểm Glasgow, phương trình tương quan: $y = 197,0077 - 2,0526x$.

Kết quả này cho thấy khi nồng độ vWF tăng thì điểm NIHSS tăng và điểm Glasgow giảm có nghĩa là tình trạng lâm sàng của BN có nặng hơn. Tuy nhiên mỗi tương quan này ở mức độ kém. Một số nghiên cứu nước ngoài cũng cho kết quả có tương quan giữa vWF và NIHSS. Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs nghiên cứu 94 BN NMN cho thấy nồng độ TB vWF, D-Dimer huyết tương có tương quan thuận khá chặt với NIHSS với $r = 0.625$ và 0.582 , $P < 0.001$.

4.4.2. Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện

Với nồng độ VCAM-1, kết quả nghiên cứu chúng tôi ở bảng 3.15 cho thấy có mối tương quan thuận kém giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS, $y = 53,0856 + 0,0494x$. Và không có mối tương quan giữa nồng độ VCAM-1 với thang điểm Glasgow.

4.4.3. Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện

Với nồng độ MCP-1 huyết tương, bảng 3.16 cho thấy có mối tương quan thuận khá chặt giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS, $y = 232,5349 + 7,8377 x$, $r = 0,61$. Và tương quan nghịch vừa với Glasgow, $y = 647.2378 - 28.3532x$, với $r = -0,47$.

Như vậy nồng độ MCP-1 cũng có tương quan với thang điểm NIHSS và Glasgow giống với nồng độ vWF, cũng tương quan thuận với thang điểm NIHSS và tương quan nghịch với Glasgow.

4.4.4. Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện

Về tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow, bảng 3.17 cho kết quả có mối tương quan thuận vừa giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS, $y = 679,1890 + 21,1751x$ với $r = 0,35$. Và cũng tương quan nghịch kém với thang điểm NIHSS. $y = 1542,2649 - 51,4232x$.

Kết quả về tương quan giữa nồng độ D-Dimer với thang điểm NIHSS và Glasgow của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu Wen-Jie Zi và Jie Shuai cho kết quả D-Dimer có tương quan thuận yếu với thang điểm NIHSS $r = 0,179$, $p < 0,001$. Jing Wang, MD, Ruizhuo Ning và cs nghiên cứu 1173 BN NMN, chia thành 2 nhóm, gồm 572 BN nặng và 601 BN nhẹ đánh giá nồng độ D-Dimer ngày thứ 30 sau phát bệnh. Cho kết quả nồng độ D-Dimer có tương quan thuận với cả thang điểm NIHSS và thang điểm Rankin. Nồng độ D-Dimer huyết tương nhóm tiên lượng xấu $387,01 \pm 30,60 \mu\text{g/L}$, cao hơn nhóm tiên lượng tốt $375,23 \pm 30,66 \mu\text{g/L}$, $p < 0,01$. Nồng độ D-Dimer huyết tương cao là yếu tố tiên lượng xấu, $\text{OR} = 1,73$, $p < 0,05$ sau khi đã điều chỉnh các yếu tố tuổi, giới, THA, đái tháo đường, hút thuốc lá và tăng mỡ máu. Mặc dù vậy, qua nhiều nghiên cứu cũng cho thấy sự tương quan giữa các thông số cận LS của BN với các CCĐSH nghiên cứu, cũng không hoàn toàn đồng bộ và có nhiều kết quả khác nhau. Một vài nghiên cứu nước ngoài cũng cho thấy điều này.

Mới đây nhất năm 2017, Bằng một nghiên cứu bệnh chứng, nhóm tác giả Anamarija Mrdjen, Mladen Harapin và cs nghiên cứu bệnh chứng gồm 112 BN NMN sau 12 giờ khởi bệnh và 63 người chứng, sử dụng tổ hợp 2 chất resistin và copeptin. Có kết quả nồng độ của 2 CCĐSH này ở nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng nhưng chỉ có resistin là khác biệt (resistin $3,2 \text{ mg/L}$ nhóm bệnh và $2,5 \text{ mg/L}$ nhóm chứng $p < 0,05$), còn copeptin vẫn cao hơn nhưng không khác biệt với nhóm chứng và copeptin có nồng độ cao ở nhóm Barthel < 60 , $p < 0,05$. Và nghiên cứu này đã cho thấy chỉ có nồng độ của copeptin là có tương quan nghịch với với thang điểm Barthel $r = -0,309$, $p < 0,05$ và không có mối tương quan nào với thang điểm NIHSS.

Một nghiên cứu khác ở 40 bệnh nhân NMN và 60 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cùng 40 người chứng khỏe mạnh của tác giả A. Arakelyan và cs, cho thấy nồng độ MCP-1 huyết tương không tương quan với tuổi $r = 0,009$, $p < 0,05$ và không liên quan với các YTNC như: huyết áp, giới, đường huyết. Rõ ràng kết quả nghiên cứu về mối tương quan giữa các CCĐSH với các thông số LS, cận LS ở đối tượng BN NMN là rất phong phú và còn nhiều điểm khác nhau. Rất cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để củng cố cho những kết quả này.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ huyết tương và giá trị chẩn đoán của tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp

+ Với vWF, nồng độ trung bình huyết tương nhóm bệnh $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, nhóm chứng $148,98 \pm 19,04$ Mu/ml. Có 98% nhóm bệnh tăng trên nồng độ trung bình nhóm chứng. Điểm cắt tối ưu chẩn đoán là 169 Mu/ml với độ nhạy 94%; độ đặc hiệu 90%; AUC = 0,960 và có 94% nhóm bệnh tăng trên điểm cắt chẩn đoán.

+ Với VCAM-1, nồng độ trung bình huyết tương nhóm bệnh $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, nhóm chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml. Có 98% nhóm bệnh tăng trên nồng độ trung bình nhóm chứng. Điểm cắt tối ưu chẩn đoán là 49,60 ng/ml với độ nhạy 98%; độ đặc hiệu 97,5%; AUC = 0,983 và có 98% nhóm bệnh tăng trên điểm cắt chẩn đoán.

+ Với MCP-1, nồng độ trung bình huyết tương nhóm bệnh $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, nhóm chứng $190,88 \pm 51,66$ pg/ml. Có 98% nhóm bệnh tăng trên nồng độ trung bình nhóm chứng. Điểm cắt tối ưu chẩn đoán là 247,62 pg/ml. với độ nhạy 84%; độ đặc hiệu 97,5%; AUC = 0,925 và có 84% nhóm bệnh tăng trên điểm cắt chẩn đoán.

+ Với D-Dimer, nồng độ trung bình huyết tương nhóm bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, nhóm chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml. Có 100% nhóm bệnh tăng trên nồng độ trung bình nhóm chứng. Điểm cắt tối ưu chẩn đoán là 425 ng/ml. với độ nhạy 96%; độ đặc hiệu 92,5%; AUC = 0,984 và có 96% nhóm bệnh tăng trên điểm cắt chẩn đoán.

- Nồng độ trung bình huyết tương của tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng và có giá trị chẩn đoán cao ($P < 0,001$):

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

2. Giá trị tiên lượng nhồi máu não cấp và một số mối tương quan.

- Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân nhồi máu não cấp, với độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 79,72%. Phương trình hồi qui đa biến dự báo: Mức độ nặng lâm sàng = $[- 0,1654 + 0,0024 \times \text{MCP-1} + 0,0003 \times \text{D-Dimer} - 0,0566 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}] \times 100$. Ngưỡng tiên lượng nhẹ ≤ 20 và tiên lượng nặng > 20 .

- Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ với độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 75%, giá trị dự báo dương tính 68,45%, giá trị dự báo âm tính 80,56%. Phương trình hồi qui đa biến dự báo: Diễn tiến nặng lâm sàng = $[2,2190 + 0,0002 \times \text{D-Dimer} + 0,0001 \times \text{MCP-1} - 0,1271 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}] \times 100$. Ngưỡng tiên lượng nhẹ ≤ 80 và tiên lượng nặng > 80 .

- Nồng độ vWF huyết tương có mối tương quan thuận kém với thang điểm NIHSS, $y = 170,2897 + 0,3601x$ và tương quan nghịch kém với thang điểm Glasgow, $y = 197,0077 - 2,0526x$.

- Nồng độ VCAM-1 huyết tương có tương quan thuận kém với thang điểm NIHSS, $y = 53,0856 + 0,0494x$ và không tương quan với thang điểm Glasgow.

- Nồng độ MCP-1 huyết tương có mối tương quan thuận khá chặt với NIHSS, $y = 232,5349 + 7,8377x$ với $r=0,61$ và tương quan nghịch vừa với Glasgow, $y = 647,2378 - 28,3532x$, với $r = -0,47$.

- Nồng độ D-Dimer huyết tương có mối tương quan thuận vừa với thang điểm NIHSS, $y = 679,1890 + 21,1751x$ với $r=0,35$. Và có tương quan nghịch kém với Glasgow, $y = 1542,2649 - 51,4232x$.

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đề xuất kiến nghị sau:

1. Trong thực hành lâm sàng, bước đầu nên tham khảo thực hiện tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer này, để góp phần củng cố chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán bệnh nhân nhồi máu não cấp nhất là trong những giờ đầu.

2. Nên áp dụng phương trình tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ để có hướng tiên lượng tốt hơn cho bệnh nhân nhồi máu não cấp.

ĐỀ TÀI KHOA HỌC ĐÃ CÔNG CỐ

1. Phan Long Nhon, Hà Nguyễn Tường Vân, Hoàng Khánh, Huỳnh Văn Minh (2017), “Nghiên cứu tổ hợp chất chỉ điểm sinh học: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán nhồi máu não cấp”, Tạp chí Nội khoa số 21-07/2017, tr 124 – 132.
2. Phan Long Nhon, Hoàng Khánh, Huỳnh Văn Minh (2017), “Nghiên cứu tổ hợp chất chỉ điểm sinh học: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong tiên lượng nhồi máu não cấp”, Tạp chí Y Dược học Trường Đại học Y Dược Huế số: tập 7 (05), 10-2017 tr 64-74.
3. Phan Long Nhon, Trương Văn Nhâm, Huỳnh Thị Thu Thảo (2013), “Đánh giá tình hình tai biến mạch máu não ở bệnh nhân tăng huyết áp tại khoa Nội BVĐKKV Bồng Sơn 2010-2012”, Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 65/2013, tr 60 – 66.
4. Phan Long Nhon (2018), ”ASSESSMENT OF BIOMARKER COMPLEX: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-DIMER IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE”, Tạp chí Tăng huyết áp Thế Giới số 38, 10-2018, pp 285. (Journal of Hypertension Volume 38, October 2018, p e285).

INTRODUCTION

1. THE NECESSITY OF THE TOPIC

Today, cerebral stroke is still a serious medical problem, with high morbidity and high costs of treatment and survivors with severe sequelae, is a burden for family and society. In developing countries, stroke is the third leading cause of death after cancer and cardiovascular disease. Currently in the world as well as in Vietnam, the incidence of cerebral stroke is increasing. Early diagnosis of acute cerebral infarction is primarily based on imaging but there are still many shortcomings in the early hours that can not be detected. Therefore, a parallel approach to diagnostic support is needed. Biomarkers are promising new study.

These biomarkers, such as the Vascular Cell Adhesion Molecule 1, a soluble selenium belonging to the group of immunoglobulins that bind to vascular wall cells, show that the concentration is high in the first 4 hours after ischemia. Or von Willebrand, a blood coagulant related substance, is involved with the formation of a blood clot, which is essentially a protein. Factor VIII acts as factor VIII transporter, is considered a biomarker of brain stroke. vWF levels also increase after ischemia. Or monocyte chemoattractant protein 1, which tends to aspirate mononuclear cells, is present in serum and cerebrospinal fluid, with rapid onset of ischemia symptoms after 24 hours . Or D-Dimer, a biomarker of fibrin destruction, shows the biological activity of plasmin, also increasing in the first hour when ischemia. There are also many other biomarkers that have been studied and also have been implicated in acute phase cerebral infarction. However, a single biomarker has been identified to characterize the diagnosis of acute cerebral infarction, but rather as contributing factors to the diagnosis. A new research has more promising results that combine many biomarkers into a complex. Results from a number of foreign studies, have shown a high diagnosis of cerebral infarction with high sensitivity and specificity.

In Vietnam, there have been studies of 1 and 2 biomarkers in ischemic stroke, the studies which combined multi biomarkers into one combination are limited, especially for diagnostic purposes and prognosis in acute cerebral infarction. Based on the above reason, we conducted the study “Study on biomarker combination: vWF, VCAM-

1, MCP-1, D-Dimer in the diagnosis and prediction of acute cerebral infarction”

2. OBJECTIVES

2.1. Quantify the concentrations and determine the diagnostic value of four biomarkers: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in patients with acute cerebral infarction.

2.2. Study on prognostic value and the correlation between the plasma concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer and NIHSS and Glasgow score.

3. SCIENTIFIC AND PRACTICAL SIGNIFICATION OF THE STUDY

3.1. Scientific significance

- vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer are biological markers associated with blood vessel damage, thrombocytopenia, and brain inflammation in acute phase of cerebral infarction. The quantification of these 4 biomarker concentration will help to diagnose and prediction the clinical severe levele and clinical severe progression during follow-up, support for care, timely treatment.

- vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer biomarkers are present very early in the acute phase of cerebral infarction even when CT scans are not present. Therefore, quantification of the vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer concentrations during the acute phase may help to diagnose accuracy in the first hours.

3.2. Practical significance

- The results of this study will contribute a new biomarker combination that will contribute to diagnosis acute cerebral infarction with high sensitivity and specificity .

- The increasing of plasma concentrations of VWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer biomarkers during acute phase of cerebral infarction will be a predictor of severe onset hospitalization and severe clinical progression during follow-up.

- By studying some of the correlations between the biomarkers and NIHSS and Glasgow scores, it will help to treat and prognose its outcomes better.

4. CONTRIBUTION OF THE THESIS

- The first domestic study, combined of multiple biomarkers into a combination to contribute to diagnosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction.

- The quantitative results of plasma concentration and determination of diagnostic increasing value of VCW-1, MCP-1 and D-Dimer, can be used to develop diagnostic models and predictive models of acute cerebral infarction.

Structure of the study

The study consists of 139 pages: 4 pages of Introduction, 32 pages of review of the literature, 22 pages of patient and methods, 38 pages of results, 40 pages of discussions, 2 pages of conclusions, 1 page of suggestions. The study has 43 tables, 12 charts, 1 Figure, 1 schema, 162 references: 36 articles in Vietnamese, 126 in English.

Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE

1.1. OVERVIEW

1.1.1. The definition and classification of cerebral infarction

Stroke Association's definition of stroke 2013:

Central nervous system infarction is defined as cerebral, spinal cord or brainstem infarction, which is based on disease anatomy, neurological diagnosis and / or paralysis. Clinical manifestations of permanent lesions. Central nervous system infarction includes:

- Ischemic stroke refers to cases of symptomatic central nervous system infarction

- Silent infarction refers to the absence of clinical symptoms.

Transient ischemic attack is a short-term neurological dysfunction due to ischemic or retinal disease, with clinical symptoms usually lasting less than 1 hour, and no evidence of acute cerebral infarction. Stroke includes intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage.

- Classification of stage

+ Acute stage: The first week after the onset

+ Intermediate stage: Week 2 to Week 4

+ Chronic: After week 4

1.1.2. Pathophysiology of local ischemic stroke

The two basic mechanisms involved in the process causing ischemic stroke are obstruction mechanism (usually due to thrombosis, embolism) and hemodynamic mechanism.

1.2. BIOMARKER COMBINATION IN DIAGNOSIS AND PREDICTION

Although there are many biomarkers that help to diagnose cerebral infarction, but there is not a single biomarker that can predicate the diagnostic value. Consequently, many researches have coordinated

many biomarkers together to form a combination, to increase the sensitivity and specificity of diagnosis.

1.2.1. Combination with D-Dimer.

D-Dimer, a biomarker of fibrin destruction, demonstrates the biological activity of plasmin, which increases in the first hour after cerebral ischemia and lasts up to several months, reflecting acute and chronic coagulopathy. Some biomarker studies of coagulation have concluded that D-Dimer concentrations are very sensitive to stroke, which can help distinguish the origin of stroke and that is a strongest factor of predictors for severity and reproduction in the subacute stage. D-Dimer is high predictor of clinical progression, mortality, and recurrence risk of stroke. Increased D-Dimer levels may reflect the responses in the acute phase and activation of secondary clotting from tissue destruction or stroke complications.

1.2.2. Combination with vWF and VCAM-1

- von Willebrand coagulational factor (vWF)

The von Willebrand coagulational factor (vWF), which is essentially a protein, acts as a carrier of element VIII, which is considered a prognostic biomarker for transient ischemic attack or stroke. Because of its role in the formation of blood clots, recent vWF has been studied as a special biomarker in acute cerebral infarction. The vWF also increased within 12 hours after onset of illness.

- Cellular adhesion molecule 1 (VCAM-1)

Vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) is a soluble selectin in the group of immunoglobulins that bind to the cell wall. During inflammation, the increasing concentration of VCAM-1, attaching to endothelial cells. Many studies have shown that plasma concentration increase within 4 hours after the onset of cerebral ischemia.

1.2.3. The combination has MCP-1

Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) is a protein with a chemical affinity for mononucleosis, with a tendency to attract mononuclear cells, to be present in cerebrospinal fluid, and to increase significantly 24 hours after deficiency. The blood concentration of this substance is not changed in the blood. MCP-1 is a chemokine secreted from neurons and astrocytes after a stroke, also known to aggravate ischemia. This finding also suggests that MCP-1 may play a role in the inflammatory response at early onset of ischemic stroke and has prognostic value.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. STUDY SUBJECTS: Case group is Patients of acute cerebral infarction (ACI), 18 years old or older, first of ACI. Control group is healthy people, with the same age group. Both of two groups have not associated diseases that affect vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer plasma level, treated in General hospital in Bong Son, Binh Dinh. Volunteer to join the research team. Volunteer to join the research team. Time: From January 2015 to January 2016.

2.2. RESEARCH METHOD: By cross sectional study, there is comparative and contrasted with the control group. Patients were evaluated at two point times: first admission and 48 hours after admission.

2.2.1. Sample design:

Sample size: according to the formula to estimate sample size proportion.

$P_{vWF} = 0.94$ (according to Mark A. Reynolds, rate of vWF increase was 94%). $P_{VCAM-1} = 0.91$ (according to Lynch J.R, rate of VCAM-1 increase was 91%). $P_{MCP-1} = 0.94$ (according to Reynolds A Mark, rate of MCP-1 increase in ACI patients was 94%). $P_{D-Dimer} = 0.91$ (according to Igor Sibon, Rouanet, rate of D-Dimer increase was 91%). Thus, the sample size in our study ranged from 34 to 49 patients. In fact, we conducted a study of 50 acute cerebral infarctions and 40 controls.

2.2.2. Steps taken

Step 1: Select the patients who had been diagnosed with acute cerebral infarctional lesions, as confirmed by computed tomography scanner (Mark: quilion Toshiba – Japan).

Step 2: Conduct research at two time points:

2.2.2.1. On hospital admission

*Clinical examination: Patients were assessed for Glasgow and NIHSS scores. Exploit history, history of smoking, drinking alcohol.

*Blood testing: For vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer: The patient received 2 ml of blood at the first time of hospitalization, centrifugation at 3,000 rpm for 5 minutes, then preserved at - 20°C. Every 10 to 15 samples are transported quickly to Hue Central Hospital with refrigeration equipment. And these tests were performed by

biochemical autoimmune machine EVOLIS. For glucose, white blood cells, platelets, lipid bilan, creatinine: Patients were taken blood at first meal the day later. These tests were performed at General Hospital Bong Son, Binh Dinh, by biochemistry-hematology machine SAT 600.

2.2.2.2. After 48 hours of follow-up

Reassessment of patients' clinical status was also achieved through Glasgow scores and NIHSS.

2.3. THE ETHICS IN RESEARCH

- The research protocol has been approved by the Ethics Council.
- Patient and / or family are fully explained and agree to participate in the study. Personal information as well as information about patients' health status is completely confidential, only researchers can access.

Chapter 3. RESULTS

3.1. PATIENTS COMMON CHARACTERISTICS

Table 3.1. The distribution of sex between the case and control group

Study		Case group (n=50)	Cotrol group (n=40)	p
Group age				
Age (X±SD)	Male	66,30±16,00	65,20±17,30	>0,05
	Female	74,40±8,90	74,40±9,50	>0,05
	Total	69,70±14,00	69,40±14,90	>0,05
Oldest		93	91	
Youngest		33	41	

There were no statistically significant differences in age and sex.

3.2. THE PLASMA CONCENTRATION OF vWF, VCAM-1, MCP-1 AND D-Dimer

Table 3.2 The mean plasma concentration of vWF, VCAM-1, MCP-1, plasma D-Dimer of the case and control group

Group study	Case group (n=50)	Cotrol group (n=40)	p
Biomarker			
vWF (Mu/ml) X ± SD	176,03±18,11	148,98±19,04	<0,001
VCAM-1 (ng/ml) X ± SD	53,87±3,35	43,64±4,36	<0,001
MCP-1 (pg/ml) X ± SD	357,47±111,07	190,88±51,66	<0,001
D-Dimer (ng/ml) X ± SD	1016,72±524,06	329,40±90,17	<0,001

3.3. THE DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKE COMBINATIN OF vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer IN ACUTE CEREBRAL INFARCTION.

3.3.1. Proportion of case group with vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer plasma concentrations increased over the cutoff point.

Table 3.3. Cutoff point values for diagnosis of plasma concentration of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer fore diagnosis.

	Cutoff point	Se (%)	Sp (%)	AUC	95% CI	p
vWF (Mu/ml)	>169	94,00	90,00	0,960	0,896-0,990	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	>49,60	98,00	97,50	0,983	0,930-0,999	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	>247,62	84,00	97,50	0,925	0,849-0,970	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	>425	96,00	92,50	0,984	0,932-0,999	<0,001

The diagnostic values for vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer are very high because of the optimal cutoff points for the diagnosis had AUC over 0.9. The proportion of case group increased over the cutoff points was very high. vWF was 94%, VCAM-1 was 98%, MCP was 84%, D-Dimer was 96%.

3.3.2. The proportion of case group with vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer plasma concentrations increased over the mean plasma concentration of control group.

Table 3.4 The proportion of case group with vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer plasma concentrations increased over the mean plasma concentration of control group.

Biomarker	Result	Case group (n=50)	
		(n)	Tỷ lệ (%)
vWF	Increase	49	98,00
	Normal	1	2,00
VCAM-1	Increase	49	98,00
	Normal	1	2,00
MCP-1	Increase	49	98,00
	Normal	1	2,00
D-Dimer	Increase	50	100
	Normal	0	0

The proportion of case group, had plasma concentration increased over the mean plasma concentration of control group was 98%-100%

3.3.3. Sensitivity, specificity of biomarker combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer for diagnosis in acute cerebral infarction

Table 3.5 Sensitivity, specificity of biomarker combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer for diagnosis in ACI

Combination	Se (%)	95% CI	Sp (%)	95% CI	PPV (%)	NPV (%)
vWF VCAM-1 MCP-1	95,83	91,15 - 98,45	90,48	89,95-94,98	92,00	95,00
vWF VCAM-1 D-Dimer	94,74	89,99-97,70	94,92	89,26	96,00	93,33
vWF MCP-1 D-Dimer	94,45	89,42-97,59	89,80	82,87-94,35	91,33	93,33
VCAM-1 MCP-1 D-Dimer	95,23	92,08-98,88	91,27	84,92-95,56	92,67	95,83
vWF VCAM-1 MCP-1 D-Dimer	95,38	91,42 - 97,87	91,52	86,17 - 95,28	93,00	94,37

- When combined 3 biomarkers into a combination, the combination of VCAM-1, MCP-1, D-Dimer had a high diagnostic value.

- When combined 4 biomarkers into a combination, the combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, had the highest diagnostic value with 95.38% of sensitivity; specificity of 91.52%; 93% of positive predictive value and 94.37% of negative predictive value.

3.4. PREDICTION OF ACUT CEREBRAL INFARCTION

3.4.1. Prediction of clinical severe level at hospital admission

Table 3.6 Mean plasma concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer of mild and severe clinical group

Case group		Mild clinic NIHSS ≤ 14 (n=29)	Severe clinic NIHSS >14(n=21)	p
vWF	Mean	173,11	180,06	>0,05
	Standa	23,09	5,28	
VCAM-1	Mean	53,53	54,14	>0,05
	Standa	1,82	4,76	
MCP-1	Mean	287,67	453,63	<0,001
	Standa	64,47	87,25	
D-Dimer	Mean	787	1333,95	<0,001
	Standa	393,95	522,86	

Table 3.7 Combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer of clinical severe level at hospital admission

Cutoff point	Se (%)	95% CI	Sp (%)	95% CI	PPV	NPV
Cutoff point vWF >179 Mu/ml	66,67	43,03 – 85,41	74,07	53,72 – 88,89	66,67	68,97
Cutoff point VCAM-1 >54,7 ng/ml	62,50	35,43 – 84,80	67,65	49,47 – 82,61	47,62	79,31
Cutoff point MCP-1 >369,18 pg/ml	91,30	71,96 – 98,93	100	87,23 - 100	100	93,10
Cutoff point D-Dimer >761 ng/ml	65,52	45,67 – 82,06	90,48	69,62 – 98,83	90,48	65,52
Combination	70,33	59,84 – 79,45	81,65	73,09 – 84,42	76,19	76,72

When combined four vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarker into a combination, the predictive value was: sensitivity of 70.33%, specificity of 81.65%. PPV of 76.19%, NPV of 67.93%. OR = 0.97.

Table 3.8 Results of mono-variate regression analysis of valuated predictive factors of clinical severe level at hospital admission according to NIHSS.

Variable	β	SE	R ²	p
Glasgow score	1,9126	0,3382	0,2552	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	-0,7758	0,1616	0,5553	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	-0,8333	0,1338	0,2708	<0,001

Table 3.9 Results of multi-variate regression analysis of valuated predictive factors of clinical severe level at admission according to NIHSS.

Variable	β	SE	r	p	R ²
Glasgow score	-0,0566	0,0257	-0,3113	<0,05	0,7082
MCP-1(pg/ml)	0,0024	0,0004	0,6562	<0,001	
D-Dimer(ng/ml)	0,0003	0	0,5150	<0,001	

*Constant = - 0,1654

The equation of clinical severe level at hospital admission

Clinical severe level = [- 0,1654 + 0,0024 x MCP-1 + 0,0003 x D-Dimer - 0,0566 x Glasgow point at hospital admission].

- Apply: Selection of diagnostic cutoff point (between severe clinic and mild clinic) MCP-1: 369.18 pg / m l; D-Dimer: 761 ng / ml and Glasgow score = 13 points (Glasgow \geq 13: normal group)

- Results: Clinical severe level = 0,2131. And for simplicity, we rounded the number and multiplied by 100. So the result of aequation would be: Clinical severe level = 20. And the equation would be:

Clinical severe level = $[- 0,1654 + 0,0024 \times \text{MCP-1} + 0,0003 \times \text{D-Dimer} - 0,0566 \times \text{Glasgow point at hospital admission} \times 100$.

- How to evaluate: Normal prediction: ≤ 20 . Severe prediction: >20

3.4.2. Prediction of severe clinical progression after 48 hours of follow-up

Table 3.10 Mean plasma concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1 and d-dimer in 23 severe progressive patients and 27 patients without severe clinical progression (Mild) after 48 hours of follow-up.

Case group		Mild (n=27)	Severe progression (n=23)	p
vWF	Mean	172,37	180,32	<0,05*
(Mu/ml)	Standa	23,78	5,13	
VCAM-1	Mean	53,50	54,12	>0,05*
(ng/ml)	Standa	1,88	4,54	
MCP-1	Mean	280,00	448,19	<0,001
(pg/ml)	Standa	59,93	85,12	
D-Dimer	Mean	807,44	1262,39	<0,001
(ng/ml)	Standa	400,34	552,65	

Table 3.11 Combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer to valuate the severe clinical progression after 48 hours of follow-up.

Cutoff point	Se(%)	95%CI	Sp(%)	95%CI	PPV	NPV
vWF >177,90 Mu/ml	65,22	42,73 – 83,62	70,37	49,82 – 88,25	65,22	70,37
VCAM-1 >54,70 ng/ml	62,50	35,43 – 84,80	61,76	43,56 – 77,83	43,48	77,78
MCP-1 >368,46 pg/ml	95,83	78,88 – 99,89	100	86,77 – 100	100	96,30
D-Dimer >974 ng/ml	71,43	47,82 – 88,72	72,41	52,76 – 87,27	65,22	77,78
Combination	75	64,36 – 83,81	75	66,11 – 82,57	68,45	80,56

Combination: Sensitivity: 75%. Specificity: 75%. PPV: 68.45%. NPV: 80.56%. With $p < 0.05$, OR = 0.52

Table 3.12 Results of mno-variate regression analysis of valuated predictive factors of clinical severe after 48 hours of follow-up according to NIHSS.

Variable	β	SE	R ²	p
Glasgow point	1,9186	0,3460	0,2765	<0,001
vWF (Mu/ml)	- 0,7735	0,6871	0,0635	>0,05
MCP-1 (pg/ml)	0,6411	0,2432	0,024	<0,05
D-Dimer (ng/ml)	0,8593	0,1444	0,1617	<0,05

Table 3.13 Results of multi-variate regression analysis of valuated predictive factors of clinical severity after 48 hours of follow-up according to NIHSS.

Biến số	β	SE	r	p	R ²
Điểm Glasgow	- 0,1271	0,0322	- 0,5028	<0,001	0,3777
MCP-1 (pg/ml)	0,0001	0,0005	- 0,0502	<0,001	
D-Dimer (ng/ml)	0,0002	0,0001	- 0,3489	<0,05	

*Constant = 2,1290

The equation of severe clinical progression after 48 hours of follow-up. Clinical severe progression = [2,2190 + 0,0002 x D-Dimer + 0,0001 x MCP-1 - 0,1271 x Glasgow point at hospital admission].

- Application: Select a diagnostic point (between heavy and mild) D-Dimer: 974 ng/ml. MCP-1: 368.46 pg/ml. Choose Glasgow score = 13 points (Glasgow \geq 13: Light group)

- The result: Clinical severe progression = 0.7983. And for simplicity we rounded up and multiplied by 100. So the result of aequation would be: Clinical severe progression = 80.

- How to evaluate: Normal prediction: \leq 80. Severe prediction: $>$ 80

3.5. CORRELATION BETWEEN PLASMA CONCENTRATION OF vWF VCAM-1, MCP-1, D-Dimer WITH NIHSS AND GLASGOW SCORES

Table 3.14. Correlation between vWF plasma concentrations and NIHSS and Glasgow scores

vWF \ Parameter	r	p	Aequation
NIHSS	0,0301	<0,001	$y = 170,2897 + 0,3601x$
Glasgow	-0,210	<0,001	$y = 197,0077 - 2,0526 x$

Table 3.15. Correlation between VCAM-1 plasma concentrations and NIHSS and Glasgow scores

Parameter \ VCAM-1	Hệ số r	p	Aquation
NIHSS	0,1290	<0,001	$y = 53,0856 + 0,0494x$
Glasgow	0.0656	>0,05	Non correlation

Table 3.176. Correlation between MCP-1 plasma concentrations and NIHSS and Glasgow scores

Parameter \ MCP-1	Hệ số r	p	Aquation
NIHSS	0,6161	<0,05	$y = 232,5349 + 7,8377x$
Glasgow	- 0,4735	<0,001	$y = 647,2378 - 28,3532 x$

Table 3.17. Correlation between D-Dimer plasma concentrations and NIHSS and Glasgow scores

Parameter \ D-Dimer	r	p	Aquation
NIHSS	0,3528	<0,05	$y = 679,1890 + 21,1751x$
Glasgow	-0,1820	<0,05	$y = 1542,2649 - 51,4232x$

Chapter 4. DICUSSION

4.1. THE COMMON CHARACTERISTICS

The result of table 3.1 about age and sex outcomes as followed:

- Case group: 29 men accounted for 58%, 21 women accounted for 42%. The mean age of the males was 66.30 ± 16.00 ; for females was 74.40 ± 8.90 and for common was 69.70 ± 14.00 . Control group: 22 men accounted for 55%, 18 women accounted for 45%. Mean age of men was 65.20 ± 17.30 ; for females 74.40 ± 9.50 and for men and women it was 69.40 ± 14.90 . The results showed that two groups did not differ in sex ratio, mean age of men and women and mean age of both groups $p > 0.05$. This results was the same with many studies.

Hoang Trong Hanh studied on 98 patients with cerebral infarction in Hue. It was found that the mean age of male and female patients and both sexes were 65.79 ± 13.73 ; 71.29 ± 12.40 ; 68.14 ± 13.39 ; Men's and women's gender and sex ratio were 66.67 ± 13.87 ; 66.46 ± 13.04 ; 66.58 ± 13.46 . Nguyen Dinh Toan's study showed that the average age was 65.19 ± 15.02 years, mean age male was 61.39 ± 12.12 years, mean female age was 61 ± 12.57 and the highest incidence was in the age group 51-70. Also in Hue, a study by Nguyen Duc Hoang found that the

age of stroke patients was 62.35 ± 13.02 years, men accounted for 60.19%, women accounted for 39, 81%.

Some studies had similar results to our study: Foerch C studied on 275 patients with cerebral infarction (mean age 69 ± 13 years) and women (46%). Sridharan Sapna E found that the median age of cerebral infarction was 67 years. Weimar C. studied on 1307 patients with acute cerebral infarction showed that, average age was 68.2 ± 12.5 years, women accounted for 43.5%

4.2. MEAN PLASMA CONCENTRATION AND DIAGNOSTIC VALUE OF vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer BIOMARKER COMBINATION

4.2.1. Mean plasma cocentration of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer Biomarker

Table 3.2 For this table the mean plasma concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer of case group and control group were: For vWF: case 176.03 ± 18.11 Mu/ml, control $48,98 \pm 19.04$ Mu/ml. For VCAM-1 case: 53.87 ± 3.35 ng/ml, control: 43.64 ± 4.36 ng/ml. For MCP-1 case: 357.47 ± 111.07 pg/ml, control: 190.88 ± 51.66 pg/ml. For D-Dimer case: 1016.72 ± 524.06 ng/ml, control: 329.40 ± 90.17 ng/ml.

All of them showed that the mean plasma concentration of four biomarkers was significantly higher than those of the control group $p < 0.001$. This also showed a high diagnostic value of these biomarkers for acute cerebral infarction. This result was consistent with many other studies:

- With the vWF, the authors at the Leeds University in England studied on 208 cases of cerebral infarction, compared with 184 healthy subjects. The vWF concentration was 186 mu/ml for case group and 126 mu/ml for the control group $p < 0.001$. vWF elevation was also identified as a risk factor for primary cerebral infarction and was associated with increased risk of death. Tamara N. Bongers, Moniek PM, studied on 124 patients with primary ischemic stroke and 125 control subjects, the vWF concentration of patient was higher than control group. High risk factors for stroke with OR 3.2 and 95% CI ranged from 1.4 to 7.5. Increased plasma vWF levels were also identified that it were associated with stroke risk of the general population.

- With VCAM-1, plasma concentration also elevated with stroke patients. A recent study by Michał Wiciński, Abu-Sitta Al-Drawi on 85

cerebral hemorrhage patients and 45 controls. The mean plasma concentration was 349.28 ng/ml.

- With MCP-1: The results of our study was also consistent with some other studies. Z. Hermanova studied on 40 patients with cerebral infarction and 40 controls, median concentration of MCP-1 was 384 pg/ml and control group was 126 pg/ml. Male plasma concentrations were 417 pg/ml, control was 253 pg/ml $p > 0.05$. And 244 pg/ml for male and 234 pg/ml for female $p > 0.05$. Plasma concentrations of MCP-1 was also significantly lower than concentration of cerebro-spinal fluid. The study of Hjalmarsson C on 23 patients, including 14 acute cerebral infarctions and 9 controls. MCP-1 cerebro-spinal fluid concentration of case group was 757.3 ± 49.2 pg/ml, control group was $747,8 \pm 54.7$ pg/ml, no difference between the case group and the control group. This was also explained because the cerebro-spinal fluid was the first receptor for MCP-1.

- With D-Dimer, the result showed: case mean concentration was 1016.72 ± 524.06 ng/ml, control was 329.40 ± 90.17 ng/ml. Another foreign studies on cerebral ifarction also showed: The plasma D-Dimer concentration of case group was higher than control group. Wen-Jie Zi and Jie Shuai studied on 240 cerebral infarctional patients and 100 control. The plasma D-Dimer concentration of case group was 0.88 mg/l and 0.31 mg/l of control $p < 0.001$. Increased D-Dimer level was also associated with a higher risk of stroke. Marianne C. Van Schie, reported a stroke risk would increase if D-Dimer concentration increased. 1.12 [95% CI, 1.01- 1.25] for stroke and 1.13 [95% CI, 0.99 to 1.29] with ischemic stroke.

In Vietnam, there were some studies on D-Dimer levels in patients with acute cerebral infarction, although there were no unified parameter. A study on 56 acute cerebral infarctions of Mai Nhat Quang, Phan Kim Cuc and Huynh Thi Cam Nhung of An Giang Hospital, showed: an average D-Dimer concentration of case was 1.29 ± 1.15 μ g/ml and control was 1.36 ± 1.155 μ g/ml for male was $1,23 \pm 1,155$ μ g/ml and fore female was 1.36 ± 1.185 μ g/ml. The difference was not statistically significant between sex with $p = 0.66$.

4.2.2. Diagnostic value of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer Biomarker cocentration

For the purpose of determining the diagnostic value of the combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in acute cerebral infarction, we based on four criteria: the mean plasma concentration of case group and control group, the value of the cutoff point, the proportion of patients over cutoff point, the proportion of cerebral infarction who had plasma concentrations increased over mean plasma concentration of control group and sensitivity, specificity of biomarker combination.

4.2.2.1. Cutoff point and proportion of case group with vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer plasma concentrations increased over cutoff point and over the mean concentration of control group.

- Based on the cutoff point: The results from Table 3.4 showed that: With vWF, the cutoff point of diagnosis was 169 $\mu\text{g/ml}$, ACU: 0.960, sensitivity: 94% and specificity: 90%. And the same, with VCAM-1, cutoff of diagnosis was $> 49.6 \text{ ng/ml}$, ACU: 0.983, sensitivity: 98%, specificity: 97.50%. With MCP-1, cutoff point of diagnosis was $> 247.62 \text{ pg/ml}$, ACU: 0.925, sensitivity: 84% and specificity: 97.50%. With D-Dimer, cutoff point of diagnosis was $> 425 \text{ ng/ml}$, ACU: 0.984, sensitivity: 96%, specificity: 92.50%. This finding suggested that, based on the cutoff point of diagnosis, these four biomarkers have a high value of the diagnosis for acute cerebral infarction because of their high sensitivity, specificity, and had an ACU over 0.9. Our research has showed that the diagnostic value of vWF and D-Dimer with ACU is higher than that of some foreign studies. Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q studied on cerebral infarction showed that the diagnostic value of vWF with the area under the ROC curve was 0.900, D-Dimer was 0.795 and the OR variance of vWF and D-Dimer were 16.727 and 2.324, $p < 0.05$. This study also showed that vWF and D-Dimer had good diagnostic value for cerebral infarction and vWF had better diagnostic value than D-Dimer.

- Based on the proportion of cerebral infarction with plasma concentrations over the cutoff point:

Table 3.3 showed that the proportion of patients with cerebral infarction which had plasma concentrations over cutoff point was: With vWF at the cutoff point $> 169 \text{ } \mu\text{g/ml}$, 94% of the patients were over the cut off point. With VCAM-1, 98% of patients had an increasing over cutoff point $> 49.60 \text{ ng/ml}$. There were 84% of patients over the cut point $> 247.62 \text{ pg/ml}$ of MCP-1 and 96% of patients over cutoff point $>$

425 ng/ml of D-Dimer. Thus, based on the diagnostic cutoff point of the four biomarkers, the proportion of patients which increased over cutoff point were very high. 94% for vWF, 98% for VCAM-1, 84% of MCP-1 and 96% of D-Dimer.

- Based on the prevalence of case group who had vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer plasma concentrations was higher than the mean concentration of control group.

Table 3.4 shows that: For vWF, 98% of case group increased over the mean concentration of control group (148.98 ± 19.04 Mu/ml). The same for VCAM-1 had 98%, for MCP-1 had 98% (> 247.62 pg/ml) and for D-Dimer had (> 425 ng/ml). Thus, additional evidence to determine the diagnostic value of this biomarker combination of is very high proportion from 98% to 100% of case group, who had plasma concentrations was higher than mean concentration of control group.

4.2.2.2. Sensitivity, specificity of biomarker combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer for diagnosis in acute cerebral infarction

In this study, we analyzed two types of combinations: a combination of 3 biomarkers and a combination of 4 biomarkers. Table 3.5 showed the sensitivity and specificity of each combination.

- With the combination of 3 biomarker, the combination of VCAM-1, MCP-1, D-Dimer was a sensitivity (95.23%) and specificity (91, 27%) was higher than of all 3 biomarker combination..

- And when combined into 4 biomarker combination, the combination of: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, had the highest value of diagnosis. Se 95,38%; Sp 91.52%; PPV 93% and PVN 94.37%.

This result was very high and valuable to help diagnose. This also confirmed the important role of a combination to diagnose. There were many abroad study, which also showed a high sensitivity and specificity, such as the combination of four biomarker of our study. Lynch studied on 26 biomarkers in 44 patients with cerebral infarction. Studies showed that: S100 β , vWF, MMP-9, VCAM-1 combinations accurately diagnosed cerebral infarction with 90% of sensitivity and 90% of specificity. The authors also studied the combination of five biomarker: S100 β , vWF, MMP9, BNGF and MCP-1, which showed that the cerebral infarction was diagnosed accurately with a sensitivity of 92% and a specificity of 93%. Raynold, in a cohort study on 223 cerebral infarction using the combination: S100 β , BNGF, vWF, MMP-

9 and MCP-1, studied on 223 case group and 214 control group, showed this association for early diagnostic results of infarction within 12 hours after onset with 91% of sensitivity and 97% of specificity. Another study, Laskowitz's D-Dimer, CRP, BNP, MMP-9 and S100 β , was performed in patients with cerebral infarction within 6 hours of onset of symptoms. The results showed that the sensitivity and specificity of the diagnosis were 81% and 70%, respectively. And a combination of 4: MMP-9, S100 β , VCAM-1, vWF, studied on 222 patients, giving a sensitivity of 90% and a specificity of 90%.

4.3. PREDICTION OF CEREBRAL INFARCTION

In this study, we used the NIHSS and the plasma concentration of the vWF, VCAM-1, D-Dimer biomarker combination. Screened to estimate prognosis in 2 times:

- Clinical severe level at hospital admission.
- Clinical severe progression after 48 hours of follow-up.

4.3.1. Prediction of clinical severe level at hospital admission

4.3.1.1. The plasma concentration of vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer of clinical severe level at hospital admission according to NIHSS

Table 3.6 showed that the mean plasma concentration of vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer of clinical severe group at hospital admission (NIHSS>14) were significantly higher mild group (NIHSS \leq 14). The difference was statistically significant with $p < 0.001$ to $p < 0.05$. This result was also the same of some foreign studies. For D-Dimer, a study on 59 young patients with acute cerebral infarction, including 29 mild cases (NIHSS 0-6), 23 healthy patients (NIHSS 7-15) and 7 patients with severity (NIHSS > 15). The D-Dimer concentration in the mild group was 444.4 $\mu\text{g/L}$, healthy group was 812.2 $\mu\text{g/L}$ and the heavy group was 722.0 $\mu\text{g/L}$. Differences in mean plasma D-dimer concentrations were significant for $p < 0.05$. Tamara N, Bongers, studied on 124 patients with cerebral infarction and 125 controls, showed that concentration of vWF was high and cerebral infarction risk were highest in the top of quartile patients with OR = 3.2, 95% CI, 1.4 - 7.5.

4.3.1.2. Combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in the assessment of clinical severe level at hospital admission

Results from table 3.7 according to cutoff point showed that: The plasma concentration of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer were high value of sensitivity and specificity. When combined into a combination of four biomarkers: vWF VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, this combination

had a prognostic value for clinical severe level at hospital admission. Sensitivity :70,33%, specificity: 81,65%, positive predictive value: 76,19%, negative predictive value: 67,93%, with OR = 0,97, $p > 0,05$. This result was high. The predicted clinical severity of this combination was similar to the predicted results of some biomarkers. Nguyen Dinh Toan also assessed the possibility of prediction of severe clinical level at hospital admission of patients with cerebral infarction with PAI-1 and TNF alpha. Results showed that PAI-1 concentration was higher than TNF alpha and the combination of these two biomarkers had a sensitivity of 36.25%, a specificity of 98.75%, a positive predictive value of 96.67% , the negative predictive value was 60.77% and OR was 44.92. Many studies of cerebral infarction using D-Dimer combination had also good results for early diagnosis and prediction of acute cerebral infarction. One of them was the study by Daniel T. Laskowitz, a study on 1146 patients, who had neurological symptoms suspected of stroke. The study was conducted at 17 different centers, and the results showed that a combination of four biomarkers: D-Dimer, S100 β , matrix metalloproteinase 9 and BNP. There was a high sensitivity and high speciality value of the early prognosis of acute cerebral infarction..

4.3.1.3. The equation of multi-variate regression of clinical severe level at hospital admission.

To determine the multi-variate regression of clinical severe level at hospital admission, we conducted an analysis of factors related to severe clinic according to NIHSS. Results showed that factors related to clinical severe level were: Glasgow score at hospital admission, plasma concentration of MCP-1 and D-Dimer which were statistically significant and potentially significant for predictors of clinical severe level. From these results we performed mono-variable analysis (Table 3.8) and multi-variate analysis (Table 3.9). Results: MCP-1, D-Dimer concentration and Glasgow score were the most affected factors of clinical severe level with $r = 0.6625$ (MCP-1) $p < 0.001$; $r = 0.5150$ (D-Dimer) $p < 0.001$; and $r = -0.3113$ (Glasgow) $p < 0.05$. Based on these results, we had established a clinically significant degree of hospital admission and from selection the normal value of D-Dimer, MCP-1 and Glasgow, we had the following equation :

Clinical severe level = $[- 0.11654 + 0.0024 \times \text{MCP-1} + 0.0003 \times \text{D-Dimer} - 0.0566 \times \text{Glasgow score at hospital admission}] \times 100$

- Apply: Selection of diagnostic cutoff point (between severe clinic and mild clinic) MCP-1: 369.18 pg/ml; D-Dimer: 761 ng/ml and Glasgow score = 13 points (Glasgow \geq 13: normal group)

- Results: Clinical severe level = 0.2131 and for simplicity we rounded the number and multiplied by 100. So the result of equation would be:

Clinical severe level = 20. And the equation would be:

Clinical severe level = $[- 0,1654 + 0,0024 \times \text{MCP-1} + 0,0003 \times \text{D-Dimer} - 0,0566 \times \text{Glasgow point at hospital admission}] \times 100$.

- Threshold: Normal prediction: ≤ 20 . Severe prediction: >20

Our clinical severe prediction estimate also included the Glasgow score at hospital admission, as did some authors. Nguyen Dinh Toan, PAI-1 and TNF alpha, identified the multi-variate regression of clinical severe level at hospital admission: Clinical severe level = $13,581 \times \text{Glasgow score} + 0.049 \times \text{TNF alpha} - 0.177 \times \text{Barthel point}$.

4.3.2. The clinical severe progression after 48 hours of follow-up according to NIHSS

4.3.2.1. The plasma concentrations of vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer of clinical severe progressive group after 48 hours of follow-up, according to NIHSS

Analysis of two groups of clinical severe progressive and non-severe progressive group. Result from table 3.10, the mean plasma concentrations of severe group were significantly higher than non-severe group. Some international studies had evaluated the concentration of biomarkers in

patients with cerebral infarction belong time, from the first 1 to 6 hours, after 12 hours, after 24 hours, after 48 hours. and even after weeks, months. All results showed that the concentration of biomarkers increased in patients with severe clinical presentation and was the basis for prognosis in patients with acute cerebral infarction. The study by Mark A. Reynolds, Howard J. Kirchick, Jeffrey R on 274 patients, included 82 patients with cerebral infarction, 38 patients with cerebral hemorrhage, 51 with transient ischemic attack patients, compared with 214 healthy subjects. Using the combination of S100 β , BDNF, vWF, MMP-9 and MCP-1. Results after time: After 3 hours (sensitivity: 87.5%, specificity: 93%), after 6 hours (sensitivity: 91.7%, specificity: 93%), after 9 hours (sensitivity: 93,3%; specificity: 93%), after 12 hours (sensitivity: 89.3%; specificity: 93%), after 24 hours (sensitivity:

86.6%; specificity: 93%) and after 48 hours (sensitivity: 86.2%; specificity: 93%). The results of this study determined the diagnostic value of cerebral infarction and good prognosis for 0 to 6 hours with a sensitivity of 98.1% and a specificity of 93.1%, for a duration of 0 to 9 hours. 93% sensitivity and 93% specificity over a 12-hour period with 86% sensitivity and 93% specificity; over a period of 0 to 48 hours with a sensitivity of 86.2% and a specificity of 93%. Study by Lynch J.R, Robert Blessing on 65 patients with acute cerebral infarction, using combination of S100 β , MMP-9, vWF, VCAM-1. Results belong time: After 0 - 6 hours, VCAM-1 had a concentration of 59 Mu/ml (90% sensitivity; 90% specificity; OR = 4,104; p <0.001), vWF: 1462 ng/ml (90% sensitivity; 90% specificity; OR = 3.581, p <0.001). After 6 to 12 hours, VCAM-1 had a concentration of 66 Mu/ml (90% sensitivity; 90% specificity; OR = 2.423, p <0.001), vWF 1621 ng/ml (sensitivity: 90%; specificity: 90%, OR = 3.180, p <0.001). After 24 hours of follow-up resulted good diagnostic and progressive predictive values with a sensitivity of 90% and a specificity of 90%.

4.3.2.2. Combination of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer in severe clinical progression after 48 hours of follow-up

Table 3.11 showed that vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer had high sensitivity and specificity values. When combined into a combination of 4 biomarkers, the combination had a very high prognostic value after 48 hours of follow-up of acute cerebral infarction, 75% of sensitivity, 75% of specificity, the predicted value was 68.45%, the negative predictive value was 80.56%. The clinical outcome of our combination of four biomarkers was similar to that of some combinations. Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q studied three biomarkers vWFs, D-Dimer and fibrinogen/fibrin degradation product (FDP) on 94 patients with acute cerebral infarction. The area under curve ROC had a high diagnostic value. ROC of vWF was 9,000, of D-Dimer was 0.750 and of FDP was 0.465. The odds of vWF was 16,727, of D-Dimer was 2,324 with p<0.05.

Rodriguez-Yanez, Castillo J, investigating studied the role of inflammatory biomarkers, showed that these substances played a useful role in monition and management of acute cerebral infarction and in both prognosis and prevention of new stroke. VCAM-1 was associated with the presence of early neuronal injury and infarct volume. MCP-1 activity played an important role in the development of a cerebral

infarction that could translate into new cerebral hemorrhage. Rosane Brondani, Carlos R.M. Rieder studied on 34 patients with cerebral infarction, evaluated VCAM-1 and endothelin-1 concentrations. The authors evaluated 3 times at hospital admission, after 7 days and 3 months, showed that the first day was 772 ± 241 ng/ml, after 7 days was 865 ± 299 ng/ml and was 924 ± 292 ng/ml after 3 months. With increasing of VCAM-1 concentration belong time and increased after 3 months, it was valuable value for severe clinical progression of follow-up.

4.3.2.3. The equation of severe clinical progression after 48 hours of follow-up.

Our study showed that the factors, related of severe clinical progression after 48 hours of follow-up, were: Glasgow score at hospital admission, vWF, MCP-1 and D-dimer plasma concentrations and they were significantly different, which had the potential to predicate severe clinical progression after 48 hours in patients with acute cerebral infarction. To determine the multi-variate regression equation of severe clinical progression after 48 hours of follow-up, we also performed a mono-variate regression analysis of the factors related to the clinical severity (Table 3.12) and performed a multi-variate regression (Table 3.13). The Glasgow score, plasma concentration of MCP-1 and D-dimer had prognostic values of severe clinical progression after 48 hours of follow-up. From these results we established a clinical severe progressive equation after 48 hours of follow-up.

Clinical severe progression = $[2,2190 + 0,0002 \times \text{D-Dimer} + 0,0001 \times \text{MCP-1} - 0,1271 \times \text{Glasgow score at hospital admission}]$

- Application: Select a diagnostic point (between severe and mild)
D-Dimer: 974 ng/ml. MCP-1: 368.46 pg/ml. Choose Glasgow score = 13 points (Glasgow \geq 13: normal group)

- The result: Clinical severe progression = 0.7983 and for simplicity we rounded up and multiplied by 100. So the result would be: Clinical severe progression = 80.

Threshold: Normal prediction: \leq 80. Severe prediction: $>$ 80

The results of multi-variate regression equation of clinical severe progression after 48 hours of follow-up was presence of three components, the Glasgow score and two biomarkers: MCP-1 and D-Dimer. Our regression equation also had Glasgow score at hospital

admission, as did some authors. The study of Nguyen Dinh Toan with 2 PAI-1 and TNF alpha, the authors identified a multi-variate regression analysis of clinical significant after 48 hours of follow-up also had a Glasgow score. Clinical severe progression = $- 21,915 - 0,677 \times$ Glasgow score + $2,194 \times$ Volume of injury + $0.009 \times$ TNF alpha + $0.013 \times$ PAI-1.

4.4. CORRELATION BETWEEN PLASMA COCENTRATION OF VWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer BIOMARKER AND NIHSS, GLASGOW SCORE

4.4.1. Correlation between plasma vWF concentration and NIHSS and Glasgow score at hospital admission

In our study, Table 3.14 showed that plasma vWF concentration had significantly positive correlation with NIHSS, equation $y = 170.2897 + 0.3601x$. There was also a negative correlation between plasma vWF concentration and Glasgow score, equation: $y = 197,0077 - 2,0526x$. This result showed that when vWF plasma concentration increased so increasing NIHSS and decreasing Glasgow scores. that meant the clinical status of the patient was severier. However, this correlation is poor. Some of foreign studies also showed a correlation between vWF and NIHSS. Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q studied on 94 cerebral infarctions. The mean vWF, D-dimer plasma concentrations were positively correlation with NIHSS $r = 0.625$ and 0.582 , $P < 0.001$.

4.4.2. Correlation between plasma VCAM-1 concentrations and NIHSS and Glasgow score at hospital admission

For the VCAM-1 level, the results of our study in Table 3.15 showed a favorable correlation between plasma VCAM-1 concentrations and NIHSS. The result of the correlation equation: $y = 53.0856 + 0.0494x$. And there is no correlation between plasma VCAM-1 concentrations and Glasgow score.

4.4.3. Correlation between plasma MCP-1 concentrations and NIHSS and Glasgow scores at hospital admission

For plasma concentrations of MCP-1, Table 3.16 showed that there was a relatively positive correlation between plasma MCP-1 concentrations and NIHSS. The regression equation: $y = 232.5349 + 7.8377 x$, $r = 0.61$.

There was also a moderate correlation between plasma MCP-1 concentration and Glasgow score. The regression equation: $y = 647.2378 - 28.3532x$, with $r = -0.47$.

Thus, MCP-1 concentration had correlation with NIHSS and Glasgow scores, similar to the vWF concentration, which were also positive correlation with NIHSS and negative correlation with Glasgow score.

4.4.4. Correlation between plasma D-Dimer concentration and NIHSS and Glasgow at hospital admission

Table 3.17 showed a positive correlation between plasma D-dimer concentration and NIHSS. The regression equation: $y = 679,1890 + 21,1751x$. With $r = 0.35$. There was also a negative correlation between plasma D-Dimer concentration and NIHSS. The regression equation: $y = 1542,2649 - 51,4232x$. Our study were the same with some foreign studies. The study of Wen-Jie Zi and Jie Shuai showed that the D-Dimer has correlation with the NHISS r score of 0.179, $p < 0.001$. Jing Wang, MD, Ruizhuo Ning examined 1173 patients with cerebral infarction, divided into two groups, including 572 severity and 601 mild on D-Dimer on 30 days after onset. Results of D-Dimer concentration correlated well with both the NIHSS and the Rankin score. D-dimer plasma concentrations of worse prediction were $377.23 \pm 30.66 \mu\text{g/L}$, $p < 0.01$. High plasma D-dimer levels were associated with poor prognosis, OR = 1.73, $p < 0.05$ after adjustment for age, gender, hypertension, diabetes, smoking.

However, many studies also showed that the correlation between the patient's paraclinical parameters and biomarkers was not the same results. In the most recent, 2017, Anamarija Mrdjen, Mladen Harapin, Andrea Tesija Kuna and Ana-Maria Simundic studied on 112 patients after 12 hours of onset and 63 patients. A combination of resistin and copeptine. The concentration of case group was higher than control group, but only resistin was different (resistin 3.2 mg/L and 2.5 mg/L $p < 0.05$), while the copeptine was higher but not significantly different from the control group and the high concentration of copeptine in the Barthel group < 60 , $p < 0.05$. This study showed that only the concentration of copeptine has negative correlation with the Barthel score $r = -0.309$, $p < 0.05$ and no correlation with the NIHSS score. In 2006, Delgado P studied of patients with cerebral hemorrhage showed plasma S100 β levels correlated well with leukemia ($r = 0.3$, $p = 0.015$) with blood glucose ($r = 0.28$, $p = 0.026$) but has not relation to the Glasgow score.

Another study in 40 patients with cerebral infarction and 60 patients with myocardial infarction and 40 healthy controls by A. Arakelyan, showed that plasma concentrations of MCP-1 were not correlated with age $r = 0.009$, $p < 0.05$ and was not relation with risk factors such as: blood pressure, gender, and blood glucose. It was clear that the results of the study on the correlations between biomarkers and clinical and subclinical parameters in patients with cerebral infarction were very diverse. More research is needed next to reinforce.

CONCLUSION

1. The mean plasma concentrations and the diagnostic value of vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarker combination in acute ischemic stroke.

- Mean plasma concentration of case group was higher than control group: case vWF $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, control $148,98 \pm 19,04$ mu/ml. Case VCAM-1 53.87 ± 3.35 ng/ml, control 43.64 ± 4.36 ng/ml. Case MCP-1 control 357.47 ± 111.07 pg/ml, with 190.88 ± 51.66 pg/ml. Case D-Dimer 1016.72 ± 524.06 ng/ml, control 329.40 ± 90.17 ng/ml. There was 98% to 100% of the case group, that increase over the mean concentration of control group

- The cutoff point of vWF (169 Mu/ml), VCAM-1 (49.60 ng/ml), MCP-1 (247.62 pg/ml), D-Dimer (425 ng/ml) were very good value with the area under curve > 0.9 . There was 84% to 98% of the case group, that increase over the cutoff point.

- The vWF-1, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarker combination had high value in the diagnosis of acute cerebral infarction with sensitivity: 95.38%, specificity: 91.52%, 93% positive predictive value, 94.37% negative predictive value.

2. Predictors of acute cerebral infarction and some correlations.

- The vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer combination had a hight value of prediction of acute cerebral infarction in hospital admission, Sensitivity: 70.33% Specifically: 81.65%, the positive predicted value: 76.19%, the negative predicted value: 79.72%. Multi-variate regression equation of predictor: Clinical severe level = $[- 0,1654 + 0.0024 \times \text{MCP-1} + 0.0003 \times \text{D-Dimer} - 0.0566 \times \text{Glasgow score at hospital admission}] \times 100$.

Threshold: Light ≤ 20 and severe > 20 . The vWF, VCAM-1, MCP-1 and D-Dimer had also a high value of prediction of clinical

progression after 48 hours of follow-up with a sensitivity: 75%, a specificity: 75%, and positive value: 68.45%, negative predictive value: 80.56%. Multi-variate regression equation: Clinical severe progression = $[2,2190 + 0.0002 \times \text{D-Dimer} + 0.0001 \times \text{MCP-1} - 0.11271 \times \text{Glasgow score at onset}] \times 100$.

Threshold: Light ≤ 80 and severe > 80 .

- There was a positive correlation between the plasma vWF concentration and NIHSS score, $y = 170,2897 + 0,3601x$, ($r = 0,03$, $p < 0,001$) and negative correlation with Glasgow, $y = 197,0077 - 2,0526x$, ($r = -0,21$, $p < 0,001$).

- There was a positive correlation between the plasma VCAM-1 concentrations and NIHSS score, $y = 53.0856 + 0.0494x$, ($r = 0,129$, $p < 0,001$) and there was not with Glasgow.

- There was a strong positive correlation between the plasma MCP-1 concentrations and NIHSS score. $y = 232,5349 + 7,8377x$, ($r = 0.61$, $p < 0,001$) and moderated negative correlation between the plasma MCP-1 concentrations with Glasgow score, $y = 647.2378 - 28.3532x$, ($r = -0.47$, $p < 0,001$).

- There was a moderated positive correlation between the plasma D-Dimer concentration and NIHSS score, $y = 679,1890 + 21,1751x$, ($r = 0.35$, $p < 0,001$) and a negative correlation between the plasma D-Dimer concentration and Glasgow, $y = 1542,2649 - 51,4232x$, ($r = -0,18$, $p < 0,001$).

SUGGESTIONS

Based on the above findings, we propose the following:

1. In clinical practice, combination of four vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer biomarkers, should be used to refered for diagnose and prediction of acute cerebral infarction specially in the first hours.

2. More researches is needed with larger sample sizes, longer duration to further clarify these results.

LIST OF RELATED SCIENCE WORKS, PUBLISHED

1. Phan Long Nhon, Truong Van Nham, Huynh Thi Thu Thao (2013), "EVALUATING OF STROKE IN HYPERTENSIVE PATIENTS AT INTERNAL DEPARTERMENT, BONG SON GENERAL HOSPITAL BINH DINH PROVINCE 2010-2012", Journal of Vietnamese Cardiology No 65/2013, pp 60 – 66.
2. Phan Long Nhon, Ha Nguyen Tuong Van, Hoang Khanh, Huynh Van Minh (2017), "ASSESSMENT OF BIOMARKER COMPLEX: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-DIMER IN THE DIAGNOSIS OF ISCHEMIC CEREBRAL STROKE", Internal Medicine Journal of Vietnam No 21-07/2017, pp 124 – 132.
3. Phan Long Nhon, Hoang Khanh, Huynh Van Minh (2017), "STUDY ON: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-DIMER BIOMARKER COMPLEX IN THE PROGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE", Journal of Medicine and Pharmacy No 7 (05), 10-2017, pp 64-74.
4. Nhon, Phan Long (2018), "ASSESSMENT OF BIOMARKER COMPLEX: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-DIMER IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE", Journal of Hypertension Volume 38, October 2018, p e285.