

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

BÙI THỊ THANH HIỀN

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ GALECTIN-3
HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
SUY TIM

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2022

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

BÙI THỊ THANH HIỀN

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ GALECTIN-3
HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
SUY TIM

Ngành: Nội Khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. HOÀNG ANH TIẾN
TS. ĐINH HIẾU NHÂN

HUẾ - 2022

Lời Cảm Ơn

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám Đốc Đại Học Huế, Ban giám Hiệu trường Đại Học Y Dược Huế, Ban giám Đốc Bệnh Viện Trung Vương, phòng Kế Hoạch Tổng Hợp, Khoa Nội Tim Mạch, Khoa xét nghiệm, khoa nội Tiêu Hóa, Khoa Điều Trị Theo Yêu Cầu, phòng Đào Tạo Sau Đại Học đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Gs. Ts. Bs Huỳnh Văn Minh, Pgs. Ts. Bs Hoàng Anh Tiến và Ts. Bs Đinh Hiếu Nhân, những người Thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Xin chân thành cảm ơn Gs. TS. Bs Trần Văn Huy, chủ nhiệm bộ môn Nội cùng các Thầy, Cô trong Bộ môn Nội – Trường Đại Học Y Dược Huế đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Xin cảm ơn Ba Mẹ, Chồng, các con và gia đình đã chịu nhiều khó khăn để tôi có được mọi thuận lợi hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, xin được cảm ơn các anh, chị, bạn bè và đồng nghiệp đã quan tâm, động viên tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tác giả
Bùi Thị Thanh Hiền

LỜI CAM ĐOAN

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

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

Tác giả luận án

Bùi Thị Thanh Hiền

MỤC LỤC

MỤC LỤC

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ - BIỂU ĐỒ

MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Suy tim.....	4
1.2. Chẩn đoán hình ảnh	12
1.3. Các chỉ điểm sinh học trong suy tim	16
1.4. Galectin-3	22
1.5. Tình hình các nghiên cứu về Galectin-3 ở trong nước và trên thế giới.....	35
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.3. Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học	58
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu	60
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	62
3.1. Đặc điểm chung của nhóm suy tim và không suy tim	62
3.2. Nồng độ Galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim. So sánh giá trị Galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim.....	68
3.3. Mối tương quan giữa nồng độ Galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim và xét nghiệm BNP.	74
3.4. Nồng độ Galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng biến cố tim mạch	79
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	89
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	89
4.2. Sự biến đổi nồng độ Galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim. So sánh giá trị Galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim.....	93

4.3. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ Galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim và xét nghiệm BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim	102
4.4. Khảo sát giá trị của nồng độ Galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng các biến cố tim mạch như suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp thất và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện ở bệnh nhân suy tim	111
KẾT LUẬN	123
KIẾN NGHỊ.....	125
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association (Trường môn tim mạch Mỹ/hội tim Mỹ)
ADH	Antidiuretic Hormone
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
AUC	Area Under the Curve (Diện tích dưới đường cong)
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CI	Confidence Interval (Khoảng tin cậy)
COACH	Coordinating study evaluating outcomes of Advising and Counseling in Heart failure
COL1A1	Collagen α -1 type 1
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
CRD	Carbohydrate Recognition Domain
ĐLC	Độ lệch chuẩn
ĐMV	Động mạch vành
ECG	Electrocardiography
ECM	Extracellular matrix (Chất nền ngoại bào)
EDV	End Diastolic Volume (Thể tích cuối tâm trương)
EF	Ejection Fraction (Phân suất tống máu)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (Độ lọc cầu thận ước tính)
ESC	European Society of Cardiology (Hội Tim Châu Âu)
ESV	End Systolic Volume (Thể tích cuối tâm thu)
GTLN	Giá trị lớn nhất
HATTh	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương

HDL-C	High density lipoprotein - Cholesterol
HFmrEF	Heart Failure mid-range (or mild reduce) Ejection Fraction (Suy tim phân suất tống máu giới hạn hoặc giảm nhẹ)
HFpEF	Heart Failure preserved Ejection Fraction (Suy tim phân suất tống máu bảo tồn)
HFrEF	Heart Failure reduced Ejection Fraction (Suy tim phân suất tống máu giảm)
HR	Hazard Ratio
hs-TnT	High-sensitivity Troponin T
IVSd	Interventricular septum diastolic (Đường kính vách liên thất tâm trương)
IVSd/IVSs	Interventricular septum- diastolic/systolic (Độ dày vách liên thất tâm trương/tâm thu)
IVSs	Interventricular septum systolic (Độ dày vách liên thất tâm thu)
LA	Left Atrial
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
LVDd/LVDs	Left Ventricular diastolic/systolic diameter (Đường kính thất trái cuối tâm trương/tâm thu)
LVEDV	Left Ventricular End Diastolic Volume (Thể tích thất trái cuối tâm trương)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (Phân suất tống máu thất trái)
LVESV	Left Ventricular End Systolic Volume (Thể tích thất trái cuối tâm thu)
LVM	Left Ventricular Mass (Khối lượng cơ thất trái).
LVMi	Left Ventricular Mass Index (Chỉ số khối cơ thất trái)

LVPWTd	Left Ventricular Posterior Wall Thickness diastolic (Độ dày thành sau thất trái tâm trương)
LVPWTs	Left Ventricular Posterior Wall Thickness systolic (Độ dày thành sau thất trái tâm thu)
NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association (Hội Tim NewYork)
OR	Odd ratio (Tỷ số chênh)
PWTd/PWTs	Posterior Wall Thickness diastolic/systolic (Độ dày thành sau thất trái tâm trương/tâm thu)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
ROC	Receiver operating Characteristic curve
RWT	Relative Wall Thickness (Độ dày thành tương đối)
SD	Standard Deviation (Độ lệch chuẩn)
SST2	Soluble Suppression of Tumorigenicity 2
ST2	Suppression of Tumorigenicity 2
THA	Tăng huyết áp
TnI	Troponin-Inhibitory
TnT	Troponin-Tropomyosin

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Phân loại suy tim theo phân suất tống máu (EF)	7
Bảng 2.1. Phân độ THA theo Phân Hội Tăng Huyết Áp Việt Nam/Hội Tim Mạch Việt Nam 2018	44
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn béo phì của WHO cho các nước Châu Á	44
Bảng 2.3. Phân độ suy tim theo NYHA.....	54
Bảng 2.4. Phân loại rối loạn lipid máu theo NCEP-ATP III	55
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm suy tim và nhóm không suy tim	62
Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện ở nhóm bệnh nhân suy tim.....	62
Bảng 3.3. Tỷ lệ suy tim theo phân độ (NYHA) ở nhóm bệnh nhân suy tim.....	63
Bảng 3.4. Phân bố tỷ lệ tiền sử bệnh lý của nhóm nghiên cứu.....	63
Bảng 3.5. Tỷ lệ các biến cố tim mạch xảy ra trong thời gian nằm viện ở nhóm suy tim	64
Bảng 3.6. Kết quả xét nghiệm bạch cầu và độ lọc cầu thận của 2 nhóm nghiên cứu..	64
Bảng 3.7. Kết quả siêu âm tim ở hai nhóm nghiên cứu.....	65
Bảng 3.8. Nồng độ BNP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân suy tim.....	66
Bảng 3.9. Nồng độ BNP huyết thanh ở các phân nhóm suy tim khác nhau theo phân độ suy tim của NYHA ở nhóm bệnh nhân suy tim	67
Bảng 3.10. Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim và không suy tim..	68
Bảng 3.11. Độ nhạy, độ đặc hiệu của galectin-3 trong chẩn đoán suy tim	68
Bảng 3.12. Nồng độ galectin-3 ở bệnh nhân suy tim ở hai thời điểm lúc nhập viện và trước khi xuất viện.....	68
Bảng 3.13. Nồng độ galectin-3 giữa các nhóm phân suất tống máu ở bệnh nhân suy tim ở thời điểm nhập viện.....	69
Bảng 3.14. Nồng độ galectin-3 giữa các nhóm phân suất tống máu ở bệnh nhân suy tim ở thời điểm trước xuất viện	69
Bảng 3.15. Mối liên quan giữa galectin-3 huyết thanh và đặc điểm chung của bệnh nhân suy tim	70

Bảng 3.16.	Một số yếu tố liên quan đến galectin-3 lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim (mô hình tuyến tính đa biến).....	73
Bảng 3.17.	Mối liên quan giữa thông số tái cấu trúc thất trái trong siêu âm tim và nồng độ galectin-3 lúc nhập viện	74
Bảng 3.18.	Mối tương quan giữa galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim	75
Bảng 3.19.	Mối tương quan giữa galectin-3 với BNP ở bệnh nhân suy tim	78
Bảng 3.20.	Nồng độ galectin-3 huyết thanh với mức độ suy tim theo NYHA	79
Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các biến cố tim mạch	80

DANH MỤC CÁC HÌNH

Trang

Hình 1.1.	Suy chức năng tâm thu hoặc tâm trương tim qua cơ chế tái cấu trúc	9
Hình 1.2.	Tái cấu trúc tâm thất khi quá tải huyết động	10
Hình 1.3.	Lưu đồ chẩn đoán suy tim (khởi phát không cấp) theo ESC 2016	11
Hình 1.4.	Các chỉ điểm sinh học tương ứng với cơ chế sinh bệnh học	17
Hình 1.5.	Pro BNP được tổng hợp trong tế bào cơ tim, sau đó chia làm 2 phân tử đi vào máu (NT-proBNP và BNP)	18
Hình 1.6.	Những cơ chế phóng thích troponin trong suy tim.....	19
Hình 1.7.	Các dạng cấu trúc của galectin	23
Hình 1.8.	Cấu tạo galectin-3.....	24
Hình 1.9.	Con đường chuyển hóa galectin -3.....	26
Hình 1.10.	Vai trò của galectin-3 trong tế bào	27
Hình 1.11.	Sơ đồ xơ hóa của galectin-3 được tiết ra bởi đại thực bào và các nguyên bào sợi trong mô xơ. TNF-a và khối u yếu tố hoại tử ruột.....	30
Hình 1.12.	Vai trò của galectin-3 trong tái cấu trúc tim và xơ hóa cơ tim.....	32
Hình 2.1.	Phân loại kiểu hình tái cấu trúc thất trái dựa vào chỉ số khối cơ tim (LVMI) và độ dày thành tương đối (RWT).....	50
Hình 2.2.	Siêu âm tim: đo phân suất tống máu theo phương pháp Teichholz.....	50
Hình 4.1.	Suy tim và galectin-3 tứ phân vị.....	95
Hình 4.2.	Đường cong ROC của galectin-3 để chẩn đoán suy tim AUC=0,756, p<0,001	96
Hình 4.3.	Đường cong ROC của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên đoán khả năng suy tim của nghiên cứu chúng tôi.	97
Hình 4.4.	Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và các kiểu hình tái cấu trúc tim trên siêu âm tim	104

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ - BIỂU ĐỒ

Trang

SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Khuyến cáo của ACC/AHA 2017 về các chỉ điểm sinh học trong suy tim	34
Sơ đồ 2.1. Lưu đồ nghiên cứu.....	42

BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ suy tim (theo EF) lúc nhập viện và trước khi xuất viện	66
Biểu đồ 3.2.	Thuốc điều trị ở bệnh nhân suy tim	67
Biểu đồ 3.3.	Mối tương quan giữa tuổi và galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim.....	71
Biểu đồ 3.4.	Mối tương quan giữa độ lọc cầu thận và galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim	72
Biểu đồ 3.5.	Một số yếu tố liên quan đến galectin-3 lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim.....	73
Biểu đồ 3.6.	Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành sau thất trái tâm trương	76
Biểu đồ 3.7.	Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành sau thất trái tâm thu	76
Biểu đồ 3.8.	Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với phân suất tống máu thất trái (LVEF).....	77
Biểu đồ 3.9.	Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành tương đối (RWT).....	78
Biểu đồ 3.10.	Mối tương quan giữa galectin-3 và BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim lúc vào viện.....	79
Biểu đồ 3.11.	Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến cố suy tim nặng hơn.....	81

Biểu đồ 3.12. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến cố hội chứng động mạch vành cấp.....	81
Biểu đồ 3.13. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến cố rối loạn nhịp tim	82
Biểu đồ 3.14. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến tử vong chung	82
Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh biến cố tim mạch chung	83
Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng suy tim nặng hơn ở bệnh nhân suy tim	83
Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng hội chứng động mạch vành cấp ở bệnh nhân suy tim	84
Biểu đồ 3.18. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim	84
Biểu đồ 3.19. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy tim.....	85
Biểu đồ 3.20. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim	85
Biểu đồ 3.21. Khả năng xuất hiện biến cố tim mạch chung theo nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện	86
Biểu đồ 3.22. Đường cong ROC của BNP và galectin-3 trong tiên đoán biến cố tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim.	86
Biểu đồ 3.23. Đường cong ROC của BNP và galectin-3 trong tiên đoán biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim.....	87

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

Suy tim là một bệnh lý nặng, tiên lượng tử vong cao. Suy tim là một vấn đề sức khỏe cộng đồng với tỷ lệ cao trên toàn cầu, ước tính khoảng hơn 26 triệu bệnh nhân và tỷ lệ mắc ngày càng tăng chủ yếu ở người lớn tuổi [17]. Mặc dù hiện nay có nhiều tiến bộ trong điều trị suy tim, nhưng suy tim vẫn còn tiên lượng xấu khi có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng. Những nghiên cứu cộng đồng cho thấy rằng 30-40% bệnh nhân tử vong trong vòng 1 năm sau khi được chẩn đoán suy tim và 60-70% tử vong trong vòng 5 năm [134].

Nguyên nhân suy tim rất đa dạng như bệnh tăng huyết áp (THA), bệnh van tim cho đến bệnh động mạch vành, bệnh cơ tim, nhồi máu cơ tim, các bệnh tim bẩm sinh, bệnh chuyển hóa... Biểu hiện suy tim đa dạng và có nhiều thể lâm sàng tùy theo giai đoạn và tình trạng huyết động. Trong quá trình từ sinh bệnh học đến diễn tiến và biến chứng có rất nhiều cơ chế tham gia, từ những đáp ứng của hệ thần kinh – thể dịch cho đến các thay đổi về hình thái và mô học. Do đó, chẩn đoán suy tim cần phối hợp giữa lâm sàng, hình ảnh học, thăm dò chức năng, tình trạng huyết động và những thay đổi thần kinh – thể dịch qua trung gian các chất chỉ điểm sinh học để có thể đánh giá, đưa ra chiến lược điều trị phù hợp và tiên lượng được kết cục của bệnh.

Ngoài các cơ chế thần kinh - thể dịch, sự quá tải thể tích tuần hoàn và sự căng giãn các buồng tim đã được biết rõ trong sinh lý bệnh học của suy tim, giúp hiểu được sự tiến triển cũng như giải thích các thay đổi trong chiến lược điều trị suy tim trong những năm gần đây và phần nào đã thay đổi được tiên lượng cũng như kết cục lâm sàng của suy tim. Gần đây, với các kết quả khảo sát về quá trình tái cấu trúc tim đã cho thấy tầm ảnh hưởng lớn đến diễn tiến suy tim và kết cục lâm sàng cũng như tiên lượng bệnh nhân suy tim. Quá trình tái cấu trúc không những ảnh hưởng đến cấu trúc, kích thước các buồng tim, cơ chế bệnh sinh mà còn ảnh

hưởng đến các yếu tố sinh hóa miễn dịch lên tế bào cơ tim và chất nền thông qua quá trình hoại tử và chết tế bào theo chương trình [133], [134]. Hiện nay có nhiều chất chỉ điểm sinh học giúp chẩn đoán và tiên lượng suy tim, phổ biến nhất là các chất chỉ điểm sinh học như peptide lợi niệu BNP (Brain Natriuretic Peptid) hoặc NT-ProBNP, hoặc phối hợp Troponin và BNP hoặc NT-ProBNP và đặc biệt mới đây là galectin-3. Galectin-3 là một chỉ điểm sinh học giúp đánh giá tình trạng xơ hóa và tái cấu trúc tim được chứng minh qua các nghiên cứu thực nghiệm đã mở ra thêm một hướng tiếp cận mới trong cơ chế bệnh sinh, điều trị và tiên lượng của suy tim. Và galectin-3 là một trong những chỉ điểm sinh học tin cậy của suy tim.

Trong hướng dẫn hiện hành về điều trị suy tim của Trường môn Tim và hội Tim Hoa Kỳ (ACC/AHA) năm 2017 đã đưa việc định lượng nồng độ các dấu ấn sinh học của tổn thương hay xơ hóa cơ tim trong đó có galectin-3 nhằm mục đích tiên lượng và phân tầng nguy cơ suy tim cấp và suy tim mạn [125]. Nồng độ galectin-3 huyết thanh có thể giúp dự đoán suy tim mới mắc trong các thử nghiệm Framingham, FINRISK và PREVEND [55], [58], [116], tiên lượng và phân tầng nguy cơ suy tim và tái nhập viện do suy tim từ các thử nghiệm COACH, PROTECT, RELAX-AHF, PRIDE [35], [39], [85], [117].

Tuy nhiên, giá trị ứng dụng lâm sàng của nồng độ galectin-3 huyết thanh vẫn còn nhiều tranh cãi và cần có nhiều công trình nghiên cứu khẳng định giá trị chẩn đoán, tiên lượng và phân tầng nguy cơ trên các thể lâm sàng của suy tim.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- **Mục tiêu tổng quát:** Khảo sát sự biến đổi nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim.

- **Mục tiêu chuyên biệt:**

- Đánh giá sự biến đổi nồng độ của galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim và giá trị nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim.

- Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim và xét nghiệm BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim.

- Khảo sát giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng các biến cố tim mạch như suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp thất và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện ở bệnh nhân suy tim.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

• Ý nghĩa khoa học

Trong kỷ nguyên phát triển của sinh học phân tử, nhiều chất chỉ điểm sinh học giúp chẩn đoán và tiên lượng suy tim, phổ biến nhất là các chất chỉ điểm sinh học như peptide lợi niệu BNP hoặc NT-proBNP, hs-Troponin, sST2, và đặc biệt mới đây là galectin-3 đã cho những bằng chứng khách quan trong chẩn đoán nhanh và sớm cũng như tiên lượng ở bệnh nhân suy tim. Tuy nhiên, mỗi chất chỉ điểm sinh học vẫn có những hạn chế nhất định.

Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về mối liên quan giữa galectin-3 với suy tim. Nghiên cứu cung cấp thêm dữ liệu khoa học về nồng độ galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim và ở các phân nhóm suy tim theo phân suất tống máu (EF). Mối tương quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh với BNP và các thông số liên quan đến tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim. Ngoài ra, nghiên cứu còn đánh giá mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các biến cố tim mạch trong thời gian nằm viện.

• Ý nghĩa thực tiễn

Kết quả nghiên cứu góp phần đánh giá nồng độ galectin-3 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân suy tim và nhóm không suy tim tại Việt Nam. Xác định mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các biến cố tim mạch, chỉ số tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim và BNP ở bệnh nhân suy tim. Từ kết quả nghiên cứu, có thể ứng dụng nồng độ galectin-3 huyết thanh trên lâm sàng để ước đoán và dự báo sớm suy tim, tái cấu trúc tim, góp phần tiên lượng và phân tầng bệnh nhân suy tim đặc biệt khi kết hợp với các chỉ số khác.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SUY TIM

1.1.1. Định nghĩa suy tim

Theo khuyến cáo của Hội Tim Châu Âu (ESC) 2016: “suy tim là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi các triệu chứng điển hình (ví dụ: khó thở, phù chân và mệt mỏi) mà có thể đi kèm với các dấu hiệu thực thể (ví dụ: nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, tĩnh mạch cổ nổi, ran ở phổi và phù ngoại vi) gây ra bởi bất thường cấu trúc và/hoặc chức năng tim mạch, dẫn đến cung lượng tim giảm và/hoặc áp lực trong buồng tim cao lúc nghỉ hoặc khi gắng sức/tress.

Định nghĩa này chỉ giới hạn khi suy tim đã có triệu chứng lâm sàng rõ ràng. Trước khi triệu chứng xuất hiện, bệnh nhân có thể có bất thường về cấu trúc và/hoặc chức năng tim (rối loạn chức năng tâm thu hoặc tâm trương) là tiền đề cho suy tim tiến triển. Vì vậy, việc phát hiện và điều trị bệnh nền, giai đoạn tiền lâm sàng là quan trọng bởi vì có thể giúp làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương thất trái không triệu chứng.

1.1.2. Phân loại suy tim

1.1.2.1. Suy tim cấp và suy tim mạn

Suy tim cấp: là tình trạng khởi phát hoặc nặng lên một cách nhanh chóng các triệu chứng cơ năng và/hoặc thực thể của suy tim khiến bệnh nhân phải nhập viện và cần điều trị kịp thời. Đây là một cấp cứu nội khoa thường gặp trên lâm sàng. Suy tim cấp có thể bao gồm suy tim cấp mới xuất hiện hay suy tim mất bù cấp [2].

• **Suy tim mất bù cấp:** Suy tim mất bù cấp chiếm phần lớn suy tim cấp khi bệnh nhân có bệnh tim từ trước. Không giống như suy tim cấp mới xuất

hiện, bệnh nhân suy tim mất bù cấp thường biểu hiện triệu chứng cơ năng và thực thể của sung huyết và ứ dịch (tăng cân, khó thở khi gắng sức, khó thở phải ngồi, phù chân) hơn là phù phổi và choáng tim. Đây là kết quả của cơ chế bù trừ mạn tính của hệ thần kinh thể dịch nhằm đảm bảo huyết động trong khi chức năng tâm thu thất đang xấu đi. Sự mất bù xảy ra khi các cơ chế bù trừ không còn hiệu quả [3], [132].

- **Suy tim cấp mới:** Xảy ra ở những cá nhân không có tiền sử suy tim. Suy tim cấp mới xuất hiện xảy ra khi có sự tăng đột ngột áp lực đổ đầy trong tim và/hay suy cơ tim cấp dẫn đến giảm tưới máu ngoại biên và phù phổi. Những bệnh nhân này thường có tiền sử có các yếu tố nguy cơ như: tăng huyết áp, đái tháo đường typ 2, hội chứng động mạch vành cấp cũng là một trong những nguyên nhân thường gặp [132].

- Ngoài ra còn các thuật ngữ phân loại khác của suy tim: **Suy tim mới khởi phát (new onset Heart Failure)** có thể biểu hiện cấp tính (như hậu quả của nhồi máu cơ tim cấp) hoặc bán cấp (như bệnh cơ tim giãn nở thường có triệu chứng vài tuần đến vài tháng trước khi chẩn đoán trở nên rõ ràng). Mặc dù triệu chứng và dấu hiệu suy tim có thể hồi phục nhưng rối loạn chức năng tim nền tảng có thể không hồi phục nên bệnh nhân vẫn có nguy cơ **mất bù tái phát (recurrent decompensation)**. **Suy tim sung huyết (congestive Heart Failure)** là thuật ngữ mô tả suy tim mạn hoặc cấp với bằng chứng quá tải thể tích. **Suy tim tiến triển (advanced Heart Failure)** được sử dụng ở những bệnh nhân có triệu chứng nặng, mất bù tái phát và rối loạn chức năng tim nặng [39].

Suy tim mạn: Bệnh nhân đã biết suy tim trước đây trong một khoảng thời gian được gọi là **suy tim mạn (chronic HF)**, trong đó bao gồm 2 loại: **suy tim mạn ổn định (stable chronic HF)** với triệu chứng và dấu hiệu không thay đổi trong thời gian ít nhất một tháng và **suy tim mạn mất**

bù (decompensated chronic Heart Failure) khi triệu chứng và dấu hiệu thay đổi xấu hơn có thể diễn tiến chậm hoặc đột ngột và khiến bệnh nhân phải nhập viện [39].

1.1.2.2. Suy tim tâm thu và suy tim tâm trương

Suy tim có thể do bất thường co bóp cơ tim (suy tim tâm thu), hoặc bất thường chức năng giãn và đổ đầy của tâm thất (suy tim tâm trương), hoặc cả hai.

Suy tim tâm trương là những bệnh nhân có triệu chứng và dấu hiệu của suy tim nhưng chức năng tâm tâm thu thất trái bảo tồn.

Theo phân loại suy tim của Hội Tim mạch Châu Âu (ESC) 2016 dựa vào phân suất tống máu thất trái (EF) để chia nhỏ suy tim thành những nhóm khác nhau với mục đích điều trị và tiên lượng. Các thuật ngữ chính được sử dụng để mô tả suy tim thường được dựa trên EF (Bảng 1). Suy tim bao gồm một loạt các bệnh nhân, từ những người có EF bình thường [thường $\geq 50\%$; **suy tim với EF bảo tồn (HFpEF)**] với những người có EF giảm [thường $< 40\%$; **suy tim với EF giảm (HFrEF)**]. Bệnh nhân có EF trong khoảng 40 - 49% là một "vùng xám" và định nghĩa là **suy tim với EF khoảng giữa (HFmrEF)**, khuyến cáo hiện tại theo ESC 2021 gọi là **suy tim EF giảm nhẹ (HFmrEF)**. Sự khác biệt ở bệnh nhân suy tim dựa trên EF là rất quan trọng vì nó có bệnh căn, bệnh kết hợp và đáp ứng với điều trị sẽ khác nhau. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng được công bố sau năm 1990, bệnh nhân được lựa chọn đều dựa trên EF và chỉ bệnh nhân với EF giảm các phương pháp điều trị đã được chứng minh mới cho thấy làm giảm cả tỷ lệ mắc bệnh và tử vong [39].

Bảng 1.1. Phân loại suy tim theo phân suất tống máu (EF) [98]

Tiêu chuẩn	Suy tim EF giảm(HFrEF) EF<40%	Suy tim EF khoảng giữa* (HFmrEF) EF 40-49%	Suy tim EF bảo tồn (HFpEF) EF ≥50%
1	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những BN đã điều trị lợi tiểu)	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những BN đã điều trị lợi tiểu)	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những BN đã điều trị lợi tiểu)
2	EF < 40%	EF 40-49%	EF ≥ 50%
3		1. Peptide lợi niệu Na tăng (BNP > 35 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml). 2. Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn thêm vào sau: a. Dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái. b. RL chức năng tâm trương	1. Peptide lợi niệu Na tăng (BNP > 35 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml). 2. Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn thêm vào sau: a. Dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái b. RL chức năng tâm trương

Ghi chú: * Khuyến cáo hiện tại theo ESC 2021 gọi là suy tim EF giảm nhẹ (HFmrEF: Heart Failure mild reduce Ejection Fraction) [82].

1.1.3. Dịch tễ học suy tim

Trên toàn thế giới, suy tim chiếm đến gần 26 triệu người. Riêng ở Mỹ, số liệu dịch tễ học gần đây nhất cho biết khoảng 5,7 triệu người Mỹ bị suy tim, và

có khoảng 670 ngàn trường hợp mới mắc suy tim mỗi năm. Dự đoán, đến năm 2030 sẽ có >8 triệu người Mỹ sẽ bị suy tim, và khoảng 2 triệu người trong số này là > 80 tuổi (chiếm hơn 26% tổng số bệnh nhân suy tim). Dự kiến, tỷ lệ mắc suy tim ở Hoa Kỳ sẽ tăng 23% (năm 2012) lên 46% (vào năm 2030). Các nước Châu Âu ước tính khoảng 15 triệu người suy tim. Tỷ lệ nhập viện do suy tim chiếm tỷ lệ cao tại Mỹ và Châu Âu với hơn 1 triệu nhập viện với chẩn đoán ban đầu là suy tim chiếm 1-2% tổng số nhập viện [78].

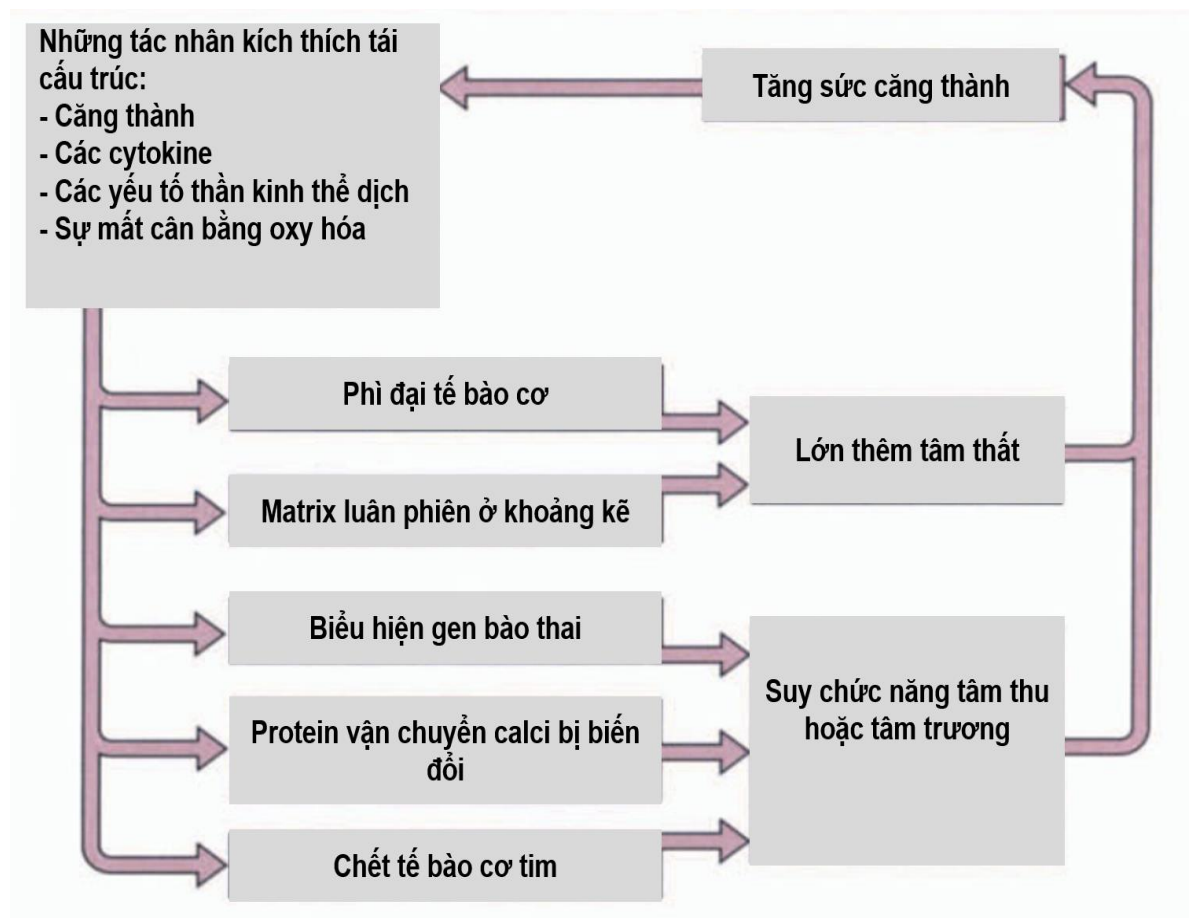
Bệnh nhân suy tim cấp vào viện thường >70 tuổi và khoảng một nửa là nam giới. Hầu hết bệnh nhân suy tim cấp có tiền sử tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, và một phần ba có rung nhĩ. Ngoài ra, suy tim cấp vào viện thường có bệnh đi kèm là đái tháo đường typ 2 chiếm hơn 40%, khoảng 1/4-1/3 trường hợp suy chức năng thận và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, trong khi thiếu máu đi kèm suy tim cấp khoảng 15-30% [44].

Tại Việt Nam, hiện chưa có số liệu thống kê cụ thể về số người mắc suy tim.

1.1.4. Tái cấu trúc tim trong suy tim

Tái cấu trúc tâm thất trái do một loạt các biến cố phức tạp xảy ra ở mức độ tế bào và phân tử. Những thay đổi này bao gồm: phì đại tế bào cơ tim; thay đổi tính chất co của tế bào cơ, mất cơ liên tục do hoại tử, chết tế bào theo chương trình và chết tế bào tự động do thực bào; sự giảm nhạy với thụ thể β ; bất thường chuyển hóa và năng lượng cơ tim; tái cấu trúc lại khối matrix ngoại bào với sự phá vỡ collagen cấu trúc đã được tổ chức trước đó bao chung quanh tế bào bạch cầu đơn nhân và sự thay thế về sau bằng matrix collagen mô kẽ không tạo ra sự hỗ trợ về cấu trúc cho các bạch cầu đơn nhân. Những kích thích sinh học cho các thay đổi này bao gồm những thay đổi của tế bào bạch cầu đơn nhân, các neurohormone tuần hoàn (ví dụ, norepinephrine, angiotensin II), các cytokine viêm (ví dụ, yếu tố hoại tử bướu), các peptide và yếu tố tăng trưởng (ví dụ, endothelin), và gốc oxy phản ứng (ví dụ, superoxide). Sự bộc lộ quá mức kéo dài của các phân tử có hoạt tính sinh học này góp phần đến sự tiến triển của suy tim [134].

Các kích thích mạn tính như sự quá tải áp lực và quá tải thể tích tâm thất, sự tái cấu trúc thất trái thông qua sự gia tăng sức căng thành tim, các Cytokine, các yếu tố thần kinh và thể dịch, sự mất cân bằng oxy hóa đã gây ra phản ứng của cơ tim với những thay đổi để đáp ứng với các kích thích này. Kết quả của những đáp ứng này có thể dẫn đến suy giảm chức năng tâm thu hoặc tâm trương tim. Do đó hình thành một vòng xoắn dẫn đến sự rối loạn hơn nữa chức năng cơ tim (Hình 1.1) [19].



Hình 1.1. Suy chức năng tâm thu hoặc tâm trương tim qua cơ chế tái cấu trúc [19]

Tái cấu trúc thất trái là sự thay đổi thể tích, khối lượng cơ tâm thất trái, hình dạng thất trái và cấu tạo của tim xảy ra sau khi tim bị tổn thương và/hoặc có tình trạng bất thường huyết động. Tái cấu trúc thất trái góp phần làm tiến triển suy tim bởi vì gánh nặng cơ học gây ra do sự thay đổi hình dạng của tâm thất trái bị tái cấu trúc. Thêm vào đó là sự tăng thể tích cuối tâm trương, thành thất trái mỏng xảy ra khi tâm thất trái bắt đầu giãn ra, dẫn đến sự không tương thích hậu tải, có thể góp phần giảm thể tích của một nhát bóp (hình 1.2) [19], [134].

Hơn nữa, sự căng quá mức của thành tim cuối tâm trương có thể dẫn đến:

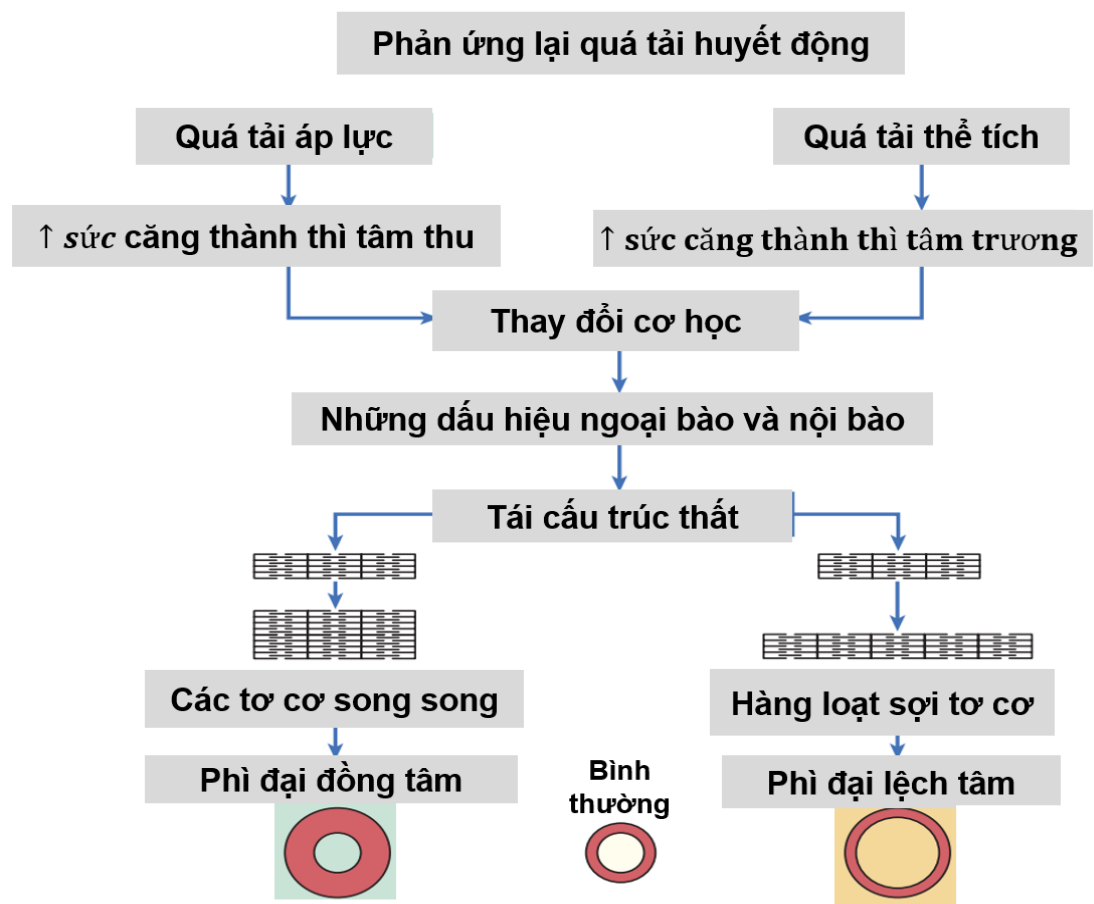
(1) giảm tưới máu lớp dưới nội tâm mạc, hậu quả làm chức năng thất trái xấu đi;

(2) tăng stress oxy hóa, hậu quả làm kích hoạt những gen nhạy với sự sản xuất các gốc tự do (ví dụ như: TNF và IL1 β);

và (3) biểu lộ kéo dài sự hoạt hóa những con đường tín hiệu gây phì đại [134].

Giãn tâm thất trái càng nhiều cũng làm cho các dây chằng cột cơ giãn theo và làm hở van 2 lá chức năng dẫn đến quá tải huyết động tâm thất trái nhiều hơn nữa. Kết hợp các cơ chế với nhau, quá tải áp lực do tái cấu trúc thất trái góp phần làm tiến triển suy tim [67], [134].

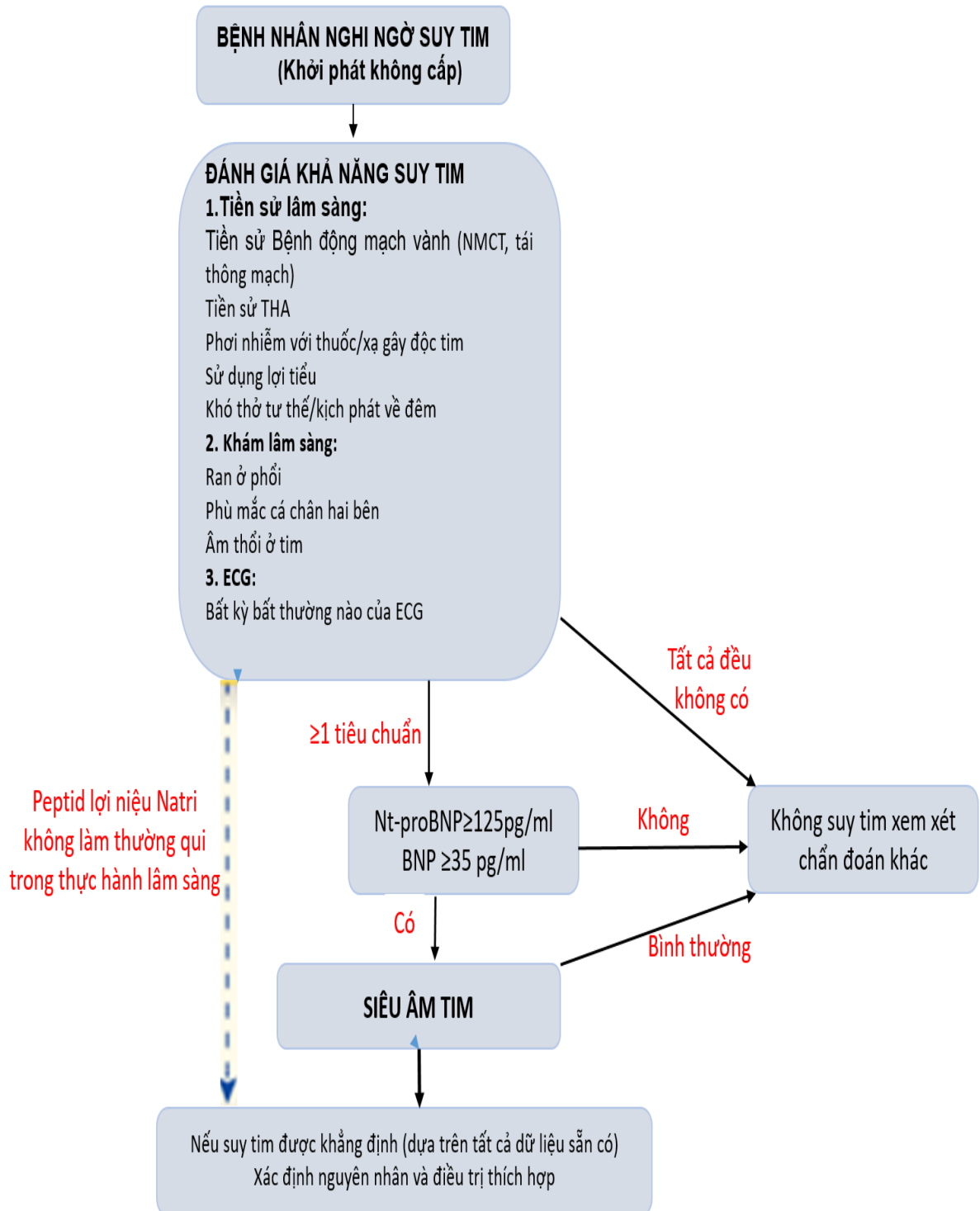
Suy chức năng tim và tái cấu trúc bệnh lý với thay đổi áp lực-thể tích thất có mối liên hệ dẫn đến tăng áp lực buồng tim, kết quả sung huyết ở phổi và hệ tĩnh mạch.



Hình 1.2. Tái cấu trúc tâm thất khi quá tải huyết động [19]

1.1.5. Chẩn đoán suy tim

1.1.5.1. Chẩn đoán suy tim mạn tính theo Hội tim mạch châu Âu (ESC 2016)



Hình 1.3. Lưu đồ chẩn đoán suy tim (khởi phát không cấp) theo ESC 2016 [98]

1.1.5.2. Phân loại các giai đoạn suy tim của Trường môn tim mạch Mỹ/hội tim Mỹ (ACC/AHA) [126]

Trường môn tim mạch Mỹ/hội tim mạch Mỹ (ACC/AHA) dựa trên thay đổi cấu trúc và triệu chứng bệnh cho thấy bức tranh toàn cảnh về diễn tiến của bệnh nhân suy tim và các can thiệp điều trị tương ứng:

- **Giai đoạn A:** Có nguy cơ cao suy tim nhưng không có bệnh tim thực thể hoặc triệu chứng suy tim.
- **Giai đoạn B:** Có bệnh tim thực thể nhưng không có triệu chứng suy tim.
- **Giai đoạn C:** Có bệnh tim thực thể, hiện tại hoặc trước kia có triệu chứng suy tim.
- **Giai đoạn D:** Suy tim kháng trị, cần những can thiệp đặc biệt.

1.1.5.3. Phân độ chức năng suy tim của Hội Tim Mạch New York (NYHA: New York Heart Association) [13]

Hội Tim Mạch New York phân độ suy tim theo chức năng được sử dụng chỉ để mô tả độ nặng của triệu chứng và không dung nạp với gắng sức.

- **NYHA I:** Không giới hạn hoạt động thể lực, hoạt động thông thường không gây khó thở, mệt hoặc hồi hộp.
- **NYHA II:** Giới hạn nhẹ hoạt động thể lực, dễ chịu khi nghỉ nhưng hoạt động thể lực thông thường có thể gây khó thở, mệt hoặc hồi hộp.
- **NYHA III:** Giới hạn đáng kể hoạt động thể lực, dễ chịu khi nghỉ nhưng hoạt động thể lực nhẹ có thể gây khó thở, mệt hoặc hồi hộp.
- **NYHA IV:** Không thể làm bất kỳ hoạt động thể lực nào, triệu chứng xảy ra cả khi nghỉ, bất kỳ hoạt động nào cũng gây khó chịu

1.2. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

1.2.1. Siêu âm tim

Siêu âm tim là một công cụ quan trọng giúp cung cấp thông tin về hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim.

Siêu âm tim đánh giá mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương của các buồng thất, và các bất thường liên quan như: tăng áp

động mạch phổi, huyết khối buồng tim, bệnh lý van tim, bệnh lý màng ngoài tim và đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim. Đường kính cuối tâm trương thất trái (left ventricular end-diastolic dimension: LVEDd) là một trong những yếu tố tiên lượng cũng như là yếu tố quan trọng đánh giá hiệu quả của các chiến lược điều trị suy tim [100].

❖ **Siêu âm tim M- mode:** Là phương pháp thông dụng để đánh giá chức năng thất trái. Siêu âm M- mode cung cấp nhiều thông số đánh giá chức năng thất trái như phân suất co cơ, thể tích cuối tâm thu, thể tích cuối tâm trương, đặc biệt là phân suất tống máu (EF) thất trái [65].

• **Ưu điểm:** Dễ lập lại, tốc độ ảnh cao, thực hiện được ở hầu hết bệnh nhân có hình dạng thất bình thường.

• **Nhược điểm:** Dễ bị sai số nếu chùm tia không vuông góc với thành thất hoặc xác định bề dày thành tim không chính xác. Mặt khác kỹ thuật này chỉ đánh giá được một mặt cắt, đôi khi không đại diện cho chức năng toàn bộ thất trái nhất là khi buồng thất co bóp không đồng dạng [65].

Ứng dụng lâm sàng:

• **Phân suất co cơ (FS: fraction shortening):** $FS = 100 (Dd - Ds) / Dd$
Trong đó Dd = đường kính thất trái tâm trương và Ds = đường kính thất trái thì tâm thu. Bình thường FS 28-45%. Khi chức năng tâm thu chức năng tâm thu thất trái giảm, FS giảm. Một số tác giả cho rằng khi chỉ số này <25% là biểu hiện của suy chức năng tâm thu thất trái rõ.

• **Phân suất tống máu thất trái (Ejection Fraction: EF):**

$EF = 100 (Vd - Vs) / Vd = SV / Vd$ Trong đó Vd (thể tích cuối tâm trương), Vs (thể tích cuối tâm thu).

❖ **Siêu âm hai bình diện (siêu âm 2D)**

Có nhiều cách tính khác nhau để tính thể tích thất trái và phân suất tống máu thất trái, nhưng có 2 phương pháp thường được sử dụng là phương pháp

elip đơn và phương pháp Simpson. Hiện nay phương pháp thông dụng trên thực hành lâm sàng là phương pháp Simpson sửa đổi vì nó không bị ảnh hưởng bởi hình dạng tâm thất khi tính thể tích.

• **Ưu điểm:** Có thể sử dụng tốt trong trường hợp hình dạng thất trái thay đổi, hạn chế sự giả định về hình học như siêu âm M- mode. Trong trường hợp bệnh động mạch vành có sự mất đồng dạng trong co bóp cơ thất, phân suất tống máu tính bằng 2D chính xác hơn bằng M- mode [65].

• **Nhược điểm:** Chỉ đánh giá được hai mặt cắt, độ chính xác kém khi cắt không qua mỏm tim hoặc khi xác định bờ nội mạc [65].

❖ Siêu âm 3 bình diện (siêu âm 3D):

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng siêu âm 3D dùng để đánh giá thất trái và phải có độ chính xác cao khi so sánh với cộng hưởng từ. Siêu âm 3D cho phép khảo sát cả mỏm thực của thất trái, không cần giả định về hình dạng của thất trong công thức tính. Mặt khác với sự hỗ trợ của ứng dụng tự động phát hiện bờ nội mạc sẽ làm tăng độ chính xác khi đo cũng như độ tái lập kết quả đo tốt hơn. Tuy nhiên, giá thành còn cao nên hiện nay siêu âm 3D vẫn chưa phổ biến.

❖ Siêu âm đánh giá chức năng tâm trương thất trái:

Đánh giá chức năng tâm trương dựa vào: Thời gian giãn đồng thể tích và dòng chảy van 2 lá (sóng E và A, thời gian giảm tốc E). Thao tác valsalva. Dòng chảy tĩnh mạch phổi. Doppler mô vòng van 2 lá và doppler màu M-mode.

1.2.2. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính đã trở thành một công cụ quan trọng để chẩn đoán. Phân biệt thiếu máu cục bộ với bệnh bệnh cơ tim không thiếu máu cục bộ. Xác định các dị tật bẩm sinh và bất thường van tim. Đánh giá tưới máu cơ tim, đặc điểm của bệnh cơ tim phì đại [135].

1.2.3. Phóng xạ hạt nhân

Chụp mạch máu phóng xạ hạt nhân (Equilibrium radionuclide angiography: ERNA) thường được hiểu là chụp buồng thất bằng phương pháp phóng xạ hạt nhân đã bắt đầu được sử dụng trong những năm gần đây và được sử dụng để tính phân suất tống máu thất trái và cho phép đánh giá sự mất đồng bộ cơ học nội thất và liên thất [15].

1.2.4. Cộng hưởng từ tim (CMR- cardiovascular magnetic resonance)

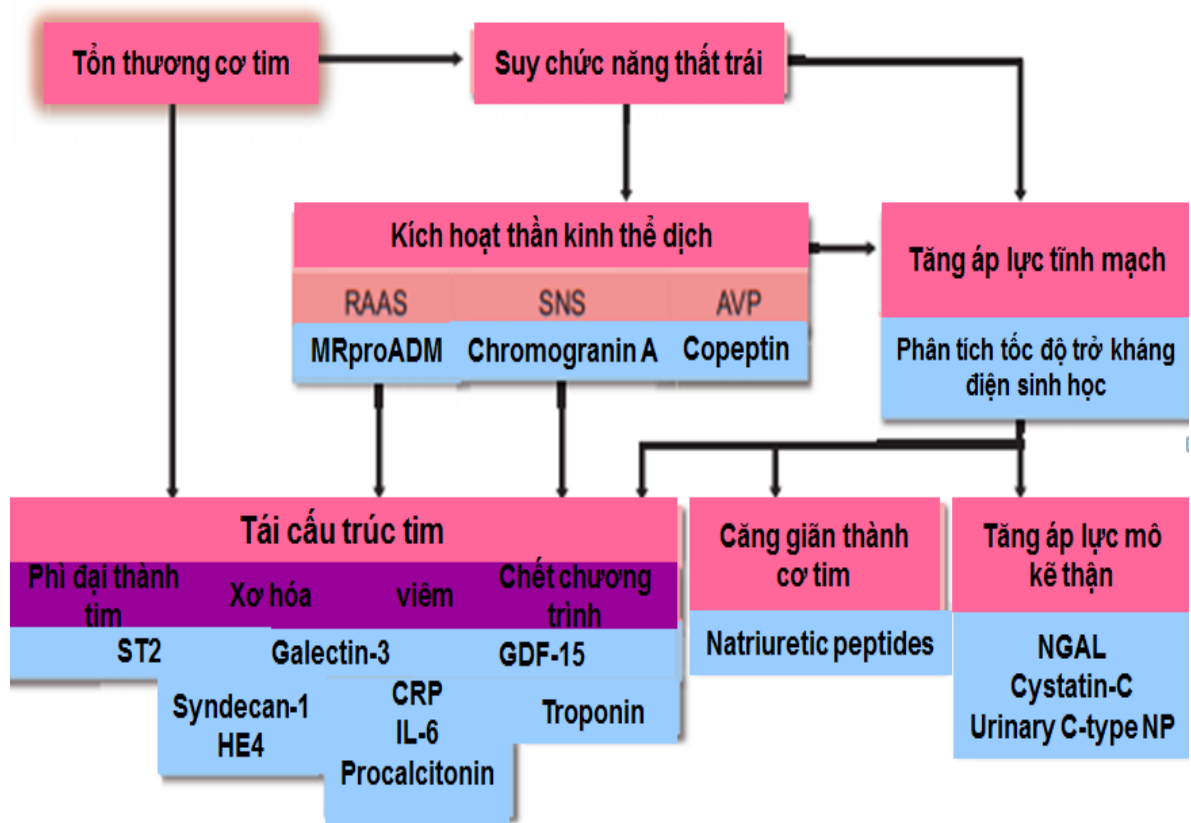
CMR được công nhận là tiêu chuẩn vàng cho các phép đo thể tích, khối lượng cơ tim và phân suất tống của cả tâm thất trái và phải [48]. CMR là phương pháp hình ảnh thích hợp để đánh giá xơ hóa cơ tim, có thể hữu ích để xác định căn nguyên suy tim. Ví dụ, CMR có thể phân biệt căn nguyên suy tim do nguyên nhân thiếu máu và không do nguyên nhân thiếu máu dựa vào hình thái ngấm thuốc tương phản từ muộn (LGE) [16]. Ngoài ra, CMR cho phép xác định đặc tính của mô cơ tim của bệnh viêm cơ tim, bệnh amyloidosis, bệnh sarcoidosis, bệnh Chagas, bệnh Fabry, bệnh cơ tim ứ sắt [48]. CMR cũng có thể được sử dụng để đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim và khả năng sống còn của cơ tim ở bệnh nhân suy tim và bệnh động mạch vành và đánh giá rối loạn chức năng thất trái cũng như đánh giá tái cấu trúc thất [60].

Ưu điểm: Hình ảnh CMR là hình ảnh ba chiều với độ phân giải không gian và thời gian cao trong bất kỳ mặt phẳng nào và không có bức xạ ion hóa, làm cho nó được lựa chọn như một kỹ thuật hình ảnh để chẩn đoán hoặc để lặp lại trong đánh giá tiên lượng.

Nhược điểm: Các hạn chế lâm sàng của CMR bao gồm chuyên môn tại địa phương, tính khả dụng thấp hơn và chi phí cao hơn so với siêu âm tim, không chắc chắn về tính an toàn ở bệnh nhân cấy ghép kim loại (bao gồm cả thiết bị tim) và các phép đo kém tin cậy hơn ở bệnh nhân loạn nhịp nhanh.

1.3. CÁC CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG SUY TIM

Một số chỉ điểm sinh học phản ánh hiện tượng sinh lý cơ bản của suy tim, thông thường một biến cố tim mạch đến trước suy tim. Biến cố này có thể xảy ra đột ngột như nhồi máu cơ tim, hoặc có thể chậm và tiến triển từ từ như tăng huyết áp. Theo thời gian, tim dần dần bị suy giảm chức năng do không thích nghi với thay đổi, thường được gọi là tiến trình tái cấu trúc tim. Cuối cùng, sẽ làm suy giảm chức năng co bóp dẫn đến giảm cung lượng tim. Trước thời điểm này, cơ thể sẽ cố gắng để bù đắp, chủ yếu với kích hoạt thần kinh thể dịch [133]. Kích hoạt hệ thống thần kinh giao cảm với sự phóng thích dẫn chất epinephrine tăng co bóp và tăng sức đề kháng mạch máu. Tương tự như vậy, kích hoạt hệ thống renin-angiotensin (RAAS) và sự phóng thích của hormon chống bài niệu dẫn đến co mạch và tăng cung lượng tim. Tuy nhiên, sự gia tăng angiotensin II kéo dài cũng gây ra các tác động bất lợi như xơ hóa tim thông qua tác động của aldosterone, trong khi norepinephrine gây ra tái cấu trúc và phì đại tim. Cùng với chết chương trình của tế bào cơ tim, đáp ứng thích ứng này về lâu dài góp phần làm tái cấu trúc bất lợi cho tim [134]. Một khi sự cân bằng mỏng manh trong tim bị xáo trộn, sẽ dẫn đến ứ dịch, được thể hiện trên lâm sàng là suy tim mất bù cấp. Điều này đi kèm với quá tải dịch của tâm thất trái dẫn đến tăng căng thành cơ tim. Mỗi bước tiến triển đến suy tim đều được phản ánh bởi các loại chỉ điểm sinh học khác nhau. Các chỉ điểm sinh học của hoạt hóa thần kinh thể dịch, chỉ điểm của tổn thương tế bào cơ, tái cấu trúc chất nền ngoại bào, căng giãn thành tim, stress oxy hóa, chất trung gian gây viêm và suy thận (hình 1.4). Việc điều trị suy tim nhằm mục đích làm giảm tình trạng bệnh tật và tử vong, trong đó các chỉ điểm sinh học sẽ đóng vai trò quan trọng việc chẩn đoán cũng như tiên lượng bệnh.



Sinh bệnh học suy tim, mỗi cơ chế phản ánh bởi những dấu ấn sinh học khác nhau

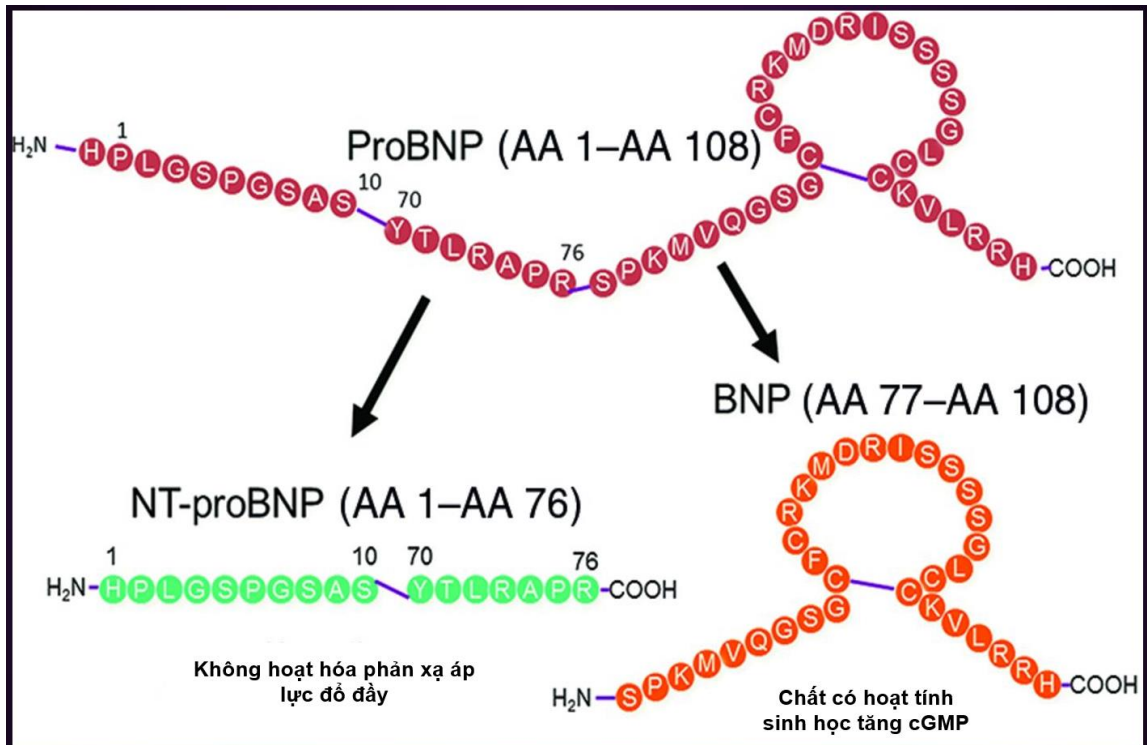
Hình 1.4. Các chỉ điểm sinh học tương ứng với cơ chế sinh bệnh học [115]

1.3.1. Peptide lợi niệu

Peptide natri lợi niệu được chia làm ba nhóm: peptide natri lợi niệu tâm nhĩ (ANP), peptide natri lợi niệu nhóm B (BNP), và peptide natri lợi niệu nhóm C (CNP). Cấu trúc của peptide natri lợi niệu nhóm C rất khác biệt so với peptide natri lợi niệu tâm nhĩ và peptide natri lợi niệu nhóm B: phạm vi tác động của peptide natri lợi niệu nhóm C ở hệ thần kinh trung ương và mạch máu rộng hơn nhiều so với ở tim, CNP còn có tác dụng gây giãn mạch, ức chế sự tăng sinh lớp cơ trơn mạch máu và sự di chuyển của các tế bào nội mô [37]. Ban đầu, cả BNP và ANP đều được tiết ra dưới dạng tiền hormone (proANP và proBNP), sau đó các phân tử này được phân cắt ra thành các đoạn mang đầu tận amin (gồm N-terminal proBNP [NT-proBNP], N-terminal proANP [NT-proANP]) và các hormon có tác dụng sinh học (gồm BNP, ANP) trước khi được giải phóng vào hệ tuần hoàn. Tác nhân gây phóng thích ANP và BNP chủ yếu là sự

căng giãn của tế bào cơ tim. Nồng độ ANP tương quan chặt với áp lực nhĩ trái cũng như nồng độ BNP tương quan chặt chẽ với áp lực thất trái hơn, mặc dù cả hai peptide natri lợi niệu trên đều được tổng hợp từ cả nhĩ và thất.

Peptide natri lợi niệu loại B (BNP) được tiết ra chủ yếu từ tế bào cơ tim và nguồn tiết chủ yếu là từ thất trái trong giai đoạn đầu suy tim: khi bệnh tiến triển thì tâm nhĩ và thất phải cũng tiết nhiều peptide natri lợi niệu type B. Sự phân cắt phân tử tiền BNP xảy ra chủ yếu trong tế bào cơ tim tạo ra hai phân tử chính lưu hành trong hệ tuần hoàn với tỷ lệ 1: 1 là phân tử BNP có hoạt tính sinh học (từ acid amin 77 đến 108) và phân tử có đầu tận amin là NT-proBNP (từ acid amin 1 đến 76) [29]. Nồng độ BNP và NT-proBNP tăng lên khi có gia tăng áp lực trong thất trái hoặc với sự gia tăng thể tích đổ đầy thất trái, do đó BNP và NT-proBNP phản ánh sự rối loạn chức năng thất trái. BNP và NT-proBNP có tương quan nghịch với phân suất tống máu thất trái và tương quan thuận với chỉ số khối cơ thất trái, áp lực đổ đầy thất trái. Nồng độ BNP, NT-proBNP tăng lên phản ánh mức độ trầm trọng của tình trạng suy tim và rối loạn chức năng tim [14].



Hình 1.5. Pro BNP được tổng hợp trong tế bào cơ tim, sau đó chia làm 2 phân tử đi vào máu (NT-proBNP và BNP) [29].

1.3.2. Troponin

Troponin là những protein liên quan đến sự điều hòa co bóp tim và cơ xương. Phức hợp troponin tim (cTn) bao gồm troponin I (inhibitory), troponin C (gắn calci) và troponin T (gắn tropomyosin). Troponin T (TnT) là một protein 37kD, gắn chặt với phức hợp troponin-tropomyosin của sợi cơ tim. Troponin I (TnI) là một protein 24 kD, có tác dụng làm giảm ái tính của troponin C với calci dẫn đến ức chế sự tương tác troponin-tropomyosin. Đặc biệt, TnI không có mặt ở những cơ xương bị tổn thương hay tái sinh, vì vậy, nó rất đặc hiệu đối với tổn thương cơ tim [63].

Từ dữ liệu của nghiên cứu Val-HeFT, Latini và cộng sự cho thấy rằng hs-TnT tăng thường xuyên ở bệnh nhân suy tim (92% trường hợp) và hs-TnT tăng trong huyết tương như một trong những yếu tố dự báo quan trọng về tỷ lệ tử vong [66].

Những cơ chế giải thích sự phóng thích cTn trong suy tim có thể được minh họa theo hình 6. Những cơ chế này bao gồm: thiếu máu cục bộ dưới nội tâm mạc dẫn đến hoại tử cơ tim, tổn thương cơ tim do những cytokin viêm hoặc stress oxy hoá, cơ tim ngủ đông, hoặc hiện tượng chết tế bào theo chương trình. Hệ quả chung của tất cả những quá trình này là rối loạn chức năng tim nặng hơn và tiến triển suy tim [63].



Hình 1.6. Những cơ chế phóng thích troponin trong suy tim [63]

Tóm lại, cTn là một chỉ điểm của tổn thương cơ tim. Sự hiện hữu của cTn trong tuần hoàn có ý nghĩa tiên lượng quan trọng ở mọi nồng độ, liên quan với tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong tim mạch. Việc đánh giá cTn có thể được sử dụng để phân tầng nguy cơ ngay và có thể cũng gợi ý bệnh nguyên là hội chứng động mạch vành cấp dựa vào những đặc điểm khác. Ở những bệnh nhân suy tim mạn, cTn là một chỉ điểm tiên lượng. Bệnh nhân suy tim mạn với tăng cTn dai dẳng nên được xem xét điều trị nội khoa tích cực hơn, cũng như đánh giá bệnh tim thiếu máu cục bộ nếu trước đó chưa được thực hiện [131].

1.3.3. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM)

Để đáp ứng với tăng áp lực thất trái và thay đổi huyết động, adrenomedullin (ADM), một hormon peptide, có cấu trúc 52 axit amin, được tiết ra bởi mô cơ tim và tế bào nội mô mạch máu và cơ trơn [61]. ADM kích thích thải natri niệu và giãn mạch, qua trung gian cAMP và oxit nitric, do đó giảm hậu tải và tăng cung lượng tim [112]. Sự tăng của hormon peptide này có liên quan đến mức độ nặng của suy tim. Tuy nhiên, ADM rất khó đo lường do thời gian bán hủy ngắn, sự không ổn định trong huyết thanh và nhanh giải phóng khỏi máu [83]. (MR-proADM) là một tiền thân ổn định của ADM và mức MR-proADM phản ánh mức ADM. Mức tăng MRproADM tăng cũng cho tiên đoán bất lợi ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp, và một số nghiên cứu cho thấy MR-proADM cao hơn NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim phân suất tống máu bảo tồn [32].

1.3.4. Copeptin

Ở những bệnh nhân suy tim, để duy trì cung lượng tim có sự thay đổi về thẩm thấu và giảm áp lực tuần hoàn, arginine Vasopressin (AVP, còn gọi là ADH) được tiết ra một cách thường xuyên bởi thùy sau tuyến yên. AVP tương tác với ống thận (thông qua thụ thể V2) và duy trì trương lực mạch máu (thông qua V1a-receptor), do đó điều chỉnh huyết áp. Mức cao hơn của AVP có liên quan đến mức độ nặng ở bệnh nhân suy tim [25]. Tuy nhiên, AVP rất khó đo lường vì sự không ổn định

và tốc độ giải phóng nhanh. Copeptin là phân đoạn C-terminal của Arginine Vasopressin-prohormone AVP-prohormone và là một dấu hiệu thay thế ổn định cho AVP và được tiết ra bởi vùng dưới đồi với số lượng tương tự như AVP và là chỉ điểm sinh học nhạy trong sự tiến triển của suy tim [119].

Copeptin được chứng minh là một chỉ điểm sinh học mới và có giá trị tiên đoán tỷ lệ tử vong mạnh hơn cả BNP và Nt-proBNP ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim [119]. Nghiên cứu dưới nhóm của nghiên cứu BACH cho thấy copeptin tốt hơn MRproADM, BNP, NT-proBNP, và troponin (I và T) trong dự đoán tử vong 14 ngày ở 1614 bệnh nhân suy tim cấp nhập cấp cứu [96].

1.3.5. Chromogranin A

Chromogranin A được cho là phản ứng lại hoạt động của hệ thần kinh trung ương và được tạo ra bởi các tế bào adrenergic và neuroendocrine. Chromogranin A là một tiền hormon, được tách ra sau khi sửa đổi trong vasostatins và catestatin. Những peptide này điều chỉnh âm tính chức năng tế bào thần kinh: vasostatin ức chế co mạch và catestatin ức chế sự phóng thích catecholamine [97]. Bệnh nhân suy tim có nồng độ chromogranin A cao hơn và có liên quan đến mức độ nặng của suy tim và đã được tìm thấy là một dự báo độc lập cho tử vong ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp [41].

1.3.6. sST2 (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2)

ST2 có hai dạng đồng vị chính: màng tế bào hoặc tế bào (ST2L) và các dạng hòa tan hoặc tuần hoàn (sST2). ST2 là thụ thể cho interleukin-33 (IL-33), IL-33 phát huy tác dụng của nó bằng cách gắn kết với thụ thể màng tế bào ST2L. Sự tương tác giữa IL-33 và ST2L đã được chứng minh là bảo vệ tim trong mô hình thử nghiệm, giảm xơ cơ tim, phì đại cơ tim, chết chương trình và cải thiện chức năng của cơ tim. Việc bảo vệ tim này xảy ra duy nhất qua thụ thể ST2L và không thông qua thụ thể ST2 hòa tan (sST2). SST2 gắn kết mạnh với IL-33 cạnh tranh với ST2L. Sự tương tác của thụ thể hòa tan với IL-33 ngăn chặn hệ thống IL-33/ST2L, và kết quả là lấy đi tác dụng bảo vệ tim được mô tả ở trên. Vì vậy, sST2 là được coi là một thụ thể môi [120].

Trong suy tim mất bù cấp sST2 có dự báo mạnh mẽ tử vong, nó có trị số cao hơn ở những bệnh nhân tử vong trong 1 năm so với những bệnh nhân còn sống và có mối liên hệ rõ ràng giữa mức sST2 và tỷ lệ tử vong, với nồng độ lớn hơn dự báo nguy cơ cao nhất [59], [90].

Trong suy tim mạn tính, ST2 hòa tan (sST2) đã được chứng minh là một chỉ điểm sinh học có giá trị tiên lượng trong suy tim mạn tính. Ky và cộng sự [64], báo cáo số liệu về một quần thể lớn hơn bệnh nhân suy tim mạn tính, trong nghiên cứu đa trung tâm với 1.141 bệnh nhân từ nghiên cứu PHFS (Penn Heart Failure Study), sST2 và NT-proBNP về giá trị tiên đoán tử vong hoặc phải ghép tim sau một năm trong nghiên cứu theo mô hình SHFM (Seattle Heart Failure Model). Sự kết hợp của sST2 và NT-BNP có một hiệu quả cao hơn về mặt đánh giá nguy cơ cá nhân bệnh nhân, sST2 có giá trị tiên đoán độc lập với các kết cục bất lợi [64].

Trong một nghiên cứu của Shah và cộng sự trên 139 bệnh nhân cho thấy mức sST2 là dự đoán tỷ lệ tử vong 4 năm độc lập với các phương pháp truyền thống khác Lâm sàng, sinh hóa và siêu âm tim [101].

1.4. GALECTIN-3

Galectin-3 là một protein được biết đến với nhiều tên khác nhau: kháng nguyên Mac-2, protein gắn kết IgE, L-29 và CBP30 (Carbohydrate-Binding Protein) [109]. Galectin-3 thuộc nhóm lectin là một protein gắn với β -galactose, tan được trong nước và được tiết ra bởi các đại thực bào bị kích hoạt. Cơ chế hoạt động chính là gắn kết và kích hoạt nguyên bào sợi hình thành collagen và mô sẹo, dẫn đến xơ hóa cơ tim tiến triển [42], [86].

Galectin-3 tham gia vào nhiều quá trình sinh học như kết dính tế bào-tế bào và tế bào-chất nền ngoại bào; tăng trưởng và biệt hóa tế bào; chu kỳ tế bào; truyền tín hiệu; chết tế bào theo chương trình và tăng sinh mạch máu [42]. Do đó, galectin-3 có liên quan đến các quy định về phát triển, phản ứng miễn dịch, hình thành khối u, tăng trưởng khối u và di căn.

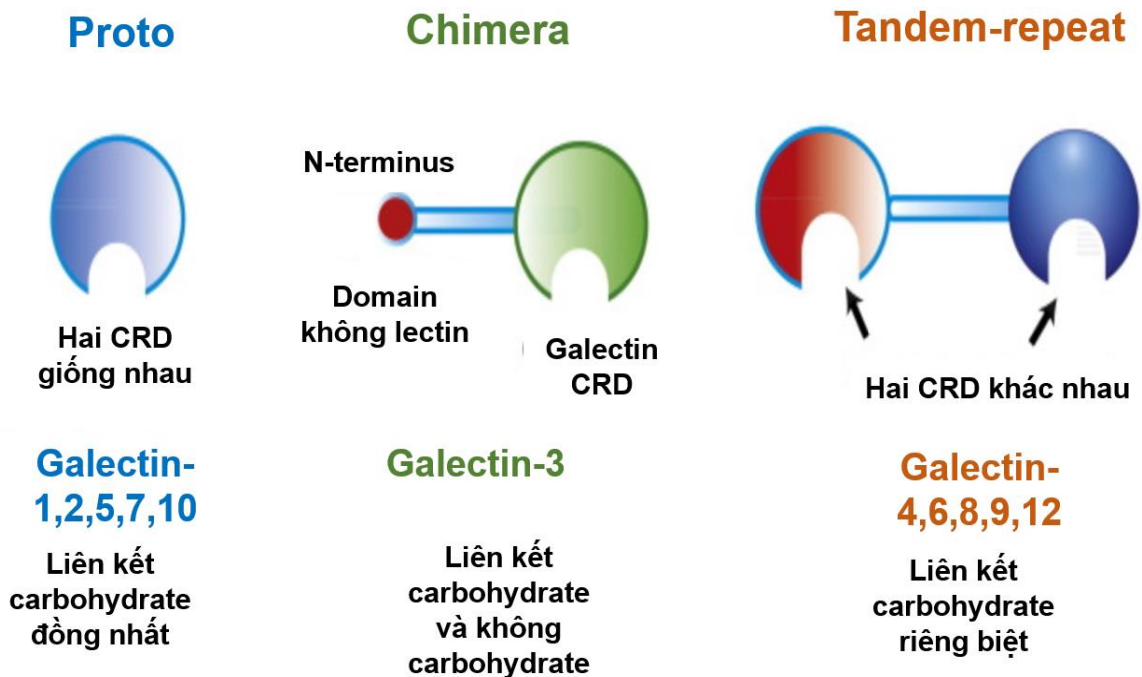
Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự tăng lên của galectin-3 trong tim bị phì đại, hậu quả kích thích lên sự di trú của đại thực bào, sự tăng sinh nguyên bào sợi,

sự phát triển của xơ hóa [70]. Các quan sát sau này đã cho thấy có sự liên quan đặc biệt đến tái cấu trúc tim, nó là một yếu tố quyết định quan trọng đến kết cục lâm sàng của suy tim và liên quan đến tiên triển và tiên lượng xấu của bệnh. Bởi vì sự hiện diện của galectin-3 đạt mức tối đa khi sự xơ hóa đạt mức cao nhất và thực sự biến mất sau khi hồi phục, xét nghiệm thường quy galectin-3 ở bệnh nhân suy tim có thể chứng minh giá trị của galectin-3 để nhận biết những bệnh nhân có nguy cơ tái nhập viện hay tử vong cao nhất, điều này cho phép các bác sỹ có kế hoạch điều chỉnh chế độ điều trị cho từng bệnh nhân [73].

1.4.1. Cấu trúc và chức năng sinh học galectin-3

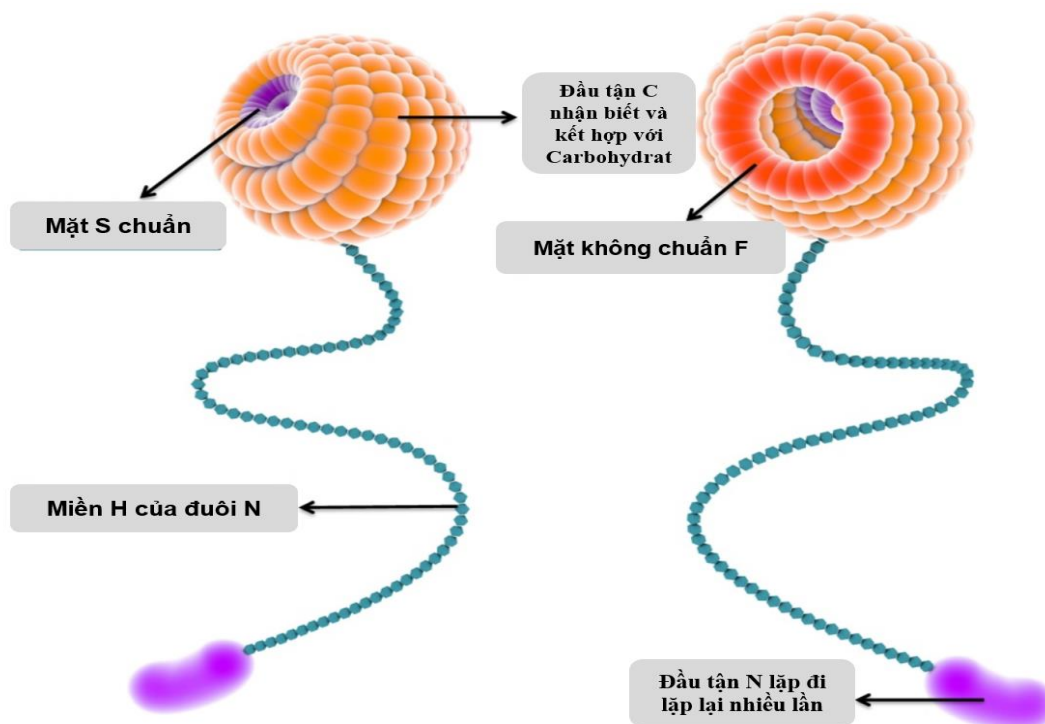
1.4.1.1. Đặc điểm cấu trúc và sinh hóa galectin-3

Galectin, thuộc họ lectin động vật, là một nhóm các protein hình cầu tan trong nước, không glycosyl hóa, có thể liên kết thuận nghịch, hóa trị hai với carbohydrate. Galectin được tổng hợp trong tế bào chất và hoạt động ở cả nhân tế bào lẫn tế bào chất. Ngoài ra, galectin cũng được tiết vào màng ngoài tế bào hay chất nền ngoại bào và hiện diện trong máu. Có 15 loại galectin đã được xác định ở động vật có xương sống và được chia thành 3 nhóm: proto, chimera, và tandem-repeat dựa vào cấu trúc của chúng (hình 1.7).



Hình 1.7. Các dạng cấu trúc của galectin [54]

Galectin-3 là một phân tử galectin loại chimera có trọng lượng phân tử 29-35 kDa, là thành viên duy nhất thuộc họ galectin với một đầu C (CRD: carbohydrate recognition Domain) có dạng hình cầu khoảng 130 axit amin và bao gồm một số carbohydrate rãnh liên kết. Galectin-3 thuộc nhóm lectin, được đặc trưng bởi liên kết glucoside với β -galactose thông qua trình tự bảo tồn tiến hóa của vùng nhận diện carbohydrate. Các vị trí liên kết carbohydrate là mặt S chuẩn và mặt không chuẩn F. Mặt S liên kết với galactoside như lactose, trong khi mặt F liên kết với carbohydrate lớn hơn như các MCP (modified citrus pectin) và GM (galactomannan). Đầu C tiếp nối bởi một đuôi dài là miền H và kết thúc bởi đầu tận N; Đầu N tận mở rộng được tạo thành từ sự lặp đi lặp lại song song nhau của các chuỗi axit amin (tổng cộng 110-130 axit amin). Trong khi đầu C tận chịu trách nhiệm về hoạt động của lectin, sự hiện diện của đầu N tận là cần thiết cho các hoạt động sinh học đầy đủ của galectin-3 [109] (hình 1.8). Từ các dữ liệu có sẵn, galectin-3 được thể hiện trong các mô khác nhau và các loại tế bào, và được phát hiện bên trong và bên ngoài tế bào cũng như trên bề mặt tế bào. Vai trò sinh học của galectin-3 được biết đến đầu tiên là hoạt động gắn kết carbohydrate, nhưng trong thập kỷ gần đây, một loạt chức năng hoàn toàn mới của galectin-3 không liên quan đến hoạt động lectin đã được khám phá [70].



Hình 1.8. Cấu tạo galectin-3 [86],[109].

Galectin-3 có khả năng gắn kết với bề mặt các tế bào và chất nền ngoại bào Polysacarit và ảnh hưởng đến một loạt các quá trình sinh lý và bệnh lý, bao gồm cả quá trình chết tế bào chương trình, độ bám dính, di trú, tăng sinh mạch, và những phản ứng viêm [42].

Galectin-3 tham gia vào nhiều quá trình sinh học như: kết dính tế bào-tế bào và tế bào-chất nền ngoại bào; tăng trưởng và biệt hóa tế bào; chu kỳ tế bào; truyền tín hiệu; chết tế bào theo chương trình và tăng sinh mạch máu. Do đó, galectin-3 có liên quan đến các quy định về phát triển, phản ứng miễn dịch, hình thành khối u, tăng trưởng khối u và di căn [70].

1.4.1.2. Phân bố galectin-3

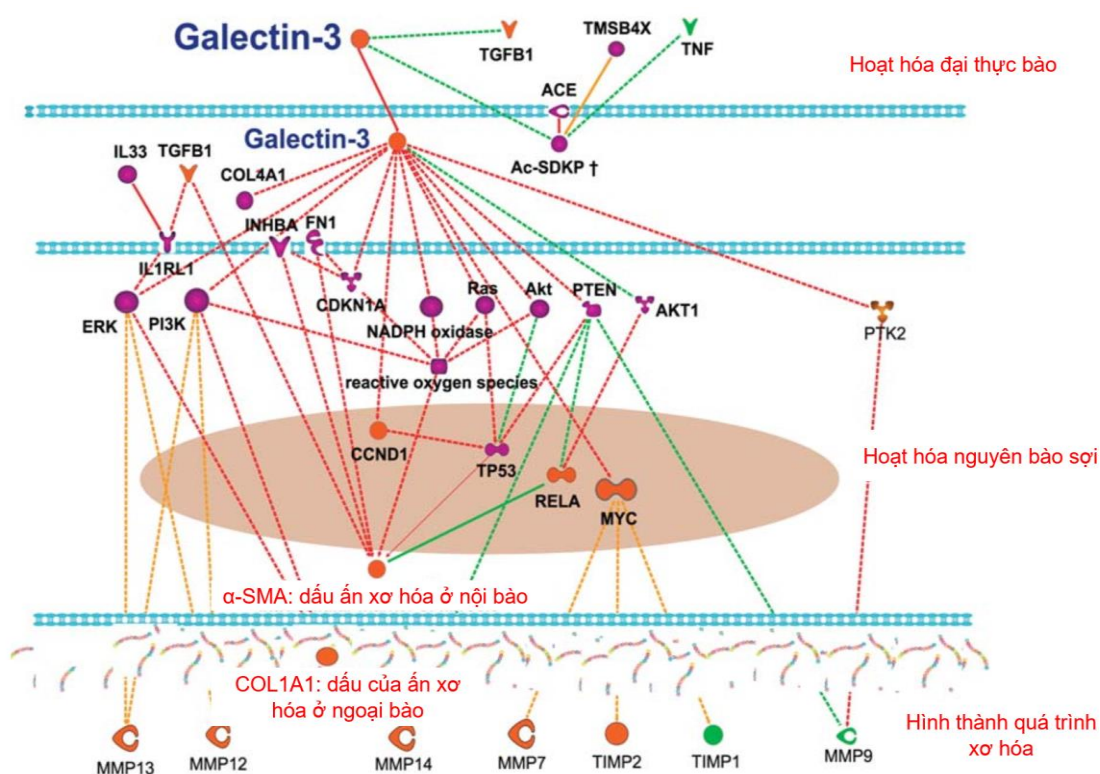
Galectin-3 là một protein người, mã hóa bởi gen LGALS3 nằm trên nhiễm sắc thể 14, vị trí q21-22. Trong tế bào galectin-3 hiện diện ở nhân, có nhiều ở bào tương, ty lập thể, bề mặt tế bào và cả bên ngoài tế bào [99]. Khi được tiết vào khoang ngoại bào (thông qua con đường tiết không kinh điển phá vỡ lưới nội bào tương và phức hợp Golgi), galectin-3 có thể tương tác với các thụ thể bề mặt tế bào và glycoprotein để bắt đầu con đường truyền tín hiệu xuyên màng cho việc thực hiện những chức năng khác nhau của các tế bào [72].

1.4.1.3. Sơ đồ các con đường chuyển hóa của galectin-3

Tổ chức Ingenuity Pathway Knowledge Base (IPKB) ở Mỹ đã xây dựng một hệ thống các lộ trình về galectin-3, để tiếp tục nghiên cứu về vai trò của galectin-3 trong sự hoạt hoá nguyên bào sợi và xơ hóa. Tại vị trí bị tổn thương, galectin-3 được bài tiết vào khoang ngoại bào, góp phần vào quá trình xơ hóa bằng cách hoạt hóa các nguyên bào sợi nghỉ ngơi thành các nguyên bào sợi sản xuất chất đậm. Sự hoạt hóa nguyên bào sợi được đặc trưng bởi sự bộc lộ tăng lên của actin của cơ trơn α của protein khung tế bào (α -smooth muscle actin: α -SMA là một chỉ điểm tiến trình xơ hóa trong tế bào), và chuỗi collagen α -1 type 1 ở ngoại bào (COL1A1, một chỉ điểm tiến trình xơ hóa ngoại bào). Cả α -SMA và COL1A1 đã được chứng minh là được điều hòa hướng lên trong các mô xơ bằng cách hoạt hoá qua trung gian galectin-3[36].

Galectin-3 không chỉ ảnh hưởng đến sự tổng hợp các thành phần của chất đậm mới như collagen typ I, nó cũng ảnh hưởng đến sự thoái hóa các thành

phần đệm ngoại bào thông qua sự hệ thống các men metaloproteinase ức chế mô (TIMPs) và men metaloproteinase ức chế chất đệm (MMPs). Ví dụ, galectin-3 làm trung gian điều hòa hướng xuống MMP14 bằng tiến trình phosphatase and tensin homolog (PTEN), thúc đẩy sự phát triển của xơ hóa. Có lẽ PTEN đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của xơ hóa ở tim, một nghiên cứu quan sát cho thấy rằng sự điều hòa hướng xuống qua trung gian PTEN của MMP gây ức chế tiến trình xơ hóa, trong khi đó protein tyrosine kinase 2 (PTK2) làm trung gian điều hòa hướng lên của MMP9 thúc đẩy sự phát triển xơ hóa. Hệ thống IPKB đã minh họa rõ vai trò trung tâm của galectin-3 trong quá trình điều hòa phức tạp sự phát triển xơ hóa bằng cách điều hòa sự bộc lộ những thành phần đệm xơ hóa như là α -SMA, COL1A1 và chất đệm thông qua sự điều hòa của TIMPs và MMPs (hình 1.9) [36].

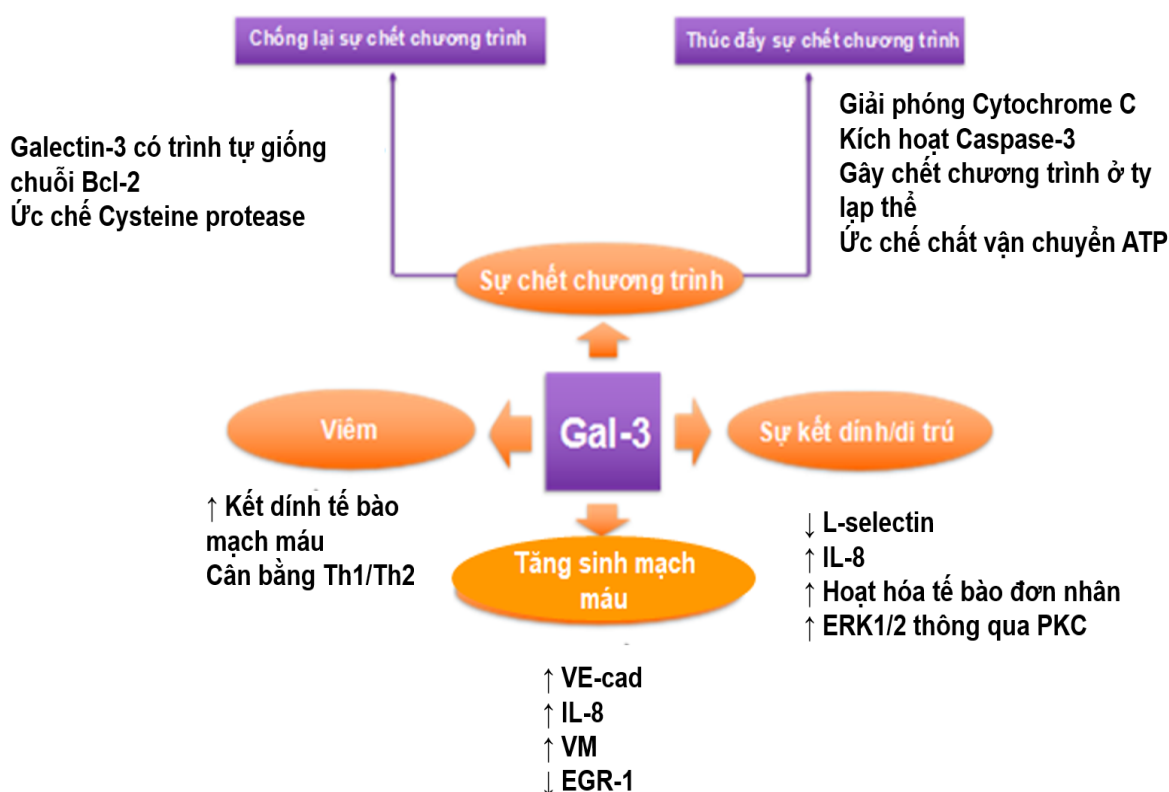


Hình 1.9. Con đường chuyển hóa galectin -3 [36]

α -SMA: α -Smooth muscle actin; COL1A1: collagen α -1 type 1; TIMS: Tissue inhibitor of metaloproteinase; MMPs: Matrix Metalloproteinases; PTEN: phosphatase and tensin homolog; PTK2: protein tyrosine kinase 2; IPKB: Ingenuity Pathway Knowledge Base

1.4.2. Chức năng của galectin-3

Galectin-3 với cấu trúc đặc biệt gồm hai domain chức năng: domain nhận dạng carbohydrate (CRD) và domain đầu tận N không phải lectin giàu proline, glycine, tyrosine, và glutamine khiến galectin-3 có khả năng tương tác với rất nhiều loại protein ngoại bào, với carbohydrate, và những phân tử không glycosyl hóa. Galectin-3 có trong nhân lẫn tế bào chất, và có khả năng di chuyển từ tương bào vào trong nhân qua con đường trực tiếp hay gián tiếp. Galectin-3 có khả năng gắn kết với bề mặt các tế bào và chất nền ngoại bào polysaccharit và ảnh hưởng đến một loạt các quá trình sinh lý và bệnh lý, bao gồm cả quá trình chết tế bào theo chương trình, độ bám dính, di trú, tăng sinh mạch máu, và những phản ứng viêm (hình 1.10) [70], [72].



Hình 1.10. Vai trò của galectin-3 trong tế bào [70]

ABC: ATP-binding cassette; EGR-1: early growth response-1; PKC, protein kinase C; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; VE-cad: vascular endothelial-cadherin; VM: vasculogenic mimicry

1.4.2.1. Chết tế bào chương trình

Chết tế bào chương trình là một quá trình sinh lý quan trọng để đảm bảo sự cân bằng giữa sự tăng sinh tế bào và sự luân chuyển trong gần như tất cả các mô. Các nghiên cứu cho thấy rằng galectin-3 có một vai trò kép trong việc điều chỉnh quá trình chết tế bào chương trình. Ngoài ra, galectin-3 có vai trò tương đồng với Bcl-2, cũng là một chất đặc trưng của quá trình chết theo chương trình galectin-3 có thể hoạt động chống lại quá trình chết theo chương trình xảy ra thông qua con đường ức chế chết tế bào có liên quan đến Bcl-2. Hơn nữa, khi galectin-3 quá cao làm cho các tế bào ung thư vú chống lại quá trình chết theo chương trình bằng cách ức chế cystein protease [128].

Một nghiên cứu khác thấy rằng galectin-3 ngoại bào gây ra chết chương trình các tế bào T hoạt động, bằng cách gắn vào CD7 và CD29 ở bề mặt tế bào và hoạt hóa các yếu tố chết chương trình ở ty lạp thể bao gồm: giải phóng cytochrome C, hoạt hóa caspase-3 nhưng không kích hoạt caspase-8 [46].

1.4.2.2. Sự kết dính tế bào và di trú

Kết dính tế bào là điều cần thiết cho sự hình thành và duy trì của cả hai cấu trúc ba chiều và chức năng bình thường trong các mô. Các đối tượng trung gian kết dính tế bào là phức hợp đa protein gồm các thụ thể bám dính, các phân tử chất nền ngoại bào, và các protein bám dính mảng bám [51].

Galectin-3 ngoại bào được thành lập như là một trung gian tương tác kết dính của tế bào với chất nền ngoại bào cũng như một loạt các quá trình khác của ngoại bào, chẳng hạn như sự phát triển thận, tăng sinh mạch, rối loạn tự miễn dịch, nhập bào, và có thể xuất [95]. Người ta thấy rằng galectin-3 không chỉ phát huy kết dính giữa các bạch cầu trung tính và laminin mà còn qua trung gian kết hợp với IgE mà galectin-3 thúc đẩy sự mất của L-selectin và sự sản xuất IL-8 để tạo ra phản ứng miễn dịch. Ngoài ra galectin-3 có thể bắt cầu giữa bạch cầu đơn nhân và laminin và cũng kích hoạt bạch cầu đơn nhân, kết quả trong việc điều tiết tích cực của các phân tử Fibronectin khác bám dính và kết

dính tế bào [33]. Ngoài ra galectin-3 máu có thể thúc đẩy di cư tế bào và kích hoạt tín hiệu ngoại bào có quy định kinase 1/2 (ERK1/2) thông qua một con đường nhạy với canxi và phụ thuộc protein kinase [47].

1.4.2.3. Sự tăng sinh mạch

Tăng sinh mạch, một dấu hiệu của chữa lành vết thương và các bệnh viêm, được quy định bởi một số yếu tố "cổ điển", chẳng hạn như protein kinase C- α . Galectin-3 có thể tăng chỉnh đốn các biểu hiện của cadherin nội mô mạch máu, tăng cường xâm lấn của IL-8, và thúc đẩy sự giống hệt tăng sinh mạch do kiềm hãm sự phát triển sớm phản ứng-1 [89].

Hơn nữa, galectin-3 có thể thúc giục việc sản xuất IL-8, nó có chức năng như một chất hóa học thu hút bạch cầu hạt trung tính, đại thực bào, tế bào nội mô, và các tế bào mast. Tương tự như vậy, galectin-3 có thể kích thích trực tiếp sự hình thành mao mạch của các tế bào nội mô trong ống nghiệm và gây ra tăng sinh mạch [95].

1.4.2.4. Viêm

Viêm cấp tính là phản ứng bình thường của các mô mạch máu bị tổn thương, kích ứng và nhiễm trùng, trong khi tình trạng viêm mãn tính là một quá trình do thất bại trong điều trị viêm cấp hoặc sự dai dẳng của một kích thích viêm [92].

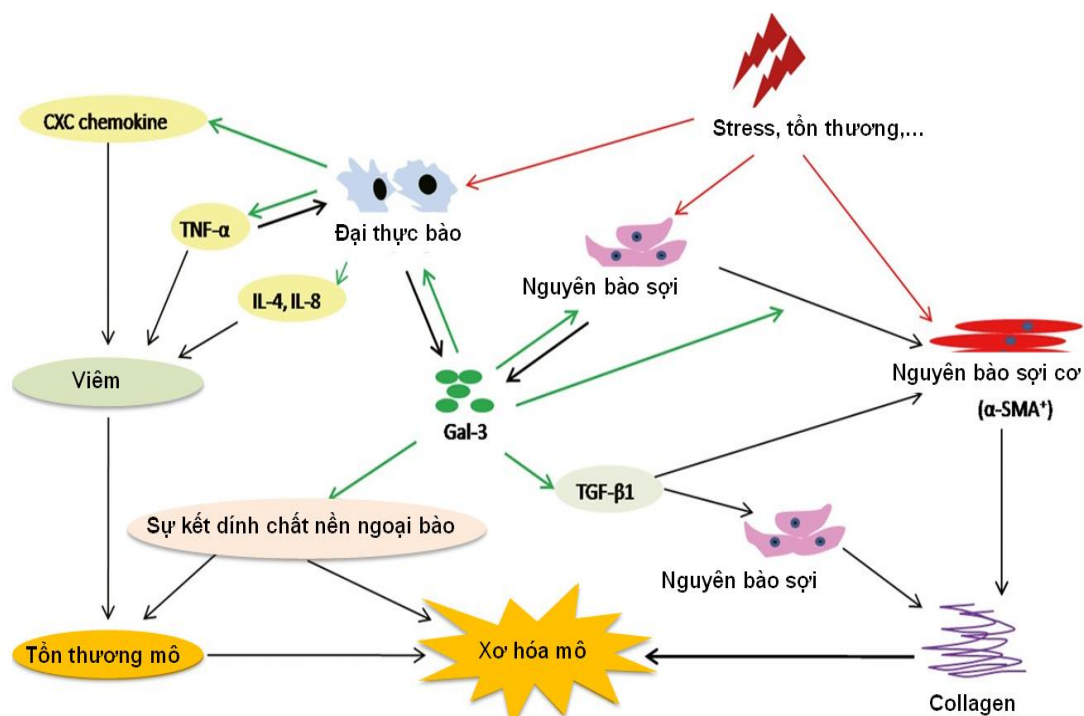
Galectin-3 là một protein gây viêm mới và mạnh, chủ yếu là do sự kích hoạt các đại thực bào và di cư. Các nghiên cứu khác chứng minh rằng galectin-3 ở chuột phát triển một phản ứng Th2 thấp hơn nhưng một phản ứng Th1 cao hơn, đóng một vai trò quan trọng trong các quá trình viêm và xơ hóa [71].

1.4.3. Galectin-3 trong bệnh xơ

Galectin-3 tiết ra ngoài tế bào liên quan đến sự kích hoạt của đại thực bào và nguyên bào sợi, dẫn đến viêm và xơ hóa [35]. Galectin-3 có thể kích hoạt nguyên bào sợi để tiết ra protein nền. Sau đó, các nguyên bào sợi tim sẽ sinh sôi nảy nở, điều này sẽ dẫn đến sự tích lũy collagen type I ở tại trong môi trường ngoại bào, collagen liên kết chéo và lắng đọng trong cơ tim làm tăng thêm tình trạng xơ hóa cơ tim và gây rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương

của tim [103]. Hơn nữa, một số dấu hiệu của xơ hóa như actin cơ alpha-alpha (α -SMA-nội bào của xơ hóa), α -1 chuỗi loại 1 collagen (COL α -1 chỉ điểm xơ hóa ngoại bào, và TGF- β 1 có liên quan với sự gia tăng của hoạt động và biểu hiện của galectin-3, do đó galectin-3 cũng có vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự thoái hóa matrix ngoại bào MMP-14 [36].

Galectin-3 tiết trong nguyên bào sợi và đại thực bào có thể được kích thích bởi stress, như sốc tim và xạ trị [62]. Galectin-3 đã tham gia vào sự tái phát u trung biểu mô, hình thành sẹo, và sự gián đoạn cấu trúc mô trong tình trạng bệnh lý [52]. Bằng chứng gần đây cho thấy galectin-3 đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển xơ ở gan, mạch máu, thận, tim và phổi [52], [53]. (hình 1.11)



Hình 1.11. Sơ đồ xơ hóa của galectin-3 được tiết ra bởi đại thực bào và các nguyên bào sợi trong mô xơ. TNF- α và khối u yếu tố hoại tử ruột [70].

Xơ hóa mạch máu liên quan với các hệ renin-angiotensin-aldosterone, stress oxy hóa, các cytokine viêm, và sự mất cân bằng bài tiết cytokine có nguồn gốc nội mạch. Galectin-3 là một chất điều chỉnh của mạch và đóng một vai trò rất quan trọng trong xơ hóa mạch máu [24]. Theo quan sát, galectin-3 tăng quá

mức làm tăng tổng hợp collagen I từ tế bào cơ trơn mạch máu chuột, trong khi galectin-3 ức chế với biến đổi pectin hoặc ngăn chặn RNA aldosteron dẫn đến tổng hợp collagen I. Trong một nghiên cứu chuột có sử dụng aldosteron, galectin-3 tăng tiết lên với phì đại mạch máu, viêm và xơ hóa, những kết quả trên đảo ngược khi không sử dụng spironolactone hoặc sửa đổi điều trị pectin [24].

Xơ hóa tim được coi là tổn thương không thể hồi phục trong các bệnh tim mạch khác nhau, một trong những bệnh do xơ hóa tim thường gặp là suy tim. Tuy nhiên, việc chẩn đoán và điều trị sớm xơ tim là hạn chế. Bằng chứng gần đây cho thấy rằng galectin-3 là một chỉ điểm sinh học mới của xơ hóa tim, và có liên quan với sự tăng nguy cơ suy tim và tử vong [35].

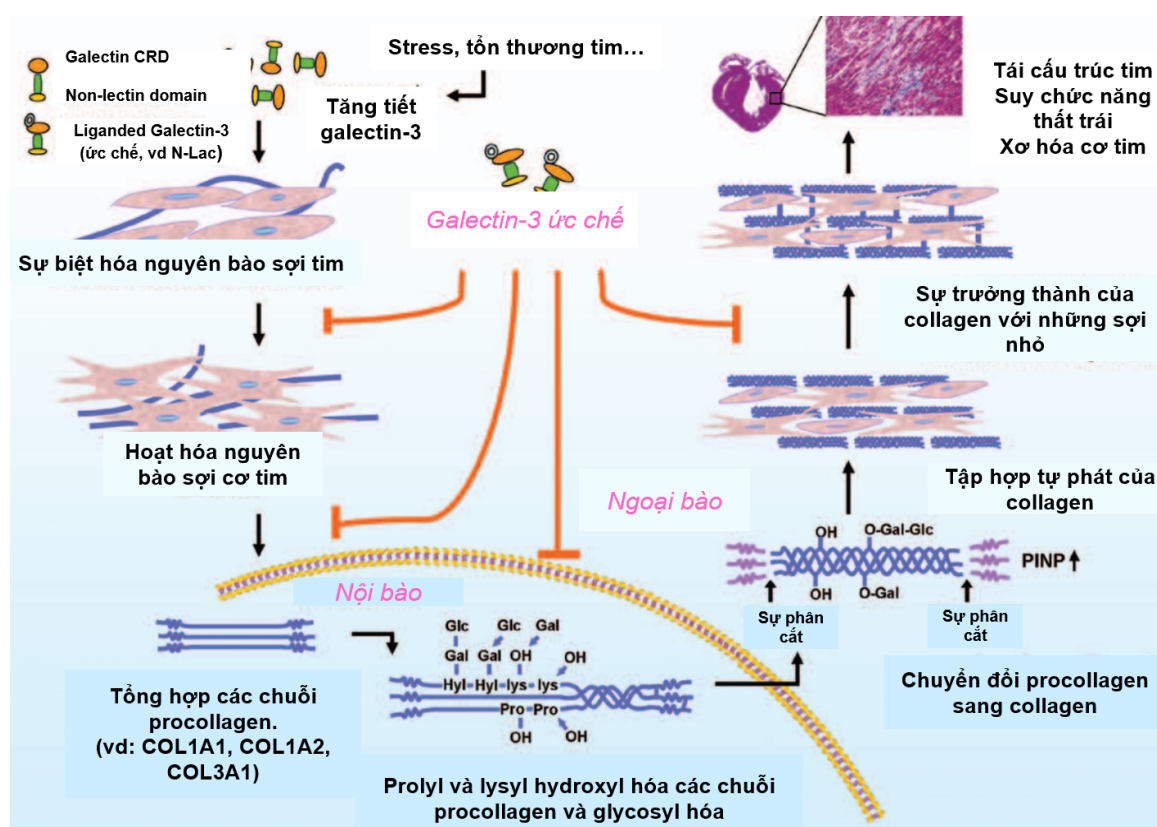
1.4.4. Vai trò của galectin-3 trong tái cấu trúc tim

Đã có nhiều nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cũng như trên người chứng minh galectin-3 có vai trò quan trọng trong quá trình tái cấu trúc và xơ hóa tim. Sự xơ hóa tim qua các cơ chế khác nhau như nguyên bào sợi tim khi tiếp xúc với galectin-3 tái tổ hợp dẫn đến sự tăng sinh, biệt hóa, và tăng sản xuất collagen [129]. Khi galectin-3 tương tác với proteoglycan xuyên màng như syndecan sẽ khởi phát sự xơ hóa tim (hình 1.12) [77]. Galectin-3 còn tham gia vào xơ hóa tim thông qua biểu hiện trên đại thực bào [94]. Trong các mẫu sinh thiết cơ tim ở chuột suy tim thấy có lắng đọng galectin-3 cùng với đại thực bào hoạt hóa. Sinh thiết cơ tim ở người, galectin-3 tăng cao đáng kể ở bệnh nhân phì đại cơ tim có EF giảm [103]. Nghiên cứu của Choi-kai Wu và cộng sự cho thấy, galectin-3 tương quan với mức độ xơ hóa tim. Galectin-3 huyết tương tương quan với mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng tâm trương thất trái. Trên mô hình động vật, cho thấy tế bào cơ tim cũng tăng tiết galectin-3 đáng kể sau khi bị quá tải áp lực. Trong mô hình tế bào, các tế bào cơ tim sản xuất và tiết ra nhiều galectin-3 khi bị căng giãn cơ học (quá tải áp lực) [124].

Một nghiên cứu khác cho thấy ảnh hưởng của protein kinase C ở tim phì đại khi cho chất kích hoạt protein kinase C vào tế bào cơ tim của chuột dẫn đến sự

tăng biểu hiện galectin-3 và tăng tạo collagen. Khi điều trị với chất ức chế galectin-3 (β -lactose) sẽ làm ngưng tạo collagen cho thấy sự biểu hiện galectin-3 và tăng tạo collagen có liên quan chặt chẽ với nhau bên trong tế bào cơ tim [105].

Tái cấu trúc tim là một yếu tố quan trọng quyết định kết cục lâm sàng của suy tim, vì nó có liên quan đến tiến triển và tiên lượng xấu của bệnh. Quá trình tái cấu trúc tim và xơ hóa mô kẽ, thúc đẩy sự biến đổi chất nền ngoại bào, là một yếu tố quan trọng có liên quan với biến cố lâm sàng, sự tiến triển của bệnh và tiên lượng xấu ở bệnh nhân suy tim. Biểu hiện lâm sàng của tái cấu trúc tim là sự thay đổi về mặt hình thái và chức năng tim, còn biểu hiện mô học là sự rối loạn các cấu trúc như phì đại tế bào cơ tim, tăng sinh nguyên bào sợi tim, xơ hóa và chết tế bào. Vì vậy, mục tiêu được đặt ra trong điều trị suy tim chính là làm chậm lại hay đảo ngược quá trình tái cấu trúc này.



Hình 1.12. Vai trò của galectin-3 trong tái cấu trúc tim và xơ hóa cơ tim [129]

N-Acetyllactosamin: N-Lac, PINP: procollagen type I intact N-terminal propeptide

Khi có Stress hay tổn thương tim làm tăng tiết galectin-3, làm biệt hóa nguyên bào sợi tim thành nguyên bào sợi cơ tim và tăng sản xuất collagen. Cuối cùng các collagen liên kết chéo và lắng đọng trong cơ tim làm tăng thêm tình trạng xơ hóa cơ tim và gây rối loạn chức năng tim.

1.4.5. Hướng dẫn hiện hành về chỉ điểm tổn thương xơ hóa tim

•Phân tầng nguy cơ dài hạn của galectin-3 trong suy tim

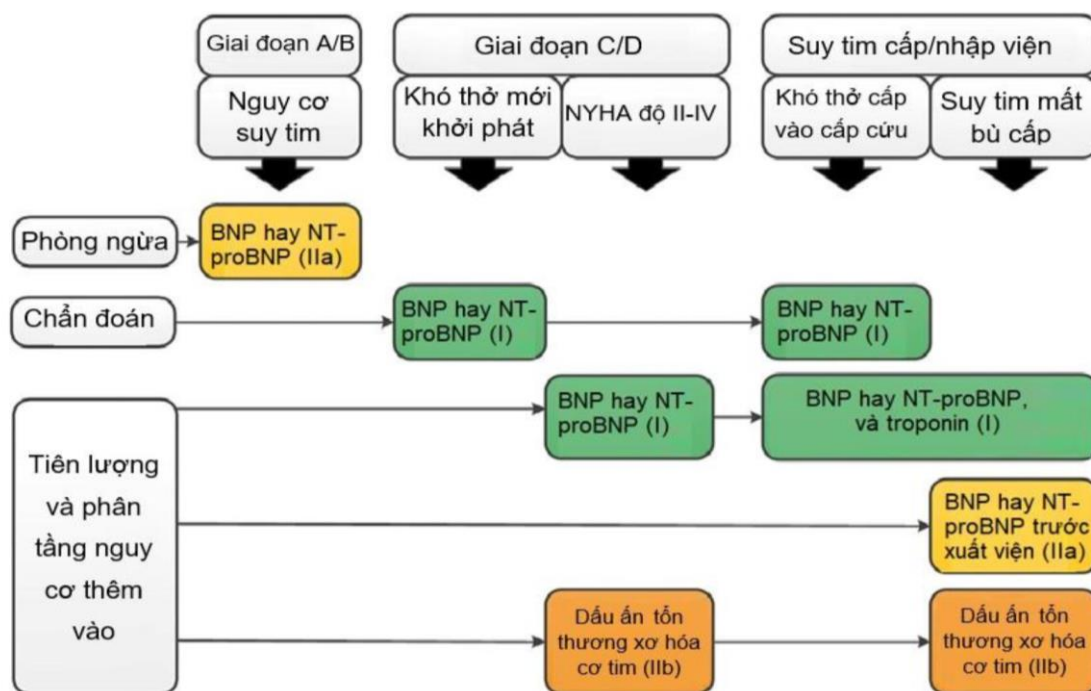
Galectin-3 đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ cho phép đánh giá tiên lượng bệnh nhân suy tim mạn tính. Trong nghiên cứu dưới nhóm về suy tim của DEAL-HF (Deventer-Alkmaar Heart Failure Study) Lok và cs, thấy rằng galectin-3 là một yếu tố dự báo tử vong dài hạn (6,5 năm) [75]. Ở Châu Âu, Ueland và cs đã cho biết galectin-3 có tương quan với tử vong dài hạn do mọi nguyên nhân (2,9 năm) [113]. Ngoài ra, nghiên cứu dưới nhóm của CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure Trial), Lopez-Andres và cs thấy galectin-3 tăng có tương quan với tử vong tim mạch và tái nhập viện do suy tim (18 tháng) [76]. Với những nghiên cứu trên, sử dụng galectin-3 như một chỉ điểm ngoại bào về tái cấu trúc và tiên lượng dài hạn về tỷ lệ bệnh và tử vong. Shah và cs (2010) [102], galectin-3 cao ở những bệnh nhân tử vong trong 1 năm ($p=0,003$) và 4 năm ($p<0,001$), chỉ mình galectin-3 lúc vào viện có thể dự đoán tử vong 4 năm, độc lập với siêu âm tim và mức độ nặng của bệnh. Tang và cs 2011, Theo dõi trong 5 năm những bệnh nhân suy tim mạn, cho thấy galectin-3 tăng cao có liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân cao (HR 1,86; 95% CI, 1,36 - 2,54; $p < 0,001$) [111]. Trong nghiên cứu COACH (Coordinating study evaluating outcomes of Advising and Counseling in Heart failure), de Boer (2010) [34], galectin-3 tăng gấp đôi ở đoàn hệ suy tim liên quan đến tử vong do mọi nguyên nhân và tái nhập viện do suy tim với tỷ số nguy cơ HR của 1,97 (1,62 - 2,42). Giá trị tiên lượng của galectin-3 mạnh hơn với suy tim phân suất tống máu bảo tồn so với suy tim phân suất tống máu giảm ($p<0,001$)

• **Phân tầng nguy cơ ngắn và trung hạn của galectin-3 huyết thanh trong suy tim:**

Nghiên cứu PRIDE (the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), Van Kimmenade và cs [117], galectin-3 tăng ở bệnh nhân suy tim cấp mới nhập viện có dự đoán tốt và độc lập tử vong 60 ngày (OR 10,3, $p < 0,01$). Và khi phối hợp galectin-3 và Nt-proBNP để dự đoán tử vong 60 ngày tốt hơn một mình galectin-3 hoặc Nt-proBNP.

Trong nghiên cứu PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), Grandin và cs [49], galectin-3 đo ở thời điểm 7 ngày sau nhồi máu cơ tim, đã chứng minh nồng độ galectin-3 huyết thanh có liên quan với nguy cơ tiến triển suy tim sau nhồi máu cơ tim.

Trong hướng dẫn hiện hành về điều trị suy tim của Trường môn Tim và Hội Tim Hoa Kỳ (ACC/AHA) năm 2017 đã đưa việc định lượng nồng độ các chỉ điểm sinh học của tổn thương hay xơ hóa cơ tim trong đó có galectin-3 trong suy tim cấp (nhóm IIb, mức chứng cứ A) và suy tim mạn giai đoạn C, D (nhóm IIb, mức chứng cứ B) nhằm mục đích tiên lượng và phân tầng nguy cơ thêm vào [125].



Sơ đồ 1.1. Khuyến cáo của ACC/AHA 2017 về các chỉ điểm sinh học trong suy tim [125].

1.5. TÌNH HÌNH CÁC NGHIÊN CỨU VỀ GALECTIN-3 Ở TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.5.1. Nghiên cứu trong nước

Nghiên cứu của nhóm tác giả Nguyễn Thúy Nga, Đỗ Doãn Lợi, Phạm Thiện Ngọc, nghiên cứu nồng độ galectin-3 trên 80 bệnh nhân suy tim, được chẩn đoán suy tim theo tiêu chuẩn Framingham và 50 người bình thường. Tác giả cho thấy điểm cắt tốt nhất trong chẩn đoán suy tim là 19,1 ng/mL, độ nhạy là 85%, độ đặc hiệu là 94%. Và kết quả nồng độ galectin-3 huyết thanh trung bình của bệnh nhân suy tim là $35,01 \pm 20,61$ ng/mL lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ galectin-3 huyết thanh trung bình của người bình thường là $15,01 \pm 2,85$ ng/mL. Nồng độ galectin-3 theo mức độ suy tim: NYHA II là $21,08 \pm 4,57$ ng/ml, NYHA III là $35,86 \pm 10,50$ ng/ml, NYHA IV là $70,06 \pm 20,23$ ng/ml [5]. Cuối cùng nghiên cứu cũng dựa trên các đối tượng này cho thấy có sự tương quan thuận rõ rệt giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với NT-proBNP huyết thanh ($r = 0,6$; $p < 0,001$) [6].

Nghiên cứu của nhóm tác giả Đặng Quang Toàn, Tạ Thị Thanh Hương, nghiên cứu nồng độ galectin-3 huyết thanh ở 113 bệnh nhân suy tim cấp và 52 đối tượng bình thường. Tác giả cho thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở nhóm bệnh kết quả có trung bình $40,2 \pm 2,1$ ng/ml, cao hơn nhóm chứng trung bình $17,6 \pm 4,3$ ng/ml có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [8].

Nghiên cứu của nhóm tác giả Lại Trung Tín, Đoàn Thị Tuyết Ngân, Nguyễn Trung Kiên, nghiên cứu nồng độ galectin-3 máu ở 122 bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm. Tác giả cho thấy nồng độ galectin-3 máu trung bình là $54,02 \pm 23,88$ ng/mL. Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng dần theo nhóm tuổi. Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng dần theo mức độ suy tim. Nồng độ trung bình Galectin-3 ở nhóm bệnh nhân suy tim NYHA II, NYHA III và NYHA IV trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là $36,41 \pm 21,52$ ng/mL, $63,04 \pm 20,79$ ng/mL và $105,38 \pm 13,52$ ng/mL [10].

1.5.2. Các nghiên cứu về galectin-3 trên thế giới

1.5.2.1. Các nghiên cứu về galectin-3 trong suy tim cấp

Nghiên cứu PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) là một trong những nghiên cứu đầu tiên về galectin-3 với 599 bệnh nhân khó thở cấp qua đó đã chứng minh vai trò của galectin-3 trong dự đoán độc lập tử vong và tái nhập viện vì suy tim cấp [102]. Phân tích dưới nhóm với 53 bệnh nhân suy tim mất bù cấp thấy có sự liên quan chặt chẽ và độc lập với các chỉ số siêu âm tim giữa nồng độ galectin-3 huyết tương với tử vong trong 4 năm [102].

Ngoài ra, vai trò trong tiên lượng biến cố ngắn hạn của galectin-3 cũng đã được chứng minh qua những nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu TRIUMPH (Translational Initiative on Unique and Novel Strategies for Management of Patients with Heart Failure), nghiên cứu lâm sàng có 496 bệnh nhân suy tim cấp, tuổi trung bình 74 và 37% là nữ, đã tham gia từ 14 bệnh viện ở Netherlands từ năm 2009 - 2014. Các bệnh nhân được lấy máu nhiều lần trong suốt 1 năm theo dõi. Tổng hợp các theo dõi về tử vong do mọi nguyên nhân, tái nhập viện do suy tim ở 188 bệnh nhân (40%), thời gian theo dõi trung bình là 325 ngày. Mức galectin-3 trung bình là 24 ng/ml, sau khi điều chỉnh các yếu tố lâm sàng, NT-proBNP, kết quả cho thấy galectin-3 là một yếu tố dự báo mạnh mẽ kết cục ở bệnh nhân suy tim cấp, độc lập với NT-proBNP [118]. Do đó galectin-3 có thể hữu ích trong thực hành lâm sàng để tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh nhân suy tim cấp.

Gần đây, Mueller và cộng sự thực hiện nghiên cứu với 251 bệnh nhân suy tim cấp cho thấy vai trò của galectin-3 trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân trong 1 năm [91]. Một nghiên cứu khác bao gồm 101 bệnh nhân suy tim mất bù cấp cho thấy khi kết hợp galectin-3 với BNP giúp cải thiện đáng kể trong khả năng dự đoán tái nhập viện 60 ngày. Khi sử dụng riêng biệt, galectin-3 cũng có giá trị trong dự đoán tái nhập viện 60 ngày ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp có phân suất tống máu bảo tồn [107]. Tương tự, nghiên cứu GALA với 115 bệnh

nhân suy tim cấp so sánh giá trị của galectin-3, NT-proBNP, và troponin I trong dự đoán tử vong do mọi nguyên nhân 30 ngày và tử vong 1 năm kết luận rằng chỉ có galectin-3 có vai trò độc lập trong dự đoán tử vong 30 ngày [88].

Galectin-3 giúp phân loại bệnh nhân suy tim cấp theo các nhóm nguy cơ từ thấp đến cao một cách chính xác hơn. Khi phân tích dưới nhóm, bệnh nhân suy tim cấp có nồng độ galectin-3 thấp giúp xác định bệnh nhân có thể xuất viện an toàn. Trong 592 bệnh nhân suy tim mất bù cấp ở nghiên cứu COACH, galectin-3 là một chỉ điểm hiệu quả trong dự đoán biến cố trong vòng 180 ngày tính từ lúc xuất viện. Galectin-3 cho độ nhạy tốt trong dự đoán biến cố không xảy ra đối với nồng độ nhỏ hơn 11,8 ng/mL [114].

Ngược với các nghiên cứu trên, vài nghiên cứu khác cho thấy vai trò giới hạn của galectin-3 trong dự đoán kết cục ở bệnh nhân suy tim cấp. Một nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm thực hiện trên 480 bệnh nhân suy tim cấp ở Nhật cho thấy galectin-3 không có giá trị tiên lượng kết cục sau theo dõi 4 năm và không là yếu tố tiên đoán độc lập sau khi hiệu chỉnh với BNP ở nhóm bệnh nhân có phân suất tống máu trên 50% [108]. Thử nghiệm RELAX-AHF [85], với 1161 bệnh nhân và nghiên cứu PROTECT với 2033 bệnh nhân suy tim cấp so sánh giá trị tiên lượng của nhiều chỉ điểm sinh học tại nhiều thời điểm khác nhau cho thấy nồng độ galectin-3 ổn định theo thời gian và việc lặp lại xét nghiệm không giúp ích cho khả năng tiên lượng bệnh [39].

1.5.2.2. Các nghiên cứu đánh giá galectin-3 trong suy tim mạn

De Boer và cộng sự, nghiên cứu 592 người nhập viện vì suy tim từ thử nghiệm COACH. Nồng độ galectin-3 đã được đo trước khi xuất viện ở bệnh viện và một lần nữa vào khoảng 6 tháng theo dõi. Mặc dù nồng độ ổn định trong giai đoạn này, nồng độ cơ sở và tăng 100% trong galectin-3 từ đường cơ sở là yếu tố dự báo độc lập tái nhập viện do suy tim và tử vong sau khi điều chỉnh độ tuổi, giới tính và peptide natri: HRS điều chỉnh của 3.34 tương ứng (95% CI: 2,23 - 5,01; $p < 0,001$, đường cơ sở tứ phân vị thứ tư) và 1,77 (95% CI: 1,42 - 2,20; p

<0,001 tăng gấp đôi so với ban đầu). Tăng gấp đôi nồng độ galectin-3 hơn 6 tháng liên quan đến kết cục lâm sàng HR 1,97 (95% CI: 1,62 - 2,42; $p = 0,001$). Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính, BNP, ước tính độ lọc cầu thận và đái tháo đường, HR là 1,38 (95% CI: 1,07 - 1,78; $p = 0,015$). Nồng độ Galectin-3 tương quan với interleukin-6 và nồng độ protein C-reactive ($p = 0,002$). Giá trị dự báo của galectin-3 là cao hơn ở những bệnh nhân có LVEF bảo tồn ($n = 114$) so với những bệnh nhân có giảm LVEF ($p = 0,001$) [34].

Galectin-3 là một dấu hiệu độc lập cho suy tim và dường như là đặc biệt có giá trị ở những bệnh nhân suy tim với LVEF bảo tồn. Xem xét điều trị suy tim, nồng độ galectin-3 huyết tương khi nhập viện thấp hơn ở những bệnh nhân đang dùng beta-blockers (13,4 ng/ml, khoảng tứ phân vị 11,9-16,3 vs 14,9 ng/ml, khoảng tứ phân vị 12,6 - 17,6; $p = 0,024$) và spironolactone (13,1 ng / ml, khoảng tứ phân vị 11,0-15,3 vs 14,3 ng / ml, khoảng tứ phân vị 12,3 - 17,2; $p = 0,043$) so với những bệnh nhân không được điều trị. Trong nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim mất bù khác, không có mối quan hệ giữa galectin-3 và siêu âm tim hoặc chỉ số huyết động, nhưng nồng độ galectin-3 cao hơn có liên quan đến chức năng thận kém (ước tính GFR, $r = -0,24$, $P = 0,007$; cystatin C, $r = 0,38$, $p < 0,0001$) và dự đoán tất cả các nguyên nhân tử vong (HR 1,86; 95% CI, 1,36 - 2,54; $p < 0,001$) [75].

Trong dữ liệu từ DEAL-HF, một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 232 bệnh nhân suy tim mãn tính, 114 bệnh nhân (49%) có nồng độ galectin-3 trong huyết tương cao hơn giới hạn trên của giá trị cut-off bình thường là 17,7 ng / mL. Nhìn chung, nồng độ trung bình galectin-3 huyết thanh của các nhóm là $18,6 \pm 7,8$ ng / mL. Không có tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và LVEF hoặc nguyên nhân của suy tim [75].

Nồng độ galectin-3 ở các bệnh nhân cấp cứu với rối loạn chức năng tâm thu và suy tim mạn tính đã được đánh giá trong nghiên cứu HF-ACTION. Galectin-3 được đánh giá ở mức cơ sở trong một nhóm 895 đối tượng với các mẫu huyết thanh được lưu trữ sẵn. Sự liên quan giữa galectin-3 và kết quả lâm

sàng được đánh giá bằng một loạt các mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox. Nồng độ galectin-3 cao hơn có liên quan đến mức độ nặng của suy tim, bao gồm phân loại theo NYHA, huyết áp tâm thu thấp, creatinine cao hơn, NT-proBNP cao hơn và tiêu thụ oxy tối đa thấp hơn. Trong phân tích không điều chỉnh, mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ galectin-3 cao và sự sống còn (HR không điều chỉnh 1,14 mỗi 3ng/mL tăng lên ở galectin-3; $p = 0,0001$). Trong mô hình đa biến, ảnh hưởng tiên lượng của galectin-3 là không được đánh giá chính xác bởi ảnh hưởng của các yếu tố khác được biết đến [45].

Tang và cộng sự, đã đánh giá suy tim mạn và suy tim tiến triển mất bù ở 178 bệnh nhân, cho thấy nồng độ galectin-3 cao hơn liên quan chức năng thận kém (độ lọc cầu thận ước tính GFR, $r = -0,24$, $p < 0,007$; cystatin C, $r = 0,38$, $p < 0,0001$) và dự đoán tất cả các nguyên nhân tử vong (HR 1,86; 95% CI, 1,36 - 2,54; $p < 0,001$) [111].

Một nghiên cứu thú vị của Milting và cộng sự, mô tả động học của galectin-3 trong 55 bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối với sự cần thiết phải hỗ trợ tuần hoàn cơ học. Nghiên cứu này xác định rằng chỉ dấu sinh học liên quan xơ hóa cơ tim, bao gồm cả galectin-3, có tăng cao hơn so với nhóm chứng; mà không có giảm nồng độ galectin-3 bởi hỗ trợ tuần hoàn cơ học chỉ có BNP giảm; và những bệnh nhân tử vong khi được hỗ trợ tuần hoàn cơ học có nồng độ galectin-3 cao hơn [87].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Tim Mạch và khoa Tiêu Hóa - Bệnh viện Trung Vương - thành phố Hồ Chí Minh. Các đối tượng đủ tiêu chuẩn chọn lựa và không có tiêu chuẩn loại trừ được chọn vào nghiên cứu. Chúng tôi tiến hành chọn đối tượng nghiên cứu từ tháng 09/2016 – 06/2020.

2.1.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi.

2.1.2. Nhóm bệnh

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu

- Bệnh nhân có chẩn đoán suy tim theo ESC 2016 các tiêu chuẩn sau:
 - Triệu chứng điển hình (ví dụ: khó thở, phù chân và mệt mỏi) mà có thể đi kèm với các dấu hiệu thực thể (ví dụ: nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, tĩnh mạch mạch cổ nổi, ran ở phổi và phù ngoại vi)
 - Chẩn đoán suy tim giai đoạn ổn định khi: $BNP \geq 35$ pg/ml. Chẩn đoán đợt cấp của suy tim mạn hoặc suy tim cấp khi: $BNP \geq 100$ pg/ml.
 - Siêu âm tim: Xác định nguyên nhân và các bất thường về chức năng và giải phẫu của tim.

Đánh giá hình thái giải phẫu của tim, mức độ giãn buồng tim, độ dày các thành tim. Đánh giá chức năng tâm thu thất trái thông qua phân suất tống máu thất trái (EF). Đánh giá chức năng tâm trương thất trái và áp lực đổ đầy buồng tim trái. Đánh giá chức năng thất phải và áp lực động mạch phổi. Chẩn đoán một số nguyên nhân suy tim: Rối loạn vận động vùng (nhồi máu cơ tim), bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh lý van tim, loạn sản thất phải... Đánh giá huyết khối trong các buồng tim.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Đủ các dữ liệu nghiên cứu theo mẫu thu thập số liệu (phụ lục)

2.1.2.2. Tiêu chuẩn không nhận vào nghiên cứu

- Bệnh thận mạn mức độ nặng eGFR < 30mL/phút/1,73m².
- Suy gan, xơ gan.
- Bệnh lý ác tính, bệnh tự miễn.
- Nhiễm trùng nặng
- Xơ hóa phổi

2.1.3. Nhóm bệnh nhân không có suy tim (nhóm chứng)

- Gồm 97 bệnh nhân vào viện tại khoa Tim mạch và khoa Tiêu hóa: không có các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ suy tim, điện tâm đồ và siêu âm tim bình thường.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Không mắc các bệnh nằm trong tiêu chí loại trừ.

- Nhóm chứng trong nghiên cứu chúng tôi, chủ yếu để tìm ra điểm cắt của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp chọn mẫu

Chúng tôi chọn mẫu ngẫu nhiên.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu:

Công thức cỡ mẫu để khảo sát mối tương quan:

$$n = 3 + \frac{C}{0,25(\log(1+r/1-r))^2}$$

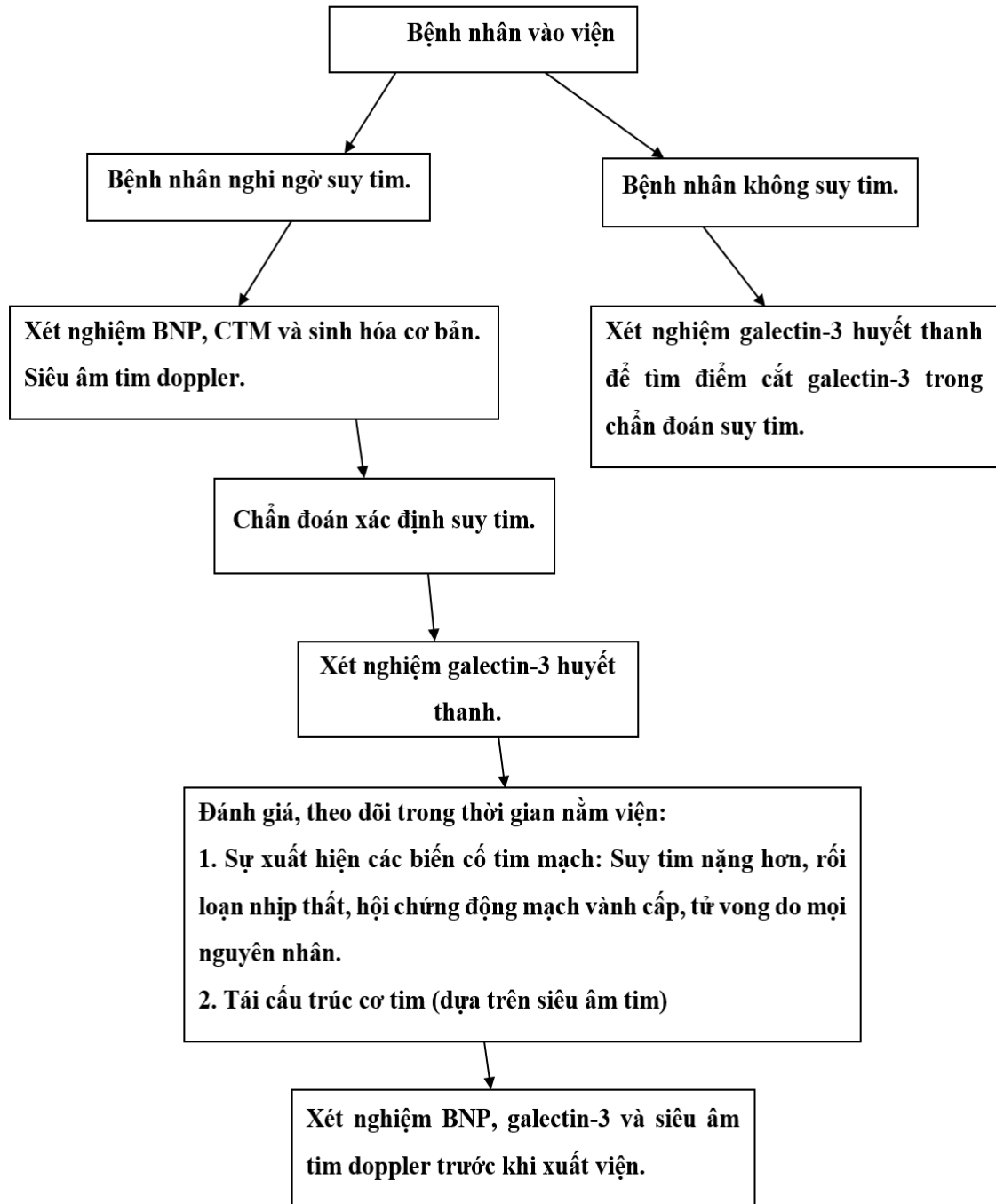
Trong đó $C = (z\alpha/2 + z\beta)^2$, r là hệ số tương quan ở các nghiên cứu trước. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,25$ (power = 0,75). Trong nghiên cứu của Shah và cộng sự (2010), mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 và Nt-proBNP là tương quan thuận, có hệ số tương quan Spearman $r = 0,39$ [102].

Áp dụng vào công thức trên, chúng tôi tính được $n \geq 98$ bệnh nhân. Cách chọn mẫu: chọn mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên cho đến khi đủ cỡ mẫu.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu lâm sàng

2.2.3.1. Tiến trình nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện theo tiến trình như sau (sơ đồ 2)



Sơ đồ 2.1. Lưu đồ nghiên cứu

2.2.3.2. Khám lâm sàng

Những bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được tiến hành nghiên cứu qua hai thời điểm.

• **Khi bệnh nhân mới vào viện:** khám lâm sàng, hỏi tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường, suy tim,... ghi đầy đủ các dữ liệu vào phiếu điều tra theo mẫu.

- Tiến hành làm xét nghiệm galectin-3, BNP, cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, siêu âm tim doppler.

- Theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân trong thời gian nằm viện (rối loạn nhịp thất, khó thở tăng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, tử vong chung).

• **Trước khi xuất viện:** Xét nghiệm lại galectin-3, BNP, siêu âm tim, điện tâm đồ và ghi kết quả vào hồ sơ.

Nhóm bệnh nhân không suy tim: Xét nghiệm galectin-3, siêu âm tim doppler lúc vào viện.

2.2.3.3. Đo huyết áp

• **Đo huyết áp:**

- Sử dụng máy đo huyết áp ALPK 2 của Nhật.

- Bệnh nhân không được hút thuốc lá, uống rượu, uống cà phê trước khi đo 30 phút.

- Bệnh nhân được nghỉ ngơi ít nhất 5 phút trước khi đo huyết áp.

- Thực hiện đo huyết áp ở tay phải, đo 02 lần rồi lấy trung bình cộng của 2 lần đo.

Ghi nhận huyết áp tâm thu (HATTh), huyết áp tâm trương (HATTr).

• **Chẩn đoán THA:** Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán THA của Hội Tim mạch Việt Nam 2015

Bảng 2.1. Phân độ THA theo Phân Hội Tăng Huyết Áp Việt Nam/Hội Tim Mạch Việt Nam 2018 [4]

Phân loại	HATTh mmHg)	Và/Hoặc	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120	Và	< 80
HA bình thường	< 120 - 129	Và/Hoặc	< 80 - 84
HA bình thường cao	130 - 139	Và/Hoặc	85 - 89
THA độ 1 (nhẹ)	140 - 159	Và/Hoặc	90 - 99
THA độ 2 (vừa)	160 - 179	Và/Hoặc	100 - 109
THA độ 3 (nặng)	≥180	Và/Hoặc	≥110
THA tâm thu đơn độc	≥140	Và	< 90

- Nếu HA không cùng mức để phân loại thì chọn mức HA tâm thu hay tâm trương cao nhất.

- THA TT đơn độc xếp loại theo mức HATT

- Tiền Tăng huyết áp: khi HATT > 120-139mmHg và HATTr > 80-89 mmHg

2.2.3.4. Đo các chỉ số nhân trắc

Đo chiều cao và cân nặng: Từ đó tính chỉ số khối cơ thể BMI (body mass index) dựa theo công thức của Lorent: $BMI = P/h^2$. Với Cân nặng (P) = kg, chiều cao (h) = m

Đánh giá tình trạng béo phì dựa trên chỉ số BMI theo tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của tổ chức y tế thế giới (WHO) dành cho các nước Châu Á

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn béo phì của WHO cho các nước Châu Á [123]

Phân loại	BMI
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	≥ 23
Có nguy cơ	23 - 24,9
Béo phì độ I	25 - 29,9
Béo phì độ II	≥ 30

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu cận lâm sàng

Bệnh nhân có các triệu chứng và dấu hiệu nghi ngờ suy tim được đo điện tâm đồ, lấy máu xét nghiệm BNP và các xét nghiệm cơ bản khác vào thời điểm thăm khám. Nếu BNP ≥ 35 pg/ml (trường hợp suy tim mạn ổn định) hoặc BNP ≥ 100 pg/ml (đợt cấp suy tim mạn hoặc suy tim cấp) $\Rightarrow$ siêu âm tim $\Rightarrow$ chẩn đoán xác định suy tim $\Rightarrow$ xét nghiệm nồng độ galectin-3 huyết thanh, bilan lipid. Ghi nhận kết quả vào hồ sơ nghiên cứu.

2.2.4.1. Lấy mẫu và xét nghiệm galectin-3 [84]

• Lấy và lưu trữ mẫu máu

Với mẫu xét nghiệm galectin-3, sau khi có chẩn đoán xác định suy tim, đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu, sẽ tiến hành rút trên 3 mL máu tĩnh mạch cho vào ống serum (ống đỏ có hạt) không có chất chống đông EDTA. Mẫu máu sau khi đem xuống khoa Sinh Hóa bệnh viện Trung Vương sẽ được để yên khoảng 1 giờ để tự chiết tách huyết thanh được quay ly tâm 3000 vòng/phút trong 15 phút và huyết thanh sang type trắng có nắp đậy. Sau đó mẫu được lưu trữ ở nhiệt độ khoảng -22°C đến -25°C và mỗi đợt các mẫu sẽ được rã đông duy nhất một lần để thực hiện xét nghiệm định lượng galectin-3.

• Thực hiện xét nghiệm

- **Phương pháp:** xét nghiệm nồng độ galectin-3 huyết thanh bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang để xác định nồng độ galectin-3 trong huyết thanh người hay huyết tương EDTA trên máy ARCHITECT.

- **Nguyên tắc:** Galectin-3 hiện diện trong mẫu máu gắn với các vi hạt phủ anti-galectin-3. Sau khi rửa, chất kết hợp 87B5 anti-galectin-3 acridinium được cho vào để tạo một hỗn hợp phản ứng. Sau khi trải qua các chu kỳ rửa khác, tiền chất kích hoạt và chất kích hoạt được cho vào hỗn hợp phản ứng. Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng tương đương (RLU).

Sự tương quan trực tiếp giữa lượng galectin-3 và RLU sẽ được bộ phận quang học trong hệ thống máy ARCHITECT phát hiện.

- **Người thực hiện:** Bác sĩ và kỹ thuật viên chuyên ngành hóa sinh tại khoa Sinh Hóa bệnh viện Trung Vương.

- **Trang thiết bị và thuốc thử:**

➢ Máy xét nghiệm miễn dịch tự động Architect i2000SR của hãng Abbott, Hoa Kỳ tại khoa Sinh Hóa bệnh viện Trung Vương.

➢ Bộ kit xét nghiệm galectin-3 của hãng Abbott, Hoa Kỳ.

Một số dung dịch và trang thiết bị khác sử dụng cho hệ thống máy ARCHITECT: Dung dịch pha loãng (multi-assay manual diluent), tiền chất kích hoạt (pre-trigger solution), chất kích hoạt (trigger solution), chất đệm rửa (wash buffer), ống nghiệm phản ứng, ống đựng mẫu, màn chắn, nắp thay thế.

- **Quy trình thực hiện**

➢ Trước khi nạp thuốc thử vào hệ thống lần đầu, lọ vi hạt phải được trộn bằng cách lắc 30 lần để các vi hạt ở trạng thái lơ lửng hoàn toàn sau khi bị bám dính do vận chuyển. Sau đó đặt một màn chắn trên lọ.

➢ Nạp kit thuốc thử vào máy Architect i2000SR. Phải đảm bảo mỗi lọ thuốc thử đều được đặt màn chắn.

➢ Cài hiệu chuẩn và cài mẫu (khi máy bị lỗi đọc barcode hoặc chạy kiểm tra).

➢ Thẻ tích type đựng mẫu tối thiểu được hệ thống tính toán và in ra. Để giảm thiểu hiệu ứng thoát hơi phải đảm bảo thẻ tích type đựng mẫu thích hợp trước khi chạy mẫu. Thẻ tích mẫu cần cho xét nghiệm đầu tiên: 150µL.

➢ Chuẩn bị mẫu chuẩn (Calibrator) và mẫu chứng (control)

○ Đảo đều lọ mẫu chuẩn và mẫu chứng nhẹ nhàng trước khi dùng.

○ Giữ lọ thẳng đứng và lấy thẻ tích dung dịch cần thiết cho vào ống đựng mẫu.

○ Thẻ tích cần thiết: 10 giọt.

○ Thực hiện mẫu chuẩn khi thay Lot thuốc thử mới.

➤ Thực hiện mẫu chứng trước khi chạy mẫu nghiên cứu
 ○ Mẫu nghiên cứu được cho vào rack và đặt vào đường rây chạy mẫu của máy.

○ Máy sẽ tự động chạy theo lệnh cài đặt sẵn của hệ thống Labconn.

- Trả và đọc kết quả

Kết quả nồng độ galectin-3 được tính bằng đơn vị ng/mL, giá trị phát hiện dao động từ 4,0 ng/mL đến 114,0 ng/mL. Đối với mẫu xét nghiệm có giá trị galectin-3 vượt 114,0 ng/mL sẽ được biểu thị “>114 ng/mL”. Khi đó thực hiện phương pháp pha loãng bằng tay theo tỷ lệ 1:2 bằng cách cho 100 µL mẫu bệnh phẩm vào 100 µL dung dịch pha loãng, thực hiện lại quy trình chạy mẫu để xác định nồng độ chính xác galectin-3.

- Chất lượng thuốc thử

Theo quy định của nhà sản xuất nhằm tránh sai lệch trong xét nghiệm, chúng tôi thực hiện đúng theo quy trình khuyến cáo của nhà xuất, quy trình khoa phòng và chạy mẫu chứng với 03 mức nồng độ là (Low, Medium, High) trước khi chạy mẫu nghiên cứu. Tất cả các mẫu đều nằm trong giới hạn quy định của nhà sản xuất và không vi phạm các quy tắc Westgard áp dụng tại phòng xét nghiệm Sinh Hóa bệnh viện Trung Vương – thành phố Hồ Chí Minh.

Kết quả galectin-3 huyết thanh và được phân loại căn cứ theo nguy cơ tử vong và nguy cơ nhập viện được định nghĩa dưới đây: [81]

- Nguy cơ cao = giá trị galectin-3 > 25,9 ng/mL
- Nguy cơ trung bình = giá trị galectin-3 > 17,8 và ≤ 25,9 ng/mL
- Nguy cơ thấp = giá trị galectin-3 ≤ 17,8 ng/mL

2.2.4.2. Xét nghiệm BNP [7]

Được thực hiện tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Trung Vương

• Các bước tiến hành:

➤ Lấy bệnh phẩm: Tiến hành phân tích trên mẫu máu, có thể dùng: Huyết thanh hoặc huyết tương: dùng chất chống đông Li-heparin, EDTA. Huyết thanh, huyết tương có thể ổn định: 24 giờ/nhiệt độ 2-25°C; 3 tháng/nhiệt độ -20°C; Nếu > 3 tháng – 70°C.

➤ Chuẩn bị máy phân tích: Dụng cụ chuẩn, phân tích QC: ở cả 3 level: 1, 2 và 3. Khi QC đạt tiến hành phân tích mẫu

➤ Phân tích mẫu: Mẫu bệnh phẩm nên được tiến hành phân tích trong vòng 2h. Mẫu sau khi ly tâm được chuyển vào khay đựng bệnh phẩm. Đánh số (hoặc ID của người bệnh); chọn test và vận hành máy theo protocol. Máy sẽ tiến hành phân tích.

2.2.4.3. Siêu âm tim

Được thực hiện tại Khoa Thăm dò Chức năng, Bệnh viện Trung Vương. Bệnh nhân được siêu âm tim tại giường hoặc tại phòng siêu âm tim và được đánh giá bởi bác sỹ chuyên khoa siêu âm tim mạch.

Đo phân suất tống máu thất trái bằng phương pháp Teichholz [65]:

Tư thế bệnh nhân: người bệnh nằm nghiêng trái, tay trái đặt sau gáy.

Mặt cắt thường được chọn là cạnh ức trực dọc. Thanh cắt ở khoảng giữa dây chằng hoặc chỗ bờ tự do của van hai lá (hình 2.2)

• **LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction): Phân suất tống máu thất trái**

$$\text{LVEF (\%)} = \frac{\text{LVEVD} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100 \text{ (bình thường } \geq 50\%)$$

Trong đó:

- LVEDV (Left Ventricular End Diastolic Volume): Thể tích thất trái cuối tâm trương.

- LVESV (Left Ventricular End Systolic Volume): Thể tích thất trái cuối tâm thu.

• **LVFS (Left Ventricular Fractional Shortening): Phân suất co hồi thất trái**

$$\text{LVFS (\%)} = \frac{\text{LVDd} - \text{LVDs}}{\text{LVDd}} \times 100 \text{ (bình thường trên 35\%)}$$

Trong đó:

- LVIDd (Left Ventricular diastolic diameter): Đường kính thất trái cuối tâm trương.

- LVIDs (Left Ventricular systolic diameter): Đường kính thất trái cuối tâm thu.

- **LVM (Left Ventricular mass): Khối lượng cơ thất trái [65]**

$LVM = 0,8 [1,04(IVDd + LVIDd + LVPWTd)^3 - LVIDd^3] + 0,6g$ (bình thường: 67-162 g (nữ); 88-224 g (nam))

Trong đó:

- IVSd (Interventricular septum diastolic): Độ dày vách liên thất tâm trương.

- IVSs (Interventricular septum systolic): Độ dày vách liên thất tâm thu.

- LVPWTd (Left Ventricular Posterior Wall Thickness diastolic): Độ dày thành sau thất trái tâm trương.

- LVPWTs (Left Ventricular Posterior Wall Thickness systolic): Độ dày thành sau thất trái tâm thu.

- **RWT (Relative Wall Thickness): Độ dày thành tương đối**

$RWT = 2 \times LVPWTd / LVIDd$

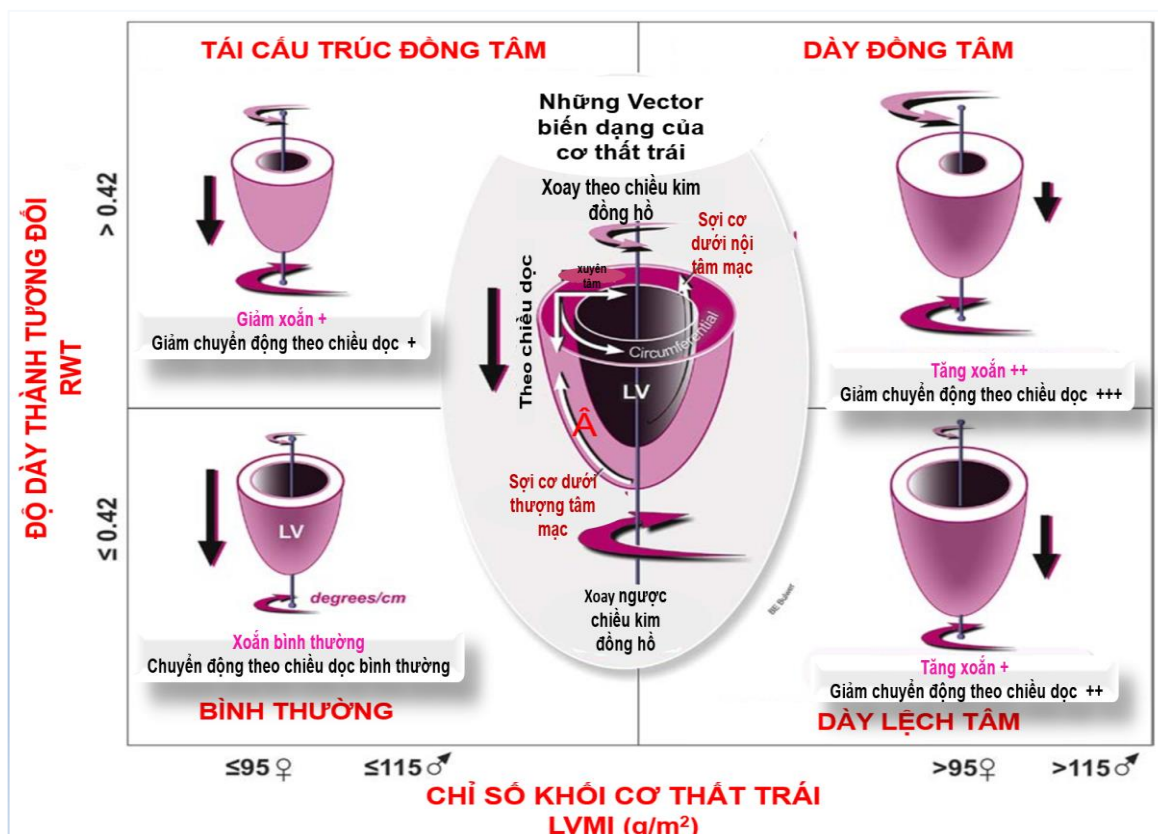
Phân loại tái cấu trúc thất trái dựa vào chỉ số khối cơ tim (LVMI) và độ dày thành tương đối (RWT) (hình 2.1) [104].

- Thất trái bình thường khi độ dày thành tương đối $RWT \leq 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $LVMI \leq 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

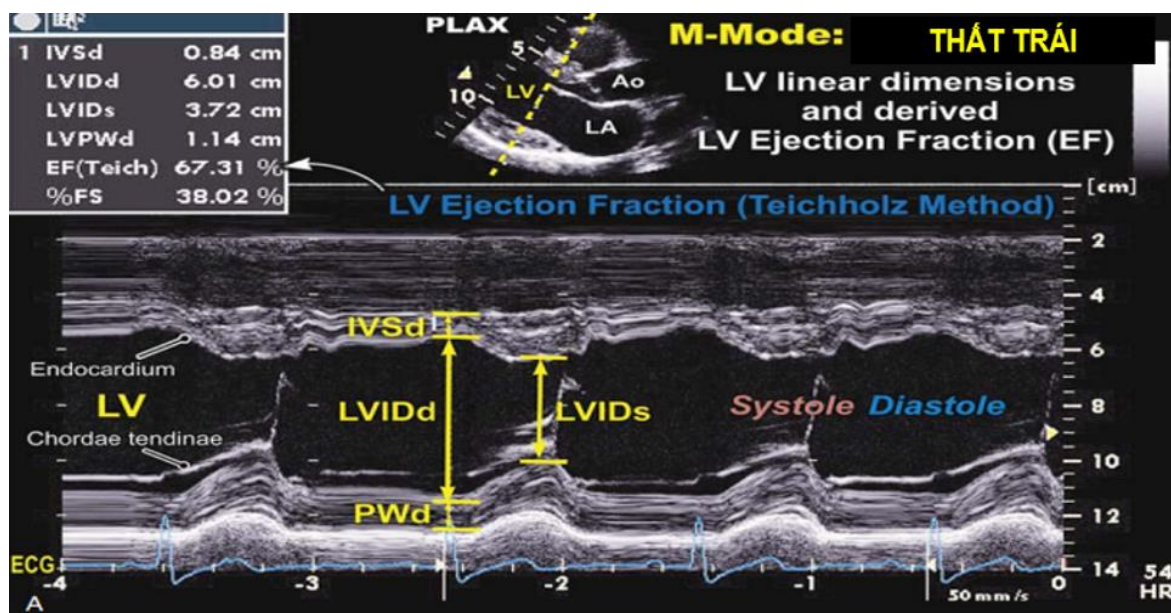
- Tái cấu trúc thất trái đồng tâm khi độ dày thành tương đối $RWT > 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $LVMI \leq 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

- Phì đại thất trái đồng tâm khi độ dày thành tương đối $RWT > 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $LVMI > 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $> 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

- Phì đại lệch tâm khi độ dày thành tương đối $RWT \leq 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $> 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $> 115 \text{ g/m}^2$ (nam).



Hình 2.1. Phân loại kiểu hình tái cấu trúc thất trái dựa vào chỉ số khối cơ tim (LVMI) và độ dày thành tương đối (RWT) [104].



Hình 2.2. Siêu âm tim: đo phân suất tống máu theo phương pháp Teichholz [104]

2.2.5.3. Điện tâm đồ

- Tiêu chuẩn ngoại tâm thu thất:
 - QRS giãn rộng > 120 mgiây
 - QRS biến dạng (block nhánh phải hay trái)
 - Sóng T đảo ngược
 - Xuất hiện khoảng nghỉ bù sau NTTT hay không có khoảng nghỉ bù
- Tiêu chuẩn nhịp nhanh thất:
 - Tần số thất thường 140-200 l/ph và nhịp thường không đều.
 - Phức bộ QRS thường giãn rộng và biến dạng, QRS > 0,12 giây. Thời gian QRS > 120ms nếu block nhánh phải, > 140 ms nếu dạng block nhánh trái.
 - Thường có phân ly giữa sóng P và QRS, tần số sóng P thường thấp hơn QRS.
 - Nhát QRS bất được.
 - Nhát hỗn hợp
 - Trục trái với block nhánh phải gợi ý nhịp nhanh thất
- Tiêu chuẩn về thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ lúc nghỉ theo quy tắc Minnesota [3]. Dưới đây là tóm tắt những điểm chính của quy tắc Minnesota:

Sóng Q

D1, D2, aVL, V1 đến V6 (nhồi máu trước và bên):

Q rộng $\geq 0,04s$	: Bệnh lý rõ ràng
Q sâu = R	: Bệnh lý rõ ràng
Dạng QS từ V1 đến V4 (V5, V6)	: Bệnh lý rõ ràng
Q rộng 0,03 – 0,04s	: Nghi bệnh lý
Dạng QS từ V1 đến V3	: Nghi bệnh lý
Q sâu $\geq 1/5 R$	: Có thể bệnh lý
Dạng QS từ V1 đến V2	: Có thể bệnh lý

D3, aVF (nhồi máu sau – dưới):

Q rộng $\geq 0,05s$	: Bệnh lý rõ ràng
Q rộng 0,04 – 0,05s	: Nghi bệnh lý
Q sâu $\geq 5mm$	: Nghi bệnh lý

Đoạn ST

Ở tất cả các chuyển đạo, trừ aVR thì ngược lại:

Chênh xuống:

1mm	: Bệnh lý rõ ràng
0,5 – 0,9mm	: Nghi bệnh lý
0,5mm	: Có thể bệnh lý

Chênh lên bệnh lý:

$\geq 2\text{mm}$ ở V1 đến V4.

$\geq 1\text{mm}$ ở các chuyển đạo khác.

Sóng T

Ở tất cả các chuyển đạo trừ D3, V1.

Âm sâu từ 1mm trở lên	: Bệnh lý
Dẹt	: Có thể bệnh lý.

2.2.4.4. Chụp mạch vành

Chụp động mạch vành (ĐMV) là thủ thuật cơ bản và được sử dụng rất rộng rãi trong các quy trình can thiệp về tim mạch với mục đích đánh giá toàn bộ hệ động mạch vành về mặt hình thái. Dựa vào các hình ảnh này cho phép đánh giá những tổn thương của hệ động mạch vành như hẹp, tắc, lóc tách, huyết khối,...

- Chỉ định: Theo khuyến cáo của Hiệp hội Tim Mạch Châu Âu (ESC) (2014) [122].

- Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên.
- Đau ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không ST chênh lên.
- Đau thắt ngực ổn định: chụp động mạch vành nhằm xét can thiệp khi các thăm dò không xâm lấn thấy nguy cơ cao hoặc vùng thiếu máu cơ tim rộng, hoặc người bệnh đã được điều trị tối ưu nội khoa không khống chế được triệu chứng.
- Có thể chỉ định ở những người bệnh nghi ngờ có bệnh động mạch vành hoặc đã biết trước có bệnh động mạch vành.
- Sau cấp cứu ngừng tuần hoàn ngoài bệnh viện.
- Đau ngực tái phát sau can thiệp động mạch vành hoặc sau phẫu thuật làm cầu nối chủ-vành.

- Suy tim không rõ nguyên nhân.
- Chụp động mạch vành kiểm tra những bất thường động mạch vành được phát hiện trên chụp cắt lớp vi tính đa dãy động mạch vành.
- Những người bệnh có rối loạn nhịp nguy hiểm (nhịp nhanh thất, block nhĩ-thất,...).
- Chống chỉ định: gần như không có chống chỉ định tuyệt đối với chụp động mạch vành, chỉ có những chống chỉ định tương đối như:
 - Người bệnh trong tình trạng nhiễm khuẩn nặng
 - Người bệnh có tiền sử sốc phản vệ với thuốc cản quang
 - Người bệnh suy thận nặng
- Mức độ hẹp của động mạch vành được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm độ hẹp so với động mạch vành bình thường sát ngay trước chỗ hẹp. Gọi là hẹp nhiều khi mức hẹp > 70% ở ĐMV vành phải và 2 nhánh ĐMV liên thất trước cũng như ĐMV mũ và hẹp > 50% nếu ở thân chung ĐMV trái. Có thể đánh giá mức độ hẹp như sau:
 - 0: ĐMV bình thường.
 - 1: Thành ĐMV không đều.
 - 2: Hẹp nhẹ < 50%.
 - 3: Hẹp vừa 50 -75%.
 - 4: Hẹp rất nhiều > 75% (> 95%: gần tắc).
 - 5: Tắc hoàn toàn.

2.2.5. Các tiêu chuẩn chẩn đoán và định nghĩa biến số nghiên cứu

2.2.5.1. Chẩn đoán và phân độ suy tim

Chẩn đoán suy tim nhập viện dựa vào tiêu chuẩn của Hội Tim Mạch Châu Âu năm 2016 [98].

•Chẩn đoán suy tim:

- Triệu chứng cơ năng: khó thở, phù chân và mệt mỏi.
- Triệu chứng thực thể: nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, tĩnh mạch mạch cổ nổi, ran ở phổi và phù ngoại vi.

- Xét nghiệm BNP: Chẩn đoán suy tim giai đoạn ổn định khi: $BNP \geq 35$ pg/ml.
Chẩn đoán đợt cấp của suy tim mạn hoặc suy tim cấp khi: $BNP \geq 100$ pg/ml.

Tùy theo phân suất tống máu (EF) chia ra các thể lâm sàng của suy tim.

• Hội chứng suy tim gồm các thể lâm sàng:

- Suy tim EF giảm (HFrEF): $EF < 40\%$

- Suy tim EF giảm nhẹ (HFmrEF): $EF = 40-49\%$. Có dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái hoặc rối loạn chức năng tâm trương.

- Suy tim EF bảo tồn (HFpEF): $EF \geq 50\%$. Có dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái hoặc rối loạn chức năng tâm trương.

• **Phân độ suy tim theo NYHA (bảng 2.1)**

Bảng 2.3. Phân độ suy tim theo NYHA [13]

Phân độ	Biểu hiện lâm sàng
Độ 1	Không hạn chế vận động thể lực thông thường. Không có triệu chứng mệt, khó thở hay hồi hộp khi gắng sức.
Độ 2	Giới hạn nhẹ hoạt động thể lực. Bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi; vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hay đau ngực.
Độ 3	Giới hạn đáng kể hoạt động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
Độ 4	Khó khăn khi tiến hành các hoạt động thể lực nhẹ. Có triệu chứng cơ năng ngay cả lúc nghỉ ngơi.

- Tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện.

- Rối loạn nhịp tim:

➢ Lâm sàng: Có các triệu chứng như: hồi hộp đánh trống ngực, chóng mặt, ngất, khó thở, đau ngực, yếu mệt...

➢ Cận lâm sàng: Phát hiện các bất thường rối loạn nhịp trên điện tâm đồ hoặc Holter điện tâm đồ

- Suy tim nặng hơn:

2.2.5.2. Đái tháo đường

Chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chí của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association) năm 2015 [22], thỏa mãn 1 trong 4 tiêu chuẩn:

- (1) HbA1c $\geq 6,5\%$.
- (2) Đường huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) (sau 8 giờ không ăn)
- (3) Đường huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) kết hợp với các triệu chứng kinh điển của tăng đường huyết.
- (4) Đường huyết 2 giờ sau khi uống 75g glucose ≥ 200 mg/dl hoặc bệnh nhân đang điều trị với thuốc hạ đường huyết.

2.2.5.3. Rối loạn lipid máu

Phân loại theo Ban chuyên gia về phát hiện, đánh giá và điều trị tăng cholesterol máu ở người lớn (NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) [93].

Bảng 2.4. Phân loại rối loạn lipid máu theo NCEP-ATP III [93]

Thành phần	Nồng độ	Đánh giá nguy cơ
Cholesterol toàn phần	<200 mg/dl (5,2 mmol/l)	Tốt
	200-239 mg/dl (5,2 - 6,2 mmol/l)	Giới hạn cao
	≥ 240 mg/dl (6,2 mmol/l)	Cao
HDL-C	<40 mg/dl (1 mmol/l)	Thấp
	>60 mg/dl (1,6 mmol/l)	Cao
LDL-C	<100 mg/dl (2,6 mmol/l)	Tối ưu
	100-129 mg/dl (2,6 - 3,4 mmol/l)	Gần tối ưu
	130-159 mg/dl (3,4 - 4,2 mmol/l)	Cao giới hạn
	160-189 mg/dl (4,2 - 5 mmol/l)	Cao
	≥ 190 mg/dl (5 mmol/l)	Rất cao
Triglyceride	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	Bình thường
	150–199 mg/dl (1,7 – 2,3) mmol/l	Cao giới hạn
	200–499 mg/dl (2,3 – 5,7 mmol/l)	Cao
	≥ 500 mg/dl (5,7 mmol/l)	Rất cao

2.2.5.4. Các biến định lượng

- Tuổi: tính bằng năm nhập viện – năm sinh.
- Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương: đơn vị mmHg.
- Tần số tim: đơn vị lần/phút.
- Đường huyết bình thường: 4,1 - 6,1 mmol/l.
- Ure bình thường: 2,8 - 7,2 mmol/l.
- Creatinine bình thường: 45-84 μ mol/l.
- Độ lọc cầu thận ước đoán (eGFR): đơn vị mL/phút/1,73 m², được tính theo công thức CKD-EPI creatinine (2009) = $141 \times \min(\text{creatinine huyết thanh}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinine huyết thanh}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}} \times 1,018$ (nếu là nữ) $\times 1,159$ (nếu là người Mỹ gốc Phi) với K là 0,9 nếu là nam, 0,7 nếu là nữ; α là -0,411 nếu là nam, -0,329 nếu là nữ; min là số nhỏ nhất; max là số lớn nhất [153].
- Natri bình thường: 136 – 145 mmol/L.
- Kali máu bình thường: 3,5 – 5,1 mmol/L.
- Chloride bình thường: 98 – 107 mmol/L.
- Cholesterol toàn phần bình thường: <5,2 mmol/l.
- HDL-C bình thường: $\geq 1,3$ mmol/l.
- LDL-C bình thường: 2,13-3,95 mmol/l.
- Triglyceride bình thường: <1,7mmol/l.
- Troponin I bình thường: < 15,6 pg/mL.
- BNP: bình thường ≤ 35 pg/mL.
- Ngày nằm viện: đơn vị ngày, tính bằng ngày xuất viện - ngày nhập viện + 1

2.2.5.5. Các biến định tính

- Giới: mang 2 giá trị “nam”, “nữ”.
- Nhóm tuổi: phân nhóm dựa trên tuổi mang 3 giá trị “<45”, “45 – 60”, “>60”.
- Tiền căn: các bệnh lý tăng huyết áp, đái tháo đường, rung nhĩ, suy tim mạn, bệnh động mạch vành, suy tim cấp trước đó mang 2 giá trị “có”, “không”.

- Phân nhóm eGFR: phân nhóm dựa trên eGFR mang 4 giá trị, “30 - 45”, “45 - 60”, “>60” mL/phút/1,73 m².

- Điều trị cấp cứu: thở máy xâm lấn, furosemide tĩnh mạch, nitrate tĩnh mạch, vận mạch tĩnh mạch: mang 2 giá trị “có”, “không”.

- Điều trị sau cấp cứu: thuốc lợi tiểu, kháng thụ thể aldosterone, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II, chẹn beta, digoxin: mang 2 giá trị: “có”, “không”.

- Tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện ngày: mang 2 giá trị: “có”, “không”. Có đối với bệnh nhân tử vong nội viện, nặng xin về hoặc tử vong trong khi nằm viện.

2.2.6. Tiêu chí đánh giá và theo dõi

2.2.6.1. Tiêu chí đánh giá

Bệnh nhân nằm viện được điều trị suy tim theo phác đồ điều trị suy tim của Hội Tim mạch Châu Âu 2016 (ESC 2016) [98].

❖ Các thuốc điều trị nền tảng:

- Các thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II
- Thuốc chẹn beta
- Thuốc lợi tiểu kháng aldosterol

❖ Các nhóm thuốc khác, áp dụng trong các trường hợp cụ thể:

- Lợi tiểu quai (Furosemide) giúp giảm triệu chứng cơ năng và thực thể của suy tim sung huyết.

- Glucosid trợ tim
- Chẹn kênh If (Ivabradine)

❖ Điều trị nguyên nhân suy tim: Tăng huyết áp, đái tháo đường, nhồi máu cơ tim và bệnh động mạch vành, bệnh van tim, cường giáp, thiếu máu....

- Bệnh nhân được theo dõi trong thời gian nằm viện:

- **Tiêu chí chính:** Suy tim nặng lên (các triệu chứng suy tim nặng lên mới xuất hiện, thay đổi mức độ suy tim theo phân độ NYHA), rối loạn nhịp thất

(ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh, rung thất), hội chứng động mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim ST chênh lên, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên, cơn đau thắt ngực không ổn định).

- **Tiêu chí phụ:** Tử vong do mọi nguyên nhân.

2.2.6.2. Thời gian theo dõi

Thời gian bệnh nhân nằm viện.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU THEO PHƯƠNG PHÁP THỐNG KÊ Y HỌC

2.3.1. Quá trình phân tích số liệu

- Thống kê mô tả tình hình chung của quần thể nghiên cứu.
- Các kết quả tính toán được thiết lập dựa trên giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, tỷ lệ phần trăm.
- Chọn điểm cắt nồng độ galectin-3 huyết thanh để nhóm có nhiều bệnh nhân có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.
- Xác định phân phối, trung bình cộng, độ lệch chuẩn của galectin-3 máu.
- Phân tích đa biến để xác định sự tương quan giữa galectin-3 với một số yếu tố: tuổi, giới, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu), độ lọc cầu thận, BNP, LVEF.
- Tìm mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP máu và nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch ở bệnh nhân suy tim.
- Xác định giá trị tiên lượng độc lập của galectin-3 huyết thanh và khi phối hợp với BNP.
- Nguy cơ RR bị biến cố tim mạch của galectin-3 huyết thanh.
- Dùng phân tích mô hình hồi quy đa biến để xác định sự liên quan giữa các yếu tố tiên lượng chính (galectin-3 huyết thanh và BNP) cũng như giữa các biến cố tim mạch và các dấu hiệu tái cấu trúc trên siêu âm tim (LVEF, thể tích thất trái cuối tâm thu và tâm trương, chỉ số khối cơ thất trái (LVMI), Độ dày thành tương đối (RWT)).
- Các phép so sánh, hệ số tương quan có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3.2. Phần mềm thống kê

Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science) 20.0 và phần mềm Medcalc và Excel để tính các thông số thực nghiệm: Trung bình thực nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn.

- Sử dụng tần số (ký hiệu n) và tỷ lệ (ký hiệu $\%$) để mô tả các biến số định tính; giá trị trung bình và độ lệch chuẩn để mô tả các biến số định lượng có phân bố chuẩn; giá trị trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất và khoảng phân vị 25 (Q1) và 75 (Q3) để mô tả các biến định lượng không có phân phối chuẩn.

- So sánh tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương (χ^2) hoặc kiểm định chính xác của Fisher trong trường hợp vi phạm giả định của kiểm định Chi bình phương; so sánh hai giá trị trung bình bằng kiểm định t nếu biến số định lượng có phân bố chuẩn hoặc kiểm định Mann-Whitney nếu biến số định lượng không có phân bố chuẩn; so sánh ba giá trị trung bình bằng kiểm định One-way ANOVA nếu biến số định lượng có phân bố chuẩn hoặc kiểm định Kruskal-Wallis nếu biến số định lượng không có phân bố chuẩn.

- Sử dụng hồi quy tuyến tính đa biến để tính toán hệ số hồi quy và khoảng tin cậy 95% nhằm tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi nồng độ galectin-3 lúc nhập viện ở nhóm bệnh nhân suy tim.

- Kiểm định phân bố chuẩn của biến số định lượng bằng kiểm định Kolmogorov-Smirnov hoặc Shapiro-Wilk.

- Tương quan giữa các trị số hiển thị bằng hệ số r , kiểm định bằng hệ số p .

- Đánh giá hệ số p :

- $p > 0,05$: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

- $p < 0,05$: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- $p < 0,01$: Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

- Khảo sát sự tương quan giữa hai biến số bằng hệ số tương quan theo Pearson (r) (nếu biến số định lượng có phân bố chuẩn) hoặc Spearman (r_s hoặc ρ hoặc p) (nếu biến số định lượng không có phân bố chuẩn hoặc biến số dạng thứ bậc).

Trong đó:

$r (+)$ là tương quan thuận.

$r (-)$ là tương quan nghịch.

Khi r càng gần trị số ± 1 thì mối tương quan giữa hai đại lượng càng cao.

Sự tương quan được đánh giá như sau:

$+ [r] > 0,7$	: Tương quan rất chặt chẽ.
$+ [r] = 0,5 - 0,7$	: Tương quan khá chặt chẽ.
$+ [r] = 0,3 - <0,5$	: Tương quan vừa.
$+ [r] < 0,3$	: Tương quan rất ít.

Kiểm định giá trị của một xét nghiệm chẩn đoán dựa vào diện tích dưới đường cong AUC (Area Under the Curve) của đường cong ROC (Receiver Operating characteristic Curve). Ý nghĩa của giá trị đường cong ROC được trình bày như sau:

Diện tích dưới đường cong AUC	Giá trị chẩn đoán
$> 0,8 - 1$	Rất tốt
$> 0,6 - 0,8$	Tốt
$> 0,4 - 0,6$	Trung bình
$> 0,2 - 0,4$	Không tốt
$0 - 0,2$	Không có ý nghĩa

So sánh giá trị tiên lượng của galectin-3 với BNP, cũng như sự phối hợp BNP và galectin-3

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu của chúng tôi đã được thông qua hội đồng Y đức của trường Đại Học Y Huế và nơi công tác, nghiên cứu là Bệnh Viện Trung Vương - thành phố Hồ Chí Minh.
- Trước khi tham gia vào nghiên cứu các đối tượng nghiên cứu được giải thích cụ thể về mục đích nghiên cứu, lợi ích của việc tham gia nghiên cứu và ký cam kết. Tất cả các thông tin của đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ trong mục đích nghiên cứu.

- Các xét nghiệm trong nghiên cứu không gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.
- Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi hoàn toàn không can thiệp vào chẩn đoán và điều trị.
- Chi phí nghiên cứu liên quan đến xét nghiệm galectin-3 do người làm nghiên cứu chi trả.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM SUY TIM VÀ KHÔNG SUY TIM

3.1.1. Đặc điểm nhân trắc học

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm suy tim và nhóm không suy tim

Yếu tố	Suy tim (n=111)	Không suy tim (n=97)	p
Nam	60 (54,05%)	37 (38,14%)	0,031
Nữ	51 (45,95%)	60 (61,90%)	
Tuổi (ĐLC)	69,66 (13,94)	44,47 (10,41)	<0,001
BMI ≥ 23 (kg/m ²)	52 (46,85%)	32 (32,99%)	0,072

Nhận xét: Nhóm suy tim có tỷ lệ nam cao hơn nữ, tuổi trung bình cao hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê ($p=0,031$ và $p<0,001$). Không có sự khác biệt về BMI giữa hai nhóm với $p=0,072$.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện ở nhóm bệnh nhân suy tim (n=111)

Triệu chứng lúc nhập viện	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhịp tim nhanh (>100 lần/phút)	31	27,93
Nhịp thở nhanh (>20 lần/phút)	44	28,64
Huyết áp tăng	51	45,95

Nhận xét: Triệu chứng nhập viện chủ yếu do huyết áp tăng và khó thở, kế đến là nhịp tim nhanh.

Bảng 3.3. Tỷ lệ suy tim theo phân độ (NYHA) ở nhóm bệnh nhân suy tim

Phân độ suy tim (NYHA)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Độ II	12	10,81
Độ III	91	81,98
Độ IV	8	7,21
Tổng	111	100,00

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ suy tim độ III theo NYHA chiếm đa số, chiếm 81,98%, còn lại là suy tim độ II và độ IV với tỷ lệ lần lượt là 10,81% và 7,21%. Không có suy tim độ I.

Bảng 3.4. Phân bố tỷ lệ tiền sử bệnh lý của nhóm nghiên cứu

		Suy tim (n=111)	
		Số lượng	Tỷ lệ
Tăng huyết áp	Không	20	18,02%
	Có	91	81,98%
Đái tháo đường	Không	73	65,77%
	Có	38	34,23%
Rối loạn lipid máu	Không	43	38,74%
	Có	68	61,26%
Bệnh động mạch vành	Có	85	76,58%
	Không	26	23,42%
Nhồi máu cơ tim	Có	22	19,8%
	Không	89	80,2%

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tim có tiền sử bệnh tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất, kế đến bệnh động mạch vành, bệnh đái tháo đường, rối loạn lipid máu và nhồi máu cơ tim.

Bảng 3.5. Tỷ lệ các biến cố tim mạch xảy ra trong thời gian nằm viện ở nhóm suy tim ($n=111$)

Biến cố tim mạch	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Biến cố chung	20	18,01
Biến cố cụ thể		
Triệu chứng xấu đi mới xuất hiện	6	5,41
Suy tim nặng hơn	5	4,51
Hội chứng vành cấp	6	5,40
Rối loạn nhịp	3	2,70
Tử vong do mọi nguyên nhân	11	9,91

Nhận xét: Có 11 trường hợp tử vong chiếm tỷ lệ 9,91%, triệu chứng xấu đi mới xuất hiện có tỷ lệ 5,41%, suy tim nặng hơn có tỷ lệ 4,51%, hội chứng vành cấp có tỷ lệ 5,40%, rối loạn nhịp tim có tỷ lệ 2,70%.

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.6. Kết quả xét nghiệm bạch cầu và độ lọc cầu thận của 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố		Suy tim ($n=111$)	Không suy tim ($n=97$)	p
Bạch cầu (k/uL)	Trung vị (Q1-Q3)	9,7 (7,3-11,9)	8,9 (6,3-11,5)	0,095**
N (%)	Trung bình (ĐLC)	66,1 (13,2)	66,0 (14,2)	0,941*
Phân loại độ lọc cầu thận	Giai đoạn I (≥ 90)	9,9%	61,9%	p<0,001***
	Giai đoạn II (60-<90)	42,3%	38,1%	
	Giai đoạn IIIa (45-<60)	25,2%	0,0%	
	Giai đoạn IIIb (30-<45)	22,5%	0,0%	

Ghi chú: * Independent Samples Test, ** Independent-Samples Mann-Whitney U Test ***Fisher's Exact Test

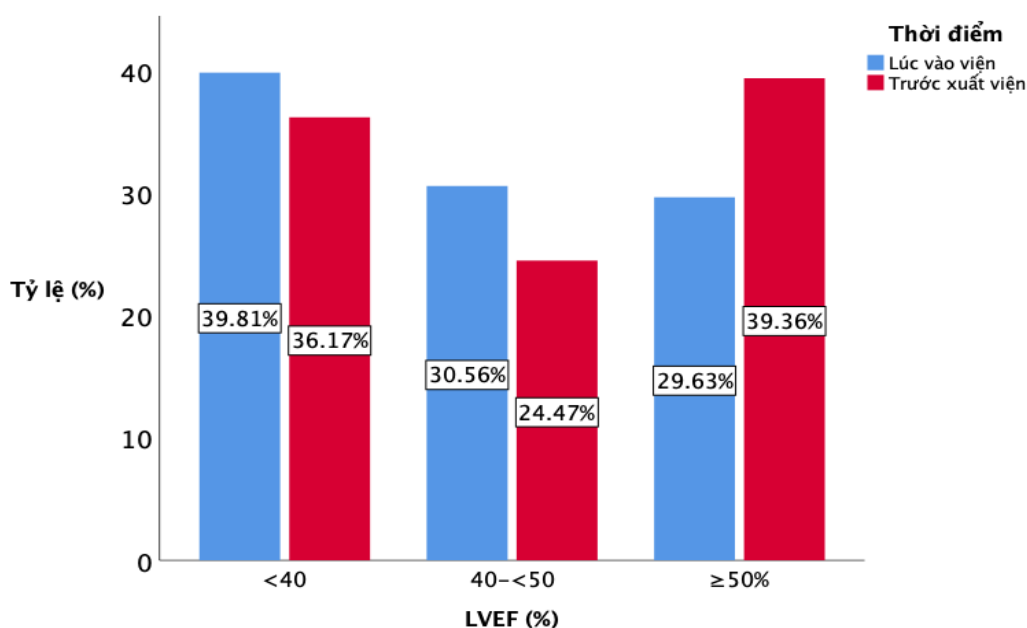
Nhận xét: Nhóm suy tim có bạch cầu trung vị 9,7 (7,3-11,9) (k/uL) không khác biệt với nhóm không suy tim 8,9 (6,3-11,5) (k/uL) với $p=0,095$. Bạch cầu trung tính (*Neutrophil: N*) cũng bình thường ở 2 nhóm nghiên cứu với $p=0,941$. Độ lọc cầu thận ở nhóm không suy tim chủ yếu là chức năng thận bình thường 61,9% và giảm nhẹ 38,1%. Nhóm suy tim chủ yếu là độ lọc cầu thận giảm nhẹ 42,3%, còn lại phân bố ở độ lọc cầu thận giảm vừa và bình thường. Sự khác biệt về độ lọc cầu thận giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

Bảng 3.7. Kết quả siêu âm tim ở hai nhóm nghiên cứu

Yếu tố	Suy tim (n=111)	Không suy tim (n=97)	p
LVEF (%) Trung bình (ĐLC)	44,69 (13,73)	66,71 (6,41)	<0,001
LVDd (mm) Trung bình (ĐLC)	54,69 (10,49)	43,92 (46,12)	<0,001
LVEDV Trung bình (ĐLC)	152,60 (65,02)	94,09 (30,47)	<0,001
LVM (g) Trung bình (ĐLC)	242,57 (79,84)	129,15 (4,63)	<0,001
LVMI (g/m²) Trung bình (ĐLC)	150,73 (52,16)	81,54 (25,90)	<0,001

Ghi chú: * Independent Samples Test

Nhận xét: Các thông số siêu âm tim như LVEF thấp hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê $p<0,001$. LVDd, LVEDV, LVM, LVMI ở nhóm suy tim cao hơn nhóm không suy tim, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ suy tim (theo EF) lúc nhập viện và trước khi xuất viện

Nhận xét: Trong nhóm 111 bệnh nhân suy tim tham gia nghiên cứu ngoài 3 bệnh nhân tử vong chưa kịp siêu âm tim, số còn lại 108 bệnh nhân được siêu âm tim tỷ lệ giữa 3 nhóm suy tim EF giảm chiếm tỷ lệ 39,81%, suy tim EF bảo tồn chiếm tỷ lệ 29,63% và suy tim EF giới hạn chiếm tỷ lệ 30,56%. Chúng tôi siêu âm tim sau thời gian nằm điều trị, có 94 bệnh nhân siêu âm tim vì có 11 bệnh nhân đã tử vong và 6 bệnh nhân không đồng ý siêu âm tim lần 2. Tỷ lệ suy tim EF bảo tồn cao hơn so với siêu âm lúc mới vào viện 39,36% so với 29,63%, tỷ lệ suy tim EF giảm và suy tim EF giới hạn giảm hơn so với lúc mới nhập viện.

Bảng 3.8. Nồng độ BNP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân suy tim

	BNP lúc vào viện (pg/ml) (n=110)	BNP trước xuất viện (pg/ml) (n=102)	p
Trung vị (Q1-Q3)	1100,50 (506,43 - 2093,73)	331,19 (117,72 - 852,87)	p<0,001*
GTNN-GTLN	110,30 - 5000	9,36 - 4960,57	

Ghi chú: *Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test

Nhận xét: Nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện 1100,50 (506,43 - 2093,73) pg/mL cao hơn lúc trước xuất viện 331,19 (117,72 - 852,87) có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

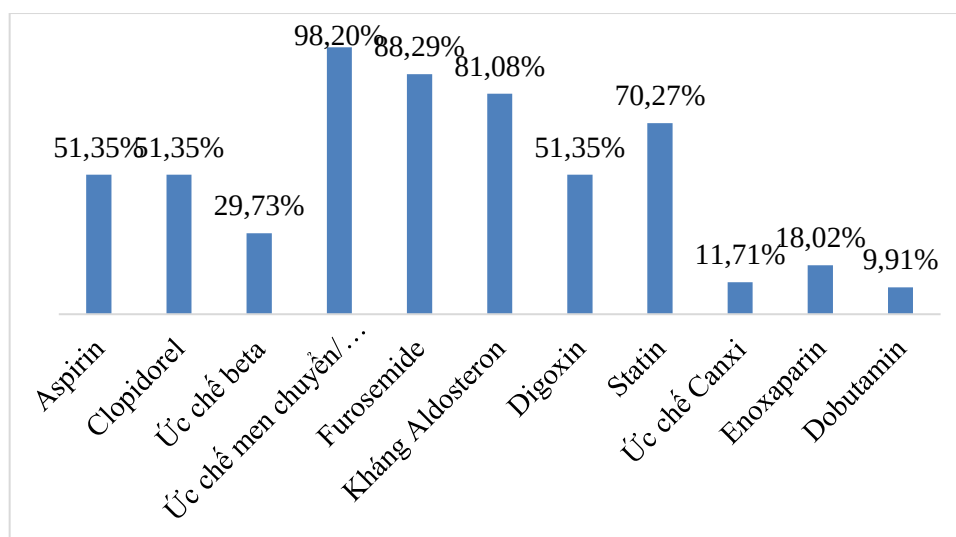
Bảng 3.9. Nồng độ BNP huyết thanh ở các phân nhóm suy tim khác nhau theo phân độ suy tim của NYHA ở nhóm bệnh nhân suy tim

Phân độ suy tim	BNP lúc vào viện (pg/ml)				BNP trước xuất viện (pg/ml)		
		n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Phân độ suy tim	Độ II	12	793.05	801.73	12	255,26	221,54
	Độ III	90	1471.95	1228.36	84	599,73	684,60
	Độ IV	8	2440,41	1463,28	6	1579,77	1717,67
	p=0,006*				p=0,021*		

Ghi chú: *Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

Nhận xét: Trong nhóm suy tim, nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện và trước xuất viện đều tăng cao ở bệnh nhân suy tim độ IV hơn ở bệnh nhân suy tim độ III và hơn suy tim độ II. Điều này đã được kiểm định có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$ và $p=0,021$.

3.1.3. Thuốc điều trị ở nhóm bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.2. Thuốc điều trị ở bệnh nhân suy tim (n=111)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II cao nhất, các thuốc kháng aldosteron, statin và furosemide cũng chiếm tỷ lệ khá cao. Riêng thuốc ức chế beta chỉ 29,73% vì trong thời gian nằm viện, có thể tình trạng suy tim chưa ổn định.

3.2. NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SUY TIM. SO SÁNH GIÁ TRỊ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở CÁC PHÂN NHÓM SUY TIM

3.2.1. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng khả năng bệnh nhân suy tim

Bảng 3.10. Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim và không suy tim

	Có suy tim (n=111)	Không suy tim (n=97)	
	Trung bình (ĐLC)	Trung bình (ĐLC)	
Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện	31,09 (11,65)	14,27 (3,51)	p<0,001*

Ghi chú: * Independent Samples t-test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở nhóm có suy tim cao hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.11. Độ nhạy, độ đặc hiệu của galectin-3 trong chẩn đoán suy tim

	Giá trị	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	95% CI
Galectin-3	17,355	92,8	86,60	0,947	<0,001	0,916 - 0,978

Nhận xét: Khi galectin-3 huyết thanh >17,355 ng/ml, có giá trị trong chẩn đoán suy tim với độ nhạy 92,80% và độ đặc hiệu là 86,60%, với diện tích đường cong AUC là 0,947 với 95% CI: 0,916 - 0,978, (p<0,001).

Bảng 3.12. Nồng độ galectin-3 ở bệnh nhân suy tim ở hai thời điểm lúc nhập viện và trước khi xuất viện

	Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện (n=111)	Galectin-3 (ng/ml) trước xuất viện (n=102)	P
Trung bình (ĐLC)	31,09 (11,65)	24,08 (9,55)	p<0,001*
Trung vị (Q1-Q3)	29,10 (22,30-38,70)	22,11 (17,23-30,66)	

Ghi chú: *Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim vào thời điểm lúc nhập viện (31,08 ±11,65) cao hơn thời điểm trước xuất viện (24,08 ±9,55) có ý nghĩa thống kê p<0,001.

3.2.2. Mối liên quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh với các phân nhóm suy tim theo phân suất tống máu thất trái (EF).

Bảng 3.13. Nồng độ galectin-3 giữa các nhóm phân suất tống máu ở bệnh nhân suy tim ở thời điểm nhập viện

Yếu tố		Galectin-3 lúc nhập viện			
		n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p
Suy tim EF	<40%	43	32,70	11,65	0,182
	40-<50%	33	31,47	11,60	
	≥50%	32	27,58	10,28	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, suy tim EF giảm có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ($32,70 \pm 11,65$), kế đến là suy tim EF khoảng giữa ($31,47 \pm 11,60$), suy tim EF bảo tồn có nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ($27,58 \pm 10,28$), tuy nhiên khi kiểm định sự khác biệt giữa 3 nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,182$.

Bảng 3.14. Nồng độ galectin-3 giữa các nhóm phân suất tống máu ở bệnh nhân suy tim ở thời điểm trước xuất viện

Yếu tố		Galectin-3 trước xuất viện			
		n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p
Suy tim EF	<40%	41	24,70	8,95	0,562
	40-<50%	31	24,80	9,35	
	≥50%	30	22,50	10,63	

Nhận xét: Siêu âm tim trước khi bệnh nhân xuất viện, chúng tôi thấy suy tim EF khoảng giữa có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ($25,37 \pm 9,15$), kế đến là suy tim EF giảm ($24,76 \pm 9,65$), suy tim EF bảo tồn có nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ($23,32 \pm 10,12$), tuy nhiên khi kiểm định sự khác biệt giữa 3 nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,699$.

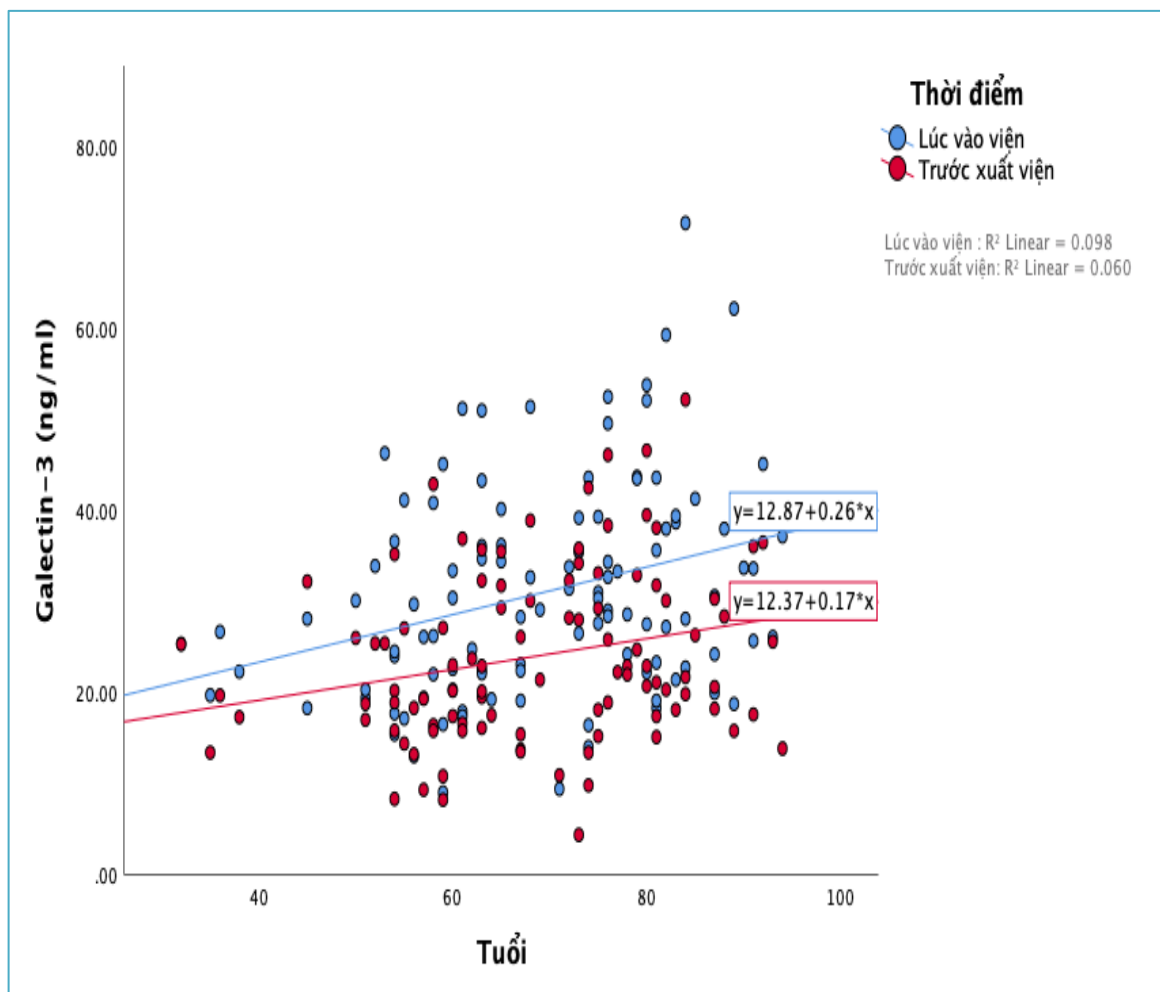
3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 và các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa galectin-3 huyết thanh và đặc điểm chung của bệnh nhân suy tim (n=111)

		Galectin-3 lúc vào viện		p
		≤17,8 ng/mL	>17,8 ng/mL	
Tuổi (Trung vị (Q1-Q3))		59,00 (54,75 - 71,75)	73 (60 - 81)	0,018*
BMI (kg/m ²) (Trung vị (Q1-Q3))		22,05 (19,24 - 23,98)	22,86 (20,81 - 25,55)	0,443*
eGFR (Trung vị (Q1-Q3))		80,00 (71,75-97,25)	74 (56-84)	<0,001*
Tăng huyết áp (n,%)	Có	8 (80,00)	83 (82,18)	1**
Đái tháo đường (n,%)	Có	4 (40,00)	34 (33,66)	0,733**
Rối loạn lipid máu (n,%)	Có	3 (30,00)	65 (64,36)	0,044**
Bệnh động mạch vành (n,%)	Có	8 (80,00)	22 (71,0)	0,682**
Nhồi máu cơ tim (n,%)	Có	2 (20,00)	7 (22,6)	0,385**

Ghi chú: *Independent-Samples Mann-Whitney U Test; **Fisher's Exact Test

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi càng cao thì nồng độ galectin-3 huyết thanh càng cao và điều này có ý nghĩa thống kê $p=0,018$. Tỷ lệ bệnh nhân suy tim có bệnh kèm rối loạn lipid máu có nồng độ galectin-3 huyết thanh ở mức cao hơn nhóm không có rối loạn lipid máu đi kèm có ý nghĩa thống kê $p=0,044$. Tuy nhiên, bệnh nhân suy tim có bệnh kèm tăng huyết áp, đái tháo đường typ 2, bệnh động mạch vành mạn tính, nhồi máu cơ tim nhưng không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.



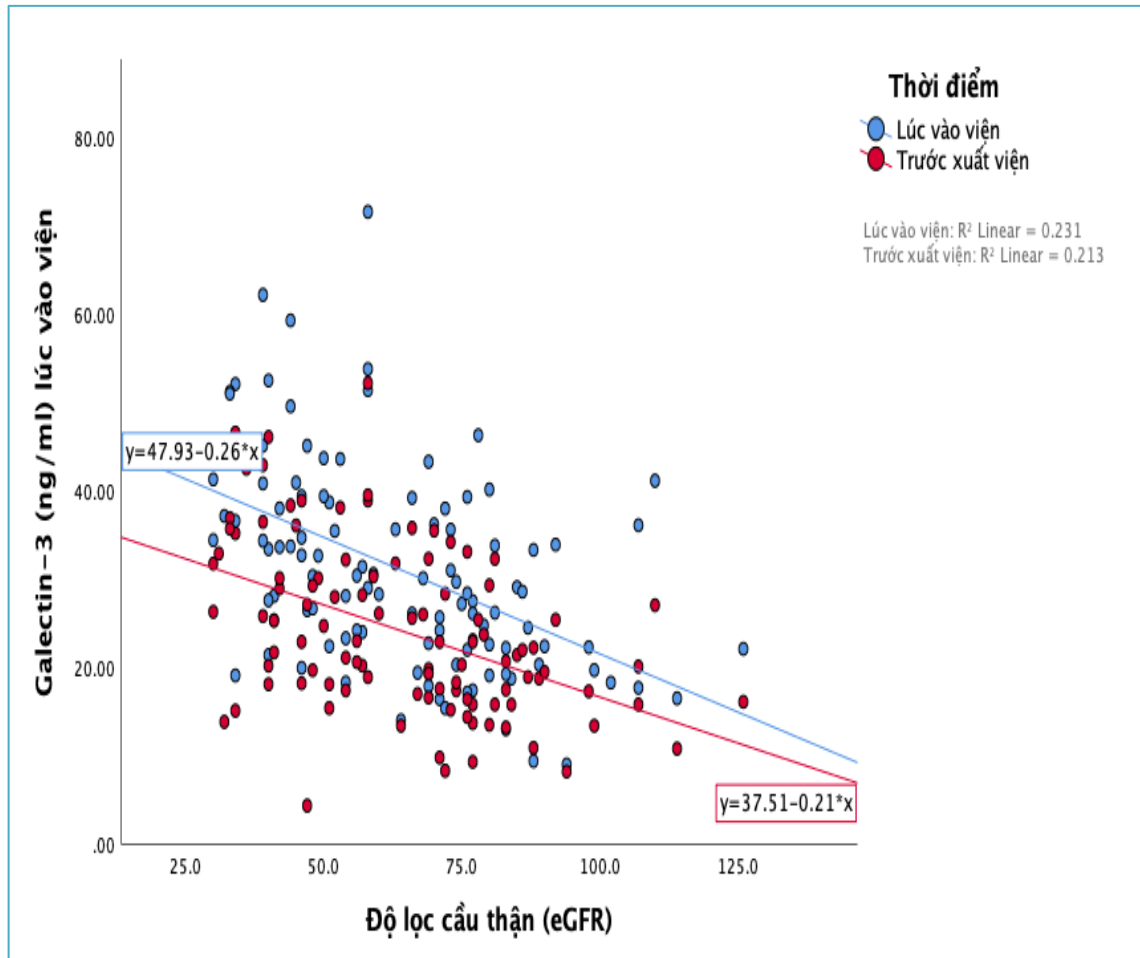
Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa tuổi và galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Tuổi có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với hệ số tương quan $\rho = 0,317$ ($p=0,0011$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 12,87 + 0,26 \cdot \text{tuổi}$$

Tương tự, galectin-3 huyết thanh trước xuất viện tương quan thuận với tuổi có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan $\rho = 0,261$ ($p=0,008$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 12,37 + 0,17 \cdot \text{tuổi}$$



Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa độ lọc cầu thận và galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim

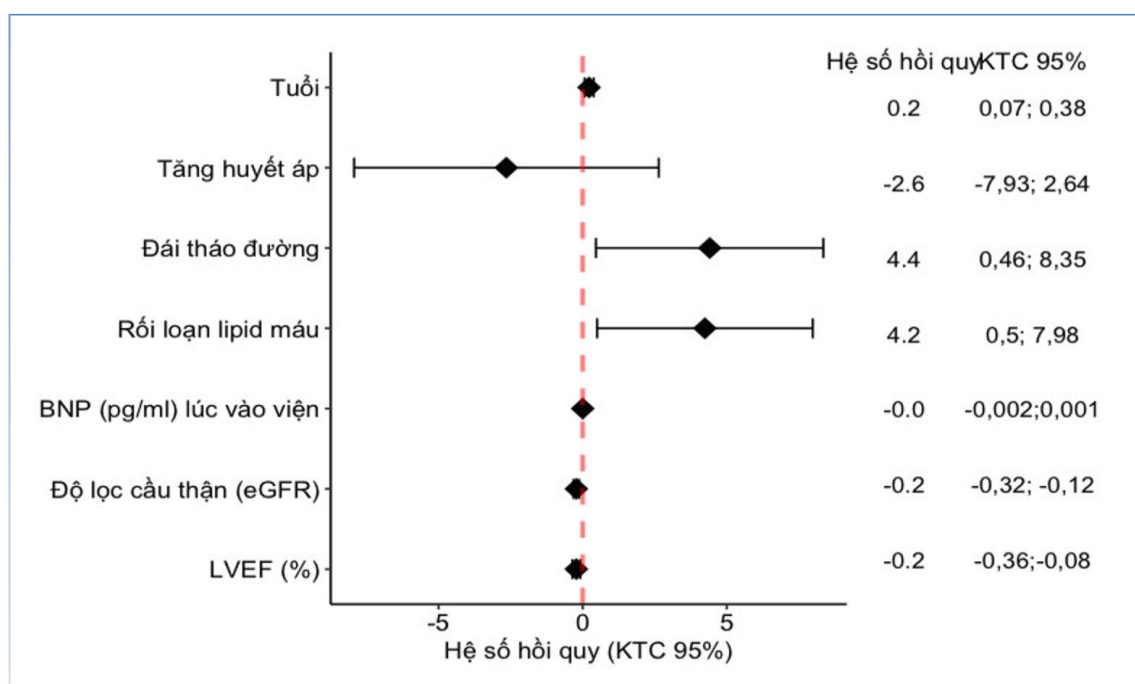
Nhận xét: Galectin-3 huyết thanh lúc vào viện và trước xuất viện tương quan nghịch với độ lọc cầu thận có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan $\rho = -0,481$ ($p < 0,001$) và $\rho = -0,472$ ($p < 0,001$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3 lúc vào viện} = 47,93 - 0,21 \cdot \text{eGFR}$$

$$\text{Và Galectin-3 trước xuất viện} = 37.51 - 0,21 \cdot \text{eGFR}$$

Bảng 3.16. Một số yếu tố liên quan đến galectin-3 lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim (mô hình tuyến tính đa biến) (n=107)

Các yếu tố	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy 95%		p
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
Tuổi	0,22	0,07	0,38	0,006
Tăng huyết áp	-2,65	-7,93	2,64	0,323
Đái tháo đường	4,41	0,46	8,35	0,029
Rối loạn lipid máu	4,24	0,5	7,98	0,027
BNP (pg/ml) lúc vào viện	-0,0002	-0,002	0,001	0,841
Độ lọc cầu thận (eGFR)	-0,22	-0,32	-0,12	<0,001
LVEF (%)	-0,22	-0,36	-0,08	0,003



Biểu đồ 3.5. Một số yếu tố liên quan đến galectin-3 lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim (mô hình hồi quy tuyến tính đa biến)

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện

- Liên quan với tuổi $\beta = 0,22$ ng/ml với (95% CI: 0,07 -0,38) có ý nghĩa thống kê $p = 0,006$.

- Liên quan với đái tháo đường typ 2 $\beta = 4,41$ với (95% CI: 0,46 -8,35) có ý nghĩa thống kê $p=0,029$.

- Liên quan với rối loạn lipid máu $\beta = 4,24$ với (95% CI: 0,5 -7,98) có ý nghĩa thống kê $p=0,027$.

- Liên quan với độ lọc cầu thận $\beta = -0,22$ với (95% CI: -0,32; -0,12) có ý nghĩa thống kê $p<0,001$

- Liên quan với LVEF $\beta = -0,22$ với (95% CI: -0,36; -0,08) có ý nghĩa thống kê $p = 0,003$.

- Không có liên quan với tăng huyết áp và nồng độ BNP với $p>0,05$.

3.3. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH VỚI CÁC THÔNG SỐ LIÊN QUAN TÁI CẤU TRÚC CƠ TIM TRÊN SIÊU ÂM TIM VÀ XÉT NGHIỆM BNP.

3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 lúc nhập viện và các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trong siêu âm tim

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa thông số tái cấu trúc thất trái trong siêu âm tim và nồng độ galectin-3 lúc nhập viện

	Bình thường (n=5)	Tái cấu trúc đồng tâm (n=13)	Phì đại đồng tâm (n=27)	Phì đại lệch tâm (n=62)	p
Nồng độ galectin-3 Trung bình (Độ lệch chuẩn) (ng/ml)	22,32 (8,97)	25,39 (11,35)	29,62 (11,74)	33,19 (10,86)	0,026*

Ghi chú: *Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện tăng cao nhất ($33,19 \pm 10,86$ ng/ml) ở nhóm suy tim có phì đại thất trái lệch tâm, thấp hơn ($29,62 \pm 11,74$ ng/ml) ở nhóm suy tim có phì đại thất trái đồng tâm, thấp hơn

nữa ở nhóm tái cấu trúc thất trái đồng tâm và nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ở nhóm suy tim cấu trúc thất trái bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,026$.

3.3.2. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim

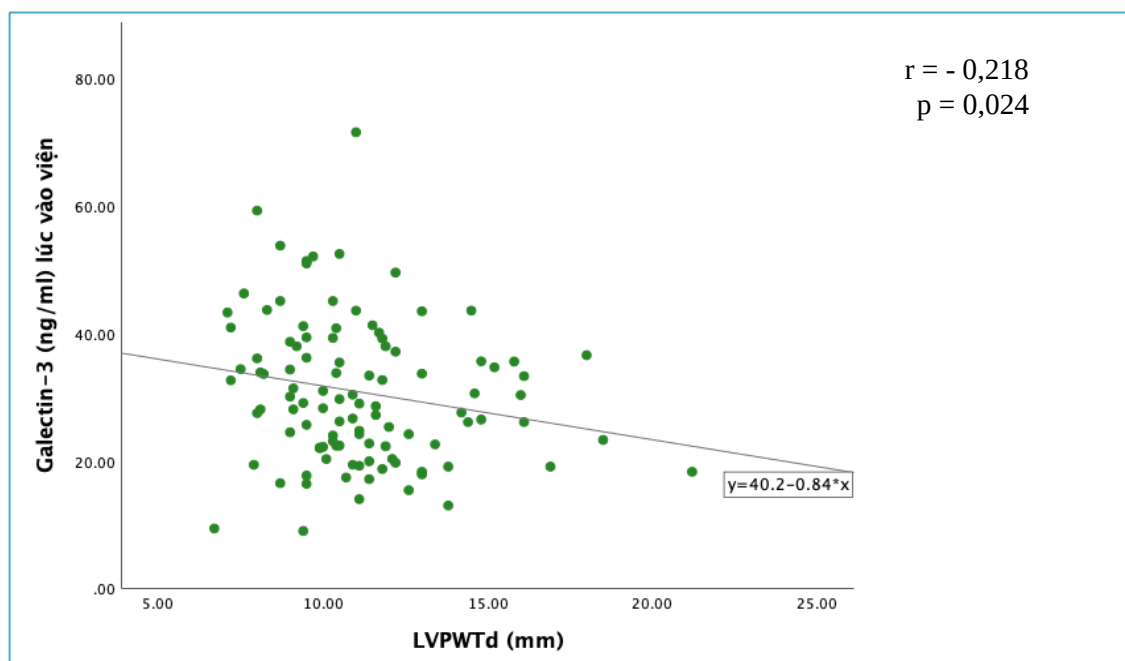
Bảng 3.18. Mối tương quan giữa galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim

	Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện		
	n	r	p
LA (mm)	90	-0,061**	0,571
LVEDV	99	0,161	0,110
LVESV	98	0,180	0,076
LVPWTd (mm)	107	-0,218*	0,024
LVPWTs (mm)	107	-0,266*	0,006
LVEF (%)	108	-0,203**	0,035
LVM	107	-0,033	0,733
LVMI (g/m ²))	107	0,023	0,816
RWT	107	-0,193*	0,046

Ghi chú: *Hệ số tương quan Spearman, **Hệ số tương quan Pearson

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương quan nghịch giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với độ dày thành sau thất trái tâm trương (LVPWTd), độ dày thành sau thất trái tâm thu (LVPWTs), phân suất tổng máu thất trái (LVEF) và Độ dày thành tương đối (RWT) có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, không có sự tương quan giữa đường kính nhĩ trái (LA) với galectin-3 huyết thanh $p=0,057$. Thể tích thất trái cuối tâm thu (LVEDV), thể tích thất trái cuối tâm trương (LVESV) đều không có tương quan có ý nghĩa thống kê với galectin-3 huyết thanh.

3.3.3. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành sau thất trái tâm trương

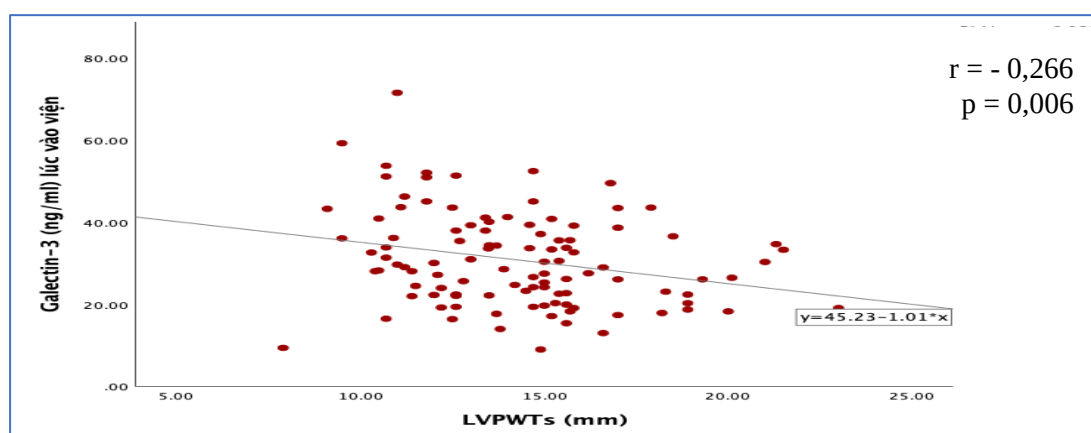


Biểu đồ 3.6. *Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành sau thất trái tâm trương*

Nhận xét: Độ dày thành sau thất trái tâm trương (LVPWTd) có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với hệ số tương quan $r = -0.218$ ($p = 0.024$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 40,2 - 0,84 * \text{LVPWTd}$$

3.3.4. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành sau thất trái tâm thu (LVPWTs).

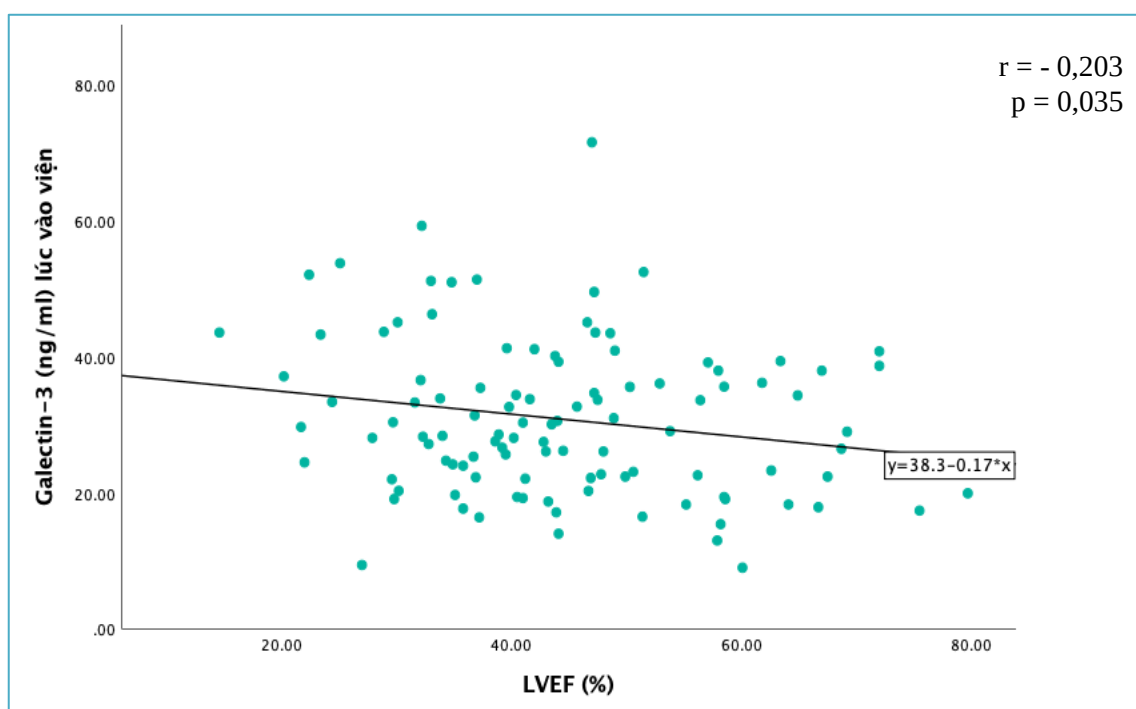


Biểu đồ 3.7. *Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành sau thất trái tâm thu*

Nhận xét: Độ dày thành sau thất trái tâm thu (LVPWTs) có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với hệ số tương quan $r = -0,266$ ($p=0,006$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 45,23 - 1,01 \cdot \text{LVPWTs}$$

3.3.5. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với phân suất tống máu thất trái (LVEF)

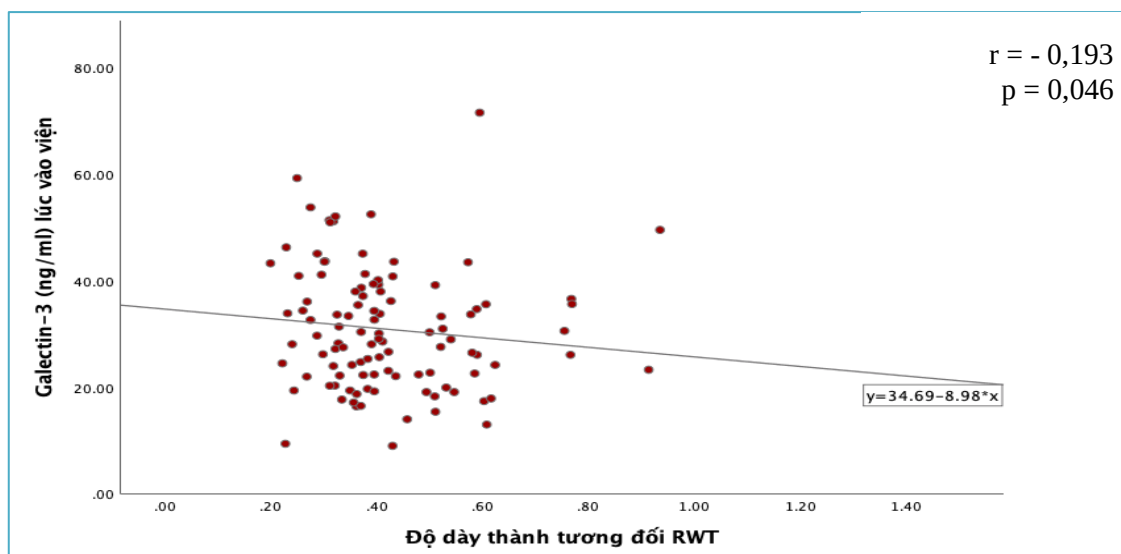


Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với phân suất tống máu thất trái (LVEF)

Nhận xét: Phân suất tống máu thất trái (LVEF) có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với hệ số tương quan $r = -0,203$ ($p=0,035$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 38,3 - 0,17 \cdot \text{LVEF}$$

3.3.6. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành tương đối (RWT)



Biểu đồ 3.9. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với độ dày thành tương đối (RWT)

Nhận xét: Độ dày thành tương đối (RWT) có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với hệ số tương quan $r = -0,193$ ($p=0,046$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 34,69 - 8,98 * \text{RWT}$$

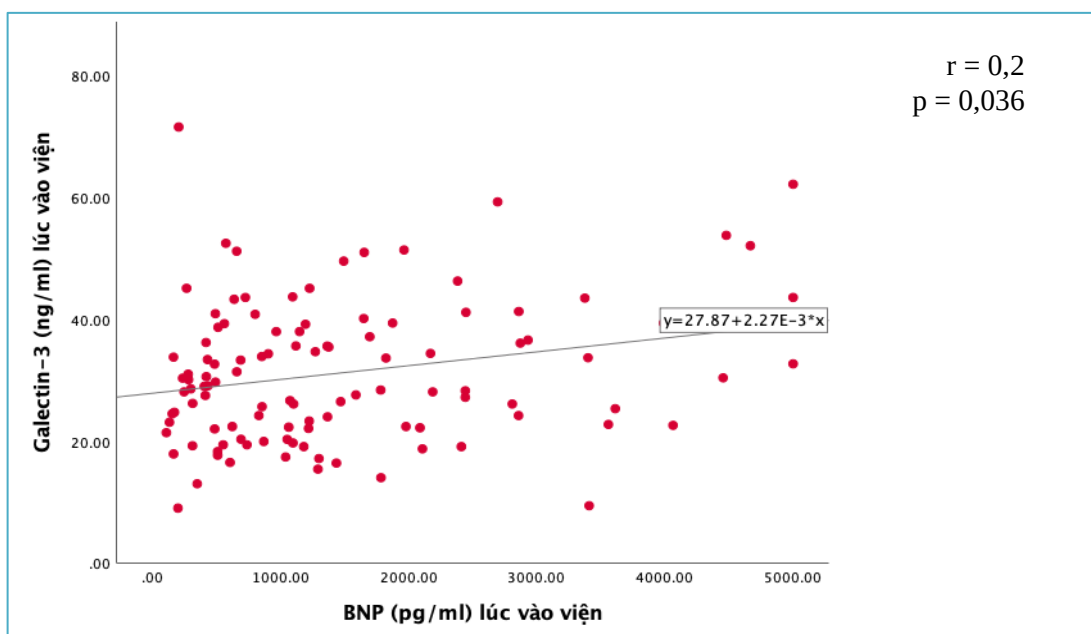
3.3.7. Tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP

Bảng 3.19. Mối tương quan giữa galectin-3 với BNP ở bệnh nhân suy tim

	Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện			Galectin-3 (ng/ml) trước xuất viện		
	n	rho*	p	n	rho*	p
BNP (pg/ml) lúc vào viện	110	0,2	0,036	102	0,137	0,17
BNP (pg/ml) trước xuất viện	102	0,143	0,152	101	0,164	0,101

Ghi chú: *Hệ số tương quan Spearman

Nhận xét: Chúng tôi xét nghiệm BNP 110 bệnh nhân lúc vào viện, nhưng chỉ có 102 bệnh nhân xét nghiệm BNP lần 2 vì có 8 bệnh nhân tử vong trong thời gian n Galectin-3 huyết thanh có tương quan thuận với BNP, tuy nhiên chỉ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm nhập viện với hệ số tương quan $r = 0,200$, $p=0,036$.



Biểu đồ 3.10. Mối tương quan giữa galectin-3 và BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim lúc vào viện

Nhận xét: BNP có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với hệ số tương quan $r = 0,200$ ($p = 0,036$) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

$$\text{Galectin-3} = 27,87 + 2,27E-3 * \text{BNP}$$

3.4. NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH TRONG TIỀN LƯỢNG BIẾN CỐ TIM MẠCH

3.4.1. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với mức độ suy tim theo NYHA

Bảng 3.20. Nồng độ galectin-3 huyết thanh với mức độ suy tim theo NYHA

Phân độ suy tim	Nồng độ Galectin-3 lúc nhập viện				Nồng độ Galectin-3 trước xuất viện			
	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p
Độ II	12	27,43	11,30	0,140*	12	20,12	6,94	0,045**
Độ III	91	30,97	11,58		84	24,12	9,81	
Độ IV	8	37,91	11,42		6	31,44	6,06	

Ghi chú: *One way ANOVA; **Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ở những bệnh nhân suy tim NYHA độ IV, thấp hơn ở suy tim NYHA III và thấp nhất ở những bệnh nhân suy tim NYHA II. Tuy nhiên, chỉ có ý nghĩa trên phương diện thống kê ở thời điểm trước khi xuất viện với $p=0,045$, tại thời điểm nhập viện không có ý nghĩa thống kê với $p=0,140$.

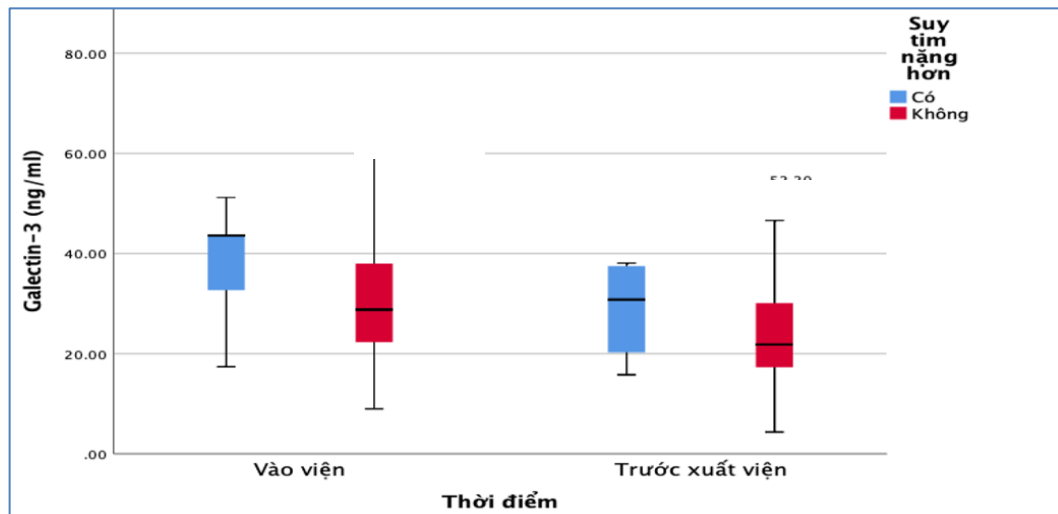
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các biến cố tim mạch

		Nồng độ Galectin-3 lúc nhập viện				Nồng độ Galectin-3 trước xuất viện			
		Trung bình	Độ lệch chuẩn	p*	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p**	
Triệu chứng xấu đi/ mới xuất hiện	Có	6	31,5	10,8	0,933	3	27,9	4,4	0,328
	Không	105	31,1	11,7		99	24,0	9,7	
Suy tim nặng hơn	Có	5	37,7	13,1	0,194	4	28,9	10,6	0,344
	Không	106	30,8	11,6		98	23,9	9,5	
Hội chứng động mạch vành cấp	Có	6	40,7	19,9	0,266	5	32,7	14,1	0,131
	Không	105	30,5	10,9		97	23,6	9,1	
Rối loạn nhịp	Có	3	37,7	12,1	0,323	2	34,6	3,3	0,106
	Không	108	30,9	11,6		100	23,8	9,5	
Tử vong	Có	11	35,2	14,5	0,221	2	37,6	7,6	0,066
	Không	100	30,6	11,3		100	23,8	9,4	
Biến cố tim mạch chung	Có	20	36,5	15,8	0,085	11	31,2	11,4	0,028
	Không	91	29,9	10,3		99	23,2	9,0	

Ghi chú: * Independent Samples t-Test, ** Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn ở tất cả các biến cố tim mạch như triệu chứng xấu đi, suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp tim, tử vong và biến cố tim mạch chung nhưng khi kiểm định thống kê chỉ có ý nghĩa thống kê với biến cố tim mạch chung ở thời điểm trước khi xuất viện $p=0,028$.

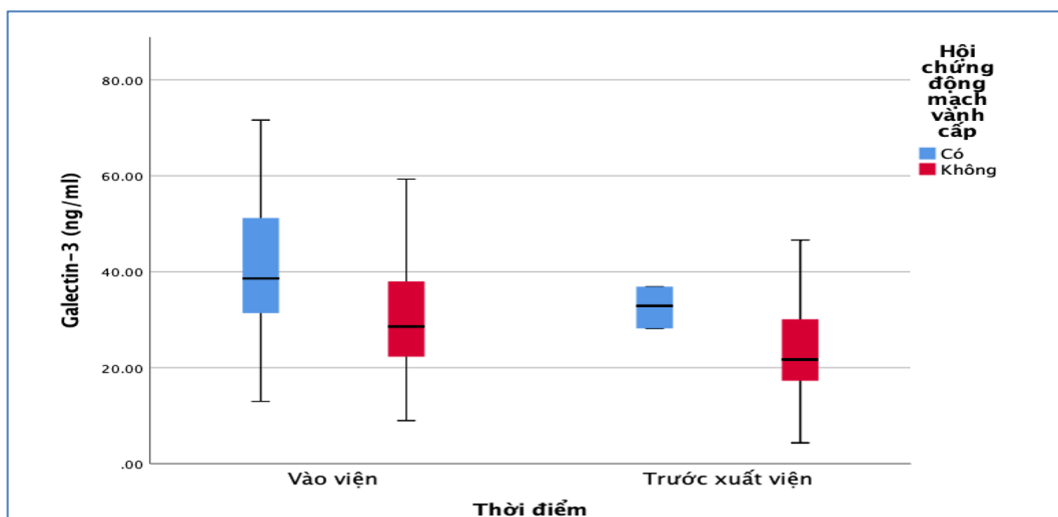
3.4.2. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng biến cố suy tim nặng hơn



Biểu đồ 3.11. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến cố suy tim nặng hơn

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn khi có biến cố suy tim nặng hơn, cao ở cả hai thời điểm lúc vào viện và trước khi xuất viện, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

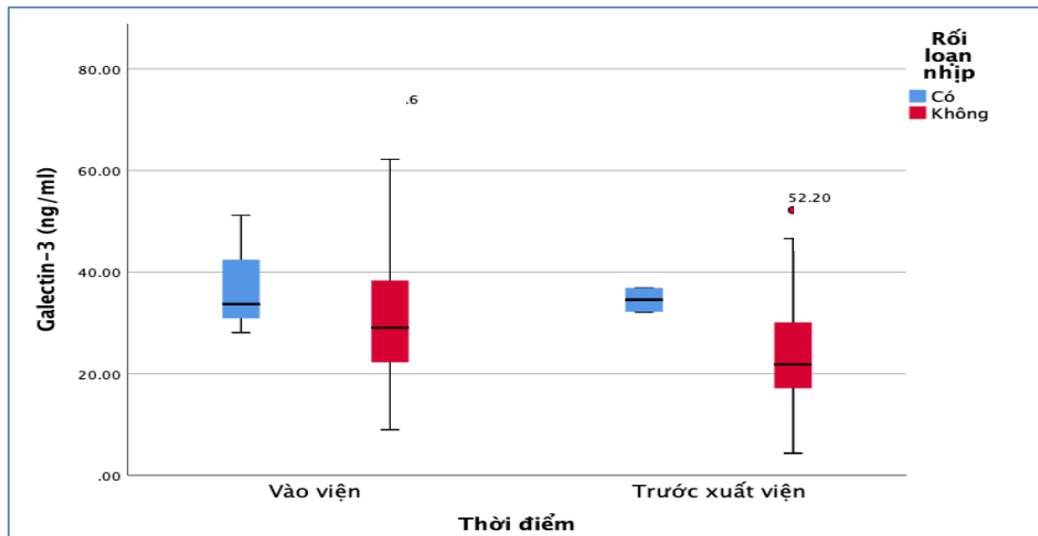
3.4.3. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng hội chứng động mạch vành cấp



Biểu đồ 3.12. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến cố hội chứng động mạch vành cấp

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn khi có biến cố hội chứng động mạch vành cấp, cao ở cả hai thời điểm lúc vào viện và trước khi xuất viện, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

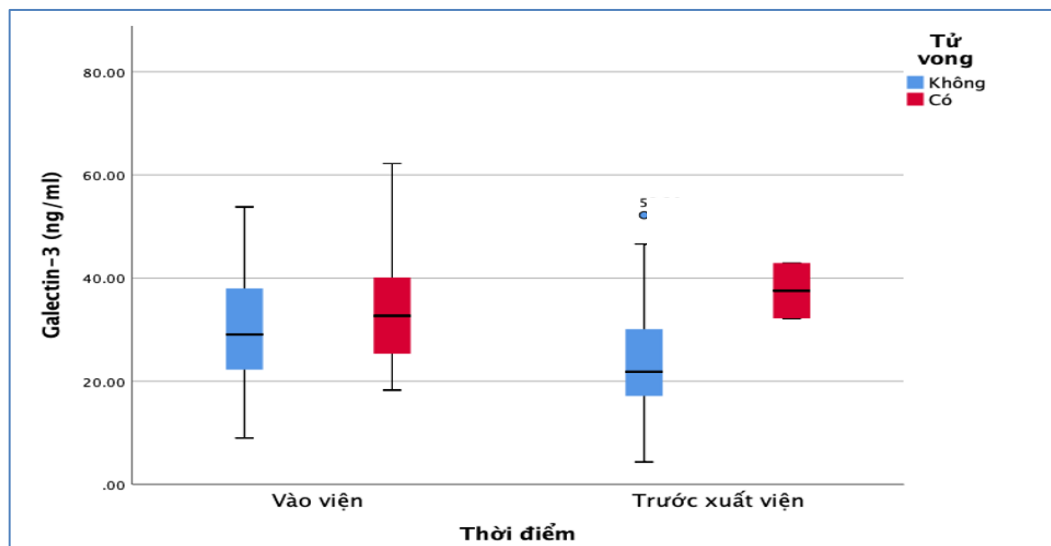
3.4.4. Nồng độ galectin-3 trong tiền lượng rối loạn nhịp



Biểu đồ 3.13. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến cố rối loạn nhịp tim

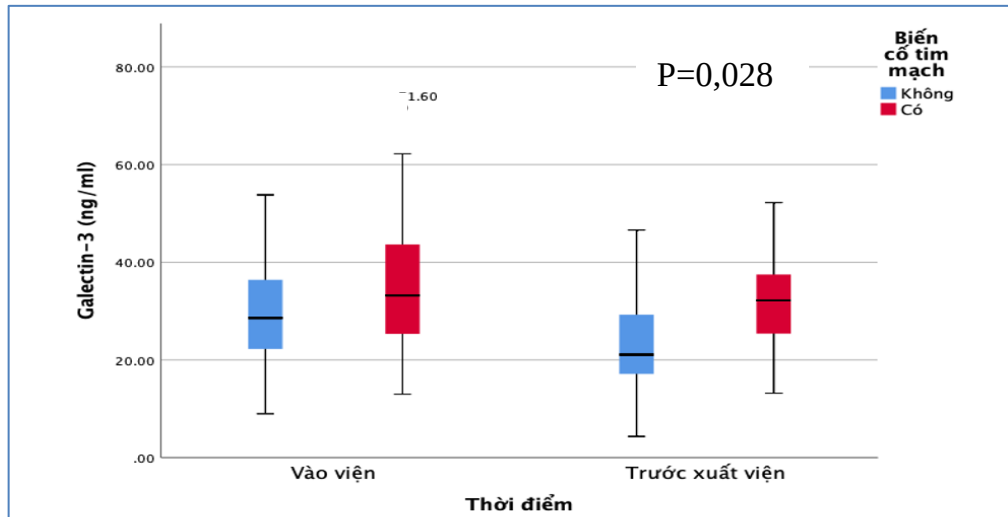
Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn khi có biến cố rối loạn nhịp tim, cao ở cả hai thời điểm lúc vào viện và trước khi xuất viện, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.4.5. Nồng độ galectin-3 trong tiền lượng tử vong do mọi nguyên nhân



Biểu đồ 3.14. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và biến tử vong chung

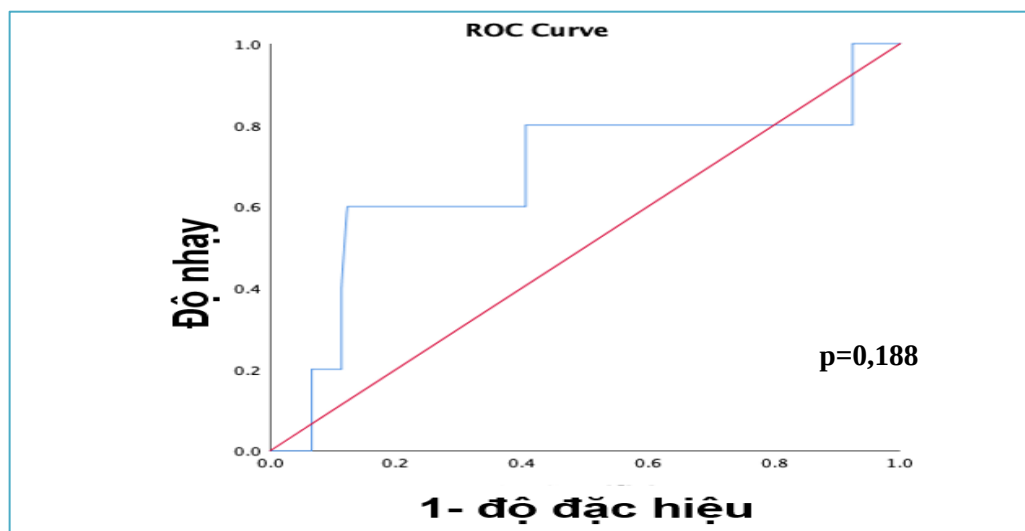
Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn khi có biến cố tử vong chung, cao ở cả hai thời điểm lúc vào viện và trước khi xuất viện, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh biến cố tim mạch chung

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn khi có biến cố tim mạch chung, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với galectin-3 huyết thanh tại thời điểm trước xuất viện với $p=0,028$.

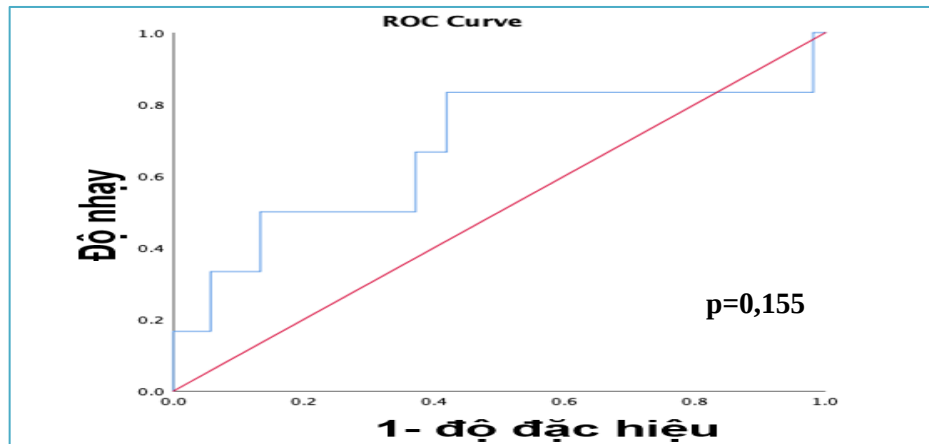
3.4.2. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng suy tim nặng hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng suy tim nặng hơn ở bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng suy tim nặng hơn là 43,55 ng/ml; AUC= 0,675 (95% CI: 0,387 - 0,962; $p=0,188$); Độ nhạy: 60% (95% CI: 17,06 - 102,94); Độ đặc hiệu 87,7% (95% CI: 81,49 - 93,98).

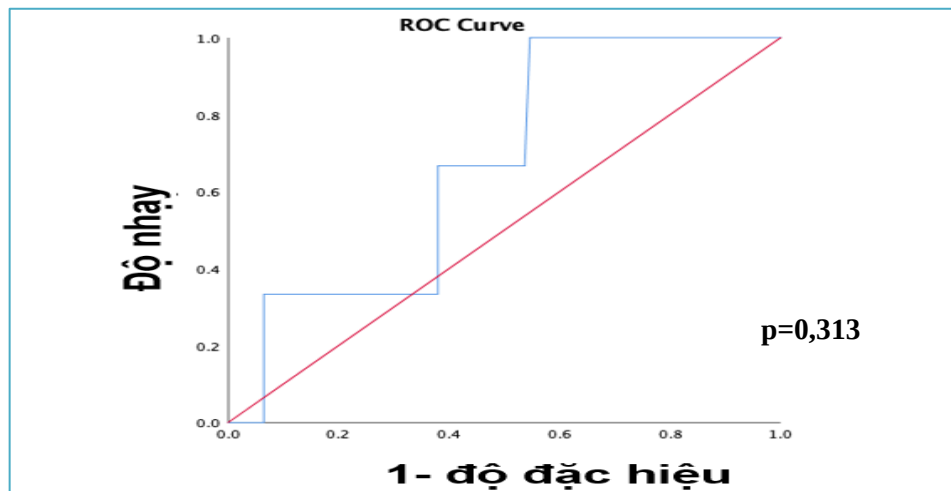
3.4.3. Galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng hội chứng động mạch vành cấp ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng hội chứng động mạch vành cấp ở bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng hội chứng vành cấp là 31,20 ng/ml; AUC= 0,673 (95% CI: 0,405 - 0,941; $p=0,155$); Độ nhạy: 83,3% (95% CI: 53,51 - 113,15); Độ đặc hiệu 58,1% (95% CI: 48,66 - 67,53).

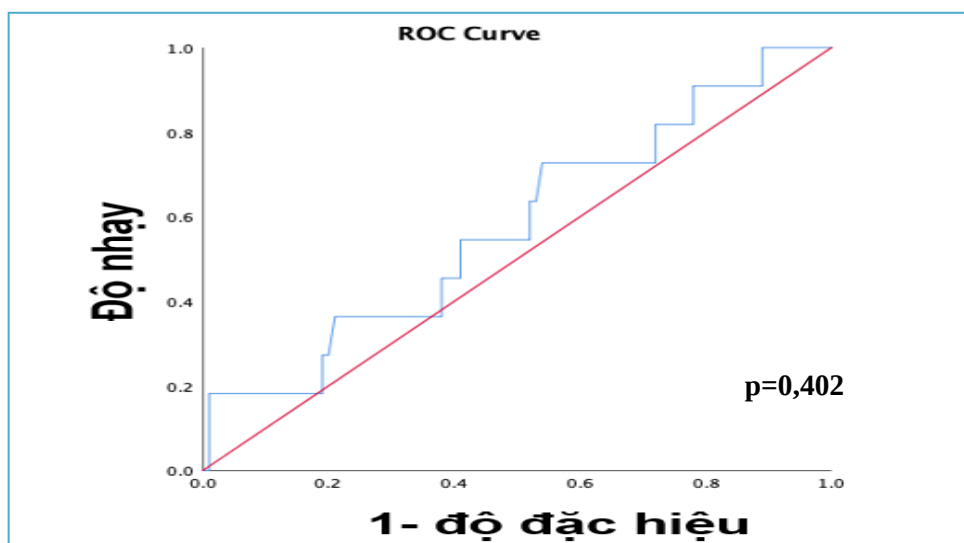
3.4.4. Galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.18. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng rối loạn nhịp tim là 27,85 ng/ml; AUC= 0,671 (95% CI: 0,437 - 0,906; $p=0,313$); Độ nhạy: 100% (95% CI: 100 - 100); Độ đặc hiệu 45,4% (95% CI: 35,98 - 54,76).

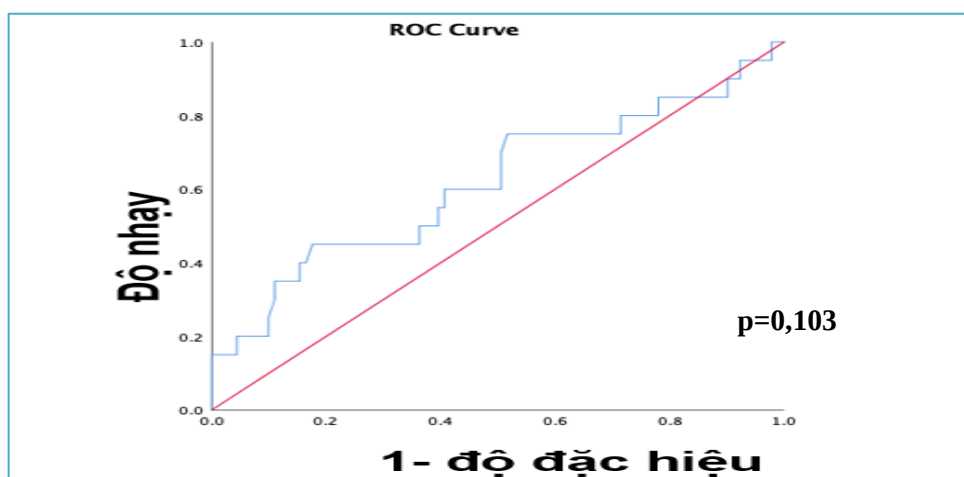
3.4.5. Galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.19. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy tim

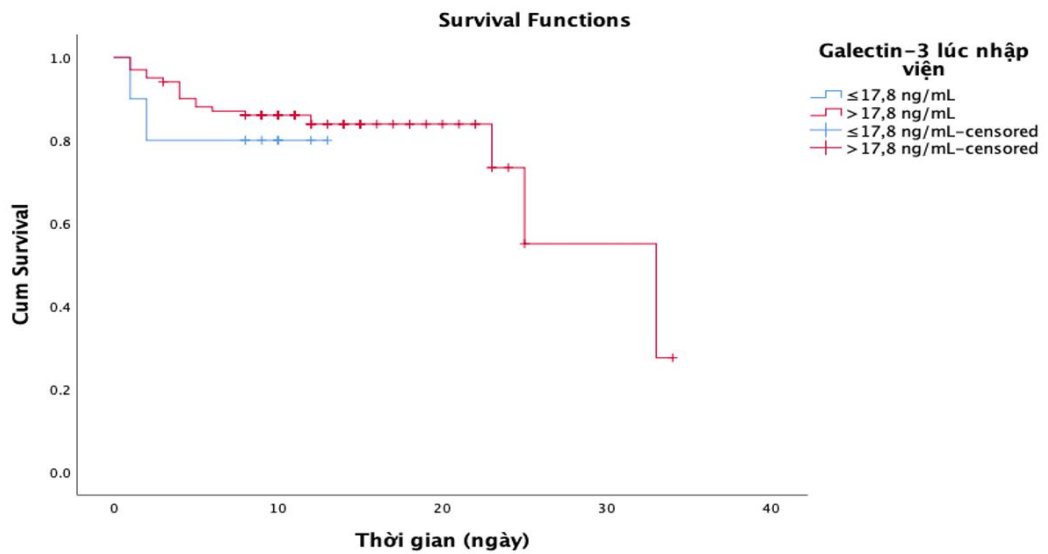
Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng tử vong là 27,85 ng/ml; AUC= 0,577 (95% CI: 0,398 - 0,756; p=0,402); Độ nhạy: 72.7% (95% CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77).

3.4.6. Galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.20. Đường cong ROC của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim

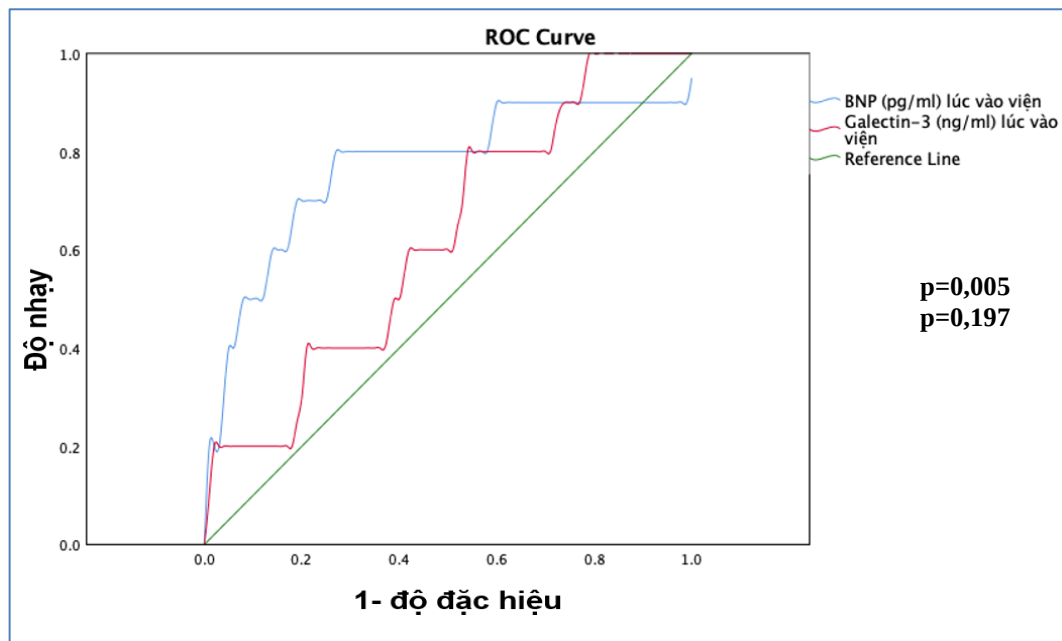
Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung là 39,35 ng/ml; AUC= 0,617 (95% CI: 0,466 - 0,768; p=0.103); Độ nhạy: 45% (95% CI: 23,20 - 66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24).



Biểu đồ 3.21. Khả năng xuất hiện biến cố tim mạch chung theo nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện ($n=111$)

Nhận xét: Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khoảng thời gian xảy ra biến cố tim mạch chung ở nhóm suy tim với galectin-3 huyết thanh $\leq 17,8$ ng/ml và nhóm suy tim với galectin-3 huyết thanh $> 17,8$ ng/ml, $p=0,579$.

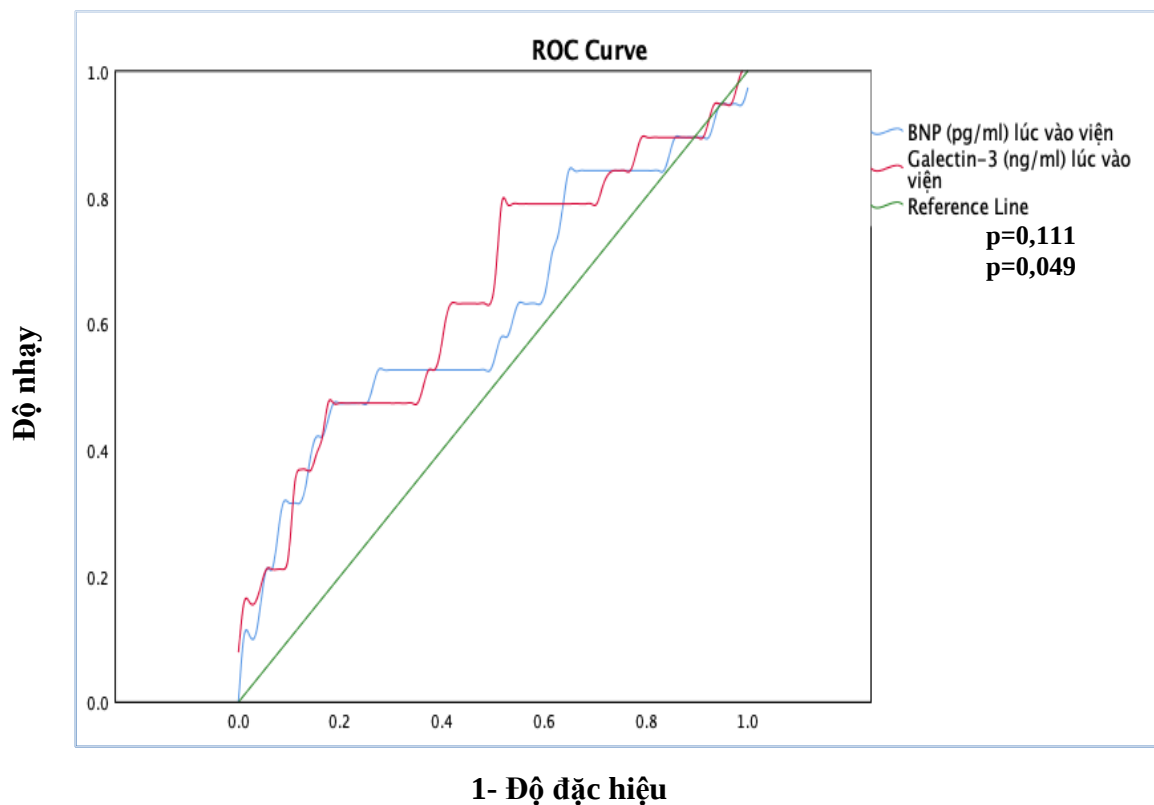
3.4.7. Galectin-3 huyết thanh và BNP trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.22. Đường cong ROC của BNP và galectin-3 trong tiên đoán biến cố tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tử vong là 27,85 ng/ml; AUC= 0,624 (95% CI: 0,453 - 0,795); Độ nhạy: 80,0% (CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77). Điểm cắt tốt nhất của BNP trong tiên lượng tử vong là 1740 pg/ml; AUC= 0,768 (95% CI: 0,575 - 0,961); Độ nhạy: 80,0% (95% CI: 55,21 - 104,79); Độ đặc hiệu 74,00% (95% CI: 65,40 - 82,60). Diện tích vùng khác biệt là 0,144; (p=0,183).

3.2.10. Galectin-3 huyết thanh và BNP trong tiên lượng biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.23. Đường cong ROC của BNP và galectin-3 trong tiên đoán biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố **tim mạch** là 39,35 ng/ml; AUC= 0,644 (95% CI: 0,496 - 0,792; p=0,049); Độ nhạy:

47,40% (95% CI: 23,20-66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24). Điểm cắt tốt nhất của BNP trong tiên lượng **biến cố tim mạch** là 2179,68 pg/ml; AUC= 0,617 (95% CI: 0,461 - 0,772; p=0,111); Độ nhạy: 47,4.0% (95% CI: 24,92 - 69,82); Độ đặc hiệu 82,40% (95% CI: 73,31 - 89,33). Diện tích vùng khác biệt là 0,027; (p=0,785).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về nhân trắc học

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm suy tim là $69,66 \pm 13,94$, nhóm không suy tim $44,47 \pm 10,41$ (bảng 3.1), tuy nhiên nhóm không suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu để xác định điểm cắt của galectin-3 trong chẩn đoán suy tim.

Tuổi trung bình nhóm suy tim trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với các nghiên cứu trong nước như của tác giả Đặng Quang Toàn [8] tuổi trung bình là $66,2 \pm 17,4$ tuổi, Quyền Đăng Tuyên (2012) là $61,71 \pm 12,43$ tuổi [12], Vương Anh Tuấn (2015) là 68 ± 13 tuổi [11], Và cũng tương tự với các nghiên cứu nước ngoài như tác giả Alan S.Maisel (2011) trung bình là $71 \pm 13,8$ tuổi [80], trong nghiên cứu của tác giả Lok Dirk J. A. và cộng sự (2010) trung bình 71 ± 10 tuổi [75], Ravi V.Shah (2010) trung bình là $71,6 \pm 13,6$ [102], De Boer (2011) trung bình là 72 ± 12 tuổi [34], tác giả Yu Xiangdong (2015) [130], nghiên cứu ở Thái Lan, trung bình $74 \pm 12,5$ tuổi. Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch nói chung và suy tim nói riêng. Tỷ lệ suy tim tăng dần theo tuổi, ngày nay tỷ lệ suy tim ngày càng có độ tuổi trung bình cao hơn, đó là nhờ những tiến bộ của y học, việc điều trị các bệnh nền tốt hơn.

Về giới tính, trong nhóm nghiên cứu chúng tôi nam giới có tỷ lệ 54,05% và nữ giới tỷ lệ 45,95% (bảng 3.1), tỷ lệ nam/nữ = 1,18. So sánh với một số nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho thấy nam giới có tỷ lệ cao hơn. Tác giả Đặng Quang Toàn (2018) nam 56%, nữ 44%, tỷ lệ nam/nữ = 1,27 [8], Dirk J. A. Lok và cộng sự (2010) có 72% nam [75], De Boer (2011) nam giới có tỷ lệ 65% [34]. Yu Xiangdong (2015) có 62% nam [130].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng lúc vào viện ở nhóm suy tim

Bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu chúng tôi, vào viện với các triệu chứng và dấu hiệu chủ yếu là khó thở, tần số thở nhanh (28,64%), nhịp tim nhanh (27,93%) và chủ yếu là tăng huyết áp (49,59%) (bảng 3.2). Đa số bệnh nhân suy tim có triệu chứng khó thở hoặc huyết áp tăng cao làm bệnh nhân phải nhập viện.

Suy tim theo phân độ NYHA III chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu chúng tôi (81,98%), NYHA II và NYHA có tỷ lệ thấp hơn (10,81%) và (7,21%) (bảng 3.3). Cũng tương tự tác giả Lại Trung Tín tỷ lệ suy tim NYHA II là 36,1%, NYHA III là 60,6% và NYHA IV là 3,3% [10].

4.1.2.2. Bệnh đồng mắc ở nhóm suy tim

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm suy tim có bệnh đồng mắc chủ yếu là tăng huyết áp (81,98%), bệnh động mạch vành mạn tính (76,58%), rối loạn lipid máu (61,26%), và đái tháo đường typ 2 (34,23%) (bảng 3.4).

Theo nghiên cứu ở Framingham (1996) [69] và Olmsted (2009) [43] Hoa Kỳ tăng huyết áp là bệnh đồng mắc nhiều nhất của suy tim với tỷ lệ tăng huyết áp là bệnh đồng mắc của suy tim lần lượt là 91% và 66%. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ hàng thứ 2 gây tử vong trong nghiên cứu năm 2016 [31]. Tăng huyết áp là nguyên nhân phổ biến nhập viện ở Châu Âu. Theo tác giả Pinho-Gom, 90% bệnh nhân suy tim có nguyên nhân từ tăng huyết áp, và tăng huyết áp làm tăng nguy cơ suy tim lên 2-3 lần. Bên cạnh đó, tỷ lệ bệnh nhân suy tim có tiền sử mạch vành chiếm tỷ lệ cao 50-59% trong suy tim mất bù cấp [98] Trong nghiên cứu ADHERE, bệnh nhân vừa có bệnh tăng huyết áp, và bệnh động mạch vành hoặc đái tháo đường typ 2 chiếm tỷ lệ rất cao [127]. Những bệnh nhân này phải điều trị nhiều loại thuốc mỗi ngày cho nhiều bệnh lý phối hợp để duy trì sự ổn định. Chỉ cần có một biến cố như gắng sức, nhiễm trùng hoặc bỏ trị, tác dụng phụ của thuốc...cũng có thể khiến bệnh nhân nhập viện. Vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân suy tim mất bù phải nhập viện tăng lên. Điều này cho thấy mô hình bệnh tim mạch của nước ta cũng tương tự như các nước trên thế giới.

4.1.2.3. Các biến cố tim mạch xảy ra ở nhóm suy tim

Chúng tôi nghiên cứu 111 bệnh nhân suy tim, chúng tôi theo dõi các biến cố xảy ra trong thời gian bệnh nhân nằm viện, có 11 bệnh nhân tử vong chiếm 9,9% (bảng 3.5). Tỷ lệ tử vong nội viện của các tác giả ở Việt Nam giao động từ 10% đến 18% tùy vào mức độ nặng nhẹ của bệnh nhân, tùy tác giả, tùy thuộc vào nơi nghiên cứu. Như tác giả Đặng Quang Toàn nghiên cứu suy tim cấp, tại bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện tuyến cuối của miền nam Việt Nam, bệnh nhân thường khá nặng, quá khả năng điều trị của tuyến dưới chuyển lên nên tỷ lệ tử vong nội viện cao 14,16% [8]. Tác giả Hoàng Anh Tiến nghiên cứu tại bệnh viện Trung Ương Huế, có tỷ lệ tử vong nội viện 13,41% [9]. Tác giả Nguyễn Thái Duy tỷ lệ tử vong nội viện bệnh nhân suy tim mạn là 18% [1].

Rối loạn nhịp nhĩ và rối loạn nhịp thất rất phổ biến ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, và sự xuất hiện của các rối loạn nhịp cũng liên quan với sự tiên lượng bệnh tật và tử vong. Sự khởi phát thất sớm rất phổ biến ở bệnh nhân rối loạn tâm thu và tâm trương thất trái tùy nguyên nhân, có thể do sự xơ hóa cơ tim, các yếu tố cơ học, yếu tố thần kinh và thể dịch, và những bất thường điện giải ở bệnh nhân suy tim [57]. Trong nghiên cứu chúng tôi phát hiện được 3 trường hợp (2,7%) rối loạn nhịp mới xuất hiện ở nhóm suy tim trong thời gian bệnh nhân nằm viện. Hiện chưa thấy nghiên cứu nào trong nước về biến cố rối loạn nhịp ở bệnh nhân suy tim.

Suy tim được đánh giá nặng hơn khi bệnh nhân có những triệu chứng và dấu hiệu nặng so với lúc mới vào viện. Trong nghiên cứu chúng tôi suy tim nặng hơn có tỷ lệ 4,50%. Những bệnh nhân suy tim thường có bệnh động mạch vành mạn tính đi kèm, và có thể xảy ra biến cố hội chứng vành cấp tùy vào độ nặng của thiếu máu cơ tim cục bộ. Trong nhóm bệnh nhân suy tim ở nghiên cứu của chúng tôi, biến cố hội chứng vành cấp trong thời gian nằm viện là 5,40%. Chúng tôi không tìm thấy các nghiên cứu để so sánh hai biến cố này.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.3.1. Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học của đối tượng nghiên cứu

Biến đổi các xét nghiệm trên hai nhóm suy tim và không suy tim cho thấy không có sự khác biệt về công thức bạch cầu ($p>0,05$). Chúng tôi thấy có sự khác biệt về độ lọc cầu thận, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Trong tiêu chuẩn chọn nhóm không suy tim (nhóm chứng), chúng tôi chọn bệnh nhân không có suy thận (bảng 3.6).

Nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện 1100,50 (506,43 - 2093,73) pg/mL cao hơn lúc trước xuất viện 331,19 (117,72 - 852,87) có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ (bảng 3.7). Chúng tôi điều trị suy tim theo khuyến cáo của ESC 2016 với điều trị cơ bản các thuốc ức chế men chuyển/ức chế thụ thể angiotensin II, kháng adosteron, ức chế beta...(biểu đồ 3.2). Việc điều trị chuẩn, cải thiện tình trạng suy tim trước khi xuất viện, nên nồng độ BNP huyết thanh giảm đi đáng kể.

Trong nhóm suy tim, nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện và trước xuất viện đều tăng cao ở bệnh nhân suy tim độ IV hơn ở bệnh nhân suy tim độ III và hơn suy tim độ II. Điều này đã được kiểm định có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$ và $p=0,021$ (bảng 3.8).

4.1.3.2. Đặc điểm siêu âm tim

Trong nghiên cứu chúng tôi, bệnh nhân hai nhóm sẽ được siêu âm tim lúc vào viện. Chúng tôi sẽ loại ra khỏi nhóm không suy tim những trường hợp siêu âm tim có bất thường, gợi ý bệnh lý. Vì vậy, nhóm bệnh nhân không suy tim có LVEF trung bình ($66,90 \pm 6,40\%$) cao hơn nhóm suy tim ($44,69 \pm 13,73\%$) có ý nghĩa thống kê $p<0,001$. Tương tự, LVDd, LVEDV và LVM ở nhóm suy tim đều cao hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê $p<0,001$ (bảng 3.7).

Trong nhóm 111 bệnh nhân suy tim tham gia nghiên cứu ngoài 3 bệnh nhân tử vong chưa kịp siêu âm tim, số còn lại 108 bệnh nhân được siêu âm tim tỷ lệ giữa 3 nhóm suy tim EF giảm chiếm tỷ lệ 39,81%, suy tim EF bảo tồn chiếm tỷ lệ 29,63% và suy tim EF giới hạn chiếm tỷ lệ 30,56%. Chúng tôi siêu âm tim sau

thời gian nằm điều trị, có 94 bệnh nhân siêu âm tim vì có 11 bệnh nhân đã tử vong và 6 bệnh nhân không đồng ý siêu âm tim lần 2. Tỷ lệ suy tim EF bảo tồn cao hơn so với siêu âm lúc mới vào viện 39,36% so với 29,63%, tỷ lệ suy tim EF giảm và suy tim EF giới hạn giảm hơn so với lúc mới nhập viện (biểu đồ 3.1). Kết quả siêu âm tim được ghi nhận trực tiếp trong hồ sơ lưu trữ, ghi nhận các dữ liệu liên quan đến nghiên cứu, trong đó chỉ số EF được khảo sát trên siêu âm bằng phương pháp Teichholz. Ưu điểm của phương pháp này là thực hiện nhanh, các bác sĩ siêu âm thực hiện thành thạo phương pháp, có thể đánh giá khá chính xác độ dày các thành tâm thất, kích thước các buồng tim, cũng như các thông số khác liên quan đến đánh giá tình trạng tái cấu trúc tim trên cùng một mặt cắt. Nhược điểm là đánh giá không chính xác trong những trường hợp rối loạn vận động vùng tâm thất như trong bệnh lý động mạch vành. Tuy nhiên thông số EF được đánh giá qua phương pháp Teichholz cũng giúp cho việc phân loại suy tim, đánh giá mức độ nặng và mối liên quan của các chỉ điểm sinh học như BNP, galectin-3 liên quan đến nghiên cứu.

4.2. SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SUY TIM. SO SÁNH GIÁ TRỊ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở CÁC PHÂN NHÓM SUY TIM

4.2.1. Sự biến đổi nồng độ galectin-3 huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi xét nghiệm nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc mới vào viện ở cả hai nhóm nghiên cứu, nhằm tìm ra điểm cắt của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở nhóm suy tim cao hơn ($31,09 \pm 11,65$ ng/ml) nhóm không suy tim ($14,27 \pm 3,51$ ng/ml) (bảng 3.9), có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Tác giả Nguyễn Thúy Nga đã cho kết quả galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim cao hơn ($35,01 \pm 20,68$ ng/ml) người khỏe mạnh bình thường là ($15,01 \pm 2,85$ ng/ml) có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [5]. Cũng tương tự như các nghiên cứu [8], [28], [49], [117], đều cho thấy galectin-3 huyết thanh nhóm suy tim tăng cao hơn nhóm chứng và đều có ý nghĩa thống kê.

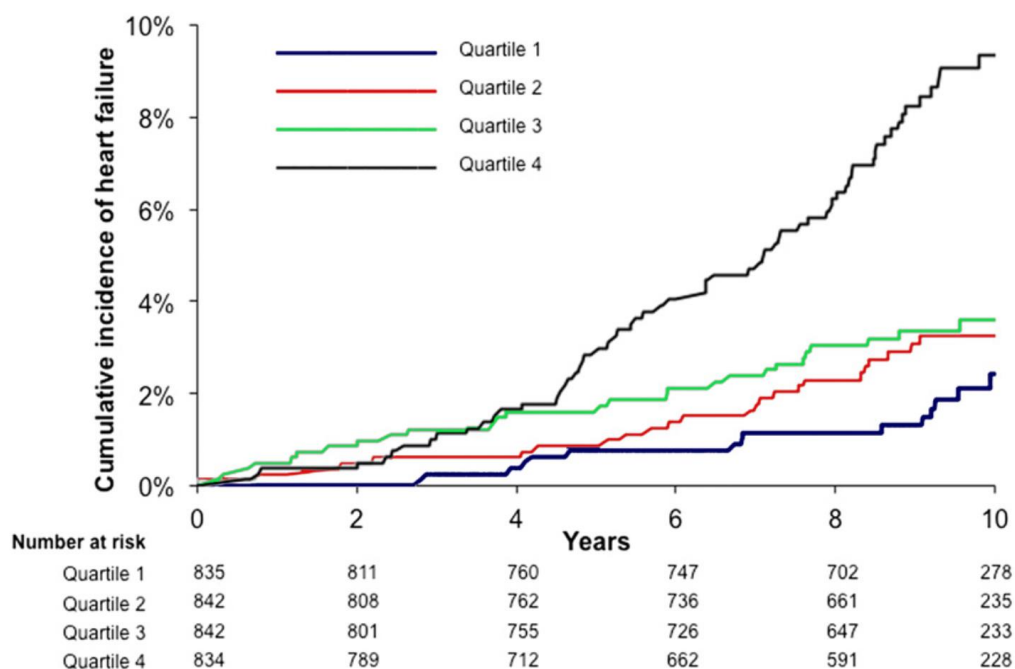
Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 208 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, trong đó có 111 bệnh nhân suy tim và 97 bệnh nhân không suy tim. Tất cả các bệnh nhân được xét nghiệm galectin-3 lúc vào viện. Kết quả nồng độ galectin-3 huyết thanh trung bình lúc vào viện của nhóm suy tim ($31,09 \pm 11,65$ ng/ml) (bảng 3.9). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả trong nước như Nguyễn Thị Thúy Nga được thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai Hà Nội với nồng độ galectin-3 huyết thanh trung bình ở bệnh nhân suy tim là ($35,01 \pm 20,68$ ng/ml) [5]. Tác giả Đặng Quang Toàn nghiên cứu ở bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh với nồng độ galectin-3 huyết thanh trung bình 34,6 (27,3 - 44,1) [8]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Lại Trung Tín, Đoàn Thị Tuyết Ngân, Nguyễn Trung Kiên, nghiên cứu nồng độ galectin-3 máu ở 122 bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm. Tác giả cho thấy nồng độ galectin-3 máu trung bình là $54,02 \pm 23,88$ ng/mL [10]. Những nghiên cứu đầu tiên và các nghiên cứu đoàn hệ với cỡ mẫu lớn về galectin-3, như nghiên cứu PRIDE [117], nghiên cứu Framingham của Ho và cs [55], nghiên cứu COACH của [34] thường được sử dụng bộ kit của hãng BGM (BG Medicine) hay Bender Medsystems (BM). Ngoài ra, các nghiên cứu ở Châu Âu thường sử dụng phương pháp VIDAS của hãng bioMérieux. Vì vậy, kết quả nồng độ galectin-3 huyết thanh của các nghiên cứu trên thế giới có nhiều kết quả khác nhau.

Ngoài ra, trong nghiên cứu chúng tôi còn thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim vào thời điểm lúc nhập viện ($31,08 \pm 11,65$) ng/mL cao hơn thời điểm trước xuất viện ($24,08 \pm 9,55$) ng/mL có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ (bảng 3.11). Tuy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở thời điểm trước xuất viện thấp hơn lúc vào viện nhưng vẫn ở mức cao ($24,08 \pm 9,55$) ng/mL, cao hơn điểm cắt chẩn đoán suy tim và với kết quả tham chiếu của bộ kit đưa ra.

4.2.2. Giá trị chẩn đoán của galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim

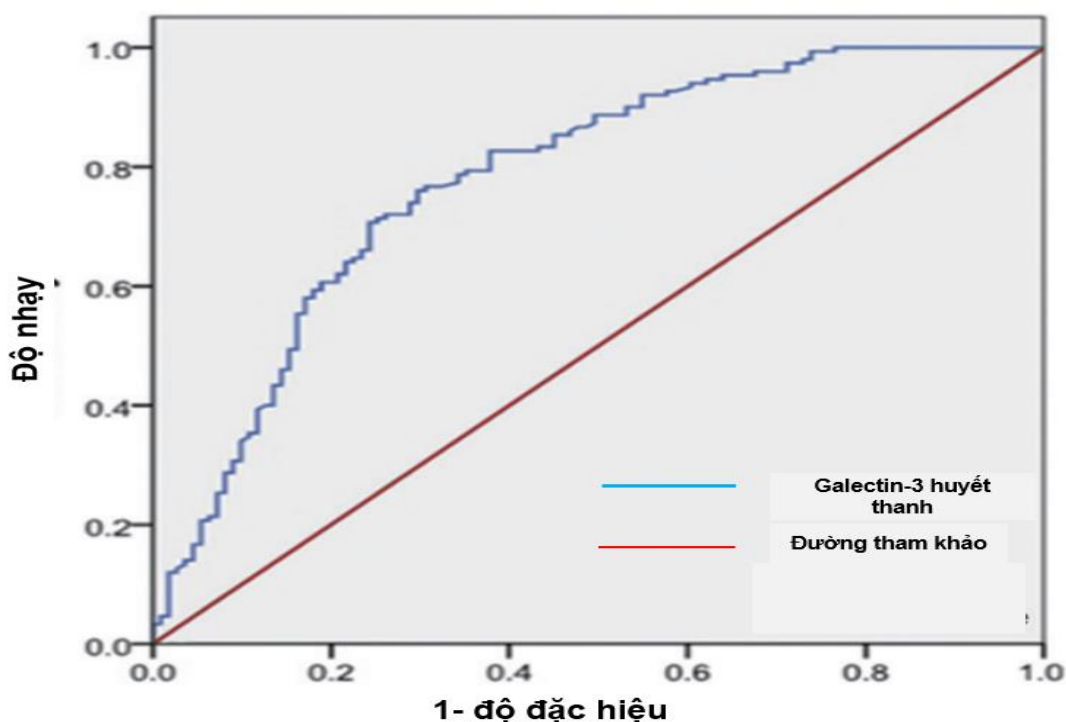
Nghiên cứu PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) là một trong những nghiên cứu đầu tiên về galectin-3 ở suy tim cấp, Van Kimmenade, R. và cs. (2006) nghiên cứu 599 bệnh nhân khó thở cấp. Kết quả phân tích cho thấy điểm cắt của nồng độ galectin-3 huyết thanh ngưỡng là 6,88 ng/ml thì có giá trị trong chẩn đoán suy tim với diện tích dưới đường cong AUC 0,72 ($p < 0,0001$) với độ nhạy 80,0% và độ đặc hiệu là 52% [117].

Trong phân tích của nghiên cứu Framingham, Ho và cs (2012) [55], theo dõi 3353 người tham gia nghiên cứu, trong quá trình theo dõi trung bình 11,2 năm, có 166 bệnh nhân (5,1%) có suy tim lần đầu và hình cho thấy tỷ lệ tích lũy của suy tim tăng lên với các tứ phân vị galectin-3 cao hơn (95% CI: 1.12 - 1.38; $p < 0.0001$) (hình 4.1). Và có 468 người tử vong, có sự tương quan giữa tử vong do mọi nguyên nhân và galectin-3 (95% CI: 1.12 - 1.38; $p < 0.0001$). Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng có thể dự đoán nguy cơ suy tim và tử vong trong tương lai ở những bệnh nhân không có triệu chứng trong cộng đồng. Những bệnh nhân có nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng dần, nguy cơ tiến triển thành suy tim trong quần thể này.



Hình 4.1. Suy tim và galectin-3 tứ phân vị [55]

Yu và cs (2015), nghiên cứu nồng độ galectin-3 huyết thanh ở 261 bệnh nhân bệnh động mạch vành, trong đó có 150 bệnh nhân suy tim và 111 bệnh nhân không suy tim, được theo dõi trong một năm. Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim cao hơn so với nhóm không suy tim ($p < 0,001$). Kết quả phân tích cho thấy điểm cắt của nồng độ galectin-3 huyết thanh $>10,8$ ng/ml thì có giá trị trong chẩn đoán suy tim với diện tích dưới đường cong AUC 0,756 ($p < 0,001$) với độ nhạy 81,7% và độ đặc hiệu là 61,7% ($p < 0,001$) [130] (hình 4.2).

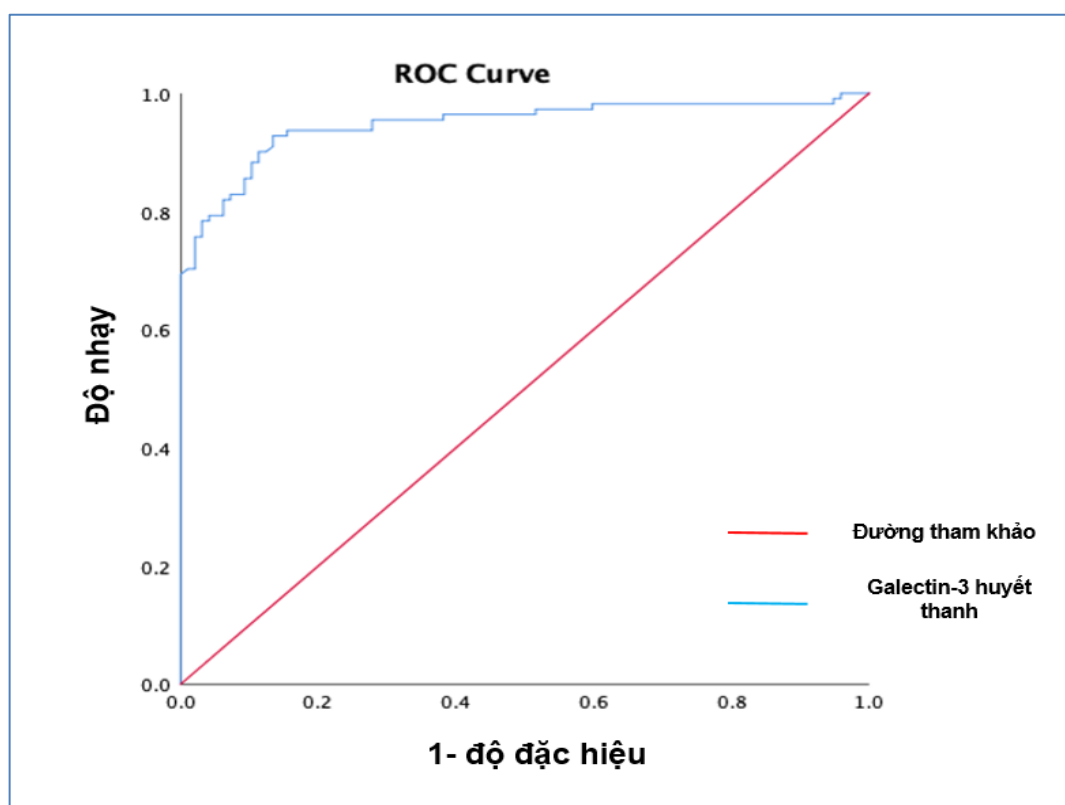


Hình 4.2. Đường cong ROC của galectin-3 để chẩn đoán suy tim

$AUC=0,756$, $p < 0,001$ [130]

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng khả năng suy tim với điểm cắt là $>17,355$ ng/ml và diện tích dưới đường cong $AUC = 0,947$; 95% CI: 0,916 - 0,978 ($p < 0,001$); có độ nhạy 92,80%, độ đặc hiệu 86,60% ($p < 0,001$). (bảng 3.10) (hình 4.3). Ở Việt Nam có nghiên cứu của Nguyễn Thúy Nga cho thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim có độ nhạy 85% và độ đặc hiệu là 94% tại điểm cắt là 19,1 ng/ml [5]. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, và

cũng gần với kết quả tham chiếu của bộ kit đưa ra. Ngoài ra, trong nghiên cứu chúng tôi còn thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim vào thời điểm lúc nhập viện ($31,08 \pm 11,65$) ng/mL cao hơn thời điểm trước xuất viện ($24,08 \pm 9,55$) ng/mL có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ (bảng 3.11). Tuy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở thời điểm trước xuất viện thấp hơn lúc vào viện nhưng vẫn ở mức cao ($24,08 \pm 9,55$) ng/mL, cao hơn điểm cắt chẩn đoán suy tim và với kết quả tham chiếu của bộ kit đưa ra.



Hình 4.3. Đường cong ROC của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên đoán khả năng suy tim của nghiên cứu chúng tôi.

Các tác giả nước ngoài: Chen K cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán suy tim là 62,9% và 90% với diện tích dưới đường cong AUC 0,798 ở mức galectin-3 là 7,52 ng/ml [28]. Kết quả phân tích cho thấy điểm cắt của nồng độ galectin-3 huyết thanh $>10,8$ ng/ml thì có giá trị trong chẩn đoán suy tim với diện tích dưới đường cong AUC 0,756 ($p < 0,001$) với độ nhạy 81,7% và độ đặc hiệu là 61,7% ($p < 0,001$) [130].

Chúng ta thấy rằng nồng độ galectin-3 huyết thanh có giá trị tiên lượng khả năng suy tim ở nhiều nghiên cứu trên thế giới. Dù điểm cắt khác nhau tùy theo tham chiếu của bộ kit đưa ra, nhưng diện tích dưới đường cong AUC đều có giá trị tốt trong tiên lượng khả năng suy tim với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Hy vọng trong tương lai, chúng ta có thêm một dấu ấn sinh học phát hiện sớm suy tim ở những bệnh nhân chưa có triệu chứng, như tác giả Leone M và cs (2016) [68], kết luận rằng nồng độ galectin-3 huyết thanh có liên quan đến sự khởi phát suy tim ở những bệnh nhân có vẻ khỏe mạnh và được coi là yếu tố dự báo tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân suy tim cấp tính cũng như suy tim mạn tính.

4.2.3. Giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim theo phân suất tống máu thất trái (EF)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả siêu âm tim lúc mới vào viện cho thấy suy tim EF giảm có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ($32,70 \pm 11,65$), kế đến là suy tim EF giảm nhẹ ($31,47 \pm 11,60$), suy tim EF bảo tồn có nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ($27,58 \pm 10,28$), tuy nhiên khi kiểm định sự khác biệt giữa 3 nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,182$ (bảng 3.12). Tương tự, siêu âm tim trước khi bệnh nhân xuất viện, chúng tôi thấy suy tim EF giảm nhẹ có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ($25,37 \pm 9,15$), kế đến là suy tim EF giảm ($24,76 \pm 9,65$), suy tim EF bảo tồn có nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ($23,32 \pm 10,12$), tuy nhiên khi kiểm định sự khác biệt giữa 3 nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,699$ (bảng 3.13). Cả ba nhóm suy tim theo EF đều có mức galectin-3 huyết thanh khá cao và vẫn còn cao mặc dù tình trạng suy tim đã ổn định, BNP huyết thanh đã giảm nhiều trước khi xuất viện (bảng 3.7). Rối loạn chức năng tâm trương hoặc suy tim phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF) biểu hiện mất bù thì tâm trương, đồ đầy, hoặc thư giãn thất trái, bất kể phân suất tống máu bình thường hay bất thường, và bệnh nhân có hay không có triệu chứng. Suy tim phân suất máu bảo

tồn có tiên lượng và điều trị khác suy tim phân suất tống máu giảm. Suy tim phân suất tống máu bảo tồn còn là một thách thức trong chẩn đoán sớm. Tương tự, Shah và cs [102], cũng nhận thấy rằng, mức galectin-3 cao hơn có liên quan với tăng áp lực đổ đầy thất trái và các bất thường thư giãn tâm trương hơn. Vì vậy, Shah ủng hộ việc sử dụng galectin-3 trong suy tim tâm trương hơn.

Trong nghiên cứu de Boer và cs [34], kết luận rằng sự tăng giống nhau về mức độ galectin-3 ở những bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn có tương quan mạnh với tử vong do mọi nguyên nhân và tái nhập viện do suy tim hơn ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm. Dựa trên những bằng chứng hiện tại, galectin-3 dường như không đủ để đánh giá tiên lượng ở suy tim EF giảm. Tuy nhiên, galectin-3 vẫn có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân suy tim EF bảo tồn. Cần có những thử nghiệm lớn hơn để có những chứng cứ cần thiết về chỉ điểm sinh học tiềm năng này trong tiên lượng ở bệnh nhân suy tim.

Coburn, E. và cs (2014), có một sự gia tăng mức galectin-3 giống nhau ở những bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm và suy tim phân suất tống máu bảo tồn. Mặc dù mức galectin-3 giữa hai nhóm suy tim không khác nhau đáng kể nhưng galectin-3 có tương quan mạnh hơn trong dự đoán nguy cơ tử vong và tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn. Điều này có thể do sinh bệnh học của suy tim phân suất tống máu bảo tồn là do sự phì đại, sự phân bố các chất nền và sự cứng cơ tim, một chỉ điểm sinh học xơ hóa như galectin-3 có thể tăng cao và là một chỉ điểm quan trọng trong tiên lượng. Mức galectin-3 lần đầu đủ để dự đoán kết quả, việc lấy mẫu kế tiếp không tăng khả năng tiên lượng thêm [30].

4.2.4. Mối liên quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng dần theo độ tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p=0,008$ (bảng 3.13). Và có mối tương quan thuận giữa tuổi và nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện

với hệ số tương quan $r = 0,317$ có ý nghĩa thống kê với $p=0,0011$ (biểu đồ 3.3). Tương tự, nồng độ galectin-3 huyết thanh trước xuất viện có tương quan thuận với tuổi có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan $r = 0,261$ ($p=0,008$) (biểu đồ 3.3). Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim đã được điều trị tăng cùng với tuổi, tuổi cũng là một trong những yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân suy tim.

Shah và cs (2010) [102], thấy có sự tương quan thuận giữa tuổi và nồng độ galectin-3 ($r=0,26$, $p=0,006$). Tang và cs (2011) [111], cũng cho thấy có sự tương quan giữa tuổi và nồng độ galectin-3 ($r=0,22$, $p=0,01$). Lok và cs (2010) trong nghiên cứu DEAL-HF, thấy có sự tương quan thuận giữa tuổi và galectin-3 ($r=0,318$, $p<0,001$) [75].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có độ lọc cầu thận càng thấp thì nồng độ galectin-3 huyết thanh càng cao có ý nghĩa thống kê $p<0,001$. Chúng tôi cũng thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện và trước khi xuất viện và độ lọc cầu thận với hệ số tương quan tương ứng là $r=-0,481$ và $r=-0,472$. Sự tương quan này rất có ý nghĩa thống kê $p<0,001$ (biểu đồ 3.4). Galectin-3 là một chất có trọng lượng phân tử nhỏ, khoảng 30 kDa, được lọc qua cầu thận do đó có thể là một chỉ điểm của suy giảm chức năng thận. Ngoài có nguồn gốc từ tế bào cơ tim và đại thực bào, galectin-3 trong máu còn có nguồn gốc từ tế bào ống thận qua nghiên cứu của Imad Hussain [56]. Nồng độ galectin-3 huyết thanh càng cao thì mức xơ hóa thận khi sinh thiết càng cao. Hơn nữa galectin-3 có tương quan chặt chẽ với rối loạn chức năng thận, do đó galectin-3 có thể có vai trò trong việc xác định hội chứng tim thận tốt hơn.

Tác giả Đặng Quang Toàn nghiên cứu nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim cấp tại khoa Tim mạch bệnh viện Chợ Rẫy. Tác giả cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và độ lọc cầu thận ước đoán với nồng độ galectin-3 càng cao ở phân nhóm độ lọc cầu thận càng thấp ($p = 0,014$).

Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 với độ lọc cầu thận ước đoán là tương quan nghịch với hệ số tương quan Spearman $r_s = -0,33$ ($p < 0,001$) [8].

Nghiên cứu DEAL-HF (2010), Lok và cs [75] nghiên cứu 232 bệnh nhân suy tim thấy mức galectin-3 có tương quan chặt với mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng thận ($r = -0,619$, $p < 0,001$). Galectin-3 tăng liên quan đến quá trình xơ hóa thận và tim, do đó galectin-3 có thể ảnh hưởng đến cả thận và tim. Rối loạn chức năng thận là một trong những yếu tố tiên lượng mạnh mẽ của suy tim và đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của suy tim. Tuy nhiên, galectin-3 vẫn giữ được giá trị tiên lượng sau khi hiệu chỉnh độ lọc cầu thận. Do đó galectin-3 vẫn có thể tiên lượng độc lập trong suy tim.

Trong mô hình tuyến tính đa biến với một số yếu tố tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, BNP, eGFR, LVEF với galectin-3 huyết thanh, mô hình dự đoán rằng: bệnh nhân tăng thêm một tuổi thì nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng thêm 0,22 ng/ml với (95% CI: 0,07 -0,38) có ý nghĩa thống kê $p = 0,006$. Bệnh nhân có rối loạn lipid máu có nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng thêm 4,27 ng/mL với (95% CI: 0,5 -7,98) có ý nghĩa thống kê $p = 0,027$. Và bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn 4,41 ng/mL so với bệnh nhân không có đái tháo đường typ 2 với (95% CI: 0,46 -8,35) có ý nghĩa thống kê $p = 0,029$. Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao có ý nghĩa thống kê khi eGFR giảm và LVEF giảm. Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa galectin-3 lúc nhập viện với tình trạng tăng huyết áp và nồng độ BNP lúc nhập viện ở đối tượng nghiên cứu, có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, đây là một hạn chế của nghiên cứu (bảng 3.14), (biểu đồ 3.5).

Trong nghiên cứu PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease), de Boer và cs (2011) đã nghiên cứu từ 7986 đối tượng trong dân số chung, nhằm tìm ra mối quan hệ giữa galectin-3 với các yếu tố nguy cơ tim mạch và tử vong chung. Nghiên cứu được theo dõi 10 năm [35]. Kết quả

cho thấy galectin-3 có tương quan với các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch bao gồm hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, BMI, độ lọc cầu thận, hs-CRP và NT-proBNP. Galectin-3 có cao hơn ở giới nữ và có tương quan thuận với tuổi. Cuối cùng, galectin-3 tăng cao có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân trong dân số chung và độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch [35].

4.3. KHẢO SÁT MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH VỚI CÁC THÔNG SỐ LIÊN QUAN TÁI CẤU TRÚC CƠ TIM TRÊN SIÊU ÂM TIM VÀ XÉT NGHIỆM BNP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

4.3.1. Mỗi tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim

Shah và cs (2010) [102], nghiên cứu 115 bệnh nhân suy tim cấp, mức galectin-3 tăng cao hơn ở những bệnh nhân tử vong sau 1 năm và 4 năm. Tác giả đã phân tích hồi quy Cox đa biến các chỉ số siêu âm tim và mức galectin-3. Trong các biến của siêu âm tim như thể tích cuối tâm trương thất trái (LVEDd), phân suất tống máu thất trái (LVEF), khối lượng cơ thất trái (LV mass), thể tích nhĩ trái (LA). Trong số các chỉ số siêu âm, nồng độ galectin-3 cao nhất có tương quan mạnh hơn với nguy cơ tử vong 4 năm, không phụ thuộc vào đường kính thất trái, chức năng thất trái cũng như áp lực thất phải. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, Shah thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa galectin-3 và sự đổ đầy thất trái, chức năng tâm trương thất trái, hở van hai lá nặng hơn và chức năng tâm thu thất phải kém.

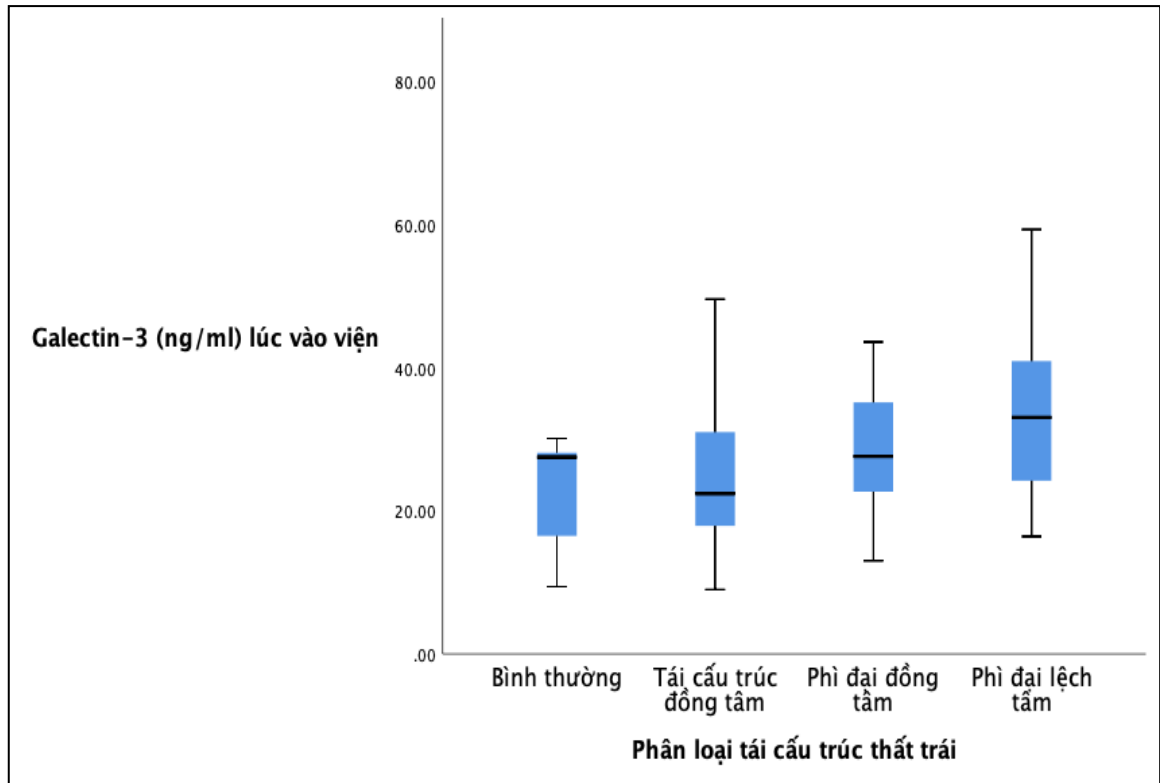
Sau một tổn thương ban đầu ở cơ tim, tái cấu trúc tim xảy ra như một cơ chế bù đắp, và cuối cùng dẫn đến suy thất trái và suy tim. Quá trình phức tạp này với sự dày lên của thành thất trái và sự giãn và thay đổi hình dạng của thất trái dẫn đến biến dạng các tế bào cơ tim với sự tăng sinh mạch máu không đầy đủ dẫn đến các

vấn đề về trao đổi chất và thiếu máu cục bộ. Quá trình tái cấu trúc tim có vai trò quan trọng của galectin-3 trong việc kích hoạt và tăng sinh các nguyên bào sợi, làm tăng tổng hợp sợi collagen và kích hoạt phản ứng viêm. Galectin-3 là một chỉ điểm sinh học của viêm và xơ hóa, có liên quan chặt chẽ với sự tái cấu trúc bất lợi cho cơ tim và làm rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương tâm thất.

Tái cấu trúc thất trái hay đi kèm với phì đại thất trái. Tăng huyết áp kéo dài sẽ làm gia tăng áp lực thành thất trái. Để đáp ứng với tình trạng tăng áp lực này, thành thất trái dày lên và tăng khối cơ tạo nên phì đại đồng tâm vì vậy giúp cho áp lực thành tim trở nên bình thường. Ngoài ra, tăng thể tích máu sẽ làm tăng bán kính buồng tim tạo nên phì đại lệch tâm. Sự biến đổi hình thái học thất trái còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như chủng tộc, giới tính, thần kinh thể dịch, môi trường và yếu tố di truyền. Các yếu tố này điều chỉnh đáp ứng phì đại cơ tim. Vì vậy, ở các bệnh nhân dù cùng có bệnh kèm tăng huyết áp nhưng có sự khác biệt về đáp ứng thích nghi. Bốn kiểu hình học thất trái bao gồm: bình thường (khối cơ thất trái và độ dày thành tương đối bình thường), phì đại lệch tâm (khối cơ thất trái tăng, độ dày thành tương đối bình thường), phì đại đồng tâm (tăng khối cơ và độ dày thành tương đối), tái cấu trúc đồng tâm (khối cơ thất trái bình thường, tăng độ dày thành tương đối) [104].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim, với các chỉ số độ dày thành tương đối (RWT) và chỉ số khối cơ thất trái (LVMI). Nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất (22,32 ng/ml) ở những bệnh nhân suy tim có chỉ số RWT và LVMI bình thường, nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao (25,39 ng/ml) ở những bệnh nhân tái cấu trúc đồng tâm (RWT tăng và chỉ số khối cơ thất trái giảm), galectin-3 tăng cao hơn nữa ở bệnh nhân suy tim có phì đại thất trái đồng tâm (tăng cả RWT và LVMI) (29,62 ng/ml), và nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao nhất (33,19 ng/ml) trong suy tim có phì đại thất trái lệch tâm (RWT giảm và LVMI tăng).

Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,026$ (bảng 3.15), (hình 4.4). Phì đại thất trái lệch tâm trên siêu âm tim và tăng nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim là một sự kết hợp trong tiên lượng suy tim.



Hình 4.4. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và các kiểu hình tái cấu trúc tim trên siêu âm tim

Chúng tôi cũng thấy có sự tương quan nghịch giữa galectin-3 và RWT với hệ số tương quan $r=-0,193$ có ý nghĩa thống kê với $p=0,046$ (biểu đồ 3.9). Như vậy, có thể nói độ dày thành tương đối càng giảm thì nồng độ galectin-3 huyết thanh càng cao. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và chỉ số khối cơ thất trái có ý nghĩa thống kê (bảng 3.16). Chỉ số khối cơ thất trái tăng có giá trị dự đoán mạnh về bệnh tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân. Vài nghiên cứu cho biết hình dạng thất trái cũng cung cấp thông tin tiên lượng tăng dần theo mức độ phì đại của thất trái. Ví dụ như sự tăng độ dày thành thất trái hoặc kích thước buồng thất trái sẽ dự đoán nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch và tử vong do tim

mạch. Trong số 2425 người tham gia nghiên cứu có dữ liệu siêu âm tim trong nghiên cứu Framingham, Ho và cs thấy rằng cứ tăng một độ lệch chuẩn galectin-3 có liên quan đến tăng gấp 2 lần xác suất tăng khối lượng cơ thất trái (LVM) sau khi đã điều chỉnh tuổi, giới (95% CI: 1,33 - 3,08; $p=0,001$). Khi sử dụng LVM như một biến liên tục, galectin-3 cao vẫn liên quan với LVM có ý nghĩa thống kê ($p=0,03$). Ngược lại, galectin-3 không liên quan với chức năng tâm thu thất trái, hoặc kích thước nhĩ trái [55].

Weir và cs, nghiên cứu 100 bệnh nhân vào viện vì nhồi máu cơ tim cấp và suy thất trái, xét nghiệm galectin-3 và chụp cộng hưởng từ tim vào lúc vô viện và sau 24 tuần. Tái cấu trúc thất trái được định nghĩa là sự thay đổi chỉ số thể tích thất trái cuối tâm thu (LVESV), không phát hiện mối liên quan nào giữa galectin-3 lúc đầu và LVEF, LVESV, và LVEDV. Khi phân tích mối liên quan này giữa galectin-3 cơ bản và LVEF ở tuần thứ 24 thì có sự tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê ($r=-0,25$; $p=0,023$). Khi phân tích dưới nhóm, ở nhóm có EF $>49,2\%$ galectin-3 ban đầu có tương quan có ý nghĩa với tái cấu trúc thất trái LVESV ($r=0,4$; $p=0,01$) nhưng không có tương quan nào có ý nghĩa thống kê đối với nhóm LVEF $\leq 49,2\%$ [121].

Lok. D và cs (2012), “Nghiên cứu galectin-3 là một chỉ điểm sinh học dự đoán độc lập tái cấu trúc thất trái và tử vong ở những bệnh nhân suy tim mạn tính” [74]. Theo dõi 240 bệnh nhân suy tim NYHA III và IV trong $8,7 \pm 1,0$ năm. Tất cả các bệnh nhân được xét nghiệm galectin-3, Nt-proBNP và siêu âm tim đo thể tích thất trái cuối tâm trương LVEDV tại 2 thời điểm lúc vào viện và 3 tháng sau đó. Kết quả cho thấy galectin-3 lúc vào viện tăng (14,7 với 17,9 với 19,0 ng/ml) cao hơn khi LVEDV lúc vào viện (thấp, ổn định và tăng) có ý nghĩa thống kê $p=0,004$. Trong khi đó, Nt-proBNP và LVEDV không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương quan nghịch giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện và phân suất tống máu thất trái (LVEF), với hệ số tương quan $r=-0,203$ và có ý nghĩa thống kê $p=0,035$ (bảng 3.12). Chúng tôi không thấy có tương quan giữa nồng độ

galectin-3 huyết thanh với LVEDV, LVESV có ý nghĩa thống kê. Giữa hai lần siêu âm tim của nghiên cứu cách nhau không xa, nên chưa có sự thay đổi nhiều về kích thước, thể tích buồng tim có ý nghĩa thống kê.

Mahmoud và cs (2014), nghiên cứu ở 56 bệnh nhân suy tim sung huyết do thiếu máu cục bộ cơ tim, 50% suy tim độ II theo NYHA, 50% suy tim NYHA III và IV. Tác giả thấy mối tương quan thuận giữa galectin-3 và mức độ suy tim theo NYHA ($r=0,820$ và $p<0,000$). Galectin-3 huyết thanh tương quan thuận đường kính tâm trương thất trái (LVEDd) ($r=0,609$, $p<0,000$), thể tích cuối tâm trương thất trái (LVEDV) ($r=0,491$ và $p<0,000$). Galectin-3 tương quan nghịch với phân suất tống máu thất trái ($r=-0,692$, $p<0,000$). Ngoài ra galectin-3 còn tương quan thuận với đường kính nhĩ trái tâm trương ($r=0,504$, $p<0,000$) [79].

Trong một nghiên cứu trên 70 bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn, xét nghiệm galectin-3 sau khi siêu âm tim trong vòng 24 giờ. Galectin-3 tăng tương ứng với tiến triển rối loạn chức năng tâm trương thất trái có ý nghĩa thống kê ($p=0,012$). Nồng độ galectin-3 huyết thanh có tương quan thuận với thành sau thất trái với ($r=0,73$, $p=0,01$), tương quan thuận với đường kính nhĩ trái LA ($r=0,78$, $p=0,005$), và tương quan thuận với đường kính thất trái trong trường hợp rối loạn chức năng tâm trương thất trái giai đoạn III ($p=0,006$). Thêm vào đó, phân tích đường cong ROC về mức galectin-3 dự đoán rối loạn chức năng tâm trương thất trái giai đoạn III, diện tích dưới đường cong ($AUC=0,770$, $p=0,005$) [20].

Di Tano và cs (2016), nghiên cứu ở 103 bệnh nhân nhồi máu cơ ST chênh, được can thiệp mạch vành, xét nghiệm galectin-3, NT-proBNP, siêu âm tim và đánh giá các biến cố tim mạch tại thời điểm 48 giờ sau nhập viện, sau 1 tháng và 6 tháng. Tái cấu trúc thất trái được định nghĩa là tăng thể tích thất trái cuối tâm thu $\geq 15\%$ so với ban đầu [40]. Sau 6 tháng theo dõi còn 92 bệnh nhân sống, 26 (28,2%) bệnh nhân tái cấu trúc thất trái, những bệnh nhân này lớn tuổi hơn, nữ giới nhiều hơn và có galectin-3 và NT-proBNP cao hơn. Những bệnh nhân

tái cấu trúc thất trái có đường kính thất trái tâm thu ở thời điểm 48 giờ nhỏ hơn và phân suất tống máu thất trái không có sự khác biệt so với nhóm không có tái cấu trúc thất trái. Tuy nhiên tại thời điểm 6 tháng, nhóm bệnh nhân có tái cấu trúc thất trái có thể tích thất trái tâm trương tăng và phân suất tống máu giảm so với nhóm không tái cấu trúc có ý nghĩa thống kê ($p=0,003$ và $p=0,001$) [40]. Nồng độ galectin-3 huyết thanh dự đoán tái cấu trúc thất trái với diện tích dưới đường cong AUC=0,720 (95% CI: 0,601 - 0,839).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương quan nghịch giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện và phân suất tống máu thất trái (LVEF), với hệ số tương quan $r=-0,203$ và có ý nghĩa thống kê $p=0,035$ (biểu đồ 3.8). Chúng tôi thấy có sự tương quan nghịch giữa độ dày thành sau thất trái tâm trương với nồng độ galectin-3 huyết thanh, với hệ số tương quan $r=-0,203$, sự tương quan này có ý nghĩa thống kê $p=0,024$. Và có sự tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$ giữa độ dày thành sau thất trái tâm thu với $r=-0,266$ (biểu đồ 3.7). Nhưng chúng tôi không thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa đường kính nhĩ trái và nồng độ galectin-3 huyết thanh trong nghiên cứu (bảng 3.16).

4.3.2. Môi tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP

Trong những năm gần đây, các chuyên gia nhận thấy rằng, với một chỉ điểm sinh học duy nhất không thể cung cấp đầy đủ dữ liệu về nguy cơ cho những bệnh nhân suy tim. Phương pháp tiếp cận nhiều chỉ điểm sinh học đại diện cho các quá trình sinh lý bệnh khác nhau sẽ giúp phân tầng nguy cơ tốt hơn ở những bệnh nhân suy tim. Các peptid lợi niệu được sử dụng trong chẩn đoán suy tim và sử dụng rộng rãi để đánh giá tiên lượng bệnh nhân suy tim. Trong khi peptid lợi niệu là một chỉ điểm tiên lượng tốt trong suy tim, nếu thêm một chỉ điểm tiên lượng đại diện cho một quá trình sinh lý bệnh khác, có thể rất có giá trị trong việc phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân suy tim. Mặc dù không được tiết ra độc quyền trong tim, galectin-3 là một chỉ điểm sinh học của sự viêm mạn tính và sự

xơ hóa cơ tim, không phụ thuộc vào sức căng của cơ tim và sự căng thành tim như các peptid lợi niệu. Có nhiều nghiên cứu cho thấy tăng giá trị tiên lượng cho bệnh nhân suy tim khi phối hợp cả galectin-3 và peptid lợi niệu.

Trong nghiên cứu PRIDE, Van Kimmenade, R. và cs. (2006) nghiên cứu 599 bệnh nhân khó thở cấp. Kết quả phân tích cho thấy điểm cắt của nồng độ galectin-3 huyết thanh ngưỡng 6,88 ng/ml thì có giá trị trong chẩn đoán suy tim với diện tích dưới đường cong (AUC 0,72, $p < 0,0001$) so với NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim diện tích dưới đường cong (AUC 0,94, $p < 0,001$). Tuy nhiên để dự đoán tiên lượng tử vong trong 60 ngày thì diện tích dưới đường cong của galectin-3 cao hơn so với NT-proBNP (AUC 0,74, $p < 0,001$ so với AUC 0,67, $p = 0,009$) [117]. Nhưng khi phối hợp galectin-3 và NT-proBNP có giá trị tiên lượng cao hơn chỉ một mình NT-proBNP [117].

Tương tự, trong nghiên cứu DEAL-HF, cho thấy galectin-3 tăng cao ở những bệnh nhân tăng cao NT-proBNP ($r = 0,265$, $P < 0,001$), bệnh nhân tăng cả nồng độ galectin-3 và NT-proBNP lúc ban đầu đều có nguy cơ tử vong cao hơn 1,5 đến 2 lần so với những bệnh nhân chỉ tăng NT-proBNP (56,1% so với 34,7% $p = 0,036$) [75].

Trong nghiên cứu COACH, phân tích đường cong ROC trong dự đoán biến cố tử vong trong 18 tháng của chỉ mình galectin-3 có diện tích dưới đường cong AUC là 0,67 $p < 0,004$, trong khi AUC của BNP trong dự đoán tử vong là 0,65 $p < 0,001$. Sự kết hợp của cả galectin-3 và BNP làm tăng đáng kể AUC là 0,69 $p < 0,05$ [34]. Trong nghiên cứu chúng tôi, phân tích đường cong ROC trong dự đoán biến cố tử vong trong thời gian nằm viện của nồng độ galectin-3 huyết thanh AUC là 0,624 (95% CI: 0,453 - 0,795), AUC của BNP là 0,768 (95% CI: 0,575 - 0,961). Diện tích khác biệt giữa hai vùng là 0,144 không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,183$ (biểu đồ 3.21). Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khả năng tiên lượng của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở mức trung bình và không tốt bằng chỉ điểm sinh học tiêu chuẩn được đưa vào các khuyến cáo trên thế giới là BNP.

Suthaha .N và cs 2018, nghiên cứu 101 bệnh nhân suy tim cấp trong 2 năm, galectin-3 , BNP được xét nghiệm 48 giờ trước khi xuất viện, sau khi điều trị suy tim cấp. BNP trước xuất viện là yếu tố dự báo tái nhập viện trong 30 ngày và 60 ngày với AUC 0,69 ($P=0,046$) và AUC 0,7 ($p=0,005$). Khi phối hợp galectin-3 và BNP cải thiện đáng kể việc dự báo tái nhập viện trong 60 ngày. Riêng galectin-3 có giá trị cao trong dự báo tái nhập viện trong 60 ngày ở những bệnh nhân có phân suất tống máu bảo tồn với AUC 0,85 $p<0,001$ [107].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ BNP huyết thanh tăng cao lúc nhập viện ($1468,33 \pm 1246,58$ pg/ml), trước khi xuất viện thấp hơn ($616,86 \pm 779,37$ pg/ml), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p<0,001$ (bảng 3.7). Nồng độ BNP huyết thanh cũng tăng hơn ở bệnh nhân suy tim có phân độ cao theo NYHA, có ý nghĩa thống kê $p<0,05$ (bảng 3.8).

Tác giả Đặng Quang Toàn, không thấy có mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP ở những bệnh nhân suy tim cấp, hệ số tương quan $r=0,145$ ($p=0,126$) [8]. Ngược lại, tác giả Nguyễn Thúy Nga thấy có mối tương quan trung bình giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP ở bệnh nhân suy tim với hệ số tương quan $r=0,6$ ($p<0,001$) [6]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Lại Trung Tín cho thấy ở nhóm bệnh nhân với NTproBN ≥ 1.800 pg/mL có galectin-3 tăng ($\geq 22,1$ ng/mL) cao nhất với tỷ lệ 89,9% [10].

Chúng tôi cũng khảo sát thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh có tương quan thuận với BNP, có ý nghĩa thống kê tại thời điểm nhập viện với hệ số tương quan $r=0,200$ và ($p=0,036$) (biểu đồ 3.10). Có thể thấy sự tương quan thuận giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và peptid lợi niệu nhĩ với mức độ mạnh yếu khác nhau giữa các nghiên cứu khác nhau.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi, tại thời điểm trước khi xuất viện, chúng tôi không thấy có tương quan giữa BNP và nồng độ galectin-3 huyết thanh có ý nghĩa thống kê ($r=0,164$, $p=0,101$) (bảng 3.17). Có thể giải thích, galectin-3 là chỉ điểm sinh học phản ánh sự xơ hóa, gây suy tim qua cơ chế gây viêm, xơ hóa

và biến đổi cấu trúc chất nền, có thể là một chỉ điểm sinh học hằng định. Các peptid bài niệu phản ánh suy tim qua cơ chế căng giãn thành tim và qua hoạt hóa hệ thần kinh thể dịch. Nồng độ BNP giảm mạnh trước khi xuất viện, khi tình trạng suy tim đã ổn định. Nên trong thời gian nằm viện sự thay đổi nồng độ galectin-3 huyết thanh không nhiều và vẫn còn ở mức cao trước khi bệnh nhân xuất viện.

Trong nghiên cứu CORONA (2012), Gullestad và cs, nghiên cứu giá trị tiên lượng của galectin-3 ở 1462 bệnh nhân suy tim tâm thu, bệnh tim thiếu máu cục bộ. Mục tiêu chính của nghiên cứu là tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quy. Mục tiêu thứ hai là tử vong do mọi nguyên nhân, bệnh do mạch vành, suy tim nặng hơn, tái nhập viện. Phân tích chưa điều chỉnh, tác giả thấy có sự tương quan giữa galectin-3 với tiêu chí chính và tiêu chí phụ, ngoại trừ suy tim nặng hơn. Phân tích đa biến sau khi điều chỉnh các biến lâm sàng và xét nghiệm, galectin-3 có liên quan chặt chẽ với các tiêu chí chính với HR=1,53 (95% CI: 1,1 - 2,12; p=0,011), cũng như tử vong do mọi nguyên nhân với HR=1,61; (95% CI: 1,20 - 2,29; p=0,002), và tử vong do tim mạch có HR=1,70 (95% CI: 1,19 - 2,42; p=0,003), đột tử có HR=1,83 (95% CI: 1,14-2,94; p=0,012) và biến cố mạch vành có HR=1,48 (95% CI: 1,03-2,12; p=0,035). Ngược lại, NT-proBNP được thêm vào mô hình đa biến này thì galectin-3 không còn tương quan có ý nghĩa thống kê với các tiêu chí nữa [50].

Felker và cs (2012), đánh giá mối liên quan giữa galectin-3 và kết cục lâm sàng lâu dài ở 895 bệnh nhân suy tim từ nghiên cứu HF-ACTION. Galectin-3 đo lúc ban đầu và nghiên cứu mối liên hệ giữa galectin-3 và các yếu tố đánh giá sự nghiêm trọng của suy tim như phân độ NYHA, huyết áp tâm thu thấp hơn, creatinin cao hơn, NT-proBNP cao hơn và hạ thấp VO2. Có 637 (71%) bệnh nhân đạt kết cục chính (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do mọi nguyên nhân). Theo dõi 32 tháng, có 168 (19%) bệnh nhân tử vong, khi phân tích đơn biến, thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa mức galectin-3 và tiêu chí chính (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do mọi nguyên nhân) với HR = 1,14 cho mỗi tăng 3 ng/ml galectin-3, p<0,0001 [45]. Galectin-3 vẫn có thể dự đoán tiêu chí chính có ý nghĩa thống kê sau khi điều chỉnh các

yếu tố như tuổi, giới tính và chủng tộc (HR 1,13 cho mỗi 3 ng/ml galectin-3 tăng thêm, $p < 0,001$). Tuy nhiên, sau khi điều chỉnh với NT-proBNP thì galectin-3 không còn tương quan có ý nghĩa độc lập với kết cục chính (HR=1,00 cho mỗi 3ng/ml, $p=0,9$) [45].

4.4. KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CỦA NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH TRONG TIỀN LƯỢNG CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH NHƯ SUY TIM NẶNG HƠN, HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP, RỐI LOẠN NHỊP THẤT VÀ TỬ VONG DO MỌI NGUYÊN NHÂN TRONG THỜI GIAN NÀM VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

4.4.1. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng biến cố suy tim nặng hơn

Phân độ suy tim theo NNYHA là một công cụ nổi tiếng về đánh giá mức độ nặng của suy tim, Trong suy tim phân suất tống máu giảm và suy tim phân suất tống máu bảo tồn, phân độ suy tim theo NYHA được chứng minh như là một yếu tố dự báo độc lập về tử vong và tiên lượng nặng [106].

Trong nghiên cứu PRIDE, nghiên cứu 592 bệnh nhân suy tim, tuổi trung bình 72 ± 12 , 65% là nam, 50% suy tim NYHA độ III và IV, 50% còn lại NYHA II. Phân suất tống máu trung bình (LVEF) $33\% \pm 15\%$, trong đó 485 bệnh nhân có $LVEF \leq 40\%$ và 107 bệnh nhân có $EF > 40\%$. Một số đặc điểm được ghi nhận như: galectin-3 thời điểm ban đầu cao hơn ở người lớn tuổi ($p < 0,001$), ở phụ nữ ($p = 0,023$). Bệnh nhân suy tim NYHA III và IV có galectin-3 cao hơn ($p < 0,001$), và galectin-3 cũng cao hơn ở những bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP cao ($p < 0,001$) [117].

Trong nghiên cứu của Ueland và cs (2011) [113], nghiên cứu galectin-3 ở 168 bệnh nhân suy tim và 20 người bình thường. Kết quả cho thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng hơn ở bệnh nhân suy tim so với nhóm chứng. Bệnh nhân có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn ở bệnh nhân lớn tuổi, có mức suy tim theo phân độ NYHA cao hơn. Trong nghiên cứu COACH, de Boer và

cs [34], những bệnh nhân suy tim NYHA III và IV có mức galectin-3 cao hơn ($p < 0,001$). Tang và cs [111], thấy rằng galectin-3 cao hơn ở bệnh nhân suy tim NYHA cao có ý nghĩa thống kê ($p = 0,026$).

Theo tác giả Nguyễn Thúy Nga, Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim độ II theo NYHA là ($21,08 \pm 4,57$ ng/ml), độ III theo NYHA là ($35,89 \pm 10,50$ ng/ml), và suy tim độ IV theo NYHA là ($70,06 \pm 20,23$ ng/ml). Tác giả kết luận rằng: nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng theo mức độ suy tim theo NYHA [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lúc vào viện có 12 trường hợp (10,81%) suy tim độ II theo NYHA nồng độ galectin-3 là ($27,43 \pm 11,30$ ng/ml). Nhiều nhất là suy tim độ III với 91 trường hợp (81,98%) với nồng độ galectin-3 là ($30,97 \pm 11,58$ ng/ml). Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ($37,91 \pm 11,42$ ng/ml) ở 8 trường hợp (7,21%) suy tim độ IV theo NYHA. Sau thời gian nằm viện điều trị, trước khi xuất viện chúng tôi đánh giá lại độ nặng của suy tim theo NYHA và xét nghiệm lại galectin-3 huyết thanh. Kết quả, suy tim độ II theo NYHA vẫn 12 trường hợp với nồng độ galectin-3 huyết thanh là $20,12 \pm 6,94$ ng/ml. Suy tim độ III theo NYHA giảm còn 84 ca và có nồng độ galectin-3 huyết thanh là $24,12 \pm 9,81$ ng/ml. Suy tim độ IV theo NYHA còn 6 trường hợp có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất là $31,44 \pm 6,06$ ng/ml (bảng 3.18). Cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thúy Nga và các nghiên cứu nước ngoài, chúng tôi thấy rằng mức galectin-3 huyết thanh lúc vào viện và galectin-3 huyết thanh trước xuất viện đều tăng dần theo mức độ suy tim: nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao nhất ở suy tim độ IV theo NYHA, thấp hơn ở suy tim độ III và thấp nhất ở suy tim độ II theo NYHA. Tuy nhiên, mối liên quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh trước xuất viện và phân độ suy tim theo NYHA là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,045$) (bảng 3.18).

Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao hơn khi có biến cố suy tim nặng hơn, tăng cao ở cả hai thời điểm lúc nhập viện và trước khi xuất viện, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (biểu đồ 3.11).

Chúng tôi đã tính được diện tích dưới đường cong của galectin-3 trong tiên lượng suy tim nặng hơn với $AUC = 0,675$ (95% CI: 0,387 - 0,962; $p = 0,188$); độ nhạy 60% (95% CI: 17,06 - 102,94); Độ đặc hiệu 87,7% (95% CI: 81,49 - 93,98) (biểu đồ 3.16). Với mức tiên lượng trung bình trong khả năng suy tim xấu hơn, galectin-3 cần có thêm những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi thời gian lâu hơn.

Mức galectin-3 huyết thanh tăng lên đáng kể ở bệnh nhân suy tim đặc biệt những bệnh nhân suy tim nặng. Mức galectin-3 tăng cao không chỉ là yếu tố nguy cơ tiến triển suy tim, mà còn là một chỉ điểm sinh học tiên lượng ở bệnh nhân suy tim. Định lượng mức galectin-3 huyết thanh, phối hợp với việc đánh giá lâm sàng về phân độ suy tim chức năng theo NYHA, có thể ứng dụng lý tưởng trong việc đánh giá mức độ nặng của suy tim trên lâm sàng.

4.4.2. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng hội chứng động mạch vành cấp

Trong một nghiên cứu thuần tập về những bệnh nhân nhồi máu cơ tim, Alash .R và cs (2019) nghiên cứu ở 1342 bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh lên, theo dõi trong 5,4 năm. Kết quả có 484 (36,1%) bệnh nhân tử vong và 368 (27,4%) bệnh nhân biến chứng suy tim. Kết quả cho thấy tăng galectin-3 liên quan đến nguy cơ tử vong và suy tim sau khi điều chỉnh các yếu tố như tuổi, giới, bệnh đồng mắc và troponin. Tác giả cũng kết luận galectin-3 như một chỉ điểm sinh học đánh giá nguy cơ sau nhồi máu cơ tim [21].

Galectin-3 được xem như một chỉ điểm sinh học mới hữu ích cho việc dự đoán những biến cố tim mạch ở những nhóm bệnh khác nhau. Vì vậy Szadkowska và cs (2013), nghiên cứu ở 145 bệnh nhân nhồi máu cơ tim typ 1 đã được can thiệp mạch vành thành công với dòng chảy TIMI 3, loại trừ những bệnh nhân suy tim trước, bệnh động mạch vành đã tái thông, bệnh van tim nặng, bệnh cơ tim, xơ gan

và ung thư. Kết quả sau 6 tháng theo dõi, tác giả đã cho thấy vai trò của galectin-3 trong dự đoán tái nhồi máu cơ tim sau can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng, với điểm cắt galectin-3 là 18,1 ng/ml, AUC=0,86; 95% CI: 0,79 - 0,91; độ nhạy 77,8% độ đặc hiệu 87,1%, $p=0,0001$ [110].

Trong nghiên cứu PROVE IT-TIMI 22 (2011), Grandin và cs thấy rằng ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp có mức galectin-3 cao 16,7 ng/ml dễ bị suy tim hơn bệnh nhân có mức galectin-3 thấp 14,6 ng/ml có ý nghĩa thống kê với $p=0,004$ [49].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thấy rằng nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện tăng cao ($40,7 \pm 17,9$ ng/ml) ở những bệnh nhân có biến cố hội chứng động mạch vành cấp so với không xảy ra biến cố này ($30,5 \pm 10,9$ ng/ml). Nồng độ galectin-3 huyết thanh trước khi xuất viện cũng tăng cao ($32,7 \pm 14,1$ ng/ml) ở bệnh nhân có xảy ra biến cố hội chứng động mạch vành cấp so với nhóm bệnh nhân không xảy ra hội chứng động mạch vành cấp ($23,6 \pm 9,1$ ng/ml) (biểu đồ 3.12). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân đã xác định có suy tim và xảy ra thêm biến cố hội chứng động mạch vành cấp. Vì vậy nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn nhiều so với các nghiên cứu của các tác giả khác có hội chứng động mạch vành cấp và xảy ra biến cố suy tim.

Chúng tôi xác định được điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng hội chứng động mạch vành cấp là 31,20 ng/ml; AUC= 0,673 (95% CI: 0,405 - 0,941; $p=0,155$); Độ nhạy: 83,3% (95% CI: 53,51 - 113,15); Độ đặc hiệu 58,1% (95% CI: 48,66 - 67,53) (biểu đồ 3.17). Cần có những nghiên cứu lớn hơn, theo dõi thời gian dài hơn về biến cố hội chứng động mạch vành cấp ở bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và chỉ theo dõi trong thời gian bệnh nhân nằm viện. Vì vậy, kết quả nồng độ galectin-3 huyết thanh có cao hơn nhiều ở bệnh nhân suy tim có biến cố hội chứng động mạch vành cấp so với bệnh nhân không xảy ra biến cố này, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Các nghiên cứu đều cho thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp, thì khả năng tái nhồi máu cơ tim và khả năng suy tim mới xuất hiện đều cao và có ý nghĩa thống kê. Theo những thử nghiệm và kiến thức mới về tái cấu trúc cơ tim là một trong những yếu tố quan trọng trong sự tiến triển đến suy tim. Hội chứng động mạch vành cấp nói chung, nhồi máu cơ tim nói riêng sẽ diễn tiến đến tái cấu trúc cơ tim, xơ hóa cơ tim, vì vậy suy tim là điều khó tránh khỏi sau nhồi máu cơ tim. Việc làm chậm hoặc đảo ngược sự tiến triển của tái cấu trúc cơ tim, xơ hóa cơ tim sẽ là một trong những mục tiêu quan trọng trong giảm hay dừng diễn tiến đến suy tim, từ đó có thể góp phần cải thiện được tiên lượng. Galectin-3 là một trong những phân khúc quan trọng trong quá trình tái cấu trúc cơ tim và suy tim. Do đó, nồng độ galectin-3 huyết thanh có thể được sử dụng như một chỉ điểm sinh học phản ánh tình trạng tái cấu trúc tim, chẩn đoán suy tim, phân tầng, và thay đổi mục tiêu điều trị.

4.4.3. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng rối loạn nhịp

Những biến đổi điện tâm đồ thường gặp ở bệnh nhân suy tim thường là: biến đổi sóng Q bệnh lý, dày thất trái, hoặc các biến đổi sóng T, bloc nhĩ thất, bloc nhánh trái; các rối loạn nhịp hay gặp như rung nhĩ và ngoại tâm thu thất. Nhịp nhanh thất và nhịp nhanh kịch phát trên thất ít gặp hơn. Nhịp nhanh thất bền bỉ và nhịp nhanh thất không bền bỉ thường có tiên lượng không tốt. Những rối loạn nhịp này có thể không phát hiện được trên điện tâm đồ thông thường, nhưng có thể phát hiện được trên holter điện tim 24 giờ.

Baggen và cs 2017, đã nghiên cứu galectin-3 ở 591 bệnh nhân bệnh tim bẩm sinh ở người lớn khám định kỳ tại phòng khám ngoại trú và theo dõi trung bình 4,4 năm, thấy có sự tương quan giữa galectin-3 với tuổi, việc sử dụng thuốc trợ tim, phân độ suy tim theo NYHA. Có sự tương quan có ý nghĩa giữa galectin-3 với chức năng tim, các biến cố tim mạch như tử vong do mọi nguyên nhân, suy tim nặng hơn, rối loạn nhịp tim [23].

Trong nghiên cứu chúng tôi chỉ phát hiện được 3 trường hợp (2,7%) rối loạn nhịp mới xuất hiện trong thời gian bệnh nhân nằm viện. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trung bình là 37,70 ng/ml cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có rối loạn nhịp tim với nồng độ galectin-3 là 30,90 ng/ml. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p=0,323$ (biểu đồ 3.13).

Chúng tôi đã tìm ra điểm cắt tốt nhất của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên đoán khả năng rối loạn nhịp tim là 27,85 ng/ml với diện tích dưới đường cong AUC là 0,671 (95% CI: 0,437 - 0,906; $p=3,13$); Độ nhạy 100% (95% CI: 100 - 100); Độ đặc hiệu 45,4% (95% CI: 35,98 - 54,76%) (biểu đồ 3.18).

Các nghiên cứu trong nước, của tác giả Nguyễn Thúy Nga, tác giả Đặng Quang Toàn không thấy nghiên cứu về mối liên quan giữa galectin-3 huyết thanh và biến cố rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim. Vì vậy, chúng tôi không có dữ liệu để so sánh.

4.4.4. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân

Trong một phân tích tổng hợp của Chen A và cs năm 2015 từ chín nghiên cứu, đã chứng minh rằng tăng mỗi 1% mức galectin-3 tương ứng với tăng 28% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân với (HR 1,28; 95% CI, 1,10 - 1,48) [26]. Ngoài ra, phân tích từ 2 nghiên cứu khác, Chen và cs đã báo cáo rằng galectin-3 dưới dạng biến phân loại, tăng 30% tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim có mức galectin-3 tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê (HR 1,30; 95% CI, 1,00 - 1,69) [26].

Trong nghiên cứu Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) một thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, mù đôi, đa trung tâm, thu nhận 5010 bệnh nhân suy tim có triệu chứng. Anand và cs, đã xét nghiệm galectin-3 ở 3 thời điểm: ban đầu ($n=1650$), sau 4 tháng ($n=1346$) và vào thời điểm 12 tháng ($n=1097$). Bệnh nhân được theo dõi trung bình 23 tháng, có 21% bệnh nhân tử vong với mức galectin-3 ban đầu cao hơn đáng kể so với những người còn sống (trung bình 18,3 ng/ml; IQR 14,0-24,7 ng/ml so với 15,8 ng/ml IQR

14,0-24,7 ng/ml) với $p < 0,001$. Trong phân tích hồi quy Cox chưa điều chỉnh, galectin-3 có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong, tăng mỗi 1 ng/ml galectin-3 có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn 4,7% (HR 1,06; 95% CI, 1,05 - 1,06; $p < 0,001$) [18]. Trong mô hình đa biến đã điều chỉnh 23 biến khác nhau, galectin-3 ban đầu không có liên quan có ý nghĩa với tăng nguy cơ tử vong.

Shah và cs (2010), nghiên cứu 115 bệnh nhân trong đó 76 bệnh nhân suy tim cấp và 39 bệnh nhân không suy tim cấp. Nghiên cứu thấy rằng, galectin-3 huyết thanh tăng cao hơn giá trị trung bình 15,0 (11,1 - 19,7) có tỷ lệ tử vong trong 4 năm là 63%, so với những bệnh nhân với nồng độ galectin-3 thấp hơn 11,0 (9,1 - 14,4) có tỷ lệ tử vong là 37% ($p = 0,003$). Ngoài ra nồng độ galectin-3 cao hơn ở bệnh nhân tử vong 1 năm và tử vong 4 năm so với bệnh nhân còn sống có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$ và $p < 0,001$ [102]. Tác giả cũng thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa galectin-3 với tuổi cao ($r = 0,26$, $p = 0,006$), với độ lọc cầu thận thấp ($r = -0,42$, $p < 0,001$), và càng tăng cao mức galectin-3 khi NT-proBNP ($r = 0,39$, $p < 0,001$).

Lok. D và cs (2012), Theo dõi 240 bệnh nhân suy tim NYHA III và IV trong $8,7 \pm 1,0$ năm. Tất cả các bệnh nhân được xét nghiệm galectin-3, Nt-proBNP và siêu âm tim đo thể tích thất trái cuối tâm trương LVEDV tại 2 thời điểm lúc vào viện và 3 tháng sau đó. Kết quả cho thấy galectin-3 có thể dự đoán tử vong sau theo dõi dài hạn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ [74].

Trong nghiên cứu DEAL-HF (Deventer-Alkmaar Heart Failure) (2010), Lok Dirk J. A và cs [75], nghiên cứu 232 bệnh nhân suy tim mạn tính NYHA III hoặc IV, tuổi trung bình 71 ± 10 , 72% nam và 96% suy tim NYHA III, theo dõi thời gian 6,5 năm, có 98 bệnh nhân tử vong. Những bệnh nhân tử vong có galectin-3 cao hơn những bệnh nhân còn sống có ý nghĩa thống kê ($20,1 \pm 8,1$ so với $17,5 \pm 7,4$ ng/ml, $p = 0,01$). Galectin-3 là yếu tố dự báo nguy cơ tử vong có ý nghĩa sau khi đã điều chỉnh các yếu tố tuổi, giới tính cũng như mức độ nghiêm trọng của suy tim và rối loạn chức năng thận với (HR=1,24; 95% CI, 1,03 - 1,50, $p = 0,026$).

Trong nghiên cứu của Ueland và cs (2011) [113], nghiên cứu galectin-3 ở 168 bệnh nhân suy tim và 20 người bình thường. Trong thời gian theo dõi 2,9 năm, tác giả nhận thấy phân độ NYHA cùng với NT-proBNP và galectin-3 như là những yếu tố dự báo mạnh nhất cho tử vong do mọi nguyên nhân. Phân tích sâu hơn những bệnh nhân tử vong do suy tim xấu đi ($n = 11$) có mức galectin-3 cao hơn so với nhóm còn sống có ý nghĩa thống kê ($p = 0,006$), trong khi đó không có sự khác biệt ở những bệnh nhân tử vong do rối loạn nhịp ($n = 8$) hoặc tử vong do những nguyên nhân khác ($n = 9$) hoặc tử vong sau ghép tim ($n = 9$).

Gần đây, Chen H và cs (2020) với mục đích nghiên cứu đánh giá vai trò tiên lượng của galectin-3 ở bệnh nhân suy tim cấp trong một phân tích tổng hợp từ 18 nghiên cứu với 7057 bệnh nhân, chứng minh rằng nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn có tương quan với tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn ở bệnh nhân suy tim cấp tính và suy tim mạn tính (RR, 1.58; $p < 0,001$) cũng như dân số chung [27].

Một phân tích tổng hợp về tính hữu dụng nồng độ galectin-3 huyết thanh trong dự đoán nguy cơ tử vong bệnh nhân suy tim và dân số chung từ 18 nghiên cứu với 32350 người tham gia nghiên cứu. Tác giả Imran và cs kết luận rằng nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng có liên quan với nguy cơ cao tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong tim mạch và tiến triển suy tim [130].

Ngược lại, một nghiên cứu được thực hiện trên 1161 bệnh nhân tham gia thử nghiệm RELAX-AHF. Tác giả Demissei và cs (2017), không tìm thấy mối liên hệ độc lập của nồng độ galectin-3 huyết thanh với tử vong do tim mạch trong vòng 180 ngày theo dõi kể từ ngày nhập viện do suy tim cấp [38].

Tại Việt Nam, tác giả Đặng Quang Toàn đánh giá khả năng tiên lượng của nồng độ galectin-3 trong tiên lượng kết cục tử vong do mọi nguyên nhân 30 ngày ở 113 bệnh suy tim cấp. Tác giả cho biết diện tích dưới đường cong của galectin-3 trong tiên lượng tử vong là 0,844 (95% CI: 0,763 - 0,925; $p < 0,0001$) [8].

Chúng tôi theo dõi các biến cố xảy ra trong thời gian bệnh nhân nằm viện, có 11 bệnh nhân tử vong chiếm 9,9% (bảng 3.5). Tỷ lệ tử vong nội viện của các tác giả ở Việt Nam giao động từ 10% đến 18% tùy vào mức độ nặng nhẹ của bệnh nhân, tùy tác giả, tùy thuộc vào nơi nghiên cứu. Như tác giả Đặng Quang Toàn nghiên cứu suy tim cấp, tại bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện tuyến cuối của miền nam Việt Nam, bệnh nhân thường khá nặng, quá khả năng điều trị của tuyến dưới chuyển lên nên tỷ lệ tử vong nội viện cao 14,16% [8]. Tác giả Hoàng Anh Tiến nghiên cứu tại bệnh viện Trung Ương Huế, có tỷ lệ tử vong nội viện 13,41% [9]. Tác giả Nguyễn Thái Duy tỷ lệ tử vong nội viện bệnh nhân suy tim mạn là 18% [2].

Chúng tôi thấy rõ nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện tăng cao ($35,2 \pm 14,5$ ng/ml) hơn ở nhóm bệnh nhân tử vong, so với nhóm không tử vong ($30,6 \pm 11,3$ ng/ml) (bảng 3.19). Nồng độ galectin-3 lần 2 ở nhóm tử vong ($37,6 \pm 7,6$ ng/ml) cũng cao hơn nhóm không tử vong ($23,8 \pm 9,4$ ng/ml) (bảng 3.19). Nhưng mối liên quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh với kết cục tử vong ở cả hai thời điểm đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các tác giả nước ngoài cho thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh có giá trị trong tiên đoán kết cục tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp, suy tim mạn và cả ở những người khỏe mạnh trong cộng đồng có ý nghĩa thống kê. Trong khi nghiên cứu chúng tôi, nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn ở nhóm bệnh nhân tử vong nhưng không có ý nghĩa thống kê, có thể do các nguyên nhân sau: Thứ nhất là thời gian theo dõi biến cố ngắn chỉ trong thời gian nằm viện. Thứ hai là đối tượng chọn mẫu của chúng tôi đã loại những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn IV và giai đoạn V, trong khi galectin-3 và độ lọc cầu thận có tương quan với nhau và cả hai cùng có mối liên quan với kết cục tử vong. Thứ ba, do cỡ mẫu nhỏ nên chưa thể phát hiện được giá trị tiên lượng ở nhóm bệnh nhân có nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao trong máu. Thứ tư, có thể kết quả đánh giá tiên lượng bị ảnh hưởng do các

bệnh lý nền tảng của suy tim khác nhau. Thứ năm, tiếp cận điều trị trên từng bệnh nhân khác nhau cũng có thể ảnh hưởng đến tiên lượng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng tử vong là 27,85 ng/ml; AUC= 0,577 (95% CI: 0,398 - 0,756; $p=0,402$); Độ nhạy: 72,7% (95% CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77) (biểu đồ 3.19). Khi phối hợp với BNP trong tiên đoán biến cố tử vong, nồng độ galectin-3 huyết thanh có diện tích dưới đường cong AUC là 0,624 (95% CI: 0,453 - 0,795); Độ nhạy 80,0% (95% CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46% (95% CI: 36,23 - 55,77%) tại điểm cắt nồng độ galectin-3 huyết thanh tốt nhất là 27,8 ng/ml. Có sự khác nhau về diện tích dưới đường cong AUC và độ nhạy như trên là vì trong 111 bệnh nhân suy tim được xét nghiệm nồng độ galectin-3 huyết thanh, chỉ có 110 bệnh nhân xét nghiệm BNP, và bệnh nhân đó tử vong. Điểm cắt tốt nhất của BNP trong tiên lượng tử vong là 1740 pg/ml với diện tích dưới đường cong AUC là 0,768 (95% CI: 0,575 - 0,961); Độ nhạy 80% (95% CI: 55,21 - 104,79); Độ đặc hiệu 74,00% (95% CI: 65,04 - 82,60). Diện tích khác biệt của hai vùng này là 0,144 và không có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3.22). Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khả năng tiên lượng của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở mức trung bình và không tốt bằng chỉ điểm tiêu chuẩn được đưa vào các khuyến cáo trên thế giới là BNP. Khác với nghiên cứu của tác giả Đặng Quang Toàn, diện tích dưới đường cong của galectin-3 trong tiên lượng tử vong là 0,844 (95% CI: 0,763 - 0,925, $p<0,0001$) tốt hơn BNP có AUC=0,624 (95% CI: 0,505 - 0,743, $p = 0,041$) [8].

Cuối cùng, các nhà nghiên cứu đã quan tâm đến giá trị lặp lại của galectin-3 ở bệnh nhân suy tim. Galectin-3 huyết thanh rất ổn định trong khoảng thời gian 6 tháng. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ suy tim, galectin-3 vẫn có giá trị tiên lượng độc lập mạnh ($p<0,001$) so với $p=0,003$ khi phối hợp galectin-3 với tuổi, giới, BNP và độ lọc cầu thận. Nghiên cứu chỉ ra rằng galectin-3 có

giá trị tiên lượng độc lập ngay cả khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ làm nặng suy tim và giá trị tiên lượng của galectin-3 cũng độc lập với BNP [30].

4.4.5. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung

Trong nghiên cứu chúng tôi có xảy ra 20 biến cố tim mạch chung với tỷ lệ 18,01% (bảng 3.5). Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân có biến cố tim mạch chung ở cả 2 thời điểm mới vào viện (36,5 ng/mL so với 29,9 ng/mL) với $p=0,085$ không có ý nghĩa thống kê và trước khi xuất viện (31,2 ng/mL so với 23,2 ng/mL) có ý nghĩa thống kê với $p=0,028$ (bảng 3.19). Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung là 39,35 ng/ml; AUC= 0,617 (95% CI: 0,466 - 0,768; $p=0.103$); Độ nhạy: 45% (95% CI: 23,20 - 66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24) (biểu đồ 3.20). Chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khoảng thời gian xảy ra biến cố tim mạch chung ở nhóm suy tim với galectin-3 huyết thanh $\leq 17,8$ ng/mL và nhóm suy tim với galectin-3 huyết thanh $> 17,8$ ng/mL, $p=0,579$ (biểu đồ 3.21). Khi phối hợp với BNP trong tiên đoán biến cố tim mạch chung (biểu đồ 3.23), chúng tôi chưa thấy giá trị tiên lượng có ý nghĩa thống kê.

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng mức galectin-3 tăng đáng kể ở bệnh nhân suy tim. Nhưng liệu việc tăng galectin-3 có liên quan đến tiên lượng cho bệnh nhân suy tim hay không? Một số nghiên cứu [34], [35], [55], [75] cho thấy rằng tăng galectin-3 sau khi điều chỉnh các biến khác bao gồm cả NT-proBNP, có liên quan đến kết cục xấu bệnh nhân suy tim. Ngược lại, nghiên cứu của Felker và Gullestad [45], [50] thì kết luận rằng sau khi điều chỉnh NT-proBNP, galectin-3 không còn có thể tiên lượng được kết cục của những bệnh nhân suy tim.

Trong những năm qua, một số chỉ điểm sinh học mới phản ánh các khía cạnh khác nhau của sinh lý bệnh suy tim, nhằm mục đích cải thiện chẩn đoán và xác định tiên lượng bệnh nhân tốt hơn. Galectin-3 là chỉ điểm sinh học có nhiều hứa hẹn, các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh galectin-3 có liên

quan đến quá trình tái cấu trúc tim và là một trong những yếu tố chính quyết định sự phát triển và tiến triển của suy tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh có liên quan đến sự khởi phát suy tim ở những bệnh nhân khỏe mạnh và được coi là yếu tố dự báo tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân suy tim cấp tính cũng như suy tim mạn tính. Theo những thử nghiệm và kiến thức mới về tái cấu trúc cơ tim là một trong những yếu tố quan trọng trong sự tiến triển đến suy tim. Việc làm chậm hoặc đảo ngược sự tiến triển của bệnh là mục tiêu quan trọng. Galectin-3 là một trong những phân khúc quan trọng trong quá trình tái cấu trúc cơ tim và suy tim. Do đó galectin-3 có thể được sử dụng như một chỉ điểm cho việc tiên lượng cũng như mục tiêu điều trị mới.

Mặc dù trong hơn một thập niên qua, các nghiên cứu ban đầu đã chứng minh vai trò của galectin-3 trong xơ hóa và viêm. Trong những năm gần đây, với nhiều nghiên cứu tập trung vào vai trò của galectin-3 là một chỉ điểm sinh học mới đã được nghiên cứu rộng rãi trong các bệnh tim mạch nói chung và về vai trò viêm và tái cấu trúc đối với cơ tim nói riêng. Nhiều nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm đã sử dụng một dữ liệu lớn với những mô hình nghiên cứu khác nhau để phân tích tầm quan trọng của galectin-3 trong xơ hóa và tái cấu trúc tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh có thể được coi là một chỉ điểm sinh học đầy hứa hẹn để đánh giá, phân tầng nguy cơ và dự đoán kết cục của bệnh tim mạch nói chung và suy tim nói riêng.

KẾT LUẬN

1. Đánh giá sự biến đổi nồng độ của galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim. So sánh giá trị nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim

- Trong chẩn đoán suy tim: Điểm cắt tốt nhất của nồng độ galectin-3 huyết thanh là $>17,355$ ng/ml. Độ nhạy 92,80%; độ đặc hiệu 86,60%; AUC = 0,947; 95% CI: 0,916 - 0,978 ($p < 0,001$).

- Giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim theo phân suất tống máu thất trái (EF):

+ Galectin-3 huyết thanh lúc vào viện tăng cao nhất ở HFrEF, thấp hơn ở HFmrEF và thấp nhất ở HFpEF, $p = 0,182$.

+ Nồng độ galectin-3 huyết thanh thời điểm trước xuất viện tương đương nhau ở HFrEF, HFmrEF và HFpEF $p = 0,699$.

2. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim và xét nghiệm BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim

- Có mối tương quan nghịch và không chặt giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và phân suất tống máu thất trái (LVEF) ($r = -0,203$, $p = 0,035$), độ dày thành sau thất trái tâm trương (LVPWTd) ($r = -0,218$, $p = 0,024$), độ dày thành sau thất trái tâm thu (LVPWTs) ($r = -0,266$, $p = 0,006$), độ dày thành tương đối (RWT) ($r = -0,193$, $p = 0,046$).

- Có mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim (phì đại thất trái lệch tâm, phì đại thất trái đồng tâm, tái cấu trúc thất trái đồng tâm, và thất trái bình thường), $p = 0,026$.

- Có mối tương quan thuận và không chặt giữa galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với BNP huyết thanh ($r = 0,20$, $p = 0,036$).

3. Khảo sát giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng các biến cố tim mạch như suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp thất và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện ở bệnh nhân suy tim

- Trong tiên lượng biến cố tim mạch chung: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 39,35 ng/ml. Độ nhạy: 47,40% (95% CI: 23,20-66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24). AUC= 0,644 (95% CI: 0,496 - 0,792; p=0,049).

- Trong tiên lượng khả năng suy tim nặng hơn: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 43,55 ng/ml. Độ nhạy 60% (95% CI: 17,06 - 102,94); Độ đặc hiệu 87,7% (95% CI: 81,49 - 93,98); AUC=0,675 (95% CI: 0,387 - 0,962; p=0,188).

- Trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 27,85 ng/ml. Độ nhạy: 72,7% (95% CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77); AUC= 0,577 (95% CI: 0,398 - 0,756; p=0,402).

- Trong tiên lượng khả năng hội chứng vành cấp: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 31,20 ng/ml. Độ nhạy: 83,3% (95% CI: 53,51 - 113,15); Độ đặc hiệu 58,1% (95% CI: 48,66 - 67,53); AUC= 0,673 (95% CI: 0,405 - 0,941; p=0,155).

- Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng rối loạn nhịp tim là 27,85 ng/ml; Độ nhạy: 100% (95% CI: 100 - 100); Độ đặc hiệu 45,4% (95% CI: 35,98 - 54,76); AUC= 0,671 (95% CI: 0,437 - 0,906; p=0,313).

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu này, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Định lượng nồng độ galectin-3 huyết thanh như một chỉ điểm sinh học đơn độc hay phối hợp với BNP trong chẩn đoán, phân tầng và tiên lượng khả năng suy tim.
2. Tiếp tục tiến hành các nghiên cứu lớn hơn (đa trung tâm, số lượng bệnh nhân lớn hơn) và thời gian theo dõi dài hơn về galectin-3 huyết thanh trong các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau của suy tim để hiểu rõ hơn về vai trò tiên lượng của chỉ điểm sinh học này.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu quan sát với cỡ mẫu nhỏ, số liệu của đối tượng tham gia nghiên cứu chỉ được thu thập từ một trung tâm nghiên cứu.
2. Thời gian theo dõi ngắn (trong thời gian nằm viện), có thể chưa đủ để ghi nhận đầy đủ các biến cố tim mạch nặng sau suy tim.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Bùi Thị Thanh Hiền, Đinh Hiếu Nhân, Hoàng Anh Tiến (2017), Khảo sát nồng độ galectin-3 trên bệnh nhân suy tim, Tạp chí Y Dược học, Tập 7, số 5, tháng 11 – 2017, trang 101 – 106.
2. Bùi Thị Thanh Hiền, Hoàng Anh Tiến, Đinh Hiếu Nhân (2019), Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ galectin-3 ở bệnh nhân suy tim, Tạp chí Y Dược học, Tập 9, số 6 + 7, tháng 12 – 2019, trang 89 – 94.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thái Duy (2012), " Ứng dụng bảng điểm GWTG-HF trong tiên lượng tử vong nội viện bệnh nhân đột cấp suy tim mạn", *Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*.
2. Phạm Mạnh Hùng (2019), *Lâm sàng tim mạch học*, "Suy tim", 463-503.
3. Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Văn Điền, Hoàng Anh Tiến (2009), "Điện tâm đồ trong bệnh lý động mạch vành - Điện tâm đồ từ điện sinh lý đến chẩn đoán lâm sàng"(Nhà xuất bản Đại học Huế), pp. 462-500.
4. Huỳnh Văn Minh (2015), "Khuyến cáo về chẩn đoán, và điều trị Tăng huyết áp, Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam".
5. Nguyễn Thúy Nga, Trịnh Thị Quế, Đỗ Doãn Lợi, Phạm Thiện Ngọc (2015), "Nghiên cứu nồng độ Galectin-3 huyết tương bệnh nhân suy tim". 433(Y Học Việt Nam), pp. 122-126.
6. Nguyễn Thúy Nga, Trịnh Thị Quế, Đỗ Doãn Lợi, Phạm Thiện Ngọc (2016), "Nghiên cứu sự liên quan giữa Galectin-3 và một số dấu hiệu sinh học khác ở bệnh nhân suy tim", *Y học thực hành*. 993, pp. 81-83.
7. Lương Tấn Thành (2015), ""Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng""(Nhà xuất bản Y Học), pp. 334 - 336.
8. Đặng Quang Toàn, Tạ Thị Thanh Hương ((2018)), "Dấu ấn sinh học galectin-3 trong suy tim cấp", *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*.
9. Hoàng Anh Tiến (2015), "Sự kết hợp NT-ProBNP và luân phiên sóng T trong tiên lượng suy tim.", *Luận án tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược Huế*.
10. Lại Trung Tín, Đoàn Thị Tuyết Ngân và Nguyễn Trung Kiên (2019), ""nghiên cứu nồng độ galectin-3 máu ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm"" , *Trường Đại học Y Dược Cần Thơ*. Số 20;Tr. 1 - 6.

11. Vương Anh Tuấn (2015), "Đánh giá vai trò dấu ấn sinh học sST2 trong chẩn đoán khó thở do suy tim cấp", *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*.
12. Quyền Đăng Tuyên (2011), "Nghiên cứu rối loạn đồng bộ tim ở bệnh nhân suy tim mạn tính bằng siêu âm doppler mô và doppler mô cơ tim", *Luận án tốt nghiệp tiến sĩ y học, Viện nghiên cứu khoa học Dược lâm sàng 108, Hà Nội*.
13. Phạm Nguyễn Vinh (2018), "Khuyến cáo của Hội Tim Mạch học Việt Nam về "Chẩn đoán và điều trị Suy tim". 438-475 trang."

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

14. Abela, Mark (2014), "A biomarker guided approach in heart failure", *Malta Medical Journal*. Vol.26(3), pp. p. 46-52.
15. Abu Daya, H., Malhotra, S., and Soman, P. (2016), "Radionuclide Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony", *Cardiol Clin*. 34(1), pp. 101-18.
16. Adam, Robert D., Shambrook, James, and Flett, Andrew S. (2017), "The Prognostic Role of Tissue Characterisation using Cardiovascular Magnetic Resonance in Heart Failure", *Cardiac failure review*. 3(2), pp. 86-96.
17. Ambrosy, A. P., et al. (2014), "The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries", *J Am Coll Cardiol*. 63(12), pp. 1123-1133.
18. Anand, I. S., et al. (2013), "Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT", *Eur J Heart Fail*. 15(5), pp. 511-8.
19. Anju Nohria, Jorge A . Cusco and Creager, and Mark A. (2005), *Alats of Heart Failure: Cardiac Function And Dysfunction, "Neurohumoral, Renal, and Vascular Adjustments in Heart Failure"*, 102-126.
20. Ansari, U., et al. (2018), "Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction", *Ann Lab Med*. 38(4), pp. 306-315.
21. Asleh, R., et al. (2019), "Galectin-3 Levels and Outcomes After Myocardial Infarction: A Population-Based Study", *J Am Coll Cardiol*. 73(18), pp. 2286-2295.

22. American Diabetes Association (2015), ""Classification and diagnosis of diabetes"", *Diabetes Care*. 38 Suppl, pp. S8-s16.
23. Baggen, V. J. M., et al. (2018), "Prognostic value of galectin-3 in adults with congenital heart disease", *Heart*. 104(5), pp. 394-400.
24. Calvier, L., et al. (2013), "Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 33(1), pp. 67-75.
25. Chatterjee, K. (2005), "Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin", *Am J Cardiol*. 95(9a), pp. 8b-13b.
26. Chen, A., et al. (2015), "Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis", *Int J Cardiol*. 182, pp. 168-70.
27. Chen, H., et al. (2020), "Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis", *Heart Fail Rev*. 25(2), pp. 331-341.
28. Chen, K., et al. (2013), "Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17(8), pp. 1005-11.
29. Chen, Yang and Burnett, John C. (2017), "Biochemistry, Therapeutics, and Biomarker Implications of Neprilysin in Cardiorenal Disease". 63(1), pp. 108-115.
30. Coburn, E. and Frishman, W. (2014), "Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure", *Cardiol Rev*. 22(4), pp. 171-5.
31. Collaborators, GBD 2016 Risk Factors (2017), "Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016", *Lancet*. 390(10100), pp. 1345-1422.
32. Cui, K., et al. (2018), "Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction", *Medicine (Baltimore)*. 97(36), p. e12277.
33. Danella Polli, C., et al. (2013), "Monocyte Migration Driven by Galectin-3 Occurs through Distinct Mechanisms Involving Selective Interactions with the Extracellular Matrix", *ISRN Inflamm*. 2013, p. 259256.

34. de Boer, R. A., et al. (2011), "Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction", *Ann Med.* 43(1), pp. 60-8.
35. de Boer, R. A., et al. (2012), "The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population", *J Intern Med.* 272(1), pp. 55-64.
36. de Boer, R. A., et al. (2009), "Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression", *Eur J Heart Fail.* 11(9), pp. 811-7.
37. de Lemos, J. A., McGuire, D. K., and Drazner, M. H. (2003), "B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease", *Lancet.* 362(9380), pp. 316-22.
38. Demissei, B. G., et al. (2017), "A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial", *Eur J Heart Fail.* 19(8), pp. 1001-1010.
39. Demissei, B. G., et al. (2016), "Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients", *Eur J Heart Fail.* 18(3), pp. 269-80.
40. Di Tano, G., et al. (2017), "Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention", *Heart.* 103(1), pp. 71-77.
41. Dieplinger, Benjamin, et al. (2009), "Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to amino-terminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure", *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 400(1-2), pp. 91-96.
42. Dunic, J., Dabelic, S., and Flogel, M. (2006), "Galectin-3: an open-ended story", *Biochim Biophys Acta.* 1760(4), pp. 616-35.
43. Dunlay, S. M., et al. (2009), "Risk factors for heart failure: a population-based case-control study", *Am J Med.* 122(11), pp. 1023-8.
44. Farmakis, D., et al. (2015), "Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention", *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 68(3), pp. 245-8.

45. Felker, G. Michael, et al. (2012), "Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study", *Circulation. Heart failure*. 5(1), pp. 72-78.
46. Fukumori, T., et al. (2003), "CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis", *Cancer Res*. 63(23), pp. 8302-11.
47. Gao, X., et al. (2014), "Galectin-3 induces cell migration via a calcium-sensitive MAPK/ERK1/2 pathway", *Oncotarget*. 5(8), pp. 2077-84.
48. Gonzalez, J. A. and Kramer, C. M. (2015), "Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance", *Curr Heart Fail Rep*. 12(4), pp. 276-83.
49. Grandin, E. W., et al. (2012), "Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22", *Clin Chem*. 58(1), pp. 267-73.
50. Gullestad, L., et al. (2012), "Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)", *Eur Heart J*. 33(18), pp. 2290-6.
51. Gumbiner, B. M. (1996), "Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis", *Cell*. 84(3), pp. 345-57.
52. Henderson, N. C., et al. (2008), "Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis", *Am J Pathol*. 172(2), pp. 288-98.
53. Henderson, N. C., et al. (2006), "Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis", *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(13), pp. 5060-5.
54. Hirabayashi, Jun (1997), "Galectin: Definition and History", *Teikyo University, Faculty of Pharmaceutical Sciences*.
55. Ho, J. E., et al. (2012), "Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community", *J Am Coll Cardiol*. 60(14), pp. 1249-56.
56. Hussain, Imad, et al. (2015), "Abstract 18092: Source of Galectin-3 in Human Heart Failure, Chronic Kidney Disease and Cardio-renal Failure". 132(suppl_3), pp. A18092-A18092.

57. Hynes, B. J., et al. (2002), "Arrhythmias in Patients with Heart Failure", *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 4(6), pp. 467-485.
58. Jagodzinski, A., et al. (2015), "Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort", *Int J Cardiol.* 192, pp. 33-9.
59. Januzzi, J. L., Mebazaa, A., and Di Somma, S. (2015), "ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel", *Am J Cardiol.* 115(7 Suppl), pp. 26b-31b.
60. Jerosch-Herold, M. and Kwong, R. Y. (2008), "Magnetic resonance imaging in the assessment of ventricular remodeling and viability", *Curr Heart Fail Rep.* 5(1), pp. 5-10.
61. Jougasaki, M. and Burnett, J. C., Jr. (2000), "Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology", *Life Sci.* 66(10), pp. 855-72.
62. Kasper, M. and Hughes, R. C. (1996), "Immunocytochemical evidence for a modulation of galectin 3 (Mac-2), a carbohydrate binding protein, in pulmonary fibrosis", *J Pathol.* 179(3), pp. 309-16.
63. Kociol, R. D., et al. (2010), "Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications", *J Am Coll Cardiol.* 56(14), pp. 1071-8.
64. Ky, B., et al. (2011), "High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure", *Circ Heart Fail.* 4(2), pp. 180-7.
65. Lang, R. M., et al. (2015), "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging", *J Am Soc Echocardiogr.* 28(1), pp. 1-39.e14.
66. Latini, R., et al. (2007), "Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure", *Circulation.* 116(11), pp. 1242-9.
67. Lee, Goldman and Andrew, I. Schafer (2019), "Goldman's Cecil Medicine, "Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis"".

68. Leone, M. and Iacoviello, M. (2016), "The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of galectin-3", *Minerva Cardioangiol.* 64(2), pp. 181-94.
69. Levy, D., et al. (1996), "The progression from hypertension to congestive heart failure", *Jama.* 275(20), pp. 1557-62.
70. Li, Liu-cheng, Li, Jun, and Gao, Jian (2014), "Functions of Galectin-3 and Its Role in Fibrotic Diseases", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 351(2), p. 336.
71. Liu, F. T. and Hsu, D. K. (2007), "The role of galectin-3 in promotion of the inflammatory response", *Drug News Perspect.* 20(7), pp. 455-60.
72. Liu, F. T., et al. (1995), "Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages", *Am J Pathol.* 147(4), pp. 1016-28.
73. Liu, F. T. and Rabinovich, G. A. (2005), "Galectins as modulators of tumour progression", *Nat Rev Cancer.* 5(1), pp. 29-41.
74. Lok, D. J., et al. (2013), "Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure", *Clin Res Cardiol.* 102(2), pp. 103-10.
75. Lok, Dirk J. A., et al. (2010), "Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study", *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 99(5), pp. 323-328.
76. Lopez-Andrès, N., et al. (2012), "Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial", *Eur J Heart Fail.* 14(1), pp. 74-81.
77. Lunde, I. G., et al. (2016), "Syndecans in heart fibrosis", *Cell Tissue Res.* 365(3), pp. 539-52.

78. Maggioni, A. P. (2015), "Epidemiology of Heart Failure in Europe", *Heart Fail Clin.* 11(4), pp. 625-35.
79. Mahmoud, Abdallah (2014), "Clinical and echocardiographic correlation of galectin-3 in well defined heart failure patients", *AAMJ.* 12.
80. Maisel, A. S., et al. (2011), "Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial", *Eur J Heart Fail.* 13(8), pp. 846-51.
81. McCullough, P. A., Olobatoke, A., and Vanhecke, T. E. (2011), "Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure", *Rev Cardiovasc Med.* 12(4), pp. 200-10.
82. McDonagh, T. A., et al. (2021), "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", *Eur Heart J.*
83. Meeran, K., et al. (1997), "Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study", *J Clin Endocrinol Metab.* 82(1), pp. 95-100.
84. Meijers, W. C., van der Velde, A. R., and de Boer, R. A. (2014), "The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure", *Expert Rev Mol Diagn.* 14(3), pp. 257-66.
85. Metra, M., et al. (2013), "Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes", *J Am Coll Cardiol.* 61(2), pp. 196-206.
86. Miller, Michelle C., et al. (2016), "Binding of polysaccharides to human galectin-3 at a noncanonical site in its carbohydrate recognition domain", *Glycobiology.* 26(1), pp. 88-99.
87. Milting, H., et al. (2008), "Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices", *J Heart Lung Transplant.* 27(6), pp. 589-96.

88. Miró, Ò, et al. (2017), "The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure", *Biomarkers*. 22(8), pp. 731-739.
89. Mourad-Zeidan, A. A., et al. (2008), "Expression profiling of Galectin-3-depleted melanoma cells reveals its major role in melanoma cell plasticity and vasculogenic mimicry", *Am J Pathol*. 173(6), pp. 1839-52.
90. Mueller, T., et al. (2008), "Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure", *Clin Chem*. 54(4), pp. 752-6.
91. Mueller, Thomas, et al. (2016), "Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure", *Clinica Chimica Acta*. 463, pp. 158-164.
92. Nathan, C. and Ding, A. (2010), "Nonresolving inflammation", *Cell*. 140(6), pp. 871-82.
93. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002), "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report", *Circulation*. 106(25), pp. 3143-421.
94. Novak, R., Dabelic, S., and Dumic, J. (2012), "Galectin-1 and galectin-3 expression profiles in classically and alternatively activated human macrophages", *Biochim Biophys Acta*. 1820(9), pp. 1383-90.
95. Ochieng, J., Furtak, V., and Lukyanov, P. (2002), "Extracellular functions of galectin-3", *Glycoconj J*. 19(7-9), pp. 527-35.
96. Peacock, W. F., et al. (2011), "Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure", *Acad Emerg Med*. 18(9), pp. 947-58.
97. Pieroni, M., et al. (2007), "Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function", *Eur Heart J*. 28(9), pp. 1117-27.

98. Ponikowski, P., et al. (2016), "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *Eur Heart J.* 37(27), pp. 2129-2200.
99. Raimond, J., et al. (1997), "Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22", *Mamm Genome.* 8(9), pp. 706-7.
100. Reddy, Hanumanth K., et al. (2004), "Echocardiography predicts adverse cardiac remodelling in heart failure", *Experimental and clinical cardiology.* 9(2), pp. 112-116.
101. Shah, R. V. and Januzzi, J. L., Jr. (2014), "Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure", *Clin Lab Med.* 34(1), pp. 87-97, vi-vii.
102. Shah, Ravi V., et al. (2010), "Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure", *European journal of heart failure.* 12(8), pp. 826-832.
103. Sharma, U. C., et al. (2004), "Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction", *Circulation.* 110(19), pp. 3121-8.
104. Solomon S.D, Bulwer E.B ((2019)), *Assessment of Left Ventricular Systolic Function*, *Essential Echocardiography*, 153-170.
105. Song, X., et al. (2015), "Protein kinase C promotes cardiac fibrosis and heart failure by modulating galectin-3 expression", *Biochim Biophys Acta.* 1853(2), pp. 513-21.
106. Sricharoen, P., et al. (2020), "Clinical Predictors Influencing the Length of Stay in Emergency Department Patients Presenting with Acute Heart Failure", *Medicina (Kaunas).* 56(9).
107. Sudharshan, S., et al. (2017), "Use of Biomarkers to Predict Readmission for Congestive Heart Failure", *Am J Cardiol.* 119(3), pp. 445-451.

108. Sugano, Akinori, et al. (2016), "The Value of Galectin-3 and ST-2 for Prediction of Prognosis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure", *Journal of Cardiac Failure*. 22, pp. S181-S182.
109. Suthahar, Navin, et al. (2018), "Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update", *Theranostics*. 8(3), pp. 593-609.
110. Szadkowska, I., et al. (2013), "The association between galectin-3 and occurrence of reinfarction early after first myocardial infarction treated invasively", *Biomarkers*. 18(8), pp. 655-9.
111. Tang, W. H. Wilson, et al. (2011), "Usefulness of Plasma Galectin-3 Levels in Systolic Heart Failure to Predict Renal Insufficiency and Survival", *The American Journal of Cardiology*. 108(3), pp. 385-390.
112. Troughton, R. W., et al. (2000), "Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension", *Hypertension*. 36(4), pp. 588-93.
113. Ueland, T., et al. (2011), "Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality", *Int J Cardiol*. 150(3), pp. 361-4.
114. van der Velde, A. R., et al. (2013), "Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH", *Circ Heart Fail*. 6(2), pp. 219-26.
115. van der Velde, A. R., Meijers, W. C., and de Boer, R. A. (2014), "Biomarkers for risk prediction in acute decompensated heart failure", *Curr Heart Fail Rep*. 11(3), pp. 246-59.
116. van der Velde, A. R., et al. (2016), "Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population", *Heart*. 102(14), pp. 1134-41.
117. van Kimmenade, R. R., et al. (2006), "Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure", *J Am Coll Cardiol*. 48(6), pp. 1217-24.

118. van Vark, Laura C., et al. (2017), Prognostic Value of Serial Galectin-3 Measurements in Patients With Acute Heart Failure, *Journal of the American Heart Association*, Editor^Editors.
119. Voors, A. A., et al. (2009), "C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study", *Eur Heart J.* 30(10), pp. 1187-94.
120. Weinberg, E. O., et al. (2002), "Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction", *Circulation.* 106(23), pp. 2961-6.
121. Weir, R. A., et al. (2013), "Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction", *Circ Heart Fail.* 6(3), pp. 492-8.
122. Windecker, S., et al. (2014), "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)", *Eur Heart J.* 35(37), pp. 2541-619.
123. World Health Organization. Regional Office for the Western, Pacific (2000), *The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment*, Sydney : Health Communications Australia.
124. Wu, C. K., et al. (2015), "Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices", *Sci Rep.* 5, p. 17007.
125. Yancy, C. W., et al. (2017), "2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America", *Circulation.* 136(6), pp. e137-e161.

126. Yancy, C. W., et al. (2013), "2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines", *Circulation*. 128(16), pp. e240-327.
127. Yancy, C. W., et al. (2006), "Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database", *J Am Coll Cardiol*. 47(1), pp. 76-84.
128. Yang, R. Y. Hsu, D. K. Liu, and T., F. (1996), "Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis", *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93(13), pp. 6737-42.
129. Yu, L., et al. (2013), "Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis", *Circ Heart Fail*. 6(1), pp. 107-17.
130. Yu, X., et al. (2015), "Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure", *Int Heart J*. 56(3), pp. 314-8.
131. Zipes, D. and Libby, P. (2018), "Braunwald's Heart disease, "Approach to the Patient with Heart Failure"". 25, pp. 408-410.
132. Zipes, D. and Libby, P. (2018), *Braunwald's Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine "Diagnosis and Management of Acute Heart Failure"*, 17th ed, 462-482.
133. Zipes, D. and Libby, P. (2018), *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, "Pathophysiology of Heart Failure"*, Eleventh ed, 442-460.
134. L., Douglas and Mann (2018), *Harrison's Principles of Internal Medicine, 'Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis'*, 1/20-11/20.
135. Levine, et al. (2015), "Cardiac CT Angiography in Congestive Heart Failure". 56(Supplement 4), pp. 46S-51S.

PHỤ LỤC

PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

I. HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên:
2. Giới: Nam ☐ Nữ ☐
3. Năm sinh:
4. Số nhập viện:
5. Ngày vào viện: / / ... Ngày xuất viện: / /
Tổng số ngày nằm viện:
6. Địa chỉ liên lạc:
7. Điện thoại:

II. CÁC DẤU HIỆU SINH TỒN

Mạch: ...l/ph HA: / ... mmHg Nhịp thở: l/ph T°:°C

Chiều cao: (m) Cân nặng (kg) BMI

III. YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH

1. Tăng huyết áp ☐
2. Đái tháo đường typ 2 ☐
3. Rối loạn lipid máu: ☐
4. Bệnh động mạch vành: ☐
5. Nhồi máu cơ tim cũ ☐

IV. CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH NGUYÊN NHÂN

1. Tăng huyết áp:
2. Bệnh động mạch vành:
3. Bệnh cơ tim giãn:
4. Bệnh van tim:
5. Bệnh tim bẩm sinh:
6. Nguyên nhân khác gây suy tim:

V. CHẨN ĐOÁN

VI. ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ NẶNG CỦA SUY TIM (Theo phân độ suy tim của NYHA)

I II III IV

VII. CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH

Các biến cố	Thời điểm xuất hiện
Suy tim nặng hơn	
Hội chứng động mạch vành cấp	
Rối loạn nhịp:.....	
Tử vong do bệnh tim mạch	
Tử vong do mọi nguyên nhân	

VIII. CÁC THUỐC TIM MẠCH ĐƯỢC SỬ DỤNG

1. Aspirin ☐
2. Clopidogrel ☐
3. Ức chế beta ☐
4. Ức chế men chuyển ☐
5. Ức chế thụ thể ☐
6. Furosemide ☐
7. Kháng Aldosteron ☐
8. Digoxin ☐
9. Statin ☐
10. Fibrate ☐
11. Ức chế Ca ☐
12. Kháng vitamin K ☐
13. DOAC ☐
14. Enoxaparin ☐
15. Dobutamin ☐
16. Adrenalin ☐

17. Noradrenalin ☐

18. Thở máy ☐

IX. CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm máu:

- Công thức máu:

Hb.....g/dl

Bạch cầu/mm³

Hct: %

N:%

Tiểu cầux 10³/mm³

- Đường huyết đói: mmol/l
- HbA1C: %
- Ure máu: mmol/l
- Creatinin huyết thanh: µmol/l
- Độ lọc cầu thận (eGFR): mL/phút/1.73m² da
- Cholesterol: mmol/l
- Triglycerid: mmol/l
- HDL-C: mmol/l
- LDL-C: mmol/l
- Ck-Mb: U/l
- Troponin I:
 - + Lúc vào viện: pg/ml
 - + Trước xuất viện: pg/ml
- BNP:
 - + Lúc vào viện: pg/ml
 - + Trước xuất viện: pg/ml
- Galectin-3:
 - + Lúc vào viện:
 - + Trước xuất viện:

2. ECG:

Lần 1

Nhịp xoangl/ph
Rung nhĩl/ph
Nhịp nhanh thấtl/ph
Ngoại tâm thu thất:
Ngoại tâm thu nhĩ:
Trục:
Block nhánh trái:
Block nhánh phải:
Block A-V:
ST chênh lên:
ST chênh xuống:

Lần 2

3. Siêu âm tim Doppler:

	lần 1	Trước khi xuất viện
LA: (mm)		
IVSd: (mm)		
LVDd: (mm)		
LVWd: (mm)		
IVSs: (mm)		
LVIDs: (mm)		
LVWs: (mm)		
EDV: (mm)		
ESV: (mm)		
LVEF: (%)		
LVMI: (g)		
PAPS: (mmHg)		
Giảm động vùng:		
Khác:		

4. X- quang ngực thẳng:

Bóng tim to:

Tăng tuần hoàn phổi:

Khác:

5. Chụp mạch vành

LM:

LAD:

DIGONAL:

LcX:

RCA:

DANH SÁCH GỬI MẪU NGHIÊN CỨU NHÓM SUY TIM

STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
1	NB1	Trần Văn Th.	Nam	1943	17/27128	04.08.2017
2	NB2	Trương Văn N.	Nam	1946	17/20157	19.06.2017
3	NB3	Nguyễn Huy T.	Nam	1958	17/12166	11.04.2017
4	NB4	Nguyễn Thị Đ.	Nữ	1958	17/063691	26.06.2017
5	NB5	Lê Thị C.	Nữ	1961	17/39031	27.10.2017
6	NB6	Đặng Minh C.	Nam	1956	17/12592	12.04.2017
7	NB7	Nguyễn Đình Đ.	Nam	1937	17/32596	12.09.2017
8	NB8	Trần Thị M.	Nữ	1937	17/9082	20.03.2017
9	NB9	Vũ Thị N.	Nữ	1943	17/40312	05.11.2017
10	NB10	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1952	17/31942	07.09.2017
11	NB11	Trịnh N.	Nam	1930	17/28960	18.08.2017
12	NB12	Huỳnh Văn V.	Nam	1934	17/022125	29.06.2017
13	NB13	Võ Văn Đ.	Nam	1954	17/010824	06.10.2017
14	NB14	Bùi Văn M.	Nam	1938	17/082106	18.08.2017
15	NB15	Nguyễn Thị H.	Nữ	1936	17/8788	17.03.2017
16	NB16	Nguyễn Thị Kim A.	Nữ	1954	17/36962	15.10.2017
17	NB17	Hà Phước T.	Nam	1954	17/18484	05.06.2017
18	NB18	Nguyễn Văn Đ.	Nam	1963	17/39268	28.10.2017
19	NB19	Hồ Tấn Đ.	Nam	1960	17/27248	06.08.2017
20	NB20	Ngô Thị M.	Nữ	1933	17/28836	17.08.2017
21	NB21	Nguyễn Thị M.	Nữ	1939	17/39720	31.10.2017
22	NB22	Trần Văn L.	Nam	1944	17/23382	07.07.2017
23	NB23	Trần Thái H.	Nam	1979	17/39964	02.11.2017
24	NB24	Võ Thị M.	Nữ	1941	17/22712	05.07.2017
25	NB25	Nguyễn Duy A.	Nam	1982	17/32330	09.09.2017
26	NB26	Mai Phước V.	Nam	1959	17/44270	03.12.2017
27	NB27	Lai Đông H.	Nam	1964	17/16196	16.05.2017



STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
28	NB28	Trần Đình L.	Nam	1957	17/11677	07.04.2017
29	NB29	Nguyễn Minh H.	Nam	1957	17/9960	25.03.2017
30	NB30	Phan Văn Ph.	Nam	1937	17/17660	29.05.2017
31	NB31	Phạm Văn N.	Nam	1932	17/15262	08.05.2017
32	NB32	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1948	17/28609	15.08.2017
33	NB33	Nguyễn Hữu Th.	Nam	1950	17/33911	20.07.2017
34	NB34	Võ Phong Ph.	Nam	1966	17/33686	19.09.2017
35	NB35	Lâm B.	Nam	1937	17/33916	20.09.2017
36	NB36	Trần Văn Ng.	Nam	1942	17/12959	15.04.2017
37	NB37	Nguyễn Thị C.	Nữ	1934	17/17696	30.05.2017
38	NB38	Vương Thị L.	Nữ	1935	17/10853	31.03.2017
39	NB39	Phan Thị Đ.	Nữ	1930	17/17217	24.05.2017
40	NB40	Phạm Thị D.	Nữ	1934	17/21961	28.06.2017
41	NB41	Đỗ Thị G.	Nữ	1933	17/24459	14.07.2017
42	NB42	Vũ Ngọc Q.	Nam	1972	17/063707	26.06.2017
43	NB43	Hồ Thị N.	Nữ	1924	17/31784	06.09.2017
44	NB44	Nguyễn Văn M.	Nam	1950	17/28895	18.08.2017
45	NB45	Võ Thị Ng.	Nữ	1936	17/38560	24.10.2017
46	NB46	Đoàn Thị Bích Th.	Nữ	1958	17/24731	17.07.2017
47	NB47	Nguyễn Văn L.	Nam	1956	17030556	29.08.2017
48	NB48	Nguyễn Văn H.	Nam	1944	17/20139	19.06.2017
49	NB49	Chung Viên Th.	Nam	1961	17/21480	25.06.2017
50	NB50	Lâm Thị S.	Nữ	1938	17/010781	30.03.2017
51	NB51	Lê Thị L.	Nữ	1945	17/41392	10.11.2017
52	NB52	Phan Ngọc B.	Nam	1954	17/42451	19.11.2017
53	NB53	Nguyễn Thị M.	Nữ	1954	17/33720	19.09.2017
54	NB54	Hà Quốc M.	Nam	1957	17/8485	20.03.2017
55	NB55	Trần Quang Đ.	Nam	1963	17/46807	25.12.2017
56	NB56	Vũ Thị V.	Nữ	1927	17/30780	30.08.2017
57	NB57	Nguyễn Văn Ng.	Nam	1935	17/23553	09.07.2017

STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
58	NB58	Nguyễn Văn T.	Nam	1942	17/17831	31.05.2017
59	NB59	Dương Hiền Ph.	Nam	1925	19/41849	20.11.2019
60	NB60	Lý Tú N.	Nam	1963	17/011491	05.04.2017
61	NB61	Văn Tổ N.	Nữ	1944	09886	28.03.2018
62	NB62	Trần Thị Ph.	Nữ	1926	18/28931	21.08.2018
63	NB63	Giang Múi	Nữ	1935	17/25760	07.08.2017
64	NB64	Nguyễn Thị Ch.	Nữ	1927	17/17879	01.06.2017
65	NB65	Phan Thị Mv	Nữ	1942	18/1012	11.01.2018
66	NB66	Nguyễn Thị B.	Nữ	1936	17/31364	04.09.2017
67	NB67	Lê Thanh T.	Nam	1960	18/11727	11.04.2018
68	NB68	Chiềng Cóc P.	Nam	1937	18/6621	06.03.2018
69	NB69	Nguyễn Thị H.	Nữ	1943	9396	26.03.2018
70	NB70	Trần Thị V.	Nữ	1928	17/28990	19.08.2017
71	NB71	Từ B.	Nam	1961	18/6728	06.03.2018
72	NB72	Lê Văn H.	Nam	1967	17/29074	20.08.2017
73	NB73	Trần Thị N.	Nữ	1945	17/43919	29.11.2017
74	NB74	Xôi Lục C.	Nam	1950	17/37135	16.10.2017
75	NB75	Nguyễn Thị B.	Nữ	1942	19/38613	31.10.2019
76	NB76	Ngô Thị H.	Nữ	1927	18/22427	03.07.2018
77	NB77	Đoàn Văn Kh.	Nam	1930	19/44953	18.12.2019
78	NB78	Nguyễn Thị L.	Nữ	1956	20/2933	06.02.2020
79	NB79	Trần Thị L.	Nữ	1942	18/40438	13.11.2018
80	NB80	Nguyễn Thị Thanh L.	Nữ	1944	19/39558	06.11.2019
81	NB81	Nguyễn Thị Nh.	Nữ	1941	19/38489	30.10.2019
82	NB82	Trần Thị Thanh X.	Nữ	1960	18/22301	02.07.2018
83	NB83	Hồ Vũ Anh T.	Nam	1982	18/33260	22.09.2018
84	NB84	Ngô Th.	Nam	1931	18/26569	02.08.2018
85	NB85	Nguyễn Thị R.	Nữ	1950	18/42251	27.11.2018
86	NB86	Bùi Minh Đ.	Nam	1958	18/35989	14.10.2018
87	NB87	Cao Hoài T.	Nam	1986	18/082668	21.08.2018

STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
88	NB88	Nguyễn Thị M.	Nữ	1950	17/47080	27.12.2017
89	NB89	Mộc Lý C.	Nữ	1942	18/29598	28.08.2018
90	NB90	Nguyễn Văn B.	Nam	1946	19/5878	12.05.2019
91	NB91	Huỳnh Thị Nh.	Nữ	1963	18/40437	13.11.2018
92	NB92	Lê Thị N.	Nữ	1973	18/31535	12.09.2018
93	NB93	Huỳnh T.	Nam	1928	19/22483	01.07.2019
94	NB94	Cao Hữu Th.	Nam	1932	20/002918	06.02.2020
95	NB95	Vòng S.	Nữ	1928	19/21118	22.06.2019
96	NB96	Hoàng Thị N.	Nữ	1942	18/21930	29.06.2018
97	NB97	Lâm Quốc H.	Nam	1967	18/15198	09.05.2018
98	NB98	Nguyễn Ngọc H.	Nam	1963	18/17651	26.05.2018
99	NB99	Lương Thục A.	Nữ	1938	19/44480	14.12.2019
100	NB100	Đàm Hồng Ch.	Nam	1955	20/1220	13.01.2020
101	NB101	Trần Thị X.	Nữ	1934	18/29189	24.08.2018
102	NB102	Phạm Văn Th.	Nam	1965	17/14753	03.05.2017
103	NB103	Trần Thị Th.	Nữ	1954	17/14107	27.04.2017
104	NB104	Lư Hà T.	Nam	1953	18/33521	25.09.2018
105	NB105	Thái Thanh S.	Nam	1963	17/40339	05.11.2017
106	NB106	Trần Văn Nh.	Nam	1956	18/27350	09.08.2018
107	NB107	Nguyễn Thành H.	Nam	1951	19/15818	11.05.2019
108	NB108	Nguyễn Kim H.	Nữ	1957	18/5948	01.03.2018
109	NB109	Nguyễn Văn E.	Nam	1941	17/11143	03.04.2017
110	NB110	Phạm Văn Ch.	Nam	1963	17/9980	25.03.2017
111	NB111	Đào Thị Nh.	Nữ	1944	17/10477	28.03.2017

TPHCM, ngày 04 tháng 05 năm 2021

Xác nhận của Bệnh viện Trưng Vương

Ban Giám Đốc
KT: GIAM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC



ThS.BS.Trình Đình Thắng

Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp

BS. CKII Nguyễn Thị Thu Vân

**DANH SÁCH GỬI MẪU NGHIÊN CỨU
NHÓM KHÔNG SUY TIM**

STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
1	NC112	Nguyễn Thị H.	Nữ	1986	19/31844	09.09.2019
2	NC113	Phan Văn Nh.	Nam	1971	20/7027	22.03.2020
3	NC114	Viên Huệ N.	Nữ	1990	20/6037	10.03.2020
4	NC115	Đỗ Thị Yến N.	Nữ	1989	19/43677	06.12.2019
5	NC116	Ngô Thị D.	Nữ	1984	20/5767	07.03.2020
6	NC117	Trần Văn X.	Nam	1964	20/8054	06.04.2020
7	NC118	Phạm Thị Th.	Nữ	1991	19/31818	08.09.2019
8	NC119	Trịnh Hạ V.	Nữ	1982	19/34361	27.09.2019
9	NC120	Lâm Quang N.	Nam	1974	19/31967	10.09.2019
10	NC121	Lê Thị T.	Nữ	1974	20/2327	30.01.2020
11	NC122	Nguyễn Thành V.	Nam	1987	20/1213	13.01.2020
12	NC123	Trần Bảo L.	Nữ	1993	20/7261	24.03.2020
13	NC124	Trần Văn H.	Nam	1961	20/6549	15.03.2020
14	NC125	Nguyễn Văn Tiến H.	Nam	1976	20/8820	20.04.2020
15	NC126	Nguyễn Quang P.	Nam	1951	20/8617	17.04.2020
16	NC127	Nguyễn Thị H.	Nữ	1954	20/3360	11.02.2020
17	NC128	Nguyễn Trung T.	Nam	1982	20/3468	12.02.2020
18	NC129	Nguyễn Trung D.	Nam	1972	20/5042	29.02.2020
19	NC130	Wow Thanh H.	Nữ	1981	19/16915	19.05.2019
20	NC131	Nguyễn Văn Ph.	Nam	1983	19/21423	25.06.2019
21	NC132	Lê Thanh Th.	Nam	1978	20/6580	16.03.2020
22	NC133	Trần Tử L.	Nam	1964	19/45488	23.02.2019
23	NC134	Nguyễn Văn Bình A.	Nam	1975	20/11648	24.05.2020
24	NC135	Trương Thị Tuyết M.	Nữ	1974	20/10413	13.05.2020
25	NC136	Nguyễn Khắc L.	Nam	1969	20/377	05.01.2020
26	NC137	Huỳnh Thị Kim Yến L.	Nữ	1983	20/12418	30.05.2020
27	NC138	Nguyễn Thị Thanh H.	Nữ	1960	20/9529	02.05.2020
28	NC139	Mai Huỳnh Nhật T.	Nam	1982	20/12512	01.06.2020



STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
29	NC140	Đỗ Thị Thùy Ph.	Nữ	1979	20/13776	11.06.2020
30	NC141	Nguyễn Thị Ngân H.	Nữ	1971	20/13907	13.06.2020
31	NC142	Nguyễn Thị Lành	Nữ	1968	19/43608	05.12.2019
32	NC143	Nguyễn Như Y.	Nữ	1973	20/4431	23.02.2020
33	NC144	Nguyễn Thị T.	Nữ	1969	20/7705	29.03.2020
34	NC145	Nguyễn Thị M.	Nữ	1970	20/8427	13.04.2020
35	NC146	Nguyễn Thái H.	Nam	1992	20/7517	26.03.2020
36	NC147	Trần Thị Bích H.	Nữ	1965	20/8295	11.04.2020
37	NC148	Nguyễn Ngọc V.	Nữ	1986	20/8428	13.04.2020
38	NC149	Phan Thị Đ.	Nữ	1967	20/6655	16.03.2020
39	NC150	Lê Thị Th.	Nữ	1975	20/4558	24.02.2020
40	NC151	Trần Thị H.	Nữ	1994	20/9715	05.05.2020
41	NC152	Hồ Thanh L.	Nam	1965	20/10106	10.05.2020
42	NC153	Nguyễn Thị Mỹ H.	Nữ	1989	20/9560	03.05.2020
43	NC154	Nguyễn Thị Hoàng A.	Nữ	1988	19/29813	24.08.2019
44	NC155	Nguyễn Thị H.	Nữ	1983	20/7253	24.03.2020
45	NC156	Đinh Viết Th.	Nam	1976	19/40808	15.11.2019
46	NC157	Đào Thị T.	Nữ	1957	19/31695	06.09.2019
47	NC158	Lê Thị Ng.	Nữ	1963	19/31709	06.09.2019
48	NC159	Nguyễn Thị Ngọc D.	Nữ	1987	19/26823	02.08.2019
49	NC160	Trần Thanh L.	Nam	1974	18/43845	09.12.2018
50	NC161	Nguyễn Thị Bạch T.	Nữ	1975	19/3331	03.12.2019
51	NC162	Ngô Thị T.	Nữ	1964	19/42351	26.11.2019
52	NC163	Trần Thị Bích S.	Nữ	1968	19/42465	27.11.2019
53	NC164	Trần Nh.	Nam	1990	19/42822	29.11.2019
54	NC165	Trần Thị Mỹ Tr.	Nữ	1974	19/38366	28.10.2019
55	NC166	Phạm Quang H.	Nam	1984	19/44110	10.12.2019
56	NC167	Phạm Thị Kim L.	Nữ	1965	19/43987	10.12.2019
57	NC168	Trần Thị Mộng Th.	Nữ	1983	19/31525	04.09.2019
58	NC169	Tăng Văn H.	Nam	1982	19/30320	27.08.2019

STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
59	NC170	Trần Thị Ngọc Á.	Nữ	1965	19/31004	30.08.2019
60	NC171	Phan Thị Kim L.	Nữ	1967	20/8558	16.04.2020
61	NC172	Đặng Minh Đ.	Nam	1982	20/9118	25.04.2020
62	NC173	Trần T.	Nam	1976	20/9116	25.04.2020
63	NC174	Hứa Kim Ch.	Nữ	1982	20/9684	04.05.2020
64	NC175	La Thị Ph.	Nữ	1973	19/43621	05.12.2019
65	NC176	Nguyễn Thị Trúc M.	Nữ	1974	20/4509	24.02.2020
66	NC177	Lại Thị T.	Nữ	1963	20/7699	29.03.2020
67	NC178	Đặng Thị H.	Nữ	1975	19/42426	27.11.2019
68	NC179	Bồ Thị Kim Th.	Nữ	1980	19/42527	28.11.2019
69	NC180	Nguyễn Thị Phương L.	Nữ	1967	20/6711	17.03.2020
70	NC181	Trương Thị Xuân L.	Nữ	1958	19/35109	02.10.2019
71	NC182	Bùi Trường Th.	Nam	1970	19/36608	15.10.2019
72	NC183	Hà L.	Nam	1976	19/36710	16.10.2019
73	NC184	Trần Di Huyền Tr.	Nữ	1993	19/36536	14.10.2019
74	NC185	Nguyễn Minh H.	Nam	1974	19/31075	30.08.2019
75	NC186	Nguyễn Văn H.	Nam	1965	20/10454	14.05.2020
76	NC187	Kim Thị L.	Nữ	1989	20/9107	24.04.2020
77	NC188	Thị Mai A.	Nữ	1982	20/9765	05.05.2020
78	NC189	Nguyễn Văn V.	Nam	1967	20/9748	05.05.2020
79	NC190	Nguyễn Thị Ngọc H.	Nữ	1969	19/38831	02.11.2019
80	NC191	Nguyễn Lê Thị Hồng Th.	Nữ	1986	20/6227	11.03.2020
81	NC192	Trương Kim L.	Nữ	1968	20/1166	12.01.2020
82	NC193	Lê Thị L.	Nữ	1964	19/32568	14.09.2019
83	NC194	Huỳnh Minh Th.	Nam	1985	20/7534	26.03.2020
84	NC195	Võ Thị Thái Th.	Nữ	1961	19/35215	02.10.2019
85	NC196	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1966	20/3994	17.02.2020
86	NC197	Nguyễn Thị Mộng Đ.	Nữ	1969	19/33055	17.09.2019
87	NC198	Nguyễn Văn Đ.	Nam	1969	19/32524	13.09.2019
88	NC199	Lê Thị D.	Nữ	1966	19/31481	04.09.2019

STT	Mã số	Họ tên	Giới tính	Năm sinh	Số nhập viện	Ngày vào viện
89	NC200	Nguyễn Hữu V.	Nam	1989	19/28409	14.08.2019
90	NC201	Lê Thị Đ.	Nữ	1948	20/8141	07.04.2020
91	NC202	Nguyễn Ngọc D.	Nữ	1978	19/42387	27.11.2019
92	NC203	Trần Mười M.	Nam	1969	19/44441	13.12.2019
93	NC204	Nguyễn Ngọc H.	Nam	1984	19/40798	14.11.2019
94	NC205	Phan Minh N.	Nam	1990	20/10411	13.05.2020
95	NC206	Nguyễn Thái Ph.	Nam	1990	19/31068	30.08.2019
96	NC207	Nguyễn Văn T.	Nam	1979	19/31853	09.09.2019
97	NC208	Nguyễn Ngọc N.	Nữ	1965	19/31405	03.09.2019

TPHCM, ngày 04 tháng 05 năm 2021

Xác nhận của Bệnh viện Trưng Vương

Ban Giám Đốc
KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC

ThS.BS. Trịnh Đình Thắng

Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp


BS. CKII Nguyễn Thị Thu Vân

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

NGHIÊN CỨU SINH

PGS.TS. HOÀNG ANH TIẾN

BÙI THỊ THANH HIỀN