

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

PHẠM QUANG TUẤN

**NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CHẨN ĐOÁN
CỦA IMA (ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN)
HUYẾT THANH PHỐI HỢP VỚI hs-TROPONIN T
Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2019

Công trình được hoàn thành tại
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. NGUYỄN TÁ ĐÔNG**
- 2. GS.TS. HUỖNH VĂN MINH**

Phản biện 1: PGS.TS. Phạm Nguyễn Vinh

Phản biện 2: PGS.TS. Hoàng Thị Thu Hương

Phản biện 3: PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc giờ. ngày.....tháng.....năm 2019

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu-Đại học Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết

Hội chứng vành cấp (HCVC) là một bệnh cảnh cấp cứu nội khoa nguy hiểm cần được chẩn đoán và điều trị sớm. Tuy nhiên chẩn đoán sớm HCVC vẫn còn khó khăn như: Triệu chứng lâm sàng và hình ảnh điện tâm đồ (ECG) không rõ ràng, các chất chỉ điểm sinh học phóng thích chậm trễ vào máu sau hoại tử cơ tim. Gần đây nhiều chất chỉ điểm sinh học mới đã và đang được nghiên cứu về giá trị chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân HCVC.

Gần đây, IMA (Ischemia Modified Albumin) là chất chỉ điểm sinh học lý tưởng có giá trị và để chẩn đoán sớm NMCT, tăng rất sớm trong huyết thanh (6 đến 10 phút) nên rất lý tưởng trong chẩn đoán sớm NMCT. Nhờ ưu điểm vượt trội của IMA mà chất chỉ điểm sinh học này có giá trị trong tương lai để phát hiện sớm HCVC. Tuy nhiên, vẫn cần nhiều nghiên cứu để đánh giá vai trò của IMA nhất là việc phối hợp của IMA và hs-TnT. Trên thế giới cũng rất ít nghiên cứu về sự phối hợp IMA và hsTnT trong chẩn đoán HCVC. Để tìm hiểu ứng dụng của IMA và việc phối hợp IMA và hs-TnT trong chẩn đoán và tiên lượng HCVC, tại Việt Nam chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: **“Nghiên cứu vai trò chẩn đoán của IMA (Ischemia Modified Albumin) huyết thanh phối hợp với hs-Troponin T ở bệnh nhân Hội chứng vành cấp”**. Với 2 mục tiêu:

1. Khảo sát sự biến đổi nồng độ IMA, hs-TnT huyết thanh và giá trị chẩn đoán ở bệnh nhân hội chứng vành cấp.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ IMA, hs-TnT huyết thanh với mức độ tổn thương động mạch vành và với các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng vành cấp.

2. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

Chẩn đoán sớm hội chứng vành cấp có vai trò rất quan trọng vì giúp cho điều trị kịp thời và hạn chế được các biến chứng nặng nề của nó. Bằng chứng khách quan của thiếu máu cục bộ cơ tim với các chất chỉ điểm sinh học là điều kiện “ắt có” để chẩn đoán xác định. Hs-TnT là chất chỉ điểm được khuyến cáo trên toàn thế giới hiện nay, tuy có thể được phát hiện ở nồng độ rất thấp nhưng phải 3 giờ sau khi khởi đầu nhồi máu cơ tim mới có thể phát hiện được. IMA đã cho thấy một số ưu điểm: thời điểm tăng lên sớm hơn, chỉ 30 phút sau khi khởi phát HCVC, có độ nhạy cao và độ đặc hiệu cao hơn hs-TnT. Do đó khi kết hợp IMA

và hs-TnT có giá trị loại trừ hoặc chẩn đoán xác định sớm hội chứng vành cấp so với một chất chỉ điểm sinh học. Do đó nghiên cứu này có ý nghĩa khoa học cao.

Đề tài này có thể đóng góp cho thực tiễn vì IMA và hs-TnT là những chất chỉ điểm sinh học có thể làm sớm, cho kết quả sớm, có thể xét nghiệm nhiều lần góp phần theo dõi chẩn đoán có mối liên quan với các biến cố lâm sàng trong HCVC.

3. Đóng góp của luận án

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về giá trị của IMA khi phối hợp với hs-TnT trong chẩn đoán HCVC.

IMA và hs-TnT đều có giá trị chẩn đoán hội chứng vành cấp rất tốt. Phối hợp IMA và hs-TnT có giá trị chẩn đoán tốt hơn từng chỉ điểm riêng rẽ.

Đây là những kết luận rất có giá trị trong thực tiễn lâm sàng tìm mạch, góp phần giúp các thầy thuốc tìm mạch có thêm công cụ chẩn đoán và dự báo trong lâm sàng.

Cấu trúc của luận án

- Cấu trúc của luận án: Gồm 129 trang: Đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 27 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 34 trang, bản luận 37 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 59 bảng, 29 biểu đồ, 5 sơ đồ, 18 hình, 153 tài liệu tham khảo: 25 tài liệu tiếng Việt, 128 tài liệu tiếng Anh, có 59 tài liệu trong 5 năm trở lại đây.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐỊNH NGHĨA HỘI CHỨNG VÀNH CẤP

Hội chứng vành cấp (HCVC) là một thuật ngữ đề cập đến bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào có liên quan đến biến cố tổn thương ĐMV có tính chất cấp tính, trong đó bao gồm đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKÔĐ), nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (NMCTKSTCL) và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (NMCTSTCL)

1.2. TỔNG QUAN ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN (IMA)

1.2.1. Cấu tạo của IMA

IMA là albumin huyết thanh của người, là protein có nhiều nhất trong huyết tương, được sản xuất trong gan, chiếm khoảng một nửa số protein huyết thanh, được tổng hợp trong gan như preproalbumin, trong đó có một peptide N-tận, đầu N-tận được loại bỏ trước khi các protein

mới sinh ra được sản xuất từ lưới nội chất có hạt. Nó có khối lượng phân tử 67 kDa. Đây là những hợp chất oxy hóa mạnh có ảnh hưởng đến phần N- terminal (đoạn cuối N-) của albumin. Acetyl hóa là sự tiêu hủy một hoặc nhiều axit amin của các N- đoạn cuối dẫn đến sự thay đổi phân tử albumin, vì vậy làm mất khả năng gắn kết với kim loại.

1.2.2. Sự phóng thích IMA ở bệnh nhân HCVC

Sự giảm dòng máu gây ra do sự đứt vỡ mảng xơ vữa làm thiếu hụt oxy đến mô dẫn đến tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim. Những albumin bị biến đổi sẽ không có khả năng gắn Cu^{++} . Cu^{++} đã gắn vào được giải phóng ra khỏi albumin, tại đó nó sẽ được hấp thu trở lại vào đầu N-tận của một phân tử albumin khác trong một phản ứng chuỗi sao cho quá trình gắn vào albumin và quá trình hình thành OH-(hydroxyl) được lặp đi lặp lại. Nồng độ IMA tăng rất nhanh và sớm trong 6 - 10 phút khi có tình trạng TMCB xảy ra và tăng cao nhất tại thời điểm 2 - 4 giờ và trở lại bình thường sau 6 - 12 giờ.

1.2.3. Những lợi thế của IMA

Xét nghiệm IMA cho kết quả dương tính khi xuất hiện tình trạng TMCB cơ tim. Xét nghiệm âm tính chỉ ra rằng không có thiếu máu cơ tim xảy ra. IMA phát hiện phần lớn các bệnh nhân (82%) với ĐTNKÔĐ hoặc là HCVC. Giá trị âm tính đặc biệt hữu ích: Nếu có IMA âm tính, Troponin âm tính và điện tim đồ bình thường thì bệnh nhân có 99% giá trị tiên đoán âm tính trong HCVC. IMA và điện tâm đồ là một sự kết hợp tối ưu cho các xét nghiệm không xâm lấn. IMA là một xét nghiệm tốt vì nó xuất hiện sớm khi có TMCB cơ tim và không phụ thuộc vào các dấu hiệu hoại tử tế bào cơ tim. IMA âm tính, troponin âm tính và không có dấu biến đổi đặc hiệu trên điện tâm đồ thì giá trị chẩn đoán âm tính 99% trong HCVC.

1.2.4. Động học của IMA

IMA được sản xuất liên tục suốt thời gian TMCB và tăng lên nhanh chóng không bị ngắt quãng. IMA xảy ra nhanh hơn so với bất kỳ chất chỉ điểm khác. Phát hiện IMA tăng lên rất nhanh, hiện diện trong máu ngoại vi trong vòng 6 - 10 phút từ khi bắt đầu TMCB cơ tim và vẫn còn tăng trong vài giờ sau khi ngừng TMCB. Điều này cho thấy phát hiện IMA sẽ làm rõ và sớm hơn so với những chất chỉ điểm tim khác trong vòng 6 giờ đầu sau TMCB cơ tim. IMA được sử dụng để đánh giá tỷ lệ albumin biến đổi trong TMCB, là một chất chỉ điểm sinh học nhạy tương đối mới trong việc xác định TMCB cơ tim trước hoặc không có hoại tử cơ tim. IMA có thể được phát hiện TMCB cơ tim trước khi xuất hiện Troponin và có độ nhạy cao (82%) so với công cụ chẩn đoán truyền thống, rất có giá trị để chẩn đoán TMCB cơ tim.

1.3. TỔNG QUAN HIGH-SENSITIVE CARDIAC TROPONIN T (HS-TnT)

1.3.1 Cấu tạo của hs-TnT

Phức hợp troponin bao gồm 3 đơn vị là troponin C kết hợp với Ca^{2+} , troponin I kết hợp với actin và ức chế tương tác giữa actin-myosin, và troponin T kết hợp với tropomyosin, do đó gắn kết phức hợp troponin thành những sợi mỏng manh. Mặc dù, phần lớn troponin T được kết hợp thành phức hợp troponin, nhưng khoảng 6% troponin T và 2 - 3% troponin I được hòa tan trong dịch bào tương. Khi tế bào cơ tim bị tổn thương, troponin I và T được phóng thích ngay lập tức từ bào tương, sau đó mới phóng thích từ cấu trúc của sợi cơ.

1.3.2. Động học của hs-TnT

Troponin T là một protein có trọng lượng phân tử 39 kDa. Đây là một chất chỉ điểm sinh học được nghiên cứu rộng rãi cho tổn thương cơ tim. Sự gia tăng nồng độ của hs-TnT trong huyết tương cho thấy có một sự tổn thương tế bào cơ tim rõ ràng. Sự tiết TnT theo sau một tổn thương tế bào cơ tim do TMCB có thể giải thích bằng hai cơ chế như sau: Trong quá trình TMCB có hồi phục có mất tính nguyên vẹn của tế bào, điều này gây ra sự rò rỉ tạm thời TnT từ bào tương. Khi tổn thương TMCB không hồi phục, tình trạng nhiễm acid nội bào, sự hoạt hóa các men tiêu protein đưa đến sự mất tính nguyên vẹn của hệ thống cơ bóp cùng với tổn thương phá hủy cấu trúc màng dẫn đến sự tiết liên tục và kéo dài của TnT. Như vậy, các troponin tim là một tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng cho việc phát hiện tổn thương cơ tim.

1.3.3. Sự phóng thích hs-TnT ở bệnh nhân hội chứng vành cấp

Trong HCVC, TnT được bài tiết ra từ tế bào cơ tim vào trong hệ thống tuần hoàn với dạng 2 pha. Sự tăng ban đầu nồng độ TnT huyết thanh có thể bắt nguồn từ các TnT trong bào tương của tế bào, còn sự tăng cao và kéo dài sau đó là do sự bài tiết của TnT gắn vào trong các tropomyosin. Đối với TnT thường thì tăng lên khoảng giờ thứ 6 khi có tổn thương cơ tim nhưng đối với hs-TnT thì có thể tăng lên rất sớm, có thể trong 2 - 3 giờ đầu là có thể phát hiện được và đạt nồng độ tối đa trong 6 - 12 giờ.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 2 năm 2015 đến tháng 9 năm 2017. Bệnh nhân tuổi ≥ 18 tuổi nhập viện được chia thành hai nhóm: Nhóm chứng và nhóm bệnh.

Gồm 130 bệnh nhân được chẩn đoán HCVC theo Hội Tim mạch Châu Âu 2015 và Hội Tim mạch Việt Nam 2016. Chẩn đoán NMCT theo đồng thuận lần 4 năm 2018.

- Gồm 123 bệnh nhân vào viện với các chẩn đoán khác loại trừ HCVC và thỏa mãn tiêu chuẩn loại trừ.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi.
- Đây là nghiên cứu lâm sàng nên chúng tôi chọn mẫu ngẫu nhiên, thuận tiện.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu lâm sàng

Những bệnh nhân được nghiên cứu sẽ được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng và ghi đầy đủ các dữ liệu vào phiếu điều tra theo mẫu về các mục có sẵn trên phiếu nghiên cứu. Theo dõi bệnh nhân trong 30 ngày.

2.2.3. Định lượng IMA huyết thanh

Phương pháp định lượng: Dùng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch gắn enzym (ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) trên máy miễn dịch tự động ELISA Evolis Twin Plus, hóa chất của hãng Biorad cung cấp. Thực hiện tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Trung ương Huế.

Đây là phương pháp miễn dịch đồng nhất nghĩa là không cần tách phức hợp KN-KT, được ứng dụng định lượng các chất phân tích có nồng độ thấp, dễ dàng và nhanh chóng. Chất IMA cần định lượng là kháng nguyên được nằm giữa 2 kháng thể đặc hiệu trong thuốc thử (kiểu Sandwich thường cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao).

Chất đánh dấu là men HRP (Horseradish Peroxidase), cơ chất là TMB (3,3', 5,5' tetramethyl - benzidine), dung dịch acid Sulfuric sẽ làm kết thúc phản ứng enzym - cơ chất và sự thay đổi màu được đo bằng quang phổ kế ở bước sóng 450 nm. Nồng độ IMA trong mẫu phân tích sẽ được tính toán bằng cách so sánh O.D (mật độ quang) của mẫu thử với đường cong chuẩn.

Thời điểm lấy mẫu: Lấy mẫu nghiệm ngay tại thời điểm bệnh nhân nhập viện. Cách lấy mẫu và bảo quản: Lấy 2 ml máu cho vào ống nghiệm không chống đông, đưa đến Khoa Sinh hoá Bệnh viện Trung ương Huế. Sau khoảng 30 phút tiến hành quay ly tâm 2000 vòng/phút trong 15 phút, sau đó tách lấy huyết thanh ngay và lưu mẫu ở - 20°C. Mẫu máu lưu giữ không quá 30 ngày từ khi lấy. Sau khi đã đông tiến hành đo nồng độ IMA.

2.2.4. Phương pháp định lượng hs-TnT huyết thanh

Nguyên lý: Dựa trên phản ứng miễn dịch, phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang Electro Chemical Luminescence Immuno Assays (ECLIA). Dùng hai kháng thể đơn dòng, một kháng thể được cố định trên giá đỡ (pha cứng) và

một kháng thể khác được đánh dấu bởi một chất phóng xạ huỳnh quang: Fluorescence Immuno Assays (FIA), kỹ thuật Radio Immuno Assays (RIA) hoặc một chất phát quang (ECLIA). Tín hiệu phát ra bởi phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể sẽ tỷ lệ thuận trực tiếp với nồng độ TnT trong máu.

Thời điểm lấy mẫu: Lấy mẫu nghiệm ngay tại thời điểm bệnh nhân nhập viện và mẫu thứ 2 được lấy sau mẫu thứ nhất từ 6 - 12 giờ. Cách tiến hành: Lấy 2 ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm không có chất chống đông, để 30 phút ở nhiệt độ phòng thí nghiệm sau đó quay ly tâm 3500 vòng trong 10 phút. Tách lấy phần huyết thanh không vỡ hồng cầu đem định lượng.

Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh: điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp động mạch vành được tiến hành và phân tích tại trung tâm chuyên khoa đáng tin cậy về độ chính xác. Các xét nghiệm sinh hóa khác và huyết học được làm tại khoa liên quan của Bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.5. Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học

Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 20.0 và phần mềm Medcals và Exel để tính các thông số thực nghiệm: Trung bình thực nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân phù hợp tiêu chuẩn chọn bệnh và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ được mời vào tham gia quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân chỉ được đưa vào mẫu nghiên cứu khi bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Thông tin cá nhân cũng như tình trạng sức khỏe của bệnh nhân được bảo mật hoàn toàn.

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.

Nghiên cứu đã được thông qua và được sự chấp nhận của Hội đồng Y đức của nhà trường.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về nhân trắc

Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $65,7 \pm 12,3$ tuổi, tương tự tuổi nhóm chứng là $65,2 \pm 13,5$, $p > 0,05$. Ở nhóm bệnh tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 66,4% nhiều hơn bệnh nhân nữ là 36,0% sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Tỷ lệ nam/nữ = 1,89.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Lý do nhập viện vì đau ngực ở nhóm bệnh chiếm 94,6% cao hơn nhóm chứng là 48,7% có ý nghĩa, $p < 0,001$. Thời gian từ lúc khởi phát

đến lúc nhập viện ở nhóm bệnh < 6 giờ chiếm 44,6% cao hơn nhóm chúng là 22,7% có ý nghĩa, $p < 0,001$.

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

Biến chứng suy tim chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 23,1%, tử vong chiếm 11,5%, sốc tim chiếm 12,3%, rối loạn nhịp chiếm 10,8%. Biến chứng chung chiếm 38,5%.

Nhóm bệnh nhân Killip 1 chiếm tỷ lệ cao nhất 84,6%, Killip 2 chiếm 8,5%, Killip 3 chiếm tỷ lệ thấp nhất 1,5% và Killip 4 chiếm 5,4%.

Các biến đổi huyết học và sinh hóa ở nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chúng có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Cholesterol toàn phần, Triglycerid, LDL-C, Ure có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Bệnh nhân có tổn thương ĐMV chiếm 91,26% nhiều hơn so với không tổn thương ĐMV là 8,74%. Bệnh nhân có tổn thương 1 nhánh ĐMV chiếm tỷ lệ 35,9% và 2 nhánh ĐMV chiếm tỷ lệ 34,0% cao hơn tổn thương 3 nhánh ĐMV là 21,4%. Tổn thương ĐMLTT chiếm tỷ lệ cao nhất là 79,6% tiếp đến là ĐMV phải chiếm tỷ lệ 58,3% và thấp nhất là ĐM thân chung chiếm tỷ lệ 1,9%. Tổn thương $\geq 75\%$ chiếm tỷ lệ cao nhất là 70,59%, tổn thương $< 50\%$ chiếm tỷ lệ thấp nhất 10,16%. Về vị trí tổn thương thì ĐMLTT hẹp $\geq 75\%$ cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,73%. Điểm Gensini trung bình là $27,80 \pm 25,92$, trung vị 21 điểm.

3.2. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ IMA, hs-TnT HUYẾT THANH VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP.

3.2.1. Nồng độ IMA và hs-Troponin T ở bệnh nhân HCVC

Bảng 3.8. Nồng độ các chất chỉ điểm sinh học trong nhóm nghiên cứu

Biến đổi các dấu ấn sinh học		Tổng n = 253	Nhóm chứng n = 123	Nhóm bệnh n = 130	P
hs-TnT ₁ (ng/mL)	Trung bình	0,71 ± 1,85	0,010 ± 0,015	1,37 ± 2,40	< 0,001
	Trung vị	0,015	0,006	0,23	
	Khoảng tứ phân vị	0,005 - 0,263	0,004 - 0,011	0,037 - 1,540	
	Min:Max	0,001- 10,0	0,001- 0,111	0,001- 10,0	
		n = 250		n = 127	
hs-TnT ₂ (ng/mL)	Trung bình	1,42 ± 2,66	0,0085 ± 0,0074	2,78 ± 3,19	< 0,001
	Trung vị	0,017	0,006	1,26	
	Khoảng tứ phân vị	0,005 - 1,29	0,004 - 0,010	0,167 - 4,470	
	Min:Max	0,001- 10,0	0,001- 0,045	0,003 - 10,0	
		n = 253		n = 130	
IMA (IU/mL)	Trung bình	52,51 ± 88,24	24,23 ± 27,14	79,26 ± 114,15	< 0,001
	Trung vị	29,94	17,45	46,26	
	Khoảng tứ phân vị	16,48 - 57,32	9,76 - 25,62	32,86 - 80,06	
	Min:Max	4,02 - 950,51	4,10 - 185,31	4,02 - 950,51	

Nhận xét: Nồng độ các chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán HCVC ở nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa $p < 0,001$.

Bảng 3.9. Các chất chỉ điểm sinh học trong nhóm HCVCSTCL và HCVCSTCL

Biến đổi các men sinh học		Chứng (a) (N = 123)	HCVCSTCL(b) (N = 46)	HCVCSTCL (c) (N = 84)	p
hs-TnT ₁ (ng/mL)	Trung bình	0,01 ± 0,015	0,66 ± 1,42	1,75 ± 2,73	a&b < 0,001
	Trung vị	0,006	0,065	0,29	
	Khoảng tứ phân vị	0,004 - 0,011	0,012 - 0,80	0,053 - 2,707	
	Min:Max	0,001 - 0,111	0,001 - 8,053	0,003 - 10,0	
hs-TnT ₂ (ng/mL)	Trung bình	0,0085±0,0074	0,79 ± 1,71	3,92 ± 3,29	b&c < 0,001
	Trung vị	0,006	0,16	3,60	
	Khoảng tứ phân vị	0,004 - 0,010	0,017 - 0,910	0,93 - 6,18	
	Min:Max	0,001 - 0,045	0,003 - 10,0	0,003 - 10,0	
IMA (IU/ml)	Trung bình	24,23 ± 27,14	108,02 ± 151,08	63,52 ± 84,67	a&c < 0,001
	Trung vị	17,45	63,12	40,36	
	Khoảng tứ vị	9,76 - 25,62	40,78 - 100,26	29,85 - 64,55	
	Min:Max	4,10 - 185,31	22,74 - 950,51	4,02 - 676,69	

Nhận xét:

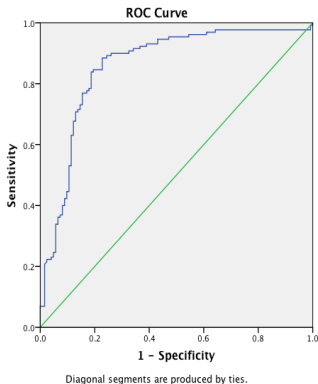
- Nồng độ hs-TnT₁, hs-TnT₂ và IMA ở nhóm HCVCSTCL cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$.

- Nồng độ hs-TnT₁, hs-TnT₂ và IMA ở nhóm HCVCSTCL cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$.

- Nồng độ hs-TnT₁, hs-TnT₂ ở nhóm HCVCSTCL cao hơn nhóm HCVCSTCL có ý nghĩa, $p < 0,001$.

- Nồng độ IMA ở nhóm HCVCSTCL cao hơn nhóm HCVCSTCL có ý nghĩa, $p < 0,001$.

3.2.2. Nồng độ của IMA và hs-Troponin trong chẩn đoán HCVC



Chất chỉ điểm	IMA
Giá trị (IU/mL)	28,44
Độ nhạy (%)	84,6
Độ đặc hiệu (%)	80,5
AUC	0,86
p	< 0,001
95% KTC	0,81 - 0,91

Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC của IMA trong chẩn đoán HCVC

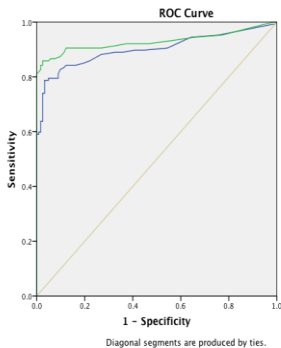
Nhận xét:

- Điểm cắt chẩn đoán HCVC của IMA là 28,44 IU/mL có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 80,5%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,86 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,81 - 0,91.

- Điểm cắt chẩn đoán HCVCSTCL của IMA là 28,44 IU/mL có độ nhạy 79,8%, độ đặc hiệu 80,5%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,82 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,76 - 0,88.

- Điểm cắt chẩn đoán HCVCKSTCL của IMA là 29,34 IU/mL có độ nhạy 93,5%, độ đặc hiệu 81,3%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,92 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,88 - 0,96.

- IMA chẩn đoán HCVCKSTCL có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn HCVCSTCL.



Chất chỉ điểm	hs-TnT ₁	hs-TnT ₂ *
Giá trị (ng/mL)	0,0165	0,0165
Độ nhạy (%)	84,3	89,0
Độ đặc hiệu (%)	87,8	88,6
AUC	0,90	0,93
p	< 0,001	< 0,001
95% KTC	0,86 - 0,94	0,89 - 0,97

* n = 127

Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC của hs-TnT trong chẩn đoán HCVC

Nhận xét:

- Điểm cắt chẩn đoán HCVC của hs-TnT₁ là 0,0165 ng/mL có độ nhạy 84,3%, độ đặc hiệu 87,8%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,90 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,86 - 0,94.

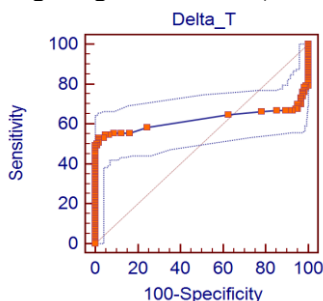
- Điểm cắt chẩn đoán HCVC của hs-TnT₂ là 0,0165 ng/mL có độ nhạy 89%, độ đặc hiệu 88,6%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,93 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,89 - 0,97.

- Với điểm cắt hs-TnT₁ > 0,03 ng/mL, hs-TnT₁ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCVCSTCL, độ nhạy 86,90%, độ đặc hiệu 96,75%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,947 (95% KTC: 0,908 - 0,974), $p < 0,001$.

- Với điểm cắt hs-TnT₂ > 0,026 ng/mL, hs-TnT₂ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCVCSTCL, độ nhạy 96,30%, độ đặc hiệu 97,56%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,980 (95% KTC: 0,950 - 0,994), $p < 0,001$.

- Với điểm cắt $hs-TnT_1 > 0,0185$ ng/mL, $hs-TnT_1$ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCVCKSTCL, độ nhạy 73,91%, độ đặc hiệu 90,24%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,822 (95% KTC: 0,756 - 0,876), $p < 0,001$.

- Với điểm cắt $hs-TnT_2 > 0,015$ ng/mL, $hs-TnT_2$ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCVCKSTCL, độ nhạy 78,26%, độ đặc hiệu 87,80%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,840 (95% KTC: 0,776 - 0,892), $p < 0,001$.



Chất chỉ điểm	Delta hs-TnT
Giá trị (ng/mL)	0,008
Độ nhạy (%)	53,08
Độ đặc hiệu (%)	98,37
AUC	0,621
P	< 0,05
95% KTC	0,56 - 0,68

Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC của Delta hs-TnT trong chẩn đoán HCVC
 Nhận xét: Với điểm cắt Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL có ý nghĩa trong chẩn đoán HCVC, độ nhạy 53,08%, độ đặc hiệu 98,37%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,621 (95% KTC:), $p < 0,05$.

3.2.3. Phối hợp IMA và hs-Troponin T trong chẩn đoán HCVC

Bảng 3.18. IMA và hs-Troponin T trong chẩn đoán HCVC

Chất chỉ điểm	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)
IMA và $hs-TnT_1$	70,77	98,37	97,87	76,10
IMA và $hs-TnT_2$	74,02	98,37	97,92	78,57
IMA_Delta $hs-TnT$	46,15	100,00	100,00	63,73

Nhận xét:

- Khi phối hợp IMA và $hs-TnT_1$ trong chẩn đoán HCVC thì độ đặc hiệu tăng lên 98,37% và giá trị tiên đoán dương tăng 97,87%.

- Khi phối hợp IMA và $hs-TnT_2$ trong chẩn đoán HCVC thì độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương hầu như không thay đổi.

- Khi phối hợp IMA với Delta $hs-TnT$ thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCVC tương ứng là 46,15% và 100,00%

Bảng 3.19. IMA và hs-Troponin T với điểm cắt 0,014ng/mL trong chẩn đoán HCVC

Chất chỉ điểm	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)
hs-TnT ₁	84,62	85,37	85,94	84,00
hs-TnT ₂	88,46	86,99	87,79	87,7
IMA _ hs-TnT ₁	70,77	98,37	97,87	76,1
IMA _ hs-TnT ₂	73,85	98,37	97,96	78,06
Delta hs-TnT	53,08	98,37	97,18	66,48
IMA	84,6	80,5	82,09	83,19
hs-TnT ₁ (0,0165 ng/mL)	84,3	87,8	88,00	84,37
IMA _ Delta hs-TnT	46,15	100,00	100,00	63,73

Nhận xét:

- Với điểm cắt hs-TnT là 0,014ng/mL thì độ nhạy và độ đặc hiệu của hs-TnT₁ trong chẩn đoán HCVC tương ứng là 84,62% và 85,37% và hs-TnT₂ tương ứng là 88,46% và 86,99%.

- Khi phối hợp IMA với hs-TnT tại điểm cắt 0,014 ng/mL thì độ nhạy và độ đặc hiệu của IMA và hs-TnT₁ trong chẩn đoán HCVC tương ứng là 70,77% và 98,37% và hs-TnT₂ tương ứng là 73,85% và 98,37%.

- Với điểm cắt hs-TnT là 0,014ng/mL thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán các thể lâm sàng của HCVC có giá trị tương ứng lần lượt của hs-TnT là: 90,48%, 85,37%; 94,05%, 86,99%; 73,91%, 85,37%; 78,26%, 86,99%.

- Khi phối hợp IMA và Delta hs-TnT trong chẩn đoán các thể lâm sàng của HCVC đều cho thấy độ đặc hiệu 100%

3.2.4. Giá trị chẩn đoán sớm của IMA và hs-Troponin T trong chẩn đoán HCVC

3.2.4.1. Trước 6 giờ

Bảng 3.21. So sánh các chất chỉ điểm sinh học trước 6 giờ trong chẩn đoán HCVC

Các chất chỉ điểm sinh học	AUC	p	95% KTC
IMA (IU/mL)	0,867	< 0,001	0,780 - 0,953
hs-TnT ₁ (ng/mL)	0,856	< 0,001	0,777 - 0,935

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của IMA cao hơn hs-TnT₁.

3.2.4.2 Từ 6 giờ đến 12 giờ

Bảng 3.22. So sánh các chất chỉ điểm sinh học từ 6 giờ đến 12 giờ trong chẩn đoán HCVC

Các chất chỉ điểm sinh học	AUC	p	95% KTC
IMA (IU/mL)	0,883	< 0,001	0,794 - 0,973
Hs-TnT ₁ (ng/mL)	0,897	< 0,001	0,812 - 0,982

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của IMA thấp hơn hs-TnT₁.

3.2.4.3. Sau 12 giờ

Bảng 3.23. So sánh các chất chỉ điểm sinh học sau 12 giờ trong chẩn đoán HCVC

Các chất chỉ điểm sinh học	AUC	p	95% KTC
IMA (IU/mL)	0,804	< 0,001	0,705 - 0,904
Hs-TnT ₁ (ng/mL)	0,997	< 0,001	0,991 - 1,000

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của IMA thấp hơn hs-TnT₁.

3.2.4.4. Giá trị chẩn đoán sớm của IMA và hs-Troponin T với điểm cắt 0,014ng/mL trong chẩn đoán HCVC

Bảng 3.24. So sánh các chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán HCVC

Thời điểm	Chất chỉ điểm	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)
< 6 giờ	hs-TnT ₁	74,14	82,14	89,58	60,53
	IMA	86,21	85,71	92,59	75,00
	IMA _hs-TnT ₁	62,07	96,43	97,30	55,10
6 - 12 giờ	hs-TnT ₁	87,50	88,89	92,11	82,76
	IMA	87,50	77,78	85,37	80,77
	IMA _hs-TnT ₁	77,50	100,00	100,00	75,00
> 12 giờ	hs-TnT ₁	100,00	85,07	76,19	100,00
	IMA	78,13	79,10	64,10	88,33
	IMA _hs-TnT ₁	70,77	98,36	97,87	75,95

Nhận xét:

- Trước 6 giờ: IMA có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hs-TnT
- Từ 6 giờ đến 12 giờ: IMA có độ nhạy tương tự như hs-TnT nhưng độ đặc hiệu thấp hơn.
- Sau 12 giờ: IMA có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn hs-TnT.
- Khi phối hợp IMA và hs-TnT đều cho độ đặc hiệu cao trước 6 giờ cũng như sau 6 giờ.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ IMA, hs-TnT HUYẾT THANH VỚI MỨC ĐỘ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH VÀ VỚI CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP

3.3.1 Mối liên quan giữa nồng độ IMA với ĐMV tổn thương

- Nồng độ trung bình IMA ở nhóm tổn thương ĐMV lần lượt là 102,67 ± 64,40 IU/mL cao hơn nhóm không tổn thương ĐMV là 87,53 ± 130,43 IU/mL nhưng không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Nhóm tổn thương ĐMV có nồng độ IMA trung vị là 68,18 IU/mL cao hơn nhóm không tổn thương ĐMV là 47,5 IU/mL và sự khác biệt này có ý nghĩa, $p < 0,05$.

- Nồng độ trung bình và trung vị của IMA không có sự khác biệt giữa các nhóm có số nhánh ĐMV tổn thương khác nhau, $p > 0,05$.

- Không có sự tương quan giữa nồng độ IMA và số nhánh ĐMV tổn thương với $r = -0,046$ và $p > 0,05$.

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ IMA với điểm số Gensini

- Không có sự khác biệt giữa nồng độ trung bình và trung vị của IMA khi so sánh trung vị điểm số Gensini, $p > 0,05$. Không có sự tương quan giữa nồng độ IMA và điểm số Gensini với $r = -0,064$ và $p > 0,05$.

3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT với ĐMV tổn thương

- Nồng độ hs-TnT ở nhóm tổn thương ĐMV cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không tổn thương ĐMV khi so sánh trung bình và trung vị, $p < 0,01$.

- Nồng độ hs-TnT ở nhóm tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV cao hơn so với nhóm không tổn thương ĐMV hoặc tổn thương 1 nhánh ĐMV khi so sánh ở giá trị trung vị là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.32. Tương quan nồng độ hs-TnT huyết thanh với số nhánh ĐMV tổn thương

Số nhánh ĐMV tổn thương	Nồng độ hs-TnT ₁ (ng/ml)		Nồng độ hs-TnT ₂ (ng/ml)	
	r ₁	p ₁	r ₂	p ₂
	0,259	0,008	0,241	0,014

Nhận xét:

- Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT và số nhánh ĐMV tổn thương.

- Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT₁ và số nhánh ĐMV tổn thương với $r = 0,259$, $p = 0,008$. Phương trình tương quan: $y = 0,1755x + 0,9192$.

- Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT₂ và số nhánh ĐMV tổn thương với $r = 0,241$ và $p = 0,014$. Phương trình tương quan: $y = 0,545x + 1,9677$.

3.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT với điểm số Gensini

Bảng 3.33. Tương quan nồng độ hs-TnT huyết thanh với điểm số Gensini

Điểm số Gensini	Nồng độ hs-TnT ₁ (ng/ml)		Nồng độ hs-TnT ₂ (ng/ml)	
	r ₁	p ₁	r ₂	p ₂
	0,284	0,004	0,503	< 0,001

Nhận xét:

- Có sự tương quan khá chặt chẽ giữa nồng độ hs-TnT và điểm số Gensini.

- Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT₁ và điểm số Gensini với $r = 0,284$ và $p = 0,004$. Phương trình tương quan: $y = 0,0074x + 1,0084$.

- Có sự tương quan thuận mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ hs-TnT₂ và điểm số Gensini với $r = 0,503$ và $p = <0,001$. Phương trình tương quan: $y = 0,0437x + 1,6678$.

- Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ Delta hs-TnT và điểm số Gensini với $r = 0,267$, $p < 0,01$. Phương trình tương quan: $y = 1,9636x + 24,519$.

3.3.5. Mối liên quan giữa nồng độ IMA với các biến cố trong HCVC

Không có mối liên quan giữa nồng độ IMA và các biến chứng trong HCVC.

Nồng độ IMA tại điểm cắt 28,44 IU/mL không có ý nghĩa tiên lượng thời gian xuất hiện biến chứng tử vong. Nồng độ IMA tại điểm cắt 28,44 IU/mL không có ý nghĩa tiên lượng thời gian xuất hiện các biến chứng chung.

Nồng độ IMA ở nhóm Killip 1 là $84,52 \pm 123,03$ IU/mL cao hơn nhóm có Killip ≥ 2 là $50,34 \pm 24,40$ IU/mL, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.3.6. Mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT với các biến cố trong HCVC

- Nồng độ hs-TnT₁ ở nhóm rối loạn nhịp, sốc tim và tử vong không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

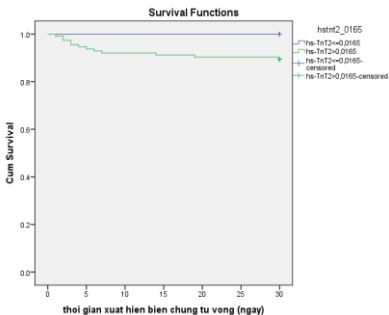
- Nồng độ hs-TnT₁ ở nhóm suy tim và các biến chứng chung cao hơn nhóm không có biến chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$.

Nồng độ hs-TnT₁ tại điểm cắt 0,0165 ng/mL không có ý nghĩa tiên lượng thời gian xuất hiện biến chứng tử vong.

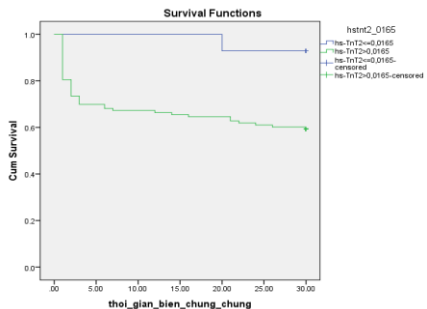
Nồng độ hs-TnT₁ tại điểm cắt 0,0165 ng/mL không có ý nghĩa tiên lượng thời gian xuất hiện các biến chứng chung.

- Nồng độ hs-TnT₂ ở nhóm rối loạn nhịp, suy tim và tử vong không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

- Nồng độ hs-TnT₂ ở nhóm sốc tim $4,20 \pm 3,19$ ng/mL cao hơn nhóm không có sốc tim là $2,61 \pm 3,16$ ng/mL có ý nghĩa, $p < 0,05$ và các biến chứng chung là $3,61 \pm 3,24$ ng/mL cao hơn nhóm không có biến chứng chung là $2,30 \pm 3,08$ ng/mL có ý nghĩa, $p < 0,01$.



Biểu đồ 3.26. Khả năng tử vong của HCVC theo nồng độ hs-TnT₂



Biểu đồ 3.27. Khả năng xuất hiện biến chứng chung của HCVC theo nồng độ hs-TnT₂

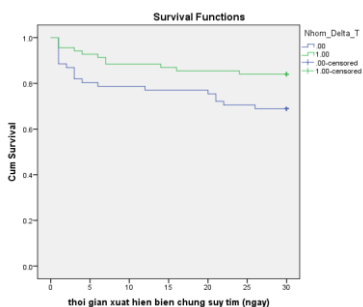
Nhận xét: Nồng độ hs-TnT₂ $> 0,0165$ ng/mL thì tử vong trong 30 ngày cao hơn so với nhóm hs-TnT₂ $\leq 0,0165$ ng/mL.

Bảng 3.42. Khả năng dự báo xuất hiện các biến chứng HCVC theo nồng độ hs-TnT₂

Hs-TnT ₁ (ng/mL)	Thời gian biến chứng chung	
	Trung bình (Ngày)	95% KTC
Âm tính ($\leq 0,0165$)	29,29	27,937 - 30,64
Dương tính ($> 0,0165$)	20,04	17,61 - 22,48
p	0,007	

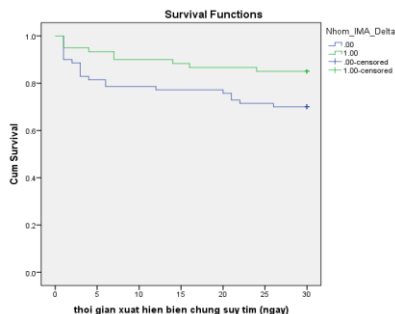
Nhận xét:

- Nồng độ hs-TnT₂ tại điểm cắt 0,0165 ng/mL có ý nghĩa tiên lượng thời gian xuất hiện các biến chứng chung, $p = 0,007$.
- Nồng độ hs-TnT₁ ở bệnh nhân Killip ≥ 2 là 1,03 ng/mL cao hơn nhóm Killip 1 là 0,16 ng/mL có ý nghĩa với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.28. Khả năng xuất hiện biến chứng suy tim của HCVC theo nồng độ Delta hs-TnT

Nhận xét: Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL thì khả năng xuất hiện biến chứng suy tim cao hơn so với Delta hs-TnT $< 0,008$ ng/mL, với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.29. Khả năng xuất hiện biến chứng suy tim của HCVC khi phối hợp IMA với Delta hs-TnT.

Nhận xét: Với nồng độ IMA $> 28,44$ IU/mL, Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL thì khả năng xuất hiện biến chứng suy tim cao hơn với $p < 0,05$.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng tương đương nhau, tuổi trung bình của nhóm bệnh là $65,7 \pm 12,3$ tuổi, nhỏ nhất là 37 tuổi và lớn nhất là 101 tuổi. Về giới tính, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nam giới chiếm ưu thế hơn so với nữ giới, tỷ lệ nam/nữ = 1,89. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu khác trong và ngoài nước về độ tuổi và giới của bệnh nhân HCVC.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi đau ngực chiếm 94,6% cao hơn nhiều so với lý do khác là 5,4% và cao hơn so với đau ngực không do HCVC là 48,7% và sự khác biệt này là có ý nghĩa. Thời gian bệnh nhân nhập viện trước 6 giờ chiếm 44,6%, từ 6 - 12 giờ chiếm 30,8% và trên 12 giờ chiếm 24,6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi các biến chứng sớm trong 30 ngày theo dõi ở bệnh nhân HCVC có các kết quả: rối loạn nhịp 10,8%, suy tim 23,1%, sốc tim 12,3%, tử vong 11,5%, một số nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương tự. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả Killip của bệnh nhân lúc nhập viện có Killip 1 là 84,6%, 2 là 8,5%, 3 là 1,5% và 4 là 5,4%, tương tự các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

4.1.3 Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.3.1. Các Xét nghiệm sinh hoá và huyết học của đối tượng nghiên cứu

Biến đổi các xét nghiệm trên hai nhóm HCVC và không HCVC cho thấy có sự khác biệt về công thức bạch cầu, creatinin huyết thanh, HDL-C, CK-MB, hs-Troponin T và IMA và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bạch cầu là $9,95 \pm 2,83$ tương tự một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ creatinin máu ở nhóm HCVC cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa $88,66 \pm 22,52 \mu\text{mol/l}$ so với $81,12 \pm 18,23 \mu\text{mol/l}$ với $p = 0,004$. Tương tự như một số nghiên cứu khác. Nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt nhau nhiều giữa nhóm chứng và nhóm bệnh, nghiên cứu từng thành phần trong lipid máu cho thấy, nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả hs-CRP ở nhóm HCVC là $9,74 \pm 10,96 \text{ mg/L}$ cao hơn so với nhóm không có HCVC là $2,70 \pm 4,09 \text{ mg/L}$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, kết quả này tương tự một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Kết quả CK-MB ở nhóm HCVC sau hai lần xét nghiệm đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa Nhóm HCVC có kết quả CK-MB₁ là $36,34 \pm 65,50 \text{ ng/mL}$ cao hơn so với nhóm chứng là $1,47 \pm 0,90 \text{ ng/mL}$ với $p < 0,001$. Kết quả CK-MB₂ lần 2 là $71,73 \pm 105,43 \text{ ng/mL}$ cao hơn so với nhóm chứng là $1,43 \pm 0,95 \text{ ng/mL}$ với $p < 0,001$. So sánh với một số nghiên cứu khác cho thấy kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.3.2 Đặc điểm tổn thương ĐMV

Kết quả nghiên cứu của nhóm chúng tôi cho thấy bệnh nhân HCVC có tổn thương 1 nhánh là 35,9%, 2 nhánh là 34,0%, 3 nhánh là 21,4% không có tổn thương chiếm 8,7%. Kết quả này của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Trong đó tổn thương thân chung là 1,6%, ĐMLTT là 79,6%, ĐMM là 41,7% và ĐMVP là 58,3% (biểu đồ 3.4), nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác đều cho thấy tổn thương ĐMLTT là thường gặp. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong 187 nhánh ĐMV tổn thương, tổn thương hẹp $\geq 75\%$

chiếm tỷ lệ cao nhất 70,59%. Trong đó tổn thương $\geq 75\%$ của ĐMLTT chiếm 47,73% (63/132) và ĐMMVP 33,33% (44/132) như đã trình bày ở trên đây là hai nhánh chính ĐMV nuôi cơ tim nên khả năng tổn thương của 2 nhánh này thường gặp trên lâm sàng là điều dễ hiểu.

4.1.3.3. *Đặc điểm về điểm Gensini*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm số Gensini trung bình là $27,80 \pm 25,92$ điểm và trung vị 21 điểm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước là do đối tượng nghiên cứu của các tác giả cũng khác nhau và nhóm không có tổn thương ĐMV trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao hơn.

4.2. NỒNG ĐỘ hs-TROPONIN T VÀ IMA TRONG CHẨN ĐOÁN HCVC

4.2.1 Nồng độ hs-Troponin T tại hai thời điểm và IMA

Nghiên cứu hs-TnT trong nhóm chúng tôi sau hai lần xét nghiệm có kết quả hs-TnT₁ là $1,37 \pm 2,40$ ng/mL cao hơn nhóm chứng là $0,01 \pm 0,02$ ng/mL với $p < 0,001$ và kết quả hs-TnT₂ là $2,78 \pm 3,19$ ng/mL cao hơn nhóm chứng là $0,01 \pm 0,01$ ng/mL với $p < 0,001$. Kết quả này tương tự các tác giả khác trong và ngoài nước. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IMA ở nhóm HCVC là $79,27 \pm 114,15$ IU/mL cao hơn nhiều so với nhóm chứng là $24,23 \pm 27,14$ IU/mL có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác so với các kết quả nghiên cứu khác do xét nghiệm trên máy khác nhau và đơn vị đo cũng khác nhau nhưng tất cả đều cho kết quả nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

4.2.2. Nồng độ hs-Troponin T và IMA theo thể lâm sàng HCVC

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-TnT tại hai thời điểm xét nghiệm và IMA có trung vị của nhóm HCVC cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa trong đó nồng độ hs-TnT₁ có trung vị 0,23 ng/mL và hs-TnT₂ là 1,26 ng/mL cao hơn so với nhóm chứng lần lượt là 0,006 ng/mL và 0,006 ng/mL với $p < 0,001$. Tương tự, nồng độ IMA của nhóm HCVC có trung vị là 46,26 IU/mL cao hơn nhóm chứng là 17,45 IU/mL có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Nghiên cứu nồng độ hs-TnT theo thể lâm sàng của HCVC chúng tôi chia làm hai thể lâm sàng đó là HCVCKSTCL và HCVCTSTCL trong đó cả hai thể lâm sàng đều có nồng độ trung bình của hs-TnT đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Điều này được giải thích là do tiến triển lâm sàng của HCVC bắt đầu từ cơn ĐTNKÔĐ tiến đến NMCTKSTCL rồi tới NMCTSTCL, hs-TnT là chất chỉ điểm nói lên mức độ hoại tử của cơ tim, trong ĐTNKÔĐ và NMCTKSTCL (HCVCKSTCL) mức độ hoại tử cơ tim ít nên sự gia tăng hs-TnT rất ít do đó mà nồng độ hs-TnT thấp hơn so với NMCTSTCL. Tương tự như các nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước khi so sánh nồng độ hs-TnT giữa hai nhóm HCVCKSTCL và NMCTSTCL đều cho kết quả nồng độ hs-TnT ở nhóm NMCTSTCL cao hơn nhóm HCVCKSTCL có ý nghĩa.

Nghiên cứu nồng độ IMA theo thể lâm sàng của HCVC chúng tôi chia làm hai thể lâm sàng đó là HCVCKSTCL và HCVCASTCL trong đó cả hai thể lâm sàng đều có nồng độ trung bình của IMA cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng được giải thích là do tiến triển lâm sàng của HCVC bắt đầu từ con ĐTNKỒĐ tiến đến NMCTKSTCL rồi tới NMCTSTCL, IMA là chất chỉ điểm sớm trong TMCB cơ tim, là chất chỉ điểm tăng sớm và giảm nhanh theo thời gian. Trong ĐTNKỒĐ và NMCTKSTCL (HCVCKSTCL) xuất hiện sớm trước nên sự gia tăng IMA cao hơn so với NMCTSTCL. Các nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương tự.

4.2.3. Nồng độ của IMA và hs-Troponin T trong chẩn đoán HCVC

4.2.3.1. Nồng độ của IMA trong chẩn đoán HCVC

Nghiên cứu của chúng tôi trên 253 bệnh nhân trong đó có 130 bệnh nhân HCVC cho thấy điểm cắt tốt nhất của IMA trong chẩn đoán HCVC là $> 28,44$ IU/ml, AUC = 0,86, 95% KTC = 0,81 - 0,91, độ nhạy 84,6% và độ đặc hiệu là 80,5%, $p < 0,001$. Điểm cắt tốt nhất của IMA trong chẩn đoán HCVCASTCL là $> 28,44$ IU/ml, AUC = 0,82, 95% KTC = 0,76 - 0,88, độ nhạy 79,8% và độ đặc hiệu là 80,5%, $p < 0,001$ (biểu đồ 3.2 và bảng 3.8) và điểm cắt tốt nhất của IMA trong chẩn đoán HCVCKSTCL là $> 29,34$ IU/ml, AUC = 0,92, 95% KTC = 0,88 - 0,96, độ nhạy 93,5% và độ đặc hiệu là 81,3%, $p < 0,001$. Nghiên cứu này cho thấy giá trị chẩn đoán của IMA trong HCVCKSTCL cao hơn HCVCASTCL nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa. Với độ nhạy và độ đặc hiệu cao của IMA trong chẩn đoán HCVCKSTCL cho thấy giá trị chẩn đoán sớm của IMA trên tiến triển theo các thể lâm sàng của bệnh nhân HCVC. Kết quả này của chúng tôi có độ nhạy và độ đặc hiệu phù hợp với một số nghiên cứu khác.

4.2.3.2. Nồng độ của hs-TnT trong chẩn đoán HCVC

Trong nghiên cứu của chúng tôi trong chẩn đoán HCVC điểm cắt tối ưu lúc nhập viện là 0,0165 ng/mL với diện tích dưới đường cong ROC là 0,90 (95% KTC: 0,86 - 0,94), độ nhạy 84,3% và độ đặc hiệu 87,8%. Điểm cắt tối ưu lần hai để chẩn đoán HCVC là 0,0165 ng/mL tuy nhiên diện tích dưới đường cong ROC và độ nhạy, độ đặc hiệu tăng lên đáng kể với AUC 0,93 (95% KTC: 0,89 - 0,97), độ nhạy 89,0% và độ đặc hiệu 88,6%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như một số nghiên cứu khác trong và ngoài nước về điểm cắt lúc nhập viện cũng như độ nhạy và độ đặc hiệu cao khi chọn điểm cắt tối ưu. Nghiên cứu điểm cắt chẩn đoán cho từng thể lâm sàng của HCVC cho thấy đối với HCVCASTCL tại điểm cắt hs-TnT₁ $> 0,03$ ng/mL hs-TnT₁ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCVCASTCL, độ nhạy 86,90%, độ đặc hiệu 96,75%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,947 (95% KTC: 0,908 - 0,974), $p < 0,001$ và điểm cắt hs-TnT₂ $> 0,026$ ng/mL hs-TnT₂ có ý nghĩa trong chẩn đoán

HCV CSTCL, độ nhạy 96,30%, độ đặc hiệu 97,56%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,980 (95%KTC: 0,950 - 0,994), $p < 0,001$. Trong chẩn đoán HCV CKSTCL với điểm cắt hs-TnT₁ > 0,0185 ng/mL, hs-TnT₁ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCV CKSTCL, độ nhạy 73,91%, độ đặc hiệu 90,24%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,822 (95% KTC: 0,756 - 0,876), $p < 0,001$; với điểm cắt hs-TnT₂ > 0,015 ng/mL, hs-TnT₂ có ý nghĩa trong chẩn đoán HCV CKSTCL, độ nhạy 78,26%, độ đặc hiệu 87,80%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,840 (95% KTC: 0,776 - 0,892), $p < 0,001$. Giá trị này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gần với điểm cắt tối ưu của Thygesen K. và cộng sự được đồng thuận quốc tế lần thứ 4 về NMCT năm 2018 là 0,014 ng/mL và tương tự nghiên cứu Nguyễn Vũ Phòng, điểm cắt tối ưu để chẩn đoán NMCT là 0,016 ng/mL với độ nhạy là 93,55% và độ đặc hiệu là 81,08%.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi sử dụng điểm cắt 0,014ng/mL của hs-TnT trong chẩn đoán HCVC ở hai lần xét nghiệm cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 84,62%, 85,37% và 88,46%, 86,99%. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của hs-TnT trong HCVC với các tác giả khác trong và ngoài nước đều cho kết quả tương tự. Khi sử dụng điểm cắt của hs-TnT trong chẩn đoán HCVC có độ nhạy tương tự với điểm cắt 0,014ng/mL nhưng độ đặc hiệu cao hơn không đáng kể.

Tóm lại, điểm cắt chẩn đoán giữa hai lần xét nghiệm nhưng về độ nhạy và độ đặc hiệu thì xét nghiệm lần 2 cao hơn so với lần 1, khả năng bệnh nhân bị HCVC được chẩn đoán cao. Điều này góp phần trong chẩn đoán xác định hoặc loại trừ HCVC cấp. Tuy nhiên điều này làm chậm trễ cho việc điều trị tích cực hơn. Do đó, việc phối hợp các chất chỉ điểm sinh học để tăng khả năng chẩn đoán sớm HCVC là điều cần thiết.

4.2.3.3. *Biến đổi giá trị của hs-TnT trong chẩn đoán HCVC*

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại điểm cắt Delta hs-TnT (hs-TnT₁ – hs-TnT₂) > 0,008ng/mL có giá trị chẩn đoán HCVC với diện tích dưới đường cong ROC 0,621, $p < 0,01$, độ nhạy 53,08%, độ đặc hiệu 98,37%. Nghiên cứu của chúng tôi có Delta hs-TnT cao hơn so với Marco Roff và cộng sự là 0,005ng/mL.

4.2.3.4. *Phối hợp IMA và hs-Troponin T trong chẩn đoán HCVC*

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi phối hợp IMA và hs-TnT₁ tại thời điểm nhập viện trong chẩn đoán sớm HCVC cho thấy độ nhạy 70,77%, độ đặc hiệu 98,37%, giá trị tiên đoán dương 97,87% và giá trị tiên đoán âm 76,10%. Còn khi phối hợp IMA và hs-TnT₂ cho thấy độ nhạy tăng lên 74,02% nhưng độ đặc hiệu 98,37%, giá trị tiên đoán dương 97,92% và giá trị tiên đoán âm 78,57% không thay đổi so với lần thứ nhất. Khi phối hợp IMA và delta hs-TnT cho thấy độ nhạy 46,15%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên đoán dương 100%, giá trị tiên đoán âm 63,73%. Với điểm cắt của hs-TnT là 0,014 ng/mL thì khi phối hợp IMA và hs-TnT₁ cho thấy độ nhạy là 70,77%, độ đặc hiệu 98,37% giá trị tiên đoán dương 97,87% và giá trị tiên

đoán âm 76,1% và khi phối hợp IMA và hs-TnT₂ cũng cho kết quả tương tự độ nhạy là 73,85%, độ đặc hiệu 98,37% giá trị tiên đoán dương 97,96% và giá trị tiên đoán âm 78,06%. Kết quả kết hợp tại điểm cắt của chúng tôi cho giá trị tương tự với kết quả của hs-TnT tại điểm cắt 0,014 ng/mL. Điều này cho thấy phối hợp các chất chỉ điểm sinh học cùng lúc khi bệnh nhân mới nhập viện sẽ làm tăng khả năng chẩn đoán HCVC. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy khi phối hợp IMA và hs-TnT sẽ làm tăng khả năng chẩn đoán HCVC. Trong các thử lâm sàng của HCVC kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi sử dụng IMA kết hợp với hs-TnT tại điểm cắt 0,014 ng/mL trong chẩn đoán HCVCSTCL và HCVCKSTCL đều cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Khi phối hợp IMA và delta hs-TnT trong chẩn đoán HCVCSTCL và HCVCKSTCL cho độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương 100% như trong chẩn đoán HCVC.

4.2.4 Giá trị chẩn đoán sớm của IMA và hs-Troponin T trong chẩn đoán HCVC

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những bệnh nhân từ khi khởi phát cơn đau thắt ngực đến lúc nhập viện trước 6 giờ có diện tích dưới đường cong ROC của IMA là 0,867 cao hơn hs-TnT₁ là 0,856. Bệnh nhân nhập viện từ 6 - 12 giờ cho thấy có diện tích dưới đường cong ROC của IMA là 0,883 thấp hơn hs-TnT₁ là 0,897. Còn bệnh nhân nhập viện sau 12 giờ có diện tích dưới đường cong ROC của IMA là 0,804 thấp hơn hs-TnT₁ là 0,997. Điều này cho thấy IMA là chất chỉ điểm sinh học tăng rất sớm trong HCVC và tồn tại có thể lên đến trước 6 giờ khởi phát cơn đau thắt ngực và là chất chỉ điểm sinh học có giá trị chẩn đoán cao hơn hs-TnT trong những giờ đầu, tuy nhiên sau 6 giờ thì giá trị chẩn đoán của IMA giảm xuống, lúc này giá trị chẩn đoán của hs-TnT có hiệu quả rõ rệt. Mặt khác khi phối hợp IMA và hs-TnT₁ (điểm cắt hs-TnT 0,014ng/mL) cũng cho thấy có giá trị chẩn đoán HCVC trước 6 giờ cũng như sau 6 giờ và cao hơn so với một chất chỉ điểm sinh học. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

Như vậy trong giai đoạn sớm của HCVC thì xét nghiệm IMA có độ nhạy rất cao, việc xác định chất chỉ điểm này có vai trò rất quan trọng trong việc chẩn đoán sớm và điều trị. IMA và hs-TnT được đánh giá là một chất chỉ điểm tim sớm như vậy trong chẩn đoán NMCT. Do đó, việc phối hợp các chất chỉ điểm sinh học trong thời gian sớm sau khi khởi phát cơn đau ngực là điều cần thiết cho chẩn đoán xác định HCVC cũng như loại trừ HCVC để có hướng điều trị tích cực cho bệnh nhân.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ IMA, hs-TnT HUYẾT THANH VỚI MỨC ĐỘ TỒN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH VÀ VỚI CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP

4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ IMA với ĐMV tổn thương

Trong nghiên cứu của chúng tôi so sánh nồng độ IMA giữa hai nhóm có tổn thương và không tổn thương ĐMV cho thấy nồng độ trung bình nhóm không tổn thương ĐMV là $102,67 \pm 64,40$ IU/mL cao hơn nhóm có tổn thương ĐMV là $87,53 \pm 130,43$ IU/mL, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Phần lớn bệnh nhân với HCVC có TMCB cơ tim mà không bị NMCT hay hoại tử tế bào cơ tim thì IMA vẫn tăng cao hơn so với nhóm không hoại tử tế bào cơ tim, mức độ hoại tử cơ tim phụ thuộc sự tắc nghẽn ĐMV trong thời gian dài, nên IMA dùng đánh giá mức độ tổn thương ĐMV trong HCVC chưa đủ sức thuyết phục và cần có nhiều nghiên cứu lớn hơn nữa. Nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh nồng độ trung bình của IMA với số nhánh ĐMV tổn thương cho thấy không có sự khác biệt giữa nồng độ trung bình IMA và số nhánh ĐMV tổn thương và nồng độ IMA không tương quan với số nhánh ĐMV tổn thương với $r = -0,046$, $p > 0,05$. Kết quả này của chúng tôi tương tự tác giả Anna Wudkowska.

4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ IMA với điểm số Gensini

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IMA trung bình của nhóm Gensini ≤ 21 là $95,35 \pm 140,68$ IU/mL (trung vị $53,75$ IU/mL) cao hơn nhóm Gensini > 21 là $81,97 \pm 109,12$ IU/mL (trung vị $41,83$ IU/mL) nhưng không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$, không có sự tương quan giữa nồng độ IMA và điểm số Gensini với $r = -0,064$ và $p = 0,520$. Nghiên cứu này của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Abdullah Orhan Demirtas cho thấy không có sự khác biệt giữa nồng độ trung bình của IMA và điểm số Gensini khi chia các mức độ Gensini thấp, Gensini vừa hay Gensini cao với $p = 0,268$, có sự tương quan rất yếu giữa nồng độ IMA và điểm số Gensini với $r = 0,25$ và $p = 0,05$.

4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ hs-TnT với ĐMV tổn thương

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-TnT₁ ở nhóm tổn thương ĐMV là $1,33 \pm 2,37$ ng/mL (trung vị là $0,262$ ng/mL) cao hơn nhóm không có tổn thương ĐMV là $0,04 \pm 0,09$ ng/mL (trung vị là $0,012$ ng/mL) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ và hs-TnT₂ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm tổn thương ĐMV là $3,15 \pm 3,39$ ng/mL ($1,445$ ng/mL) cao hơn nhóm không có tổn thương ĐMV là $0,10 \pm 0,20$ ng/mL (trung vị là $0,006$ ng/mL) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.30). Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Marcus Hjort và cộng sự trên bệnh nhân NMCT cho thấy nồng độ hs-TnT ở nhóm có tổn thương ĐMV là $0,618$ ng/mL cao hơn so với nhóm không có tổn thương ĐMV là $0,180$ ng/mL có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh nồng độ trung bình của hs-TnT với số nhánh ĐMV tổn thương thấy không có ý nghĩa nhưng khi so sánh giá trị trung vị cho thấy tổn thương càng nhiều nhánh ĐMV thì nồng độ hs-TnT càng tăng cao có ý nghĩa $p = 0,001$. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT và số lượng ĐMV tổn thương với $r_1 = 0,259$ và $p_1 = 0,008$, phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 0,1755x + 0,91912$; $r_2 = 0,241$ và p_2

= 0,014, phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 0,545x + 1,9677$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác.

4.3.4. Môi liên quan giữa nồng độ hs-TnT với điểm số Gensini

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-TnT₁ tương quan thuận mức yếu với điểm số Gensini, $r_1 = 0,284$ và $p = 0,004$, phương trình tuyến tính: $y = 0,0074x + 1,0084$ nhưng nồng độ hs-TnT₂ tương quan thuận mức độ khá chặt chẽ với điểm số Gensini, $r_2 = 0,503$ và $p < 0,001$, phương trình tuyến tính $y = 0,0437x + 1,6678$. Delta hs-TnT tương quan thuận mức độ yếu với điểm số Gensini, $r = 0,267$, $p < 0,01$, phương trình tương quan: $y = 1,9636x + 24,519$. Điều này hoàn toàn phù hợp với sinh lý bệnh và động học của hs-TnT trong HCVC. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, các tác giả khác trong và ngoài nước cho kết quả tương tự.

4.3.5. Môi liên quan giữa nồng độ IMA với các biến cố trong HCVC

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IMA ở các nhóm có biến chứng thấp hơn so với nhóm không có biến chứng nhưng sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê. . Cũng trong nghiên cứu này tại điểm cắt 28,44 IU/mL cho thấy IMA không có giá trị trong dự báo thời gian tử vong cũng như thời gian xuất hiện các biến chứng chung trong HCVC, $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của C. Bhakthavatsala Reddy. Nghiên cứu của Hatem Hosam Mowafy và cộng sự cũng cho thấy IMA không có giá trị trong dự báo các biến chứng sau HCVCSTCL.

Nghiên cứu này của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ IMA ở nhóm Killip 1 là $84,52 \pm 123,03$ IU/mL cao hơn nhóm có Killip ≥ 2 là $50,34 \pm 24,40$ IU/mL, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Phân độ Killip nói lên mức độ nặng của suy tim trái cấp trên HCVC. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt của nồng độ IMA ở biến chứng suy tim nên cũng không có sự khác biệt ở phân độ Killip là phù hợp.

4.5.3. Nồng độ hs-TnT với các biến cố trong HCVC

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-TnT₁ ở các nhóm có biến chứng rối loạn nhịp, sốc tim và tử vong tương tự nhóm không có biến chứng, $p > 0,05$. Tuy nhiên nhóm suy tim có nồng độ hs-TnT₁ là $3,00 \pm 3,33$ ng/mL cao hơn nhóm không suy tim là $0,85 \pm 1,77$ ng/mL và biến chứng chung là $2,29 \pm 2,97$ ng/mL cao hơn nhóm không có biến chứng chung là $0,81 \pm 1,81$ ng/mL có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Tại điểm cắt hs-TnT₁ là 0,0165 ng/mL cho thấy hs-TnT₁ không có giá trị trong tiên lượng tử vong ngắn hạn, $p > 0,05$ và dự báo các biến cố chung, $p > 0,05$. Tuy nhiên nồng độ hs-TnT₂ ở nhóm sốc tim $4,20 \pm 3,19$ ng/mL cao hơn nhóm không có sốc tim là $2,61 \pm 3,16$ ng/mL có ý nghĩa, $p < 0,05$ và các biến chứng chung là $3,61 \pm 3,24$ ng/mL cao hơn nhóm không có biến chứng chung là $2,30 \pm 3,08$ ng/mL có ý nghĩa, $p < 0,01$. Các nhóm còn lại thì nồng độ hs-TnT₂ không có sự khác biệt, $p > 0,05$. Tại điểm cắt của hs-TnT₂ là 0,0165 ng/mL cho thấy có giá trị tiên lượng các biến chứng tử

vong hoặc các biến chứng chung trong thời gian ngắn hạn với $p < 0,01$. Nồng độ Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL có khả năng dự báo biến cố suy tim hơn nhóm có delta hs-TnT $< 0,008$ ng/mL. Nghiên cứu này cho thấy nồng độ hs-TnT ở lần sau càng tăng cao hơn so với lần đầu nhập viện thì nguy cơ bệnh nhân xuất hiện các biến chứng tim mạch hoặc tử vong cao hơn. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều cho kết quả tương tự.

Nghiên cứu này của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ hs-TnT₁ ở nhóm Killip 1 là $1,16 \pm 2,18$ ng/mL (trung vị là 0,16 ng/mL) thấp hơn nhóm có Killip ≥ 2 là $2,49 \pm 3,21$ ng/mL (trung vị là 1,03 ng/mL), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt của nồng độ hs-TnT₁ ở biến chứng suy tim nên cũng có sự khác biệt ở phân độ Killip là phù hợp.

Khi phối hợp IMA $> 28,44$ IU/mL và Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL thì khả năng xuất hiện biến chứng suy tim cao hơn so với nhóm còn lại. Chúng tôi cũng chưa tìm thấy tài liệu hay nghiên cứu nào nói đến sự kết hợp này trong tiên lượng của HCVC.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát nồng độ IMA phối hợp với hs-Troponin T trên 130 bệnh nhân HCVC và 123 bệnh nhân không phải HCVC chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Giá trị nồng độ IMA và hs-TnT huyết thanh ở bệnh nhân hội chứng vành cấp

Nồng độ IMA huyết thanh của bệnh nhân hội chứng vành cấp cao hơn một cách đáng kể so với nhóm chứng.

Điểm cắt của IMA trong chẩn đoán hội chứng vành cấp là 28,44 IU/mL có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 80,5%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,86 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,81 - 0,91.

Nồng độ hs-TnT₁ và hs-TnT₂ của bệnh nhân hội chứng vành cấp cao hơn một cách đáng kể so với nhóm chứng

Điểm cắt chẩn đoán hội chứng vành cấp của hs-TnT₁ lúc nhập viện là 0,0165 ng/mL, có độ nhạy 84,3%, độ đặc hiệu 87,8%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,90 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,86 - 0,94. Điểm cắt chẩn đoán HCVC của hs-TnT₂ là 0,0165 ng/mL có độ nhạy 89%, độ đặc hiệu 88,6%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,93 với $p < 0,001$, 95% KTC: 0,89 - 0,97.

Điểm cắt Delta hs-TnT trong chẩn đoán hội chứng vành cấp là 0,008ng/mL, có độ nhạy 53,08%, độ đặc hiệu 98,37%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,621, $p < 0,01$.

Phối hợp IMA và hs-TnT trong chẩn đoán hội chứng vành cấp có độ nhạy 70,77% , độ đặc hiệu 98,37%, giá trị tiên đoán dương là 97,87% và giá trị tiên đoán âm là 76,10% cao hơn so với IMA đơn độc và hs-TnT₁ đơn độc.

Trước 6 giờ IMA có giá trị chẩn đoán hội chứng vành cấp cao hơn hs-TnT. Từ 6 - 12 giờ IMA có giá trị chẩn đoán hội chứng vành cấp thấp hơn hs-TnT. Sau 12 giờ thì IMA thấp hơn hs-TnT rất nhiều.

2. Liên quan giữa nồng độ IMA, hs-TnT huyết thanh với mức độ tổn thương động mạch vành và các biến cố lâm sàng

Nồng độ IMA không liên quan với mức độ tổn thương động mạch vành, số nhánh động mạch vành tổn thương và điểm số Gensini, phân độ Killip, các biến cố trong hội chứng vành cấp

Nồng độ hs-TnT₁ có sự tương quan thuận mức độ yếu với số nhánh ĐMV tổn thương, $r = 0,259$, $p = 0,008$. Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT₂ và số nhánh ĐMV tổn thương với $r = 0,241$ và $p = 0,014$. Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ hs-TnT₁ và điểm số Gensini với $r = 0,284$ và $p = 0,004$. Có sự tương quan thuận mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ hs-TnT₂ và điểm số Gensini với $r = 0,503$ và $p < 0,001$. Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ Delta hs-TnT và điểm số Gensini với $r = 0,267$, $p < 0,01$.

Nồng độ hs-TnT tăng cao ở nhóm có phân độ Killip ≥ 2 so với Killip 1. Nồng độ hs-TnT có giá trị tiên lượng ngắn hạn các biến cố lâm sàng của hội chứng vành cấp với $p = 0,007$.

Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL thì khả năng xuất hiện biến chứng suy tim cao hơn so với Delta hs-TnT $< 0,008$ ng/mL, với $p < 0,05$.

Với nồng độ IMA $> 28,44$ IU/mL, Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL thì khả năng xuất hiện biến chứng suy tim cao hơn với $p < 0,05$.

KIẾN NGHỊ

Sau khi hoàn thành nghiên cứu đề tài này, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Nên định lượng IMA ở những bệnh nhân nghi ngờ hội chứng vành cấp mới nhập viện để có chẩn đoán sớm nhằm đưa ra chiến lược điều trị sớm và dự phòng thích hợp để hạn chế nguy cơ tử vong và các biến chứng về sau. Phối hợp IMA và hs-TnT trên bệnh nhân hội chứng vành cấp nhằm tối ưu hóa chẩn đoán xác định.

2. Tiếp tục nghiên cứu nồng độ IMA huyết thanh với số lượng bệnh nhân lớn hơn, đa trung tâm, nhiều thời điểm khác nhau để đưa ra điểm cắt tối ưu trong chẩn đoán hội chứng vành cấp và mối tương quan của IMA với các biến chứng nhằm tiên lượng trong hội chứng vành cấp.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Sau khi hoàn thành nghiên cứu đề tài này, chúng tôi thấy có một số hạn chế sau:

1. Nghiên cứu này chỉ xét nghiệm IMA một lần nên chưa khảo sát được biến đổi nồng độ của IMA và thời điểm xét nghiệm IMA cũng khác nhau từ khi khởi phát triệu chứng đến khi nhập viện.

2. Chưa xét nghiệm IMA khi bệnh nhân xuất hiện các biến cố tim mạch nặng như: Nhồi máu cơ tim tái phát, sốc tim, tử vong, suy tim để đánh giá tiên lượng.

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

1. Phạm Quang Tuấn, Nguyễn Tá Đông, Huỳnh Văn Minh (2017), "Vai trò IMA (Ischemia Modified Albumin) phối hợp với hs-Troponin T (hs-TnT) huyết thanh trong chẩn đoán hội chứng vành cấp không ST chênh lên". *Tạp chí Y Dược Học*, Tập 6, số 6, tháng 1-2017. Hội nghị khoa học Sau Đại học lần thứ VIII. Trường Đại học Y Dược Huế, tr 64-69.
2. Phạm Quang Tuấn, Nguyễn Tá Đông, Huỳnh Văn Minh (2017), "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ IMA (Ischemia modified albumin) và mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên". *Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam*, số 79, tháng 7/2017. Hội nghị Khoa học Tim mạch Miền trung mở rộng lần thứ IX. Tr 9-16.
3. Phạm Quang Tuấn, Nguyễn Tá Đông, Huỳnh Văn Minh (2017), "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ hs-Troponin T và mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên". *Tạp chí Nội Khoa Việt Nam*, tháng 4/2017. Hội nghị Khoa học Nội khoa Toàn quốc lần thứ X, tr 36-44.
4. Phạm Quang Tuấn, Nguyễn Tá Đông, Hà Nguyễn Tường Vân, Huỳnh Văn Minh (2017), "Giá trị của IMA (Ischemia Modified Albumin) huyết thanh trong chẩn đoán hội chứng vành cấp không ST chênh lên", *Tạp chí Y Dược Học*, Tập 7 số 5, tháng 10-2017. Hội nghị Khoa học Sau Đại học lần thứ VIII. Trường Đại học Y Dược Huế, tr 197-202.
5. Phạm Quang Tuấn và cộng sự (2016), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên". *Tạp chí Y Học Thực Hành*, năm thứ 61, số 12 (1030).

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

QUANG TUAN PHAM

**RESEARCHING THE DIAGNOSTIC ROLE
OF IMA (ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN)
IN COMBINATION WITH HS-TROPONIN T
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY
SYNDROME**

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HUE – 2019

Research was performed at
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY, HUE UNIVERSITY

SCIENCE INSTRUCTOR:

- 1. A.PROF TA DONG NGUYEN**
- 2. PROF VAN MINH HUYNH**

Reviewer 1: A.PROF Vinh Nguyen Pham

Reviewer 2: A.PROF Huong Thi Thu Hoang

Reviewer 3: A.PROF Hung Manh Pham

The thesis will be defended at the Hue University thesis dissertation council at

You may know my thesis from:

- Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University
- National Library
- Learning Resource Center of Hue city

INTRODUCTION

Acute coronary syndrome (ACS) is a dangerous medical emergency that needs to be diagnosed and treated early. However, early diagnosis of ACS is still difficult such as: Clinical symptoms and ECG images (ECG) is not clear, biological markers release blood delays after myocardial necrosis. Recently many new biological markers have been studied for diagnostic and prognostic values in patients with ACS.

Recently, IMA (Ischemia Modified Albumin) is an ideal biological marker in early diagnosis of MI, very early increase in serum (6 to 10 minutes), so it is ideal for early diagnosis of MI. Thanks to the outstanding advantages of IMA, this biological indicator is valuable in the future for early detection of ACS. However, there are many research is needed to assess the role of IMA, especially the coordination of IMA and hs-TnT. In the world, there are few research has been done in the combination of IMA and hsTnT in the diagnosis of ACS. To explore the application of IMA and the combination of IMA and hs-TnT in the diagnosis and prognosis of ACS, we have not found any research in Vietnam. Therefore, we carried out the research: **"Researching the diagnostic role of IMA (Ischemia Modified Albumin) in combination with hs-Troponin T in patients with acute coronary syndrome"**. With 2 goals:

1. Investigate changes in serum IMA, hs-TnT concentrations and diagnostic values in patients with acute coronary syndrome.
2. Understanding the relationship between serum IMA, serum hs-TnT levels and coronary artery lesions and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.

2. Scientific and practical significance

Early diagnosis of acute coronary syndrome plays a very important role because it helps to timely treat and limit its severe complications. Objective evidence of myocardial ischemia with biological markers is a "must-have" condition for a definitive diagnosis. Hs-TnT is currently the only recommended marker in the world, although it can be detected at very low concentrations but must be detected 3 hours after starting a heart attack. IMA has shown some advantages: the time has increased earlier, only 30 minutes after the onset of ACS, high sensitivity and higher specificity than hs-TnT. Therefore, when combined IMA and hs-TnT have the value of elimination or early diagnosis of acute coronary syndrome compared to a biological marker. Therefore this study has high scientific significance.

This topic can contribute to practice because IMA and hs-TnT are biological markers that can be done early, give early results, can be

tested several times to contribute to diagnostic monitoring with an association with Clinical events in ACS.

3. Contribution of the thesis

This is the first study in Vietnam on the value of IMA when combined with hs-TnT in the diagnosis of ACS.

IMA and hs-TnT are all worth diagnosing. IMA and hs-TnT coordination has better diagnostic value than each individual score.

These are very valuable conclusions in cardiovascular clinical practice, contributing to help cardiologists have more diagnostic and predictive tools in clinical practice.

Structure of the thesis

- Structure of the thesis: Including 129 pages: Set of 3 pages, overview of 27 pages, subjects and research methods of 23 pages, research results of 34 pages, discussion of 37 pages, 2 pages conclusion, petition 1 page. The thesis has 59 tables, 29 charts, 5 diagrams, 18 pictures, 153 references: 25 Vietnamese documents, 128 English documents, 59 documents in the last 5 years.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. DEFINITION OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Acute coronary syndrome (ACS) is a term referring to any clinical manifestations related to acute coronary injury with acute nature, including unstable angina (UA), Non-ST elevation of myocardial infarction (NSTEMI) and ST elevation of myocardial infarction (STEMI)

1.2. OVERVIEW OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN (IMA)

1.2.1. Structure of IMA

IMA is the human serum albumin, the most abundant protein in the plasma, produced in the liver, accounting for about half of the serum protein, synthesized in the liver as preproalbumin, including an N-terminal, early-onset peptide. N-term is removed before new-born proteins are produced from the granular endoplasmic reticulum. It has a molecular weight of 67 kDa. These are strong oxidizing compounds that affect the N-terminal part of albumin. Acetylation is the destruction of one or more amino acids of the N-terminal fragments resulting in albumin molecule changes, thus losing the ability to bind to metals.

1.2.2. IMA release in ACS patients

Reduced blood flow is caused by a broken plaque causing oxygen to tissue deficiency leading to myocardial ischemia. Albumin altered will not have the ability to attach Cu^{++} . The attached Cu^{++} is released from albumin, where it is absorbed back into the N-terminal end of another

albumin molecule in a chain reaction so that the attachment to albumin and the formation of OH- (hydroxyl) is repeated. IMA concentration increases very quickly and early in 6-10 minutes when the ischemia happen and highest increase at 2 - 4 hours and returns to normal after 6-12 hours.

1.2.3. The advantages of IMA

The IMA test showed a positive result when there was a ischemia heart condition. A negative test indicates that no myocardial ischemia occurs. IMA detected the majority of patients (82%) with unstable angina or ACS. Negative values are particularly useful: If there are negative IMA, negative Troponin and normal ECG, the patient has 99% of the negative predictive value in the ACS. IMA and ECG is an optimal combination for non-invasive tests. IMA is a good test because it occurs early in myocardial ischemia and does not depend on signs of cardiac muscle necrosis. . IMA negative, negative troponin and no specific changes in ECG, the diagnostic value is 99% negative in ACS.

1.2.4. Kinetics of IMA

IMA is produced continuously during the time myocardial ischemia and increased rapidly without interruption. IMA occurs faster than any other marker. The detection of IMA increased rapidly, present in peripheral blood within 6-10 minutes from the start of myocardial ischemia and still increased within a few hours after stopping the ischemia. This suggests that IMA findings will be clearer and earlier than other cardiac markers within the first 6 hours after myocardial ischemia. IMA is used to assess the changing of albumin ratio of myocardial ischemia, a relatively new sensitive biomarker in determining myocardial myocardium before or without myocardial necrosis. IMA can be detected by myocardial ischemia before Troponin appears and is highly sensitive (82%) compared to traditional diagnostic tools, which are very valuable for diagnosing myocardial ischemia.

1.3. OVERVIEW HIGH-SENSITIVE CARDIAC TROPONIN T (HS-TNT)

1.3.1 Structure of hs-TnT

The troponin complex consisting of 3 units, troponin C in combination with Ca^{2+} , troponin I combined with actin and inhibits the interaction between actin-myosin, and troponin T in combination with tropomyosin, thereby binding the troponin complex into fibers fragile. Although most troponin T is combined into troponin complexes, about 6% troponin T and 2-3% troponin I are dissolved in cytosol. When the heart muscle cells are damaged, troponin I and T are released immediately from the cytoplasm, then released from the muscle fiber structure.

1.3.2. Kinetics of hs-TnT

Troponin T is a protein with a molecular weight of 39 kDa. This is a widely studied biological marker for heart muscle damage. An increase in

the concentration of hs-TnT in plasma indicates a clear heart muscle damage. The secretion of TnT following a cardiomyocyte injury due to myocardial ischemia can be explained by the following two mechanisms: During the recovery of myocardial ischemia, there is a loss of cell integrity, which causes temporary leakage. TnT from cytoplasm. When non-reversible ischemia, intracellular acidosis, activation of proteolytic enzymes results in the loss of the integrity of the contraction system along with damage to the membrane structure leading to continuous secretion and stretching of TnT. Thus, cardiac troponin is an important diagnostic criterion for detecting, myocardial injury.

1.3.3. Hs-TnT release in patients with acute coronary syndrome

In ACS, TnT is excreted from myocardial cells into the circulatory system with a 2-phase form. The initial increase in serum TnT levels may originate from TnT in the cytoplasm of the cell, and the subsequent increase and prolongation is due to the excretion of TnT attached to the tropomyosin. For TnT, it usually increases to about 6 hours when there is cardiac injury but for hs-TnT, it can increase very early, maybe in the first 2-3 hours, it can be detected and reach the maximum in 6-12 hours.

Chapter 2

SUBJECT AND METHODS

2.1. Study subject

The study was investigated at Cardiovascular Center of Hue Central Hospital from February 2015 to September 2017. Patients who have age ≥ 18 , hospitalization and divided into 2 groups: ACS group and healthy control group.

ACS group: 130 patients was diagnosed with Acute Coronary Syndrome (ACS) followed by ESC 2015 and VNHA 2016. The criteria of myocardial infarction followed by Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018 ESC/ACC/AHA/ WHF.

Healthy control group: 123 patients meets exclusion criteria of ACS.

2.2. STUDY METHOD

2.2.1. Study design

- A follow-up cross-sectional study.
- We use random selection, convenient sampling method

2.2.2. Steps to conduct clinical research

The studied patients will be given clinical examination, laboratory testing and full data entry into the survey form on the items available on the research slip. Monitor patients for 30 days.

2.2.3. Quantification of serum IMA

Quantitative method: Using enzymatic immuno-adsorbing technique (ELISA = Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay) on ELISA Evolis

Twin Plus automatic immunoassay, Biorad's chemical supply. Performed at the Department of Biochemistry, Hue Central Hospital.

This is a homogeneous immunity method, which means that there is no need to isolate the antigen-antibody complex, which is used to quantify analytes of low concentration, easily and quickly. The IMA needs to be quantified as an antigen that lies between two specific antibodies in the reagent (the Sandwich type usually gives high sensitivity and specificity).

The marker is HRP (Horseradish Peroxidase), the substrate is TMB (3,3', 5,5' tetramethyl - benzidine), the sulfuric acid solution will end the enzyme reaction - the substrate and the color change measured by spectrometer at 450 nm. The IMA concentration in the analytical sample will be calculated by comparing O.D (optical density) of the sample with the standard curve.

Sampling time: Take the test sample at the time of hospital admission. How to take and store: Take 2 ml of blood for non-freezing test tube, bring to Department of Biochemistry of Hue Central Hospital. After about 30 minutes, centrifugation 2000 rounds / minute for 15 minutes, then immediately remove the serum and store the sample at -20°C . Blood samples kept for no more than 30 days from the time of collection. After defrosting, measure IMA concentration.

2.2.4. Quantitative method of serum hs-TnT

Principle: Based on the immune response, the Chemical Luminescence Immuno Assays (ECLIA) electrochemiluminescence method. Using two monoclonal antibodies, an antibody is fixed on the rack (hard phase) and another antibody is marked by a fluorescent radioactivity: Fluorescence Immuno Assays (FIA), Radio Immuno Assays technique (RIA) or a luminescent substance (ECLIA). The signal emitted by the reaction between the antigen and antibody is directly proportional to the concentration of TnT in the blood.

Sampling time: Take the test sample at the time of admission and the second sample is taken after the first sample from 6-12 hours. Procedure: Take 2 ml of venous blood into a test tube with no antifreeze, leave for 30 minutes at the laboratory temperature and then centrifuge 3500 rounds in 10 minutes. Separating the serum that does not break the red blood cells and quantifying.

Imaging diagnostic tests: electrocardiography, echocardiography, coronary angiography were conducted and analyzed at a reliable specialist center for accuracy.

Other biochemical tests and hematology were done at the relevant department of Hue Central Hospital.

2.2.5. Data are processed according to medical statistical methods

Using SPSS statistics processing program 20.0 and Medcals and Exel software to calculate experimental parameters: Experimental mean, variance, standard deviation.

2.2.6. Ethical research

All patients who meet the criteria for selection and are not included in the exclusion criteria are invited to participate in the study. Patients are only included in the study sample when the patient and family agree to participate in the study. Personal information as well as the patient's health status is completely confidential.

The tests in the study did not adversely affect the health of patients participating in the study. During the research process, we absolutely did not interfere with diagnosis and treatment.

The study was approved and approved by the school's Medical Ethics Council of Hue University of Medicine and Pharmacy.

CHAPTER 3 RESULTS

3.1. PATIENTS CHARACTERISTICS

3.1.1. Anthropometric feature

The mean age of case group was $65,7 \pm 12,3$ years, and that of control group was $65,2 \pm 13,5$, $p > 0,05$. In the case group, the proportion of male patients was 66,4%, which was more than that of female patients, 36,0% and statistically significant, $p < 0,001$. The ratio of male/female = 1,89.

3.1.2. Clinical features of study subjects

Patients admitted to the hospital because of agina pectoris accounted for 94,6%, higher than that of the control group (48,7%), statistically significant, $p < 0,001$. The time from onset until hospital admission in the case group that is < 6 hours took 44,6% higher than that in the control group (22,7%), statistically significant, $p < 0,001$.

3.1.3. Laboratory features of study subjects:

The percentage of heart failure was 23,1%, death was 11,5%, cardiogenic shock was 12,3%, arrhythmia was 10,8%. Common complication was 38,5%.

Group of Killip 1 had the highest proportion of 84,6%, Killip 2 was 8,5%, Killip 3 was the lowest with 1,5% and Killip 4 was 5,4%.

Hematological and biochemical change in patients of case group is higher than that of control group, statistically significant, $p < 0,001$. Total cholesterol, Triglycerid, LDL-C, Urea had no statistically significance.

Patients with coronary artery (CA) insufficiency took 91,26%, more than that with no lesion (8,74%). Patients with 1 branch affected was 35,9% and that with 2 branches took 34,0%, higher than the proportion of patients having lesion in 3 branches of CA (21,4%). LAD had the highest rates, 79,6%, with respectively RCA (58,3%) and LM (1,9%). Coronary $\geq 75\%$ stenosis had the highest rate 70,59%, coronary with $< 50\%$ stenosis had the lowest (10,16%). Site of injury included LAD with $\geq 75\%$ stenosis with the highest percentage 47,73%. Average Gensini score was $27,80 \pm 25,92$, median score 21.

3.2. CHANGING IN IMA LEVEL, SERUM hs-TnT AND DIAGNOSTIC VALUE IN PATIENTS WITH ACUTE CONRONARY SYNDROME (ACS).

3.2.1. IMA level and hs-Troponin T in patients with ACS

Table 3.8. *Level of biomarker in study subjects*

Biomarker change		Total n = 253	Control group n = 123	Case group n = 130	p
hs-TnT ₁ (ng/mL)	Mean	0,71 $\pm$ 1,85	0,010 $\pm$ 0,015	1,37 $\pm$ 2,40	< 0,001
	Median	0,015	0,006	0,23	
	IQR	0,005 - 0,263	0,004 - 0,011	0,037 - 1,540	
	Min:Max	0,001- 10,0	0,001- 0,111	0,001- 10,0	
		n = 250		n = 127	
hs-TnT ₂ (ng/mL)	Mean	1,42 $\pm$ 2,66	0,0085 $\pm$ 0,0074	2,78 $\pm$ 3,19	< 0,001
	Median	0,017	0,006	1,26	
	IQR	0,005 - 1,29	0,004 - 0,010	0,167 - 4,470	
	Min:Max	0,001- 10,0	0,001- 0,045	0,003 - 10,0	
		n = 253		n = 130	
IMA (IU/mL)	Mean	52,51 $\pm$ 88,24	24,23 $\pm$ 27,14	79,26 $\pm$ 114,15	< 0,001
	Median	29,94	17,45	46,26	
	IQR	16,48 - 57,32	9,76 - 25,62	32,86 - 80,06	
	Min:Max	4,02 - 950,51	4,10 - 185,31	4,02 - 950,51	

Notes: Level of biomarker in diagnosis of ACS in the case group was higher than that control group with statistical significance $p < 0,001$.

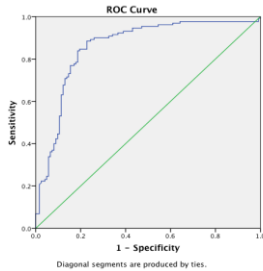
Table 3.9. *Biomarker change in group of NSTEMI and STEMI*

Biomarket change		Control (a) (N = 123)	NSTEMI (b) (N = 46)	STEMI (c) (N = 84)	p
hs-TnT ₁ (ng/mL)	Mean	0,01 $\pm$ 0,015	0,66 $\pm$ 1,42	1,75 $\pm$ 2,73	a&b < 0,001
	Median	0,006	0,065	0,29	
	IQR	0,004 - 0,011	0,012 - 0,80	0,053 - 2,707	
	Min:Max	0,001 - 0,111	0,001 - 8,053	0,003 - 10,0	
hs-TnT ₂ (ng/mL)	Mean	0,0085 $\pm$ 0,0074	0,79 $\pm$ 1,71	3,92 $\pm$ 3,29	b&c < 0,001
	Median	0,006	0,16	3,60	
	IQR	0,004 - 0,010	0,017 - 0,910	0,93 - 6,18	
	Min:Max	0,001 - 0,045	0,003 - 10,0	0,003 - 10,0	
IMA (IU/ml)	Mean	24,23 $\pm$ 27,14	108,02 $\pm$ 151,08	63,52 $\pm$ 84,67	a&c < 0,001
	Median	17,45	63,12	40,36	
	IQR	9,76 - 25,62	40,78 - 100,26	29,85 - 64,55	
	Min:Max	4,10 - 185,31	22,74 - 950,51	4,02 - 676,69	

Notes:

- Level of hs-TnT₁, hs-TnT₂ and IMA in group of STEMI was higher than that of control group, statistical significance, $p < 0,001$.
- Level of hs-TnT₁, hs-TnT₂ and IMA in group of NSTEMI was higher than that of control group, statistical significance, $p < 0,001$.
- Level of hs-TnT₁, hs-TnT₂ in group of STEMI was higher than that of NSTEMI, statistical significance, $p < 0,001$.
- Level of IMA in group of NSTEMI was higher than that of STEMI, statistical significance, $p < 0,001$.

3.2.2. Level of IMA and hs-Troponin in diagnosis of ACS

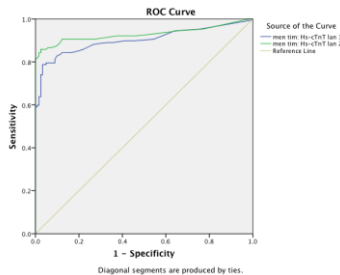


Biomarker	IMA
Value (IU/mL)	28,44
Se (%)	84,6
Sp (%)	80,5
AUC	0,86
p	< 0,001
95% KTC	0,81 - 0,91

Figure 3.5. ROC curve of IMA in diagnosis of ACS

Notes:

- Cut point diagnostic ACS of IMA was 28,44 IU/mL with Se=84,6%, Sp=80,5%, area under the ROC curve was 0,86 with $p < 0,001$, 95% KTC: 0,81 - 0,91.
- Cut point diagnostic STEMI of IMA was 28,44 IU/mL with Se=79,8%, Sp=80,5%, area under the ROC curve was 0,82 with $p < 0,001$, 95% KTC: 0,76 - 0,88.
- Cut point diagnostic NSTEMI of IMA was 29,34 IU/mL with Se=93,5%, Sp=81,3%, area under the ROC curve was 0,92 with $p < 0,001$, 95% KTC: 0,88 - 0,96.
- IMA of diagnostic NSTEMI had higher Se, Sp, area under the ROC curve than that of STEMI.



Biomarker	hs-TnT ₁	hs-TnT ₂ *
Value (ng/mL)	0,0165	0,0165
Se (%)	84,3	89,0
Sp (%)	87,8	88,6
AUC	0,90	0,93
p	< 0,001	< 0,001
95% KTC	0,86 - 0,94	0,89 - 0,97

* n = 127

Figure 3.8. ROC curve of hs-TnT in diagnosis of ACS

Notes:

- Cut point diagnostic ACS of hs-TnT₁ was 0,0165 ng/mL with Se=84,3%, Sp=87,8%, area under the ROC curve was 0,90 with $p < 0,001$, 95% KTC: 0,86 - 0,94.

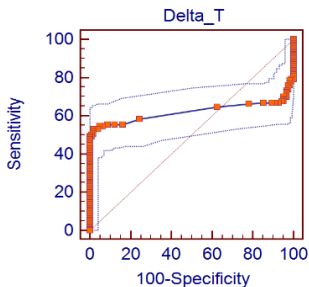
- Cut point diagnostic ACS of hs-TnT₂ was 0,0165 ng/mL with Se=89%, Sp=88,6%, area under the ROC curve was 0,93 with $p < 0,001$, 95% KTC: 0,89 - 0,97.

- With cut point of hs-TnT₁ $> 0,03$ ng/mL, hs-TnT₁ was statistically significant in diagnosis of STEMI, Se=86,90%, Sp=96,75%, area under the ROC curve: 0,947 (95% KTC: 0,908 - 0,974), $p < 0,001$.

- With cut point hs-TnT₂ $> 0,026$ ng/mL, hs-TnT₂ was statistically significant in diagnosis of STEMI, Se=96,30%, Sp=97,56%, area under the ROC curve: 0,980 (95% KTC: 0,950 - 0,994), $p < 0,001$.

- With cut point hs-TnT₁ $> 0,0185$ ng/mL, hs-TnT₁ was statistically significant in diagnosis of NSTEMI, Se=73,91%, Sp=90,24%, area under the ROC curve: 0,822 (95% KTC: 0,756 - 0,876), $p < 0,001$.

- With cut point hs-TnT₂ $> 0,015$ ng/mL, hs-TnT₂ was statistically significant in diagnosis of NSTEMI, Se=78,26%, Sp=87,80%, are under the ROC curve: 0,840 (95% KTC: 0,776 - 0,892), $p < 0,001$.



Biomarker	Delta hs-TnT
Value (ng/mL)	0,008
Se (%)	53,08
Sp (%)	98,37
AUC	0,621
p	$< 0,05$
95% KTC	0,56 - 0,68

Figure 3.13. ROC curve of Delta hs-TnT in the diagnosis of ACS

Notes: With cut point, Delta hs-TnT $> 0,008$ ng/mL was statistically significant in diagnosis of ACS, Se=53,08%, Sp=98,37%, area under the ROC curve: 0,621 (95% KTC:), $p < 0,05$.

3.2.3. Coordination of IMA and hs-Troponin T in the diagnosis of ACS

Table 3.18. IMA and hs-Troponin T in the diagnosis of ACS

Biomarker	Sensitivity (%)	Specificity(%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
IMA and hs-TnT ₁	70,77	98,37	97,87	76,10
IMA and hs-TnT ₂	74,02	98,37	97,92	78,57
IMA_ Delta hs-TnT	46,15	100,00	100,00	63,73

Notes:

- When combining IMA with hs-TnT₁ in the diagnosis of ACS, Se increased to 98,37% as positive predictive value increased to 97,87%.
- When combining IMA with hs-TnT₂ in the diagnosis of ACS, Sp and Positive predictive value remain unchanged.
- When combining IMA with Delta hs-TnT, Se and Sp in the diagnosis of ACS was respectively 46,15% and 100,00%

Table 3.19. IMA and hs-Troponin T with cut point 0,014ng/mL in the diagnosis of ACS

Biomarker	Sensitivity (%)	Specificity(%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
hs-TnT ₁	84,62	85,37	85,94	84,00
hs-TnT ₂	88,46	86,99	87,79	87,7
IMA _hs-TnT ₁	70,77	98,37	97,87	76,1
IMA _hs-TnT ₂	73,85	98,37	97,96	78,06
Delta hs-TnT	53,08	98,37	97,18	66,48
IMA	84,6	80,5	82,09	83,19
hs-TnT ₁ (0,0165 ng/mL)	84,3	87,8	88,00	84,37
IMA _Delta hs-TnT	46,15	100,00	100,00	63,73

Notes:

- With cut point hs-TnT 0,014ng/mL, Se and Sp hs-TnT₁ in the diagnosis of ACS was respectively 84,62% and 85,37% as those of hs-TnT₂ was respectively 88,46% and 86,99%.
- When combining IMA with hs-TnT at cut point 0,014 ng/mL, Se and Sp of IMA and hs-TnT₁ in the diagnosis of ACS was respectively 70,77% and 98,37% and those of hs-TnT₂ was 73,85% and 98,37% jointly.
- With cut point hs-TnT 0,014ng/mL, Se and Sp in the diagnosis of clinical types of ACS had the value of hs-TnT respectively: 90,48%, 85,37%; 94,05%, 86,99%; 73,91%, 85,37%; 78,26%, 86,99%.
- When combining IMA with Delta hs-TnT in the diagnosis of clinical types of ACS, Sp was 100%

3.2.4. Early diagnostic value of IMA and hs-Troponin T in the diagnosis of ACS

3.2.4.1. Before 6 hours

Bảng 3.21. Comparison of biomarkers in the diagnosis of ACS before 6 hours

Biomarkers	AUC	p	95% KTC
IMA (IU/mL)	0,867	< 0,001	0,780 - 0,953
hs-TnT ₁ (ng/mL)	0,856	< 0,001	0,777 - 0,935

Notes: Area under the ROC curve of IMA was higher than that of hs-TnT₁.

3.2.4.2 From 6 hours to 12 hours

Bảng 3.22. Comparison of biomarkers in the diagnosis of ACS from 6 hours to 12 hours

Biomarkers	AUC	p	95% KTC
IMA (IU/mL)	0,883	< 0,001	0,794 - 0,973
Hs-TnT ₁ (ng/mL)	0,897	< 0,001	0,812 - 0,982

Nhận xét: Area under the ROC curve of IMA was lower than that of hs-TnT₁.

3.2.4.3. After 12 hours

Bảng 3.23. Comparison of biomarkers in the diagnosis of ACS after 12 hours

Biomarkers	AUC	p	95% KTC
IMA (IU/mL)	0,804	< 0,001	0,705 - 0,904
Hs-TnT ₁ (ng/mL)	0,997	< 0,001	0,991 - 1,000

Notes : Area under the ROC curve of IMA was lower than that of hs-TnT₁.

3.2.4.4. Early diagnostic value of IMA and hs-Troponin T with cut point 0,014ng/mL in the diagnosis of ACS

Table 3.24. Comparison of biomarkers in the diagnosis of ACS

Time	Biomarkers	Sensitivity (%)	Specificity(%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
< 6 hours	hs-TnT ₁	74,14	82,14	89,58	60,53
	IMA	86,21	85,71	92,59	75,00
	IMA _ hs-TnT ₁	62,07	96,43	97,30	55,10
6 - 12 hours	hs-TnT ₁	87,50	88,89	92,11	82,76
	IMA	87,50	77,78	85,37	80,77
	IMA _ hs-TnT ₁	77,50	100,00	100,00	75,00
> 12 hours	hs-TnT ₁	100,00	85,07	76,19	100,00
	IMA	78,13	79,10	64,10	88,33
	IMA _ hs-TnT ₁	70,77	98,36	97,87	75,95

Notes:

- Before 6 hours: IMA had higher Se and Sp than those of hs-TnT
- From 6 hours to 12 hours: IMA shared the same Se with hs-TnT but lower Sp.
- After 12 hours: IMA had lower Sp and Se than those of hs-TnT.
- When combining IMA with hs-TnT, Sp was high before 6 hours as that of after 6 hours.

3.3. CORRELATION BETWEEN IMA LEVEL, SERUM hs-TnT AND CORONARY ARTERY LESION AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

3.3.1 Correlation between IMA level and coronary artery lesion (CA lesion):

- Mean IMA level in group of having CA lesion was respectively $102,67 \pm 64,40$ IU/mL, higher than that of no CA lesion ($87,53 \pm 130,43$ IU/mL) but there was no statistical significance, $p > 0,05$. Group of patients having CA lesion had IMA level with median 68,18 IU/mL, higher than that of group not having CA lesion 47,5 IU/mL and this difference was statistically significant, $p < 0,05$.

- Mean level and median of IMA had no difference between groups having particular number of branches of CA lesion, $p > 0,05$.

- There was no correlation between IMA level and number of injured branches of CA with $r = - 0,046$ and $p > 0,05$.

3.3.2. Correlation between IMA level and Gensini score

- There was no differences between mean level and median of IMA when comparing with median Gensini score, $p > 0,05$. There was no correlation between IMA level and Gensini score with $r = - 0,064$ and $p > 0,05$.

3.3.3. Correlation between hs-TnT level and CA lesion

- hs-TnT level in group having CA lesion was significantly higher than that of group not having CA lesion when comparing mean and median, $p < 0,01$.

- hs-TnT level in group having ≥ 2 injured branches of CA was higher than that of group not having CA lesion or 1 branch injured when comparing median value. This was statistically significant $p = 0,001$.

Table 3.32. Correlation between serum hs-TnT level and number of injured branches of CA

	hs-TnT ₁ level (ng/ml)		hs-TnT ₂ level (ng/ml)	
Number of injured branches of CA	r ₁	p ₁	r ₂	p ₂
	0,259	0,008	0,241	0,014

Notes:

- There was positive insignificant correlation between hs-TnT level and number of injured branches of CA.

- There was positive insignificant correlation between hs-TnT₁ level and number of injured branches of CA with $r = 0,259$, $p = 0,008$. Correlation formula: $y = 0,1755x + 0,9192$.

- There was positive insignificant correlation between hs-TnT₂ level and number of injured branches of CA with $r = 0,241$ and $p = 0,014$. Correlation formula: $y = 0,545x + 1,9677$.

3.3.4. Correlation between hs-TnT level and Gensini score

Table 3.33. Correlation between serum hs-TnT level and Gensini score

	hs-TnT ₁ level (ng/ml)		hs-TnT ₂ level (ng/ml)	
Gensini score	r ₁	p ₁	r ₂	p ₂
	0,284	0,004	0,503	< 0,001

Notes:

- There was significant correlation between hs-TnT level and Gensini score.
- There was positive insignificant correlation between hs-TnT₁ level and Gensini score with $r = 0,284$ and $p = 0,004$. Correlation formula: $y = 0,0074x + 1,0084$.
- There was positive significant correlation between hs-TnT₂ level and Gensini score with $r = 0,503$ and $p = <0,001$. Correlation formula: $y = 0,0437x + 1,6678$.
- There was positive insignificant correlation between Delta hs-TnT and Gensini score with $r = 0,267$, $p < 0,01$. Correlation formula: $y = 1,9636x + 24,519$.

3.3.5. Correlation between IMA level and complications of ACS

There was no correlation between IMA level and complications of ACS.

IMA level at cut point 28,44 IU/mL had no statistically significance in prognosis of time of death complication. IMA level at cut point 28,44 IU/mL had no statistically significance in prognosis of common complication.

IMA level in group of Killip 1 was $84,52 \pm 123,03$ IU/mL, higher than that of group of Killip ≥ 2 ($50,34 \pm 24,40$ IU/mL), there was no statistically significant difference, $p > 0,05$.

3.3.6. Correlation between hs-TnT level and complications of ACS

- hs-TnT₁ level in group of arrhythmia, cardiogenic shock and death had no statistically significant difference, $p > 0,05$.

- hs-TnT₁ level in group of heart failure and common complications was higher than that of group with no complication, with statistically significance, $p < 0,001$.

hs-TnT₁ level at cut point 0,0165 ng/mL had no statistical significance in prognosis of the time of death complication.

hs-TnT₁ level at cut point 0,0165 ng/mL had no statistical significance in prognosis the time of common complications.

- hs-TnT₂ level in group of arrhythmia, heart failure and death had no statistically significant difference, $p > 0,05$.

- hs-TnT₂ in group of cardiogenic shock was $4,20 \pm 3,19$ ng/mL, higher than that of groups not having cardiogenic shock ($2,61 \pm 3,16$ ng/mL), statistically significant, $p < 0,05$ as that in group having common complications was $3,61 \pm 3,24$ ng/mL, higher than that of groups not having common complication $2,30 \pm 3,08$ ng/mL, statistically significant, $p < 0,01$.

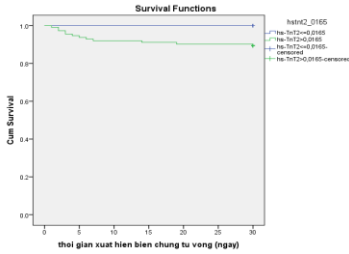


Figure 3.26. Chance of death in ACS in terms of hs-TnT2 level

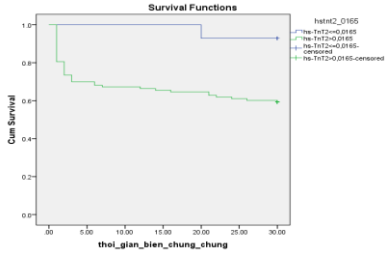


Figure 3.27. Chance of common complication in ACS in terms of hs-TnT2 level

Notes: with hs-TnT₂ level > 0,0165 ng/mL, rate of death within 30 days was higher than that of group with hs-TnT₂ ≤ 0,0165 ng/mL.

Table 3.42. Prediction of time of complications in ACS in terms of hs-TnT₂ level

Hs-TnT ₁ (ng/mL)	Time of common complications	
	Mean (Days)	95% KTC
Negative (≤ 0,0165)	29,29	27,937 - 30,64
Positive (> 0,0165)	20,04	17,61 - 22,48
p	0,007	

Notes:

- hs-TnT₂ level at cut point of 0,0165 ng/mL had the prognostic value of time of common complications, $p = 0,007$.

- hs-TnT₁ level in groups of patients with Killip ≥ 2 was 1,03 ng/mL, higher than that of group with Killip 1 (0,16 ng/mL), statically significant with $p < 0,05$.

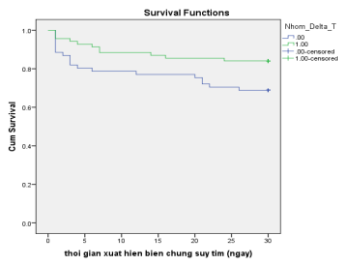
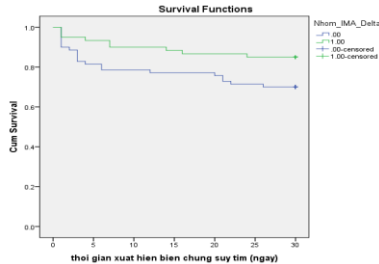


Figure 3.28. Chance of heart failure in ACS in terms of Delta hs-TnT level



Biểu đồ 3.29. Chance of heart failure in ACS in terms of IMA level with Delta hs-TnT level.

Notes: With Delta hs-TnT > 0,008ng/mL, chance of heart failure was higher than that with Delta hs-TnT < 0,008ng/mL, $p < 0,05$.

Notes: With IMA level > 28,44 IU/mL, Delta hs-TnT > 0,008ng/mL, chance of heart failure was higher with $p < 0,05$.

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. CHARACTERISTICS OF THE PARTICIPANTS

4.1.1. Age and Sex

In our research, the age between the cases and the controls was similar, the cases had a mean age of 65,7 years (standard deviation: 12,3), with the minimum of 37 years and the maximum of 101 years. According to sex, our study showed that men took the predominant part, the ratio of men to women was 1,89. This pattern of ACS patients was consistent with other researchs in Vietnam and in other countries .

4.1.2. Clinical Characteristics

The main symptom that we found in our research was angina (94,6%), this was much higher than the other (5,4%) and higher than non ACS chest pain (48,7%), the difference was a statistically significant result. The rate of patients admission before 6 hours, from 6-12 hours, and later than 12 hours were 44,6%, 30,8% and 24,6%, respectively. When following-up the ACS patients in 30 days, we found that early complications were : arrhythmia (10,8%), heart failure (23,1%), cardiogenic shock (12,3%) and death (11,5%), these results were similar to other researchs in Vietnam and in other countries. The Killip class results in our patients were : Killip I (84,6%), Killip II (8,5%), Killip III (1,5%) and Killip IV (5,4%), these findings were consistent with other researchs.

4.1.3 Laboratory results characteristics

4.1.3.1. Laboratory Test

Changes in the value of laboratory test between ACS group and non-ACS group showed the differences in white blood cell (WBC), serum creatinine, HDL-C, CK-MB, hs-Troponin T and IMA, these results were statistically different. The mean value of WBC were $9,95 \pm 2,83$. According to serum creatinine concentration, our research showed that the serum of creatinine in ACS group was statistically higher than the control group ($88,66 \pm 22,52 \mu\text{mol/l}$ and $81,12 \pm 18,23 \mu\text{mol/l}$, respectively, $p = 0,004$). This results was similar to other research. According to lipid profile, our research showed that there were no significant difference between the cases and the controls, and the portion of lipid was similar to other research. The mean value of hs-CRP was significantly higher in ACS group ($9,74 \pm 10,96 \text{ mg/L}$) than in non-ACS group ($2,70 \pm 4,09 \text{ mg/L}$) with the p value $< 0,001$, this finding was similar to other research. CK-MB test results after two time in the ACS group were both higher than those in the control group (First CK-MB result : $36,34 \pm 65,50 \text{ ng/mL}$ vs $1,47 \pm 0,90 \text{ ng/mL}$, $p < 0,001$. Second CK-MB result : $71,73 \pm 105,43 \text{ ng/mL}$ vs $1,43 \pm 0,95 \text{ ng/mL}$, $p < 0,001$). These

findings were similar when comparing to other research in Vietnam and in other countries.

4.1.3.2 Coronary Injury Characteristics

The results from our research showed the portions of ACS patients who had one-vessel, two-vessel, three-vessel injuries were 35,9%, 34,0%, 21,4%, respectively. Non-vessel injury was recorded with the percentage of 8,7%. These findings were similar to other research in Vietnam and in other countries. The portion of injury in left main coronary artery was 1,6%, left anterior descending (LAD) artery was 79,6%, left circumflex artery was 41,7% and right coronary artery was 58,3% (Figure 3.4), the common finding of injury in LAD artery in our research was consistent with other research. In 187 coronary artery injuries, 75% or greater stenosis injury was predominant (70,59%). In which, 75% or greater stenosis of LAD artery was 47,73% (63/132) and this injury in RCA artery was 33,33% (44/132). As described above, these arteries were the main blood supplies for the myocardium, therefore, injuries in these arteries were often found.

4.1.3.3. Gensini Score characteristics

The mean value of Gensini Score was $27,80 \pm 25,92$ points, the median value was 21 points. This finding was different in comparison with other research in Vietnam and in other countries, it could be explained by the differences in participants and the higher portion of non-ACS group in our research.

4.2. LEVELS OF hs-TROPONIN T AND ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN (IMA) IN DIAGNOSIS OF ACS

4.2.1. Two-times levels of hs-Troponin T and IMA

The hs-TnT study in case group after two tests with hs-TnT₁ result was 1.37 ± 2.40 ng/mL higher than the control group 0.01 ± 0.02 ng/mL with $p < 0.001$ and hs-TnT₂ result was 2.78 ± 3.19 ng/mL higher than the controls of 0.01 ± 0.01 ng/mL with $p < 0.001$. This result is similar to other authors. In our study, the IMA concentration in the ACS group was 79.27 ± 114.15 IU/mL, which was much higher than the control group of 24.23 ± 27.14 IU/mL with statistical significance. The results of our study are different from the other due to the difference in testing on different machines and measurement units, but all of them give higher results in the cases than the controls with statistical significance.

4.2.2. Levels of hs-Troponin T and IMA according to clinical subtypes of ACS

Our study showed that the concentration of hs-TnT at two distinct times and IMA had the median of the ACS group higher than the control group with statistically significance in which median of hs-TnT₁ concentration was 0.23 ng/mL and of hs-TnT₂ was 1.26 ng/mL higher than the controls at 0.006 ng/mL and 0.006 ng/mL respectively with p

<0.001. Similarly, the IMA concentration of the ACS group had the median of 46.26 IU/mL, higher than the controls of 17.45 IU/mL, which was statistically significant with $p < 0.001$.

Studying of hs-TnT levels according to the ACS clinical subtypes, we divided into two clinical subtypes: non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in which both subtypes have the average level of hs-TnT higher than the control group with statistical significance. This is explained by the clinical progress of ACS starting from the episodes of unstable angina (UA) then to the NSTEMI and then to STEMI, hs-TnT is the marker of myocardial necrosis degree, in UA and NSTEMI the degree of myocardial necrosis is low, so the increase in hs-TnT is very small, therefore, the concentration of hs-TnT is lower than that in the STEMI. Similar to other studies of domestic and foreign authors when comparing hs-TnT levels between the two groups of NSTEMI and STEMI, the results of hs-TnT were higher than that of the group of NSTEMI with statistical significance.

Studying IMA concentration in the clinical subtypes of ACS, we divided into two clinical subtypes, namely, NSTEMI and STEMI in which both subtypes have higher average levels of IMA than the control group with statistical significance. This is also explained by the clinical progression of ACS starting from the episodes of UA and then to the NSTEMI finally to STEMI, IMA is an early marker in myocardial ischemia, which increases early and decreases rapidly over time. In UA and NSTEMI, it appeared earlier, so the increase IMA concentration was higher than that of STEMI. Other studies of domestic and foreign authors have shown similar results.

4.2.3. IMA and hs-Troponin T levels in ACS diagnostic

4.2.3.1. IMA levels in ACS diagnostic

Our study of 253 patients in which 130 patients with ACS showed that the best cut-point of IMA in diagnosis of ACS was > 28.44 IU/ml, AUC = 0.86, 95% CI = 0.81 - 0.91, sensitivity and specificity was 84,6% and 80,5% respectively with $p < 0.001$. The best cut-point of IMA in diagnosis of STEMI was > 28.44 IU/ml, AUC = 0.82, 95% CI = 0.76 - 0.88, sensitivity and specificity was 79.8% and 80,5% , respectively with $p < 0.001$ (chart 3.2 and table 3.8) and the best cut-point of IMA in diagnosis of NSTEMI is > 29.34 IU/ml, AUC = 0.92, 95% CI = 0.88 - 0, 96, which had 93.5% sensitivity and specificity of 81.3%, $p < 0.001$. This study shows that the diagnostic value of IMA is higher in NSTEMI but this difference does not statistically significant. High sensitivity and specificity of IMA in diagnosis of NSTEMI show the value of early diagnosis of IMA according to the progresses of

clinical subtypes of ACS patients. Our results have a sensitivity and specificity match with some other studies.

4.2.3.2. *hs-Troponin T levels in ACS diagnostic*

In our study of ACS diagnosis, the optimal cut-point at hospitalization was 0.0165 ng/mL with an area under the ROC curve of 0.90 (95% CI: 0.86 - 0.94), with 84.3% sensitive and 87.8% specificity. The second optimal cut-point for the diagnosis of ACS is 0.0165 ng/mL, but the area under the ROC curve and the sensitivity, the specificity increased significantly with AUC 0.93 (95% CI: 0.89 - 0.97), sensitivity of 89.0% and specificity of 88.6%. Our study is similar to a number of other studies on cut-points at admission as well as high sensitivity and specificity when selecting the optimal cut-point. Study of the diagnostic cut-points of ACS subtypes showed that the cut-point $\text{hs-TnT}_1 > 0.03$ ng/mL was significant in diagnosis of STEMI, with sensitivity of 86.90%, and specificity of 96.75%, area under the ROC curve: 0.947 (95% CI: 0.908 - 0.974), $p < 0.001$ and the cut-point $\text{hs-TnT}_2 > 0.026$ ng/mL has statistical significance in the diagnosis of STEMI, sensitivity of 96.30%, specificity of 97.56%, area under the ROC curve: 0.980 (95% CI: 0.950 - 0.994), $p < 0.001$. In the diagnosis of NSTEMI with hs-TnT_1 cut-points > 0.0185 ng/mL, hs-TnT_1 is significant in diagnosing NSTEMI, 73.91% sensitivity and 90.24% specificity, the area under ROC curve : 0.822 (95% CI: 0.756 - 0.876), $p < 0.001$; With a cut-off point of $\text{hs-TnT}_2 > 0.015$ ng/mL, hs-TnT_2 was significant in the diagnosis of NSTEMI with a sensitivity of 78.26%, specificity of 87.80%, area under ROC curve: 0.840 (95% CI : 0.776 - 0.892), $p < 0.001$. This value in our study is also close to the optimal cut-point of Thygesen K. et. al obtained by the fourth international consensus on myocardial infarction (MI) in 2018, which is 0.014 ng/mL and is similar to Nguyen Vu Phong, which show an optimal cut-point to diagnose MI is 0.016 ng/mL with a sensitivity of 93.55% and specificity of 81.08%.

In this study, we used a cut-point of 0.014ng/mL of hs-TnT in the diagnosis of ACS in two times of the test, showing the sensitivity and specificity of 84.62%, 85.37% respectively and 88.46%, 86.99% respectively. Comparison of the sensitivity and specificity of hs-TnT in ACS with other authors inside and outside the country has shown similar results. When using the cut- point of hs-TnT in the diagnosis of ACS, the sensitivity is similar to the cut point of 0.014ng/mL, but the higher specificity is insignificant.

In summary, the diagnostic cut point between the two tests is the same, but in terms of sensitivity and specificity, the second test is higher than the first, the highly possibility of patients with ACS is diagnosed. This contributes to the diagnosis or exclusion of ACS. However, this delay for more intensive treatment. Therefore, the

combination of biological markers to increase the ability to early diagnose ACS is essential.

4.2.3.3. *Changing the value of hs-Troponin T in ACS diagnostic*

In our study, at Delta cut-point of hs-TnT (hs-TnT₁ - hs-TnT₂) > 0.008 ng/mL has ACS diagnostic value with area under ROC curve 0.621, $p < 0.01$, sensitivity of 53.08%, specificity of 98.37%. Our study has higher Delta hs-TnT than Marco Roff and colleagues is 0.005ng/mL.

4.2.3.4. *The combination of IMA and hs-Troponin T in ACS diagnostic*

In our study, when combining IMA and hs-TnT₁ at the time of hospitalization in early diagnosis of ACS, the sensitivity was 70.77%, specificity was 98.37%, positive predictive value was 97.87%. and negative predictive value was 76.10%. When combining IMA and hs-TnT₂, the sensitivity increased to 74.02% but specificity was 98.37%, positive predictive value was 97.92% and negative predictive value was 78.57% unchanged (compared to the former). When combining IMA and delta hs-TnT showed 46.15% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive value, negative predictive value 63.73%. With the cut- point of hs-TnT of 0.014 ng/mL, the combination of IMA and hs-TnT₁ showed a sensitivity of 70.77%, a specificity of 98.37%, the positive predictive value of 97.87% and a value of predictive negative of 76.1% and when combining IMA and hs-TnT₂ also showed similar results with the sensitivity 73.85%, specificity 98.37% positive predictive value 97.96% and negative predictive value 78.06%. The combined results of our cut-point give a similar value to the result of hs-TnT at the cut-point of 0.014 ng/mL. This suggests that the combination of biological markers at the same time when patients are admitted to hospital will increase the ability to diagnose ACS. Several other studies also show that the combination of IMA and hs-TnT will increase the ability to diagnose ACS. In the clinical subtypes of ACS, the results of our study when using IMA in combination with hs-TnT at the cut-off point of 0.014 ng/mL in diagnosis of STEMI and NSTEMI has a high sensitivity and specificity. In combination of IMA and delta hs-TnT in the diagnosis of STEMI and NSTEMI, the specificity and positive predictive value of 100% as in diagnosis of ACS.

4.2.4. **Early diagnostic values of IMA and hs-Troponin T in the diagnosis of ACS**

In our study, patients since the onset of angina pectoris to admission before 6 hours had an area under the ROC curve of IMA of 0.867, higher than hs-TnT₁ of 0.856. Patients hospitalized for 6-12 hours showed an area under the ROC curve of IMA of 0.883 lower than hs-TnT₁ of 0.897. Patients admitted to hospital after 12 hours have an area under the ROC curve of IMA of 0.804, lower than hs-TnT₁ of 0.997.

This suggests that IMA is a very early biological indicator in ACS and can exist up to 6 hours before the onset of angina pectoris and is a biomarker with a higher diagnostic value than hs-TnT in the early hours, however, after 6 hours, the diagnostic value of IMA decreases, at which time the diagnostic value of hs-TnT is remarkably effective. On the other hand, the combination of IMA and hs-TnT₁ (hs-TnT cut-off point of 0.014ng/mL) also showed the value of ACS diagnostic before 6 hours and after 6 hours and higher than that of using only one biological marker. Our research results are similar to other studies.

Thus, in the early stage of ACS, the IMA test has a very high sensitivity, this marker is very important in early diagnosis and treatment. IMA and hs-TnT were evaluated as such an early cardiac marker in the diagnosis of MI. Therefore, the combination of biological markers early after the onset of chest pain is essential for a definitive diagnosis of ACS as well as the rule-out of ACS for an intensive treatment for patients.

4.3. THE RELATION BETWEEN IMA CONCENTRATION, SERUM hs-TnT AND THE DEGREE OF INJURY OF CORONARY ARTERY AND THE ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENT IN ACS PATIENTS

4.3.1. The relation between IMA concentration and coronary artery injury

When comparing the IMA concentration between the coronary artery injury group and the non coronary artery (CA) injury group, we found the mean value of the concentration in the non-CA injury group was $102,67 \pm 64,40$ IU/mL, this was higher than the CA injury group ($87,53 \pm 130,43$ IU/mL), however, this difference was not statistically significant ($p > 0,005$). A large number of ACS patients who had myocardial ischemia without myocardial infarction or myocardial necrosis had a higher value of IMA concentration than the non myocardial necrosis group. The degree of myocardial necrosis depended on the duration of coronary obstruction, therefore, using IMA for the evaluation of coronary artery injury was not convincing enough, further research need to be conducted to confirm this issue. Our research did not find the difference when comparing the IMA concentration and the number of injured coronary vessels, and there were no correlation between the number of injured coronary vessels with IMA concentration ($r = -0,046$, $p > 0,05$). This result was consistent with the researcher Anna Wudkowska.

4.3.2. The relation between IMA concentration and Gensini Score

Our research found that the IMA concentration in the group of the patients who had Gensini ≤ 21 was higher than in the group of those who had Gensini >21 ($95,35 \pm 140,68$ IU/mL (median 53,75 IU/mL) vs

81,97 $\pm$ 109,12 IU/mL (median 41,83 IU/mL), respectively). However, this result was not statistically significant ($p > 0,05$). There were no correlation between IMA concentration and Gensini Score with $r = -0,064$ and $p = 0,520$. Our finding was similar to the result of Abdullah Orhan Demirtas, showing no difference between concentration of IMA and Gensini Score when dividing Gensini Score to 3 level : low, medium and high score ($p=0,268$), there was a weak correlation between IMA concentration and Gensini Score ($r = 0,25$ and $p = 0,05$).

4.3.3. The relationship between Hs-TnT level and coronary artery injury

Our research shows hs-TnT₁ level in coronary injury group was 1,33 $\pm$ 2,37 ng/mL (median: 0,262 ng/mL) higher than group without coronary injury is 0,04 $\pm$ 0,09 ng/mL (median 0,012 ng/mL) which has statistical significance with $p=0,001$ and hs-TnT₂ in coronary injury group is 3,15 $\pm$ 3,39 ng/mL (median:1,445 ng/mL) higher than group without coronary injury was 0,10 $\pm$ 0,20 ng/mL (median: 0,006 ng/mL) which has statistical significance with $p < 0,01$ (table 3.30). That was similar to the study of Marcus Hjort and partners in patients with MI demonstrated hs-TnT level was 0,618 ng/mL in coronary injury group higher than group without coronary injury was 0,180 ng/mL which has statistical significance with $p < 0,01$.

In our study, comparison between the mean level of hs-TnT and the number of lesion branches found to be insignificant. However when comparing the median values showed that the more the branch arteries lesion, the higher hs-TnT level with $p = 0.001$, significantly. Our study showed that hs-TnT level and the number of coronary branches lesion have a low level of positive correlation with $r_1 = 0.259$ and $p_1 = 0.008$, linear regression equation: $y = 0.1755x + 0,91912$; $r_2 = 0.241$ and $p_2 = 0.014$, linear regression equation: $y = 0.545x + 1,9677$. Our research results were similar to other studies.

4.3.4. The relationship between hs-TnT level to Gensini score

In our study, hs-TnT₁ level and Gensini score have a low level of positive correlation, $r_1 = 0.284$ and $p = 0.004$, linear equation: $y = 0.0074x + 1.0084$ but hs-TnT₂ level and Gensini score have high level of positive correlation, $r_2 = 0,503$ and $p < 0.001$, linear equation $y = 0.0437x + 1.6678$. Delta hs-TnT and Gensini score have a low level of positive correlation, $r = 0.267$, $p < 0.01$, correlation equation: $y = 1,9636x + 24,519$. This is perfectly consistent with the pathophysiology and kinetics of hs-TnT in acute coronary syndrome. Research by both domestic and foreign authors has shown similar results.

4.3.5. The relationship between IMA level to events in acute coronary syndrome

In our study, it was found that IMA level in the complication groups were lower than those without the complication, but this difference was

not statistically significant. At the cut-off point of 28.44 IU / mL, IMA was valueless in prediction about when death as well as the common complications in acute coronary syndrome occur, $p > 0.05$. Our research is similar to the study of C. Bhakthavatsala Reddy. Hatem Hosam Mowafy and colleagues's study also found that IMA was not valuable in predicting complications after NSTEMI.

Our study also found that IMA level in the Killip 1 group was 84.52 ± 123.03 IU / mL higher than the group with Killip ≥ 2 was 50.34 ± 24.40 IU / mL. However this difference was not statistically significant with $p > 0.05$. Killip classification indicates the severity of acute left heart failure on acute coronary syndrome. In our research group, there was no difference in IMA level in heart failure complications, so there is no difference in the Killip level is appropriate.

4.5.3. Hs-TnT in relation to events of acute coronary syndrome

In our study, hs-TnT1 level in groups with arrhythmic complications, cardiogenic shock and death was similar to the uncomplicated group, $p > 0.05$. However, heart failure group with hs-TnT1 level was 3.00 ± 3.33 ng / mL higher than the non-heart failure group with 0.85 ± 1.77 ng / mL and the general complication with $2.29 \pm 2, 97$ ng / mL was higher than the group without any complication with 0.81 ± 1.81 ng / mL, which was statistically significant, $p < 0.001$. At the cut-off point of hs-TnT1 0.0165 ng / mL showed that hs-TnT1 was valueless in the short-term death prognosis, $p > 0.05$ and predicting general events, $p > 0.05$. However, hs-TnT2 level in the cardiogenic shock group was 4.20 ± 3.19 ng / mL higher than the group without cardiogenic shock was 2.61 ± 3.16 ng / mL which was significantly, $p < 0.05$ and The general complication was 3.61 ± 3.24 ng / mL, which was higher than the group without a general complication of 2.30 ± 3.08 ng / mL which was significantly with $p < 0.01$. In other groups, hs-TnT2 level was not different, $p > 0.05$. At the cut-off point of hs-TnT2 of 0.0165 ng / mL, there was a predictive value of death or general complications in the short term with $p < 0.01$. Delta hs-TnT level > 0.008 ng / mL are more likely to predict heart failure events than those with delta hs-TnT < 0.008 ng / mL. This study showed that the if hs-TnT level is higher at the next time than the first hospitalization, the risk of cardiovascular complications or death is higher. Research by both domestic and foreign authors has shown similar results.

This study also showed that hs-TnT1 level in Killip 1 group was 1.16 ± 2.18 ng / mL (median is 0.16 ng / mL) lower than the group Killip ≥ 2 was $2, 49 \pm 3.21$ ng / mL (median is 1.03 ng / mL), this difference was statistically significant with $p < 0.05$. In our research group, there is a difference of hs-TnT1 level in heart failure

complications, so there is also a difference in the Killip level is appropriate.

The group has both IMA > 28.44 IU / mL and Delta hs-TnT > 0.008 ng / mL may appear heart failure complications higher than the other group. We have not found any document or research regarding this combination in the prognosis of acute coronary syndrome.

CONCLUSION

From the result of the study on concentration of IMA in combination with high-sensitivity troponin T carried on 130 patients with ACS and 123 patients without ACS, we conclude that:

1. The value of concentration of IMA and hs-TnT

Concentrations of IMA were significantly higher in patients of ACS as compared to those in control group.

The cut-off of IMA in diagnosing the ACS was 28.44 IU/mL, the sensitivity was 84.6% and specificity was 80.5%, the area under the ROC curves was 0.86 with $p < 0.001$, 95% CI: 0,81 - 0,91.

Concentrations of hs-TnT₁ và hs-TnT₂ were significantly higher in patients of ACS as compared to those in control group

The cut-off of hs-TnT₁ in diagnosing ACS at admission was 0.0165 ng/mL, the sensitivity was 84.3%, the specificity was 87.8%, the area under the ROC curves was 0.90 with $p < 0.001$, 95% CI: 0,86 - 0,94.

The cut-off of hs-TnT₂ in diagnosing ACS was 0.0165 ng/mL, the sensitivity was 89%, the specificity was 88.6%, the area under the ROC curves was 0.93 with $p < 0.001$, 95% CI: 0,89 - 0,97.

The Delta cut-off of hs-TnT in diagnosing ACS was 0.008 ng/mL, the sensitivity was 53.08%, the specificity was 98.37%, the area under the ROC curves was 0.621, with $p < 0.01$.

The combination of IMA and hs-TnT in diagnosis of acute coronary syndrome has a sensitivity of 70.77%, specificity of 98.37%, positive predictive value of 97.87% and a negative predictive value of 76.10 % higher than IMA and hs-TnT₁ separated.

Before 6 hours, the value in diagnosing ACS of IMA is higher than hs-TnT. From 6-12 hours, the value in diagnosing ACS of IMA is lower than hs-TnT. After 12 hours, the value in diagnosing ACS of IMA is much lower than hs-TnT.

2. Relationship between concentration of IMA and hs-TnT with the degree of coronary artery injury and clinical events

IMA concentration was not related to the degree of coronary artery injury, number of injured coronary arteries and Gensini score, Killip grade, clinical events in ACS

The concentration of hs-TnT₁ has a weak positive correlation with the number of injured coronary artery branches, $r = 0.259$, $p = 0.008$. There is a weak positive correlation between the concentration of hs-TnT₂ and the number of injured coronary artery branches with $r = 0.241$ and $p = 0.014$. There is a weak positive correlation between the concentration of hs-TnT₁ and Gensini score with $r = 0.284$ and $p = 0.004$. There is a weak positive correlation between the concentration of hs-TnT₂ and the Gensini score with $r = 0.503$ and $p < 0.001$. There is a weak correlation between Delta hs-TnT concentration and Gensini score with $r = 0.267$, $p < 0.01$.

The concentration of hs-TnT is higher in the group with Killip grade ≥ 2 compared to Killip 1. The hs-TnT concentration has short-term prognostic value of clinical events of ACS with $p = 0.007$.

Delta hs-TnT > 0.008 ng / mL is more likely to develop heart failure complications than Delta hs-TnT < 0.008 ng / mL, with $p < 0.05$.

IMA concentration > 28.44 IU / mL, Delta hs-TnT > 0.008 ng / mL, is more likelihood of heart failure complications with $p < 0.05$.

RECOMMENDATIONS

After completing this study, we have some recommendations as follows:

1. Determinating IMA should be regularly carried out for patients suspected of ACS at admission for early diagnosis to provide appropriate treatment and prevention strategies to limit the risk of death and complications. Combination of IMA and hs-TnT in patients with ACS is recommended to optimize the diagnosis.

2. Continue to study in IMA concentrations with a larger number of patients, multiple centers, different times to provide an optimal cut-off in the diagnosis of ACS and the correlation of IMA with other complications to predict prognosis in ACS.

LIMITATION OF STUDY

After completing this study, we find out some limitations:

1. This study only testing IMA once, so it was not possible to investigate the change of IMA concentration and the time of IMA testing also varied from the onset of symptoms to hospitalization.

2. IMA was not test on patients when they appeared severe cardiovascular events such as recurrent myocardial infarction, cardiogenic shock, death, heart failure to assess the prognosis.

REFERENCES RELATED TO THE THESIS

1. Pham Quang Tuan, Nguyen Ta Dong, Huynh Van Minh (2017), "Role of IMA (Ischemia Modified Albumin) in combination with hs-Troponin T (hs-TnT) in diagnosis of non-ST acute coronary syndrome up". Journal of Medicine and Pharmacy, Vol 6, No. 6, January 2016. The 8th Graduate Scientific Conference. Hue University of Medicine and Pharmacy, p. 64-69.
2. Pham Quang Tuan, Nguyen Ta Dong, Huynh Van Minh (2017), "Study on the relationship between concentration of IMA (Ischemia modified albumin) and the degree of coronary artery lesions in patients with non-ST elevation of coronary syndrome". Vietnam Cardiology Journal, No. 79, July 7/2017. The 9th Central Region Heart Science Conference. P 9-16.
3. Pham Quang Tuan, Nguyen Ta Dong, Huynh Van Minh (2017), "Study on the relationship between hs-Troponin T concentration and the degree of coronary artery injury in patients with non-ST acute coronary syndrome" . Vietnam Internal Medicine Magazine, April 2017. The 10th National Scientific Conference on Internal Medicine, page 36-44.
4. Pham Quang Tuan, Nguyen Ta Dong, Ha Nguyen Tuong Van, Huynh Van Minh (2017), "The value of IMA (Ischemia Modified Albumin) in the diagnosis of ST elevation of acute coronary syndrome", Journal of Medicine Pharmacology, Grade 7 No. 5, October 2016. The 8th Graduate Scientific Conference. Hue University of Medicine and Pharmacy, pp 197-202.
5. Pham Quang Tuan et al. (2016), "Research on clinical and subclinical characteristics of patients without ST elevation of coronary syndrome". Journal of Practical Medicine, year 61, number 12 (1030).