

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

PHAN LONG NHƠN

**NGHIÊN CỨU TỔ HỢP CHẤT CHỈ ĐIỂM
SINH HỌC vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG
NHỒI MÁU NÃO CẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2018

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

PHAN LONG NHƠN

**NGHIÊN CỨU TỔ HỢP CHẤT CHỈ ĐIỂM
SINH HỌC vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG
NHỒI MÁU NÃO CẤP**

**Chuyên ngành: NỘI-TIM MẠCH
Mã số : 62.72.01.41**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

**Người hướng dẫn khoa học
GS TS. Hoàng Khánh
GS TS. Huỳnh Văn Minh**

HUẾ - 2018

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi chân thành cảm ơn:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện ĐKKV Bồng Sơn đã tạo điều kiện cho tôi làm nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban Đại học - Đại học Huế, Phòng Đào tạo Sau đại học, Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm khoa Hóa sinh và Huyết học truyền máu Bệnh viện Trung Ương Huế, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện luận án này.

GS.TS. Hoàng Khánh, nguyên Trưởng phòng Đào tạo Sau đại học, Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn và tận tình dìu dắt tôi trên con đường làm công tác khoa học.

GS.TS. Huỳnh Văn Minh, nguyên Trưởng Bộ môn Nội, Phó Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế cũng là người trực tiếp hướng dẫn, tận tình chỉ bảo và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án này.

PGS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

Quý Thầy, Cô giáo trong Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, Quý đồng nghiệp đã tận tình động viên, giúp đỡ cho tôi để hoàn thành luận án.

Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế, đã giúp đỡ nhiều tài liệu và thông tin quý giá.

Xin chân thành cảm ơn Quý bệnh nhân, những người tình nguyện đã cho tôi lấy mẫu nghiệm để nghiên cứu, hoàn thành luận án này. Một phần không nhỏ của thành công luận án là nhờ sự giúp đỡ, động viên của gia đình và đồng nghiệp gần xa đã sẵn sàng tạo mọi điều kiện thuận lợi, dành cho tôi sự ủng hộ nhiệt tình trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn vô hạn.

Huế, ngày.....tháng.....năm 2018

Phan Long Nhơn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác, có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả Luận án

Phan Long Nhơn

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

BN	Bệnh nhân
CCĐSH	Chất chỉ điểm sinh học
CNCLVT	Chụp não cắt lớp vi tính
ĐM	Động mạch
ĐQN	Đột quy não
ĐTĐ	Đái tháo đường
HA	Huyết áp
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
LS	Lâm sàng
NMN	Nhồi máu não
TB	Trung bình
TBMMN	Tai biến mạch máu não
THA	Tăng huyết áp
XHN	Xuất huyết não
YTNC	Yếu tố nguy cơ

Tiếng Anh

ADC	(<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>) Hệ số khuếch tán
APUD	(<i>Amine precursor uptake and decarboxylation</i>)
ATP	(<i>Adenosine triphosphate</i>)
BMI	(<i>Body Mass Index</i>) Chỉ số khối cơ thể
BNGF	(<i>B type Neurotrophic Growth Factor</i>) Yếu tố tăng trưởng thần kinh typ B
BNP	(<i>Brain Natriuretic Peptide</i>) Peptid natri lợi niệu não
CRP	(<i>C-Reactive Protein</i>)

DNA	<i>(Deoxyribonucleic acid)</i>
LDL-C	<i>(Low - density lipoprotein cholesterol)</i> Cholesterol của lipoprotein tỷ trọng thấp
ECLIA	<i>(Electrochemiluminescent Immunoassay)</i> Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang
EDTA	Ethylen Diamine Tetra - Acetic acid
ELISA	<i>(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays)</i> Hấp phụ miễn dịch gắn enzym
FABPs	<i>(Fatty acid-binding proteins)</i>
FDA	<i>(Food and Drug Administration)</i>
FPIA	<i>(Fluorescence Polarization Immunoassay)</i> Phương pháp miễn dịch huỳnh quang phân cực
HDL-C	<i>(High - density lipoprotein cholesterol)</i> Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao
Hs-CRP	<i>(High sensivity C-Reactive Protein)</i> Protein phản ứng C độ nhạy cao
HU	Hounsfield
HRP	Horseradish Peroxidase
IL	Interleukin
IMA	<i>(Ischemia-modified albumin)</i> Albumin biến đổi bởi thiếu máu cục bộ
IRMA	<i>(Immunoradiometric assay)</i> Phương pháp đo lường miễn dịch phóng xạ
Lp-PLA2	Lipoprotein-associated phospholipase A2
MCP-1	<i>(Monocyte chemotactic protein 1)</i> Protein hóa ứng động tế bào đơn nhân
MMP-9	Matrix metallopeptidase 9
MRI	<i>(Magnetic Resonance Imaging)</i> Cộng hưởng từ

MTT	<i>(Mean Transit Time)</i> Thời gian vận chuyển trung bình
NFL	Neurofilament light protein
NIHSS	<i>(National Institutes of Health Stroke Scale)</i> Thang điểm đột quỵ não của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa kỳ
NSE	<i>(Neuron-Specific Enolase)</i> Enolase đặc hiệu tế bào thần kinh
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
PCR	<i>(Polymerase Chain Reaction)</i> Phản ứng chuỗi khuếch đại gen
RNA	Ribonucleic Axit
SD	<i>(Standard Deviation)</i> Độ lệch chuẩn
TNF	<i>(Tumor necrosis factor)</i> Yếu tố hoại tử u
VCAM-1	<i>(Vascular Cell Adhesion Molecule 1)</i> Phân tử kết dính tế bào mạch máu 1
vWF	<i>(Von Willebrand factor)</i> Yếu tố Von Willebrand
WHO	<i>(World Health Organisation)</i> Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

MỞ ĐẦU	1
1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI.....	1
2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI	3
3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN	3
3.1. Ý nghĩa khoa học	3
3.2. Ý nghĩa thực tiễn	3
Chương 1 TỔNG QUAN	5
1.1. NHỒI MÁU NÃO	5
1.1.1. Định nghĩa và phân loại nhồi máu não	5
1.1.2. Vai trò của hình ảnh học trong chẩn đoán xác định nhồi máu não	7
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của nhồi máu não	8
1.1.4. Các yếu tố nguy cơ nhồi máu não	10
1.1.5. Phác đồ xử trí sớm nhồi máu não trong 24 - 48 giờ đầu	12
1.2. CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG NHỒI MÁU NÃO	13
1.2.1. Khái niệm chất chỉ điểm sinh học	13
1.2.2. Một số CCĐSH được nghiên cứu nhiều trong NMN	16
1.3. TỔ HỢP CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ DỰ BÁO TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO	24
1.3.1. Bảng tính toán đa biến dự đoán, cơ sở hình thành các tổ hợp CCĐSH để chẩn đoán NMN	26
1.3.2. Một số tổ hợp CCĐSH có giá trị trong chẩn đoán và dự báo tiên lượng NMN cấp.....	27
1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ TỔ HỢP vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer TRONG NHỒI MÁU NÃO	35
1.4.1. Các nghiên cứu liên quan về tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong nhồi máu não.....	35
Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	37

2.1.1. Nhóm bệnh	37
2.1.2. Nhóm chứng	38
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu	38
2.2.2. Các bước tiến hành	39
2.2.3. Các tham số nghiên cứu lâm sàng	40
2.2.4. Các tham số nghiên cứu cận lâm sàng	46
2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu	55
2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	57
Chương 3 KẾT QUẢ	59
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU	59
3.1.1. Đặc điểm phân bố tuổi và giới của nhóm bệnh và nhóm chứng	59
3.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh	61
3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh	63
3.2. NỒNG ĐỘ vWF, VCAM-1, MCP-1 VÀ D-Dimer HUYẾT TƯƠNG	65
3.2.1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh và nhóm chứng	65
3.2.2. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương theo giới	66
3.2.3. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh theo giới.	67
3.2.4. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh và chứng theo nhóm tuổi	67
3.2.5. Nồng độ các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo một số yếu tố nguy cơ	69
3.3. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TỔ HỢP CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer Ở BỆNH NHÂN NMN CẤP	71
3.3.1. Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán	72

3.3.2. Tỷ lệ bệnh nhân NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ trung bình của nhóm chứng	74
3.3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán NMN cấp	75
3.4. TIỀN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO CẤP.....	76
3.4.1. Tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện.....	76
3.4.2. Dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ	82
3.5. TƯƠNG QUAN GIỮA vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer HUYẾT TƯƠNG VỚI THANG ĐIỂM NIHSS VÀ GLASGOW CỦA BỆNH NHÂN NMN CẤP	90
3.5.1. Tương quan giữa nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow	90
Chương 4 BÀN LUẬN	96
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU	96
4.1.1. Đặc điểm phân bố tuổi và giới của 2 nhóm bệnh và chứng	96
4.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ khác của nhóm bệnh.....	98
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh	102
4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh.....	104
4.2. NỒNG ĐỘ HUYẾT TƯƠNG VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TỔ HỢP CCDSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer Ở BỆNH NHÂN NMN CẤP	108
4.2.1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương..	109
4.2.2. Nồng độ trung bình vWF huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng	109
4.2.3. Nồng độ trung bình VCAM-1 huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng.....	110
4.2.4. Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng	112
4.2.5. Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng	113
4.2.6. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương theo một số yếu tố nguy cơ	115

4.2.7. Giá trị chẩn đoán của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp	120
4.3. TIỀN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO	124
4.3.1. Mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá qua thang điểm NIHSS	125
4.3.2. Diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ đánh giá qua thang điểm NIHSS.....	128
4.4. TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer HUYẾT TƯƠNG VỚI THANG ĐIỂM NIHSS VÀ GLASGOW	133
4.4.1. Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện	133
4.4.2. Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện.....	134
4.4.3. Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện.....	134
4.4.4. Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow lúc vào viện.....	134
KẾT LUẬN	137
1. Nồng độ huyết tương và giá trị chẩn đoán của tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.....	137
2. Giá trị tiên lượng nhồi máu não cấp và một số mối tương quan.	137
KIẾN NGHỊ	139
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1	Các phân nhóm của nhồi máu não và nguyên nhân	6
Bảng 1.2	Các chất chỉ điểm sinh học của đột quy	15
Bảng 1.3	Đánh giá mối liên quan giữa hàm lượng các CCĐSH và thời gian sau khi xuất hiện triệu chứng.....	25
Bảng 1.4	Độ nhạy và độ đặc hiệu của một số tổ hợp chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán NMN (khoảng tin cậy 95%)	27
Bảng 2.1	Bảng phân loại THA	41
Bảng 2.2	Bảng thang điểm Glasgow.....	42
Bảng 2.3	Bảng thang điểm đột quy NIHSS	43
Bảng 3.1	Phân bố về tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng.....	59
Bảng 3.2	Phân bố về giới của nhóm bệnh và nhóm chứng.....	60
Bảng 3.3	Phân bố theo nhóm tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng.....	60
Bảng 3.4	Phân bố độ THA của nhóm bệnh.....	61
Bảng 3.5	Trị số HA của nhóm bệnh.....	61
Bảng 3.6	Phân bố YTNC thuốc lá của nhóm bệnh.....	62
Bảng 3.7	Phân bố YTNC uống rượu của nhóm bệnh.....	62
Bảng 3.8	Mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow lúc vào viện.....	63
Bảng 3.9	Mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS lúc vào viện.....	63
Bảng 3.10	Đặc điểm lipid, glucose, creatinin, bạch cầu và tiểu cầu của nhóm bệnh.....	64
Bảng 3.11	Đặc điểm thể tích ổ tổn thương trên CNCLVT.....	65
Bảng 3.12	Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh và nhóm chứng.....	65
Bảng 3.13	Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương theo giới.....	66
Bảng 3.14	Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh theo giới.....	67

Bảng 3.15	Nồng độ trung bình vWF huyết tương theo nhóm tuổi.....	68
Bảng 3.16	Nồng độ trung bình VCAM-1 huyết tương theo nhóm tuổi.....	68
Bảng 3.17	Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương của theo nhóm tuổi.	68
Bảng 3.18	Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương theo nhóm tuổi.	69
Bảng 3.19	Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá và nhóm không hút thuốc lá.	70
Bảng 3.20	Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân có uống rượu và nhóm không uống rượu.	70
Bảng 3.21	Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân THA và nhóm không THA.	71
Bảng 3.22	Giá trị điểm cắt giới hạn của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trong chẩn đoán NMN cấp.	72
Bảng 3.23	Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán.	73
Bảng 3.24	Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng	74
Bảng 3.25	Tỷ lệ BN NMN có tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trên nồng độ TB của nhóm bệnh, theo số CCĐSH	74
Bảng 3.26	Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán NMN cấp.	75
Bảng 3.27	Tình trạng nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, đánh giá theo thang điểm NIHSS.	76
Bảng 3.28	Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo NIHSS.....	77
Bảng 3.29	Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của NMN cấp.	78
Bảng 3.30	Các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS.	80
Bảng 3.31	Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn các yếu tố có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo NIHSS.	81

Bảng 3.32 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện.	81
Bảng 3.33 Tỷ lệ bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, đánh giá theo thang điểm NIHSS.	82
Bảng 3.34 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.	83
Bảng 3.35 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ theo giới.	85
Bảng 3.36 Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp.	86
Bảng 3.37 Các yếu tố liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.	88
Bảng 3.38 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến các yếu tố có tiềm năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.	89
Bảng 3.39 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.	89
Bảng 3.40 Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.	90
Bảng 3.41 Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.	92
Bảng 3.42 Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.	93
Bảng 3.43 Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow.	94

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1	Điểm cắt giới hạn, độ nhạy, độ đặc hiệu, của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương.	73
Biểu đồ 3.2	So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện	79
Biểu đồ 3.3	Nồng độ trung bình vWF và VCAM-1 huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ	84
Biểu đồ 3.4	Nồng độ trung bình MCP-1 và D-Dimer huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ.	84
Biểu đồ 3.5	So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ	87
Biểu đồ 3.6	Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS....	91
Biểu đồ 3.7	Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm Glasgow.	91
Biểu đồ 3.8	Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS...	92
Biểu đồ 3.9	Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS..	93
Biểu đồ 3.10	Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm Glasgow..	94
Biểu đồ 3.11	Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS..	95
Biểu đồ 3.12	Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm Glasgow.	95

DANH MỤC HÌNH ẢNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1 Hình ảnh CNCLVT của NMN	7
Sơ đồ 2.1 Mô hình nghiên cứu	58

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Ngày nay đột quy não vẫn còn là một vấn đề cấp thiết của y học vì bệnh nặng, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong còn rất cao, chi phí điều trị lớn, người còn sống sót thì mang di chứng nặng nề, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Ở các nước đang phát triển đột quy não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 sau bệnh ung thư và các bệnh tim mạch. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, mỗi năm có trên 5 triệu người chết vì đột quy não và ít nhất 20% bệnh nhân sống sót tái phát trong vòng 5 năm. Hiện nay trên thế giới cũng như Việt Nam, tỷ lệ mắc mới của đột quy não ngày càng tăng. Ở Hoa Kỳ theo thống kê năm 2009, có 795.000 người đột quy não mới mắc, tỷ lệ tử vong chiếm 1/3 và mỗi năm chính phủ phải chi phí cho bệnh lý này đến 69,8 tỷ đô-la. Theo báo cáo mới nhất năm 2017 của American Heart Association toàn cầu có 6,5 triệu người tử vong do đột quy, xếp hàng thứ 2 sau bệnh tim mạch. Riêng tại Mỹ gần 750.000 người tử vong mỗi năm, khoảng 40 giây có 01 người đột quy và 4 phút có một người chết [78], [115]. Tại Việt Nam hiện nay đã có một vài số liệu thống kê về tình hình đột quy não tại nhiều vùng miền và đều cho thấy tỷ lệ này tăng rất cao so với những năm trước đây [13], [20], [23], [31].

Về điều trị nội khoa đến nay chỉ có được một điều trị đặc hiệu trong giai đoạn cấp được Tổ chức Thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ công nhận đó là thuốc tiêu sợi huyết mà điển hình là rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator). Tuy nhiên cửa sổ điều trị rất hẹp < 4,5 giờ kể từ lúc khởi phát bệnh và phải có kết quả chẩn đoán sớm [1], [35], [111], [118].

Để chẩn đoán sớm nhồi máu não giai đoạn cấp, hiện tại chủ yếu dựa vào hình ảnh học và đây được xem là tiêu chuẩn vàng. Chụp não cắt lớp vi tính là tối ưu tuy nhiên vẫn còn điểm khuyết vì trong những giờ đầu chỉ phát hiện được 31-60% số bệnh nhân. Cộng hưởng từ, tỷ lệ phát hiện tổn thương cao hơn, nhưng cũng còn một số nhược điểm như kỹ thuật mất nhiều thời gian, có nhiều chống chỉ định, máy chỉ có ở các trung tâm lớn và chi phí rất cao [4], [6], [45], [55]. Do đó việc song hành tìm một phương pháp cận lâm sàng để hỗ trợ chẩn đoán là rất cần thiết. Các chất chỉ điểm

sinh học (biomarker) là một hướng nghiên cứu mới, góp phần trong chẩn đoán, theo dõi diễn tiến và đánh giá tiên lượng bệnh [48], [145], [155].

Đã có gần 60 chất chỉ điểm sinh học được phát hiện và nghiên cứu trong nhồi máu não cấp. Các chất chỉ điểm sinh học này như phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 - Vascular Cell Adhesion Molecule 1, một seletin hòa tan thuộc nhóm những phân tử globulin miễn dịch bám vào tế bào thành mạch, các nghiên cứu cho thấy nồng độ chất này tăng cao trong 4 giờ đầu sau thiếu máu não. Hoặc von Willebrand, một chất liên quan đông cầm máu, liên quan đến thành lập huyết khối, có bản chất là một protein. Là yếu tố hoạt động như chất tải của yếu tố VIII, được xem là chất chỉ điểm sinh học của đột quỵ não. Nồng độ vWF cũng tăng ngay sau thiếu máu não. Hoặc protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân Monocyte chemotactic protein 1, có xu hướng hút bạch cầu đơn nhân, có mặt trong huyết thanh và dịch não tủy, hoạt lực tăng nhanh sau 24 giờ xuất hiện triệu chứng thiếu máu não. Hoặc D-Dimer, một chất chỉ điểm sinh học của sự tiêu hủy fibrin, thể hiện hoạt tính sinh học của plasmin, cũng tăng ngay trong giờ đầu khi thiếu máu não. Ngoài ra còn nhiều chất chỉ điểm sinh học khác đã được nghiên cứu và cũng cho thấy có liên quan đến nhồi máu não giai đoạn cấp. Mặc dù vậy cho đến nay vẫn chưa có một chất chỉ điểm sinh học đơn lẻ nào được thừa nhận là đặc trưng cho chẩn đoán nhồi máu não cấp mà chỉ là những yếu tố góp thêm cho chẩn đoán [104].

Một hướng nghiên cứu mới có nhiều kết quả hứa hẹn hơn đó là phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học thành một tổ hợp. Kết quả một số nghiên cứu nước ngoài cho thấy giá trị chẩn đoán dương tính nhồi máu não với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao. Thậm chí một vài tổ hợp còn giúp chẩn đoán được phân nhóm của nhồi máu não. Tuy nhiên đó cũng chỉ là những nghiên cứu bước đầu của nước ngoài, chưa hoàn toàn được sự đồng thuận [32], [47], [131], [155].

Ở Việt Nam mới có một vài nghiên cứu về 1 và 2 chất chỉ điểm sinh học trong đột quỵ não, những nghiên cứu kết hợp nhiều chất chỉ điểm thành một tổ hợp còn rất hạn chế, nhất là mục đích hướng về chẩn đoán và tiên lượng, đặc biệt trong giai đoạn nhồi máu não cấp. Xuất phát từ lý do trên chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài **“Nghiên cứu tổ hợp chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não cấp”**.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI

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

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

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

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

- vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer là những chất chỉ điểm sinh học hiện diện rất sớm trong pha cấp của nhồi máu não ngay cả khi hình ảnh chụp cắt lớp vi tính chưa thấy tổn thương. Do đó việc định lượng được nồng độ của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer này trong giai đoạn cấp có thể giúp nâng giá trị chẩn đoán chính xác hơn trong những giờ đầu [131], [133], [155].

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

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

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

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

4. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

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

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

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. NHỒI MÁU NÃO

1.1.1. Định nghĩa và phân loại nhồi máu não

Định nghĩa của WHO 1989 về tai biến mạch máu não (TBMMN): “TBMMN là sự xảy ra đột ngột các thiếu sót chức năng thần kinh, thường là khu trú hơn là lan tỏa, tồn tại quá 24 giờ hoặc gây tử vong trong 24 giờ. Các khám xét loại trừ nguyên nhân chấn thương sọ não” [17], [41].

Định nghĩa cổ điển chủ yếu dựa trên các tiêu chí lâm sàng mà chưa bao gồm các tiến bộ về khoa học và công nghệ.

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

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

Nhồi máu hệ thần kinh trung ương bao gồm:

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

- *Nhồi máu não thầm lặng* (silent infarction) để chỉ những trường hợp không phát hiện triệu chứng lâm sàng.

- *Cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua* là giai đoạn ngắn rối loạn chức năng thần kinh do thiếu máu não hoặc võng mạc, với các triệu chứng lâm sàng thường kéo dài dưới 1 giờ, và không có bằng chứng nhồi máu não cấp tính.

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

Về phương diện lâm sàng có ba loại nhồi máu não thường gặp là:

- *Nhồi máu não lớn và toàn bộ bán cầu*: Nhồi máu lớn thường xảy ra khi ổ nhồi máu não trên 75% diện tích của khu vực cấp máu của động mạch não giữa, động mạch não giữa kèm động mạch não trước hoặc toàn bộ ba khu vực động mạch phối hợp với nhau bao gồm động mạch não giữa, động mạch não trước và động mạch não sau.

- Nhồi máu não ổ khuyết: Là nhồi máu não kích thước nhỏ, với đường kính dưới 1,5 cm. Vị trí thường gặp là ở vùng não được cấp máu bởi các nhánh xuyên cấp máu cho các vùng sâu của não.

- Nhồi máu não vùng giao thủy hoặc nhồi máu não vùng giáp ranh là tổn thương não ở những vùng cấp máu chung của các nhánh tận của hệ động mạch não. Cơ chế của loại nhồi máu này thường là do cung cấp máu lưu lượng thấp, [4], [13], [118].

Bảng 1.1 Các phân nhóm của nhồi máu não và nguyên nhân [40]

<p>Nhồi máu não do bệnh lý tim mạch</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tắc mạch do bệnh van tim: Thấp tim, hẹp ĐM chủ xơ hóa, sau phẫu thuật tim, van tim nhân tạo, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. - Huyết khối hoặc khối u tại tim: Huyết khối nhĩ trái, huyết khối thất trái, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, bệnh cơ tim, u nhầy nhĩ. - Rối loạn nhịp tim: Rung nhĩ, cuồng nhĩ, hội chứng nút xoang bệnh lý, các rối loạn nhịp khác. - Huyết khối tĩnh mạch hệ thống với shunt phải - trái: suy vách liên nhĩ, liên thất, thuyên tắc tĩnh mạch phổi, dị dạng động tĩnh mạch phổi.
<p>NMN do các bệnh mạch máu lớn</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vữa xơ: động mạch cảnh đoạn cổ, cung động mạch chủ, các động mạch lớn nội sọ. - Loạn sản xơ cơ: đoạn động mạch cảnh trong trên chỗ chia đôi. - Bóc tách động mạch cảnh: Do chấn thương, tự phát, gây ra do loạn sản xơ cơ, bóc tách động mạch chủ. - Bệnh Takayashu. - Nguyên nhân khác: Co thắt mạch (bán đầu thống), bệnh Moyamoya, bệnh Homocystein niệu, bệnh Fabry.
<p>NMN do bệnh lý mạch máu nhỏ</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Viêm động mạch do nhiễm trùng: Do vi khuẩn, nấm, viêm màng não do lao, các bệnh gây viêm hệ thần kinh trung ương khác như giang mai, sốt rét, bệnh Lyme, bệnh Rickettsia, bệnh Aspergillose, Herpes, Zoster, viêm màng não lao. - Viêm mạch không nhiễm trùng: Luput ban đỏ hệ thống, viêm đa động mạch, viêm mạch dạng hạt, viêm động mạch thái dương do ma túy bao gồm cocaine, heroin, amphetamine, phencyclidine, bệnh viêm động mạch lan tỏa, bệnh Wegener, bệnh Sarcoidosis và bệnh Behcet.
<p>NMN do các bệnh lý về máu</p>	<p>Bệnh đa hồng cầu, đa tiểu cầu, Leucemi, ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, đông máu rải rác lòng mạch, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, suy protein C, protein S, suy yếu tố kháng thrombin III và V Leiden, tăng Homocystein máu.</p>

- *Phân loại theo giai đoạn [17]*

- NMN cấp : Tuần đầu sau khởi bệnh
- NMN bán cấp : Tuần thứ 2 đến tuần thứ 4
- NMN mạn : Sau tuần thứ 4

1.1.2. Vai trò của hình ảnh học trong chẩn đoán xác định nhồi máu não

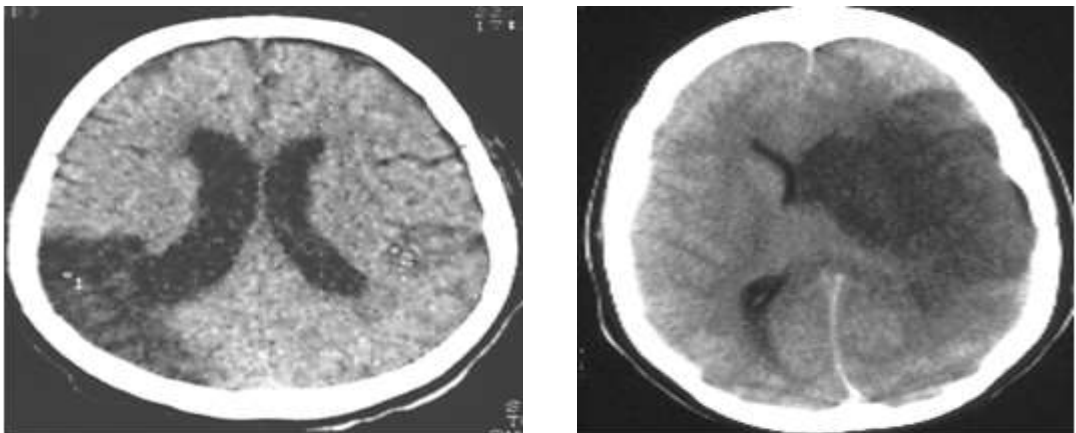
Vai trò của chụp não cắt lớp vi tính (CNCLVT) trong TBMMN rất quan trọng, CNCLVT giúp chẩn đoán nhanh, chính xác và an toàn cho bệnh nhân TBMMN.

- CNCLVT xác định được mức độ tổn thương, phát hiện được thể XHN hay thể NMN.

- CNCLVT có thể phát hiện hình ảnh bất thường trong những giờ đầu sau khi bị nhồi máu não (tuy nhiên cũng có một số trường hợp không phát hiện được). Độ đậm độ của hình ảnh CNCLVT phụ thuộc vào tỷ trọng của nhu mô não. Đối với nhồi máu não thì thấy vùng giảm tỷ trọng khoảng 20-30 Hounsfield (HU).

Hiện tượng thiếu máu gây phù tế bào não và làm tăng lượng nước chứa trong mô và giảm đậm độ. Chỉ cần thay đổi 1% lượng nước trong nhu mô thì hình ảnh CNCLVT sẽ thay đổi từ 2,5 đến 2,6 đơn vị HU. Mắt thường có thể nhận thấy sự thay đổi 1 Hounsfield nên có thể nhận thấy được tổn thương. Hiện tượng giảm đậm độ xuất hiện và tăng dần theo thời gian thiếu máu não. Sự giảm đậm độ thay đổi tùy theo vùng tổn thương và độ nặng của tình trạng thiếu máu.

Khi lưu lượng máu < 9ml / 100 gram não / phút thì đã có dấu hiệu hoại tử của nhu mô não và có hiện tượng phù não và lúc này hình ảnh của CNCLVT có thay đổi với biểu hiện giảm đậm độ. Các vùng chung quanh vùng hoại tử là vùng thiếu máu nhưng còn có khả năng hồi phục.



Hình 1.1 Hình ảnh CNCLVT của NMN [55]

- Chụp Magnetic Resonance Imaging (MRI) được đánh giá có khả năng phát hiện ổ thiếu máu sớm hơn chụp cắt lớp vi tính và nhạy hơn trong phát hiện chảy máu kín đáo trong vùng nhồi máu. Nhồi máu não cấp thường đồng tín hiệu trên T1 (T1 Spin Echo), tăng tín hiệu trên T2 ((T2 Spin Echo), ở khu vực dưới vỏ và mất phân biệt tủy-vỏ.

- Giai đoạn cấp thường có hình giảm tín hiệu trên ảnh T1 (tối), tăng tín hiệu trên ảnh T2 (sáng).

- Giai đoạn mạn tính, ổ nhũn não có tín hiệu của dịch giống như giai đoạn bán cấp nhưng cường độ tín hiệu giảm mạnh hơn trên T1 và tăng mạnh hơn trên T2 [45], [70], [137].

- Chụp cộng hưởng từ khuếch tán

Trong giai đoạn khuếch tán rất sớm của nhồi máu, tế bào bị phù do ngộ độc tế bào, tế bào phình to ra làm thu hẹp khoang ngoài màng tế bào do đó làm giảm di chuyển của các phân tử nước tự do (giảm khuếch tán), trên hình ảnh cộng hưởng từ, khuếch tán sẽ thấy vùng tăng tín hiệu (sáng). Tình trạng khuếch tán nước có thể được định lượng để tạo bản đồ thể hiện hệ số khuếch tán ADC (Apparent Diffusion Coefficient map). Trên ảnh ADC vùng giảm chuyển động của các phân tử nước tự do có tín hiệu giảm hơn (tối) so với nhu mô não lành. ADC sẽ thay đổi theo thời gian vì sự hoại tử tế bào trong vùng thương tổn cũng thay đổi theo thời gian. ADC sẽ trở về bình thường tại thời điểm 10 ngày sau khởi phát. Do đó, bản đồ ADC luôn đi kèm với ảnh khuếch tán nhằm phân biệt vùng nhồi máu cấp hay mãn [13], [17], [137].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của nhồi máu não

Thiếu máu cục bộ não khi một mạch máu não bị tắc gây hoại tử mô não vùng tưới máu tương ứng. Nguyên nhân chính là vữa xơ mạch máu não, huyết áp tăng cao ở người già và bệnh tim người trẻ như bệnh van tim giai đoạn suy tim, rung nhĩ... Cơ chế tắc mạch do vữa xơ mạch (nguyên nhân chính do thiếu máu cục bộ não) có 3 loại:

- Cơ chế huyết động do mạch lớn ngoài não (ĐM cảnh - ĐM đốt sống) bị hẹp cản trở máu lên não, tuy nhiên phải hẹp trên 70 - 80% thì mới có dấu hiệu lâm sàng. Do mạch máu lớn bị hẹp tắc nên máu không đến được các nhánh nhỏ gây nên hiện tượng giảm lưu lượng máu cung cấp cho tổ chức não.

Có một số trường hợp mạch máu lớn không hẹp nhưng do tăng lưu lượng ở các động mạch lớn sẽ dẫn đến giảm áp lực máu đến các nhánh động mạch xuyên gây nên nhồi máu não. Hiện tượng này gọi là nguyên lý Bernouilli.

- Cơ chế tắc mạch hoàn toàn do huyết khối: Huyết khối mạch não cấp bắt đầu bằng sự băng tróc phần nắp của mảng vữa xơ làm phá vỡ bề mặt lớp nội mạc động mạch, sau đó là tăng tiết các yếu tố mô thúc đẩy phát triển một cục máu đông gây nên tắc mạch tại chỗ và lấp mạch thứ phát theo cơ chế mạch đến mạch. Cũng có thể cục tắc không bong ra, cứ lớn dần lên phía trên và lấp mạch đi vào não, đó là cơ chế ứ đọng và có thể phẫu thuật mạch cảnh lấy cục tắc để phòng bệnh [56], [139].

- Cơ chế mạch đến mạch hay gặp trong vữa xơ mạch ở các mạch lớn vùng cổ. Đầu tiên các tiểu cầu bám vào chỗ vữa xơ, dưới áp lực của dòng máu, cục tiểu cầu bong ra trôi lên não và gây ra tắc ở chỗ mạch não có đường kính bé hơn cục tiểu cầu.

Tuy nhiên các tiểu cầu vốn có độ dính không chắc nên tự nó sẽ tan đi giải phóng chỗ tắc và bệnh nhân khỏi trong vòng vài phút đến không quá 24 giờ và không có biểu hiện tổn thương trên hình ảnh vì thế gọi là thiếu máu cục bộ não thoáng qua. Thiếu máu cục bộ não thoáng qua có ý nghĩa báo động vì sẽ xảy ra tai biến hình thành ở một thời điểm bất kỳ, phải đặt vấn đề giải quyết sớm vữa xơ. Thiếu máu cục bộ não thoáng qua chiếm 30% trong tiền sử bệnh nhân mắc TBMMN. Ở giai đoạn sau có thêm hồng cầu với sợi tơ huyết bám vào nên cục tắc có độ kết dính cao không tự tan và lúc này thiếu máu cục bộ não hình thành [139], [141].

Nhiều thể lâm sàng thiếu máu cục bộ não tùy thuộc mạch bị tắc đã được mô tả như tắc động mạch cảnh trong, tắc hệ thống ĐM cảnh - ĐM đốt sống, hội chứng tắc động mạch não giữa, não trước, não sau... Các hội chứng này bao gồm các dấu hiệu thần kinh cổ điển, thần kinh cao cấp phức tạp.

Một thể lâm sàng hay gặp ở người tăng huyết áp là hội chứng lỗ khuyết não chiếm 25% các thiếu máu cục bộ não do tổn thương các mạch não đường kính nhỏ 0,2 mm rải rác nhiều vị trí thấy rõ trên chụp cộng hưởng từ.

Nguyên nhân của hội chứng lỗ khuyết não là do bong mảng vữa xơ ở các động mạch lớn làm tắc các nhánh sâu và các nhánh tận gây nên nhồi máu não lỗ khuyết với các ổ nhồi máu kích thước nhỏ 1,5 mm. Thể này hay tái phát, các di

chứng lúc đầu ít nhưng tích lũy sau nhiều đợt tái phát dẫn đến sa sút trí tuệ do mạch máu vì vậy cần điều trị dự phòng và nếu có sa sút trí tuệ thì phải tích cực điều trị.

Trong các loại sa sút trí tuệ chỉ có sa sút trí tuệ do mạch máu là có thể điều trị có kết quả [4], [40], [78], [139], [141].

- Cơ chế lấp mạch: Do cục huyết khối có nguồn gốc từ tim, gặp trong những bệnh lý về tim như rung nhĩ, thiếu máu cơ tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

- Cơ chế co mạch: Làm cản trở lưu thông máu, xuất hiện khi lòng mạch hẹp trên 50% ở phim chụp động mạch não. Gặp trong các trường hợp co mạch sau xuất huyết dưới nhện hoặc co mạch hồi phục nguyên nhân không rõ sau bán đầu thống, sau sản giật và sau tụt hay tăng huyết áp quá mức [17], [76].

1.1.4. Các yếu tố nguy cơ nhồi máu não

1.1.4.1. Nhóm không thay đổi được

- Tuổi: Tuổi càng lớn thì bệnh càng tăng, tử suất càng cao và ngay cả tái phát bệnh cũng nhiều hơn [160]. Không chỉ lớn tuổi, mà ngày nay cả tuổi trẻ và trung niên tỷ lệ bị TBMMN cũng tăng dần, trước hết là do vữa xơ động mạch, một bệnh lý tương đối phổ biến, đây là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh [136].

- Giới: Giới tính có liên quan đến tần suất bị bệnh. Các nghiên cứu đã cho thấy giới nam bị bệnh cao hơn giới nữ từ 1,5 đến 2 lần.

- Chủng tộc: Các chủng tộc khác nhau có nguy cơ tai biến khác nhau. Người Mỹ gốc Phi có tần suất đột quỵ cao gấp 2,3 lần so với người da trắng [115].

- Yếu tố gia đình:

+ Di truyền: Tiền sử gia đình có cùng các yếu tố nguy cơ (YTNC), lối sống như nhau có tần suất bệnh gần tương đương nhau. Tuy có ít những công trình nghiên cứu trên những cặp song sinh, nhưng kết quả thật đáng ngạc nhiên, tỷ lệ cùng bị tai biến mạch máu não là 3,6% ở song sinh dị hợp tử và tăng đến 17,7% ở song sinh đồng hợp tử.

+ Tiền sử gia đình: Có thể coi tuổi, giới, chủng tộc, tiền sử gia đình là những yếu tố nhận dạng khá quan trọng mặc dù không thể nào thay đổi được nhưng nó sẽ giúp cho chúng ta tầm soát tích cực hơn các yếu tố nguy cơ khác, để có thái độ khác chế bù trừ [9], [18].

1.1.4.2. Nhóm có thể thay đổi được

- Tăng huyết áp: Tăng huyết áp (THA) được xem là YTNC hàng đầu trong cơ chế bệnh sinh của tai biến mạch máu não. THA lâu dài gây tổn thương thành mạch, hình thành các mảng vữa xơ, tạo huyết khối tắc mạch, tạo các phình mạch nhỏ trong não dễ gây trạng thái nhồi máu lỗ khuyết, xuất huyết não và các rối loạn khác [2], [19], [20], [115].

- Các bệnh lý tim như hẹp van 2 lá, rung nhĩ, là YTNC quan trọng gây tai biến mạch máu não thể nhồi máu ở các nước đang phát triển [115].

- Rối loạn lipid máu: Tăng lipid máu thông qua vữa xơ động mạch làm tăng các nguy cơ về bệnh lý tim cũng như TBMMN. Giảm lipid máu dưới 160 mmg/dl cũng có liên quan đến gia tăng nguy cơ xuất huyết não nhất là khi kết hợp với THA tâm trương [64], [78], [115].

- Kháng insulin: Nhiều công trình nghiên cứu đã xác định có tình trạng kháng insulin và cường insulin trong bệnh TBMMN với những cơ chế tác động trực tiếp hay gián tiếp khác nhau đặc biệt trong nhồi máu não [77], [88].

- Béo phì: Nhất là béo phì trung tâm là một YTNC không trực tiếp gây TBMMN mà có lẽ thông qua các bệnh lý tim mạch. Cho dù nhiều nghiên cứu chưa đồng thuận nhưng đều cho thấy là nguy cơ đột quy của nhóm BMI cao vẫn nhiều hơn nhóm có BMI thấp [78], [84], [115].

- Đái tháo đường: Ở các nước Âu Châu và Bắc Mỹ, nơi được nghiên cứu nhiều nhất về đái tháo đường, đã chứng minh đái tháo đường là yếu tố nguy cơ của TBMMN [115].

- Nghiện thuốc lá: Gần 25% những bệnh nhân TBMMN có liên quan trực tiếp đến hút thuốc lá, làm gia tăng độc lập tỷ lệ TBMMN gấp 3 lần. Yếu tố nguy cơ này phụ thuộc vào số lượng thuốc lá được hút, ảnh hưởng đến tất cả các thể TBMMN, nặng nhất là chảy máu dưới nhện và nhồi máu não do nguyên nhân vữa xơ và huyết khối động mạch [115], [129], [156].

- Nghiện rượu: Có bằng chứng thuyết phục rằng dùng thỉnh thoảng hay dùng thường xuyên rượu, sẽ là yếu tố nguy cơ TBMMN. Lạm dụng rượu sẽ làm tăng kết tập tiểu cầu, tăng đông máu, tăng mức triglycerid, tăng cơn rung nhĩ kịch phát và gia tăng nguy cơ TBMMN [46], [50], [99], [100], [156].

- Uống thuốc ngừa thai: Thuốc tránh thai có thể là nguyên nhân gây tắc mạch huyết khối hệ thống, có thể gây NMN và huyết khối tĩnh mạch não ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

- Ít hoạt động thể lực: Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng ít vận động thể lực làm tăng nguy cơ TBMMN [105].

- Tăng acid uric máu: Nhiều nghiên cứu cho thấy khi tăng acid uric máu lên đến 7 mg% thì nguy cơ TBMMN do vữa xơ động mạch tăng lên gấp đôi.

- Một số yếu tố khác như: Tăng fibrinogen, tăng homocystein, tăng ngưng tập tiểu cầu, hoạt hóa glycoprotein IIb/IIIa. Các yếu tố này có liên quan đến bất thường về gen và cũng là những YTNC của TBMMN [79], [157].

- Con thiếu máu não thoáng qua: Ở bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua 5% có thể bị TBMMN trong vòng 1 tháng [115], [139].

1.1.5. Phác đồ xử trí sớm nhồi máu não trong 24 - 48 giờ đầu

- Đường thở và thông khí: Căn cứ vào tình hình hô hấp của bệnh nhân

+ Đặt nội khí quản ở các bệnh nhân phù não sớm hoặc hôn mê (điểm Glasgow < 8 điểm).

+ Thở oxy qua sonde mũi 3 lít/phút.

+ Bệnh nhân được theo dõi bằng oxy mét kế ngón tay, mục tiêu đạt là $\text{SaO}_2 \geq 92\%$.

- Tư thế:

+ Nằm tư thế duỗi hoàn toàn, đầu thẳng trục cột sống và trên cùng một đường thẳng.

- Bù dịch:

+ Dung dịch natrichlorid 0,9% x 2000 ml / 24 giờ, không dùng lợi tiểu trong 24 giờ đầu.

- Điều trị giảm thân nhiệt:

+Acetaminophen 500 mg x 3-4 viên / 24 giờ nếu bệnh nhân có sốt.

- Huyết áp: Chỉ điều trị khi HATT ≥ 220 mmHg hoặc HATTr ≥ 120 mmHg. Mục tiêu đạt được HA trung bình là ≥ 110 mmHg đến ≤ 130 mmHg. Nicardipin (Loxen) truyền qua bơm tiêm điện 5 mg / giờ, tăng 2,5 mg / giờ mỗi 20 phút. Khi HA giảm 25% duy trì 3 mg / giờ [19], [106].

- Chống phù não:

+ Manitol 20% truyền tĩnh mạch 1g / kg nếu có phù não.

- Điều trị đặc hiệu:

+ Thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch: Cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não trong vòng 3-4,5 giờ sau khởi phát, có khiếm khuyết thần kinh đáng kể, không quá nhẹ cũng không quá nặng (NIHSS từ 5-25 điểm), không có xuất huyết và không có các chống chỉ định khác. Actilyse liều 0.6-0.9 mg/kg, tối đa 90 mg, liều đầu 10% bolus tĩnh mạch, còn lại (tĩnh mạch) trong 60 phút.

(Hiện tại cơ sở chúng tôi chưa triển khai được điều trị NMN bằng thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch) [2], [35].

- Chống kết tập tiểu cầu:

+ Aspirin 325 mg / 24 giờ trong 24- 48 giờ đầu.

- Điều trị chống đông chỉ xem xét khi bệnh nhân NMN lấp mạch được xác định do tim.

- Nuôi dưỡng:

+ Đặt ống thông dạ dày nuôi dưỡng sớm nếu bệnh nhân có rối loạn nuốt [1], [4], [6], [8], [92], [103], [119].

1.2. CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG NHỒI MÁU NÃO

1.2.1. Khái niệm chất chỉ điểm sinh học

Chất chỉ điểm sinh học (CCĐSH) là chất có đặc điểm đo lường và đánh giá được một cách khách quan, là một yếu tố chỉ điểm của một tiến trình sinh lý hay bệnh lý. Ví dụ như tăng lactate sau gắng sức, tăng glucose máu trong bệnh lý đái tháo đường, tăng men tim trong nhồi máu cơ tim...vv.

Bất kỳ một tổn thương nào ở tế bào, ở DNA, ở RNA qua quá trình chuyển hoá hoặc tổn thương ở mức độ protein đều có thể tạo ra các chất chỉ điểm sinh học phân tử.

Trong kỷ nguyên của sinh học phân tử, các CCĐSH được biết đến ngày càng nhiều và có thể được phân chia làm ba nhóm lớn [28], [32], [77], [155]:

- Các CCĐSH của tiến trình bệnh lý tương quan với các đánh giá lâm sàng.
- Các CCĐSH đánh giá tác dụng của một thuốc điều trị.
- Các CCĐSH trong các thử nghiệm lâm sàng.

Có rất nhiều cách để phân loại các CCĐSH. Chúng có thể đơn giản là một sản phẩm chuyển hoá ví dụ như glucose, lipid. Đơn giản nhất là các peptide và protein như insulin, hemoglobin A và C, prostate specific antigen (PSA) và C-reactive protein (CRP). Các chất chỉ điểm sinh học phức tạp hơn là các tế bào như tiểu cầu hoặc các tế bào T và các tự kháng thể.

Một CCĐSH có thể có nguồn gốc là một chất chỉ điểm gen hoặc là một protein hay là có nguồn gốc từ proteomic. Chúng cũng có thể là chất chỉ điểm DNA, chất chỉ điểm RNA hoặc là một sản phẩm của quá trình chuyển gen. CCĐSH có thể đi ra từ tế bào hoặc thân tế bào hoặc cũng có thể là các tự kháng thể trong các bệnh tự miễn [32].

CCĐSH nhồi máu não có tiềm năng để thay đổi và xúc tiến việc chẩn đoán phân biệt và dự đoán NMN, đặc biệt là trong trường hợp khó, khi mà hình ảnh học thần kinh sọ não bình thường hoặc không rõ ràng. Tuy vậy một số CCĐSH cũng khó phát hiện do sự phát tán chậm của các protein thần kinh đệm và thần kinh qua hàng rào mạch máu não sau nhồi máu [60], [93].

Ngoài ra, triệu chứng của thiếu máu cục bộ não có thể không đặc hiệu để chẩn đoán, và lại có một loạt “các tai biến mạch máu não bất chước” làm nhầm lẫn với tai biến mạch máu não thật sự [76].

CCĐSH lý tưởng là chất có đặc điểm giúp chẩn đoán bệnh với độ đặc hiệu và độ nhạy cao. Đến thời điểm này đã có gần 60 CCĐSH được phát hiện và nghiên cứu trong bệnh NMN cấp.

Các CCĐSH này có thể là một protein tiết ra do tổn thương tế bào não, một protein tiền viêm, một sản phẩm của quá trình ly giải cơ chất ngoại bào thậm chí là một CCĐSH của rối loạn đông cầm máu trong NMN cấp.

Có nhiều nghiên cứu trên khắp thế giới về các CCĐSH này. Mặc dù cho đến nay, chưa có một CCĐSH nào đặc trưng cho chẩn đoán NMN cấp nhưng nhiều nghiên cứu phối hợp nhiều CCĐSH cho thấy giá trị chẩn đoán dương tính NMN với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao. Thậm chí khi phối hợp nhiều CCĐSH còn giúp chẩn đoán phân nhóm của NMN và đây là hướng nghiên cứu đang được tiến hành nhằm tìm những tổ hợp có giá trị chẩn đoán tốt nhất.

Bảng 1.2 Các chất chỉ điểm sinh học của đột quy [77], [82], [88], [89], [95]

Các kháng thể	Kháng thể kháng phospholipid
	Kháng thể Phosphatidylethanolamine
B-type neurotrophic growth factor (Yếu tố tăng trưởng thần kinh typ B)	
Kháng thể liên quan đến tổn thương và thoái hóa não bộ	C-Tau
Các chất chỉ điểm sinh học của độc tính kích thích	Thụ thể NMDA
Các chất chỉ điểm sinh học của các stress oxy hóa	
Các chất chỉ điểm sinh học của quá trình viêm	CRP
	Các interleukin: IL-1 và IL-6
	Phân tử kết dính tế bào 1
	Lipoprotein-associated phospholipase A2
	Matrixmetallo proteinase-9
	Amyloid A huyết thanh
TNF-alpha	
Các chất chỉ điểm sinh học của đột quy do huyết khối nguồn gốc từ tim	Nồng độ BNP huyết thanh
Quá trình giải mã gene sau thiếu máu não	
Các chất chỉ điểm sinh học tế bào thần kinh đệm của đột quy	S100β
	Kháng thể kháng phosphatidylethanolamine
Yếu tố tăng trưởng dinh dưỡng thần kinh type B	
Các chất chỉ điểm sinh học của sự tổn thương và thoái hóa thần kinh	
Protein GFAP (Glial fibrillary acidic protein)	
Protein shock nhiệt	
Homocysteine	
Protein hóa ứng động bạch cầu mono 1 (Monocyte chemotactic protein-1 MCP-1)	
Các chất chỉ điểm sinh học liên quan đến hóa học thần kinh của thiếu máu não	Nồng độ lactate trong não bộ tăng lên
	Nồng độ N-Acetyl aspartate trong não bộ giảm xuống
Nucleosomes	
Nucleoside diphosphatekinaseA	
Park7	
Visinen-like protein1(VLP-1)	

1.2.2. Một số CCĐSH được nghiên cứu nhiều trong NMN

1.2.2.1. BNP (*Brain Natriuretic Peptide*)

BNP là một CCĐSH của đột quy do huyết khối có nguồn gốc từ tim, có mối liên quan tuyến tính với rung nhĩ, suy tim, suy thận mạn, và đường kính nhĩ trái một cách độc lập. Thêm vào đó, rung nhĩ, hở valve 2 lá, nồng độ huyết tương của BNP và đường kính nhĩ trái là các yếu tố dự đoán độc lập có ý nghĩa thống kê của đột quy do huyết khối từ tim trong nhiều phân tích đa biến. Do đó, đột quy do huyết khối có nguồn gốc từ tim có thể được dự đoán khá chắc chắn với rung nhĩ và nồng độ huyết tương BNP và có thể trở thành một chất chỉ điểm sinh học thay thế trong trường hợp đột quy do huyết khối có nguồn gốc từ tim [94].

Tác giả Montaner trong một nghiên cứu kết hợp hai CCĐSH là BNP và D-Dimer để chẩn đoán NMN do lấp mạch từ tim cho thấy BNP và D-Dimer tăng rất cao trong nhóm bệnh nhân NMN do nguyên nhân tim mạch và tác giả cũng ghi nhận giá trị chẩn đoán dương tính cao khi phối hợp cả hai yếu tố với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,5% và 91,3% [113].

1.2.2.2. Phân tử kết dính tế bào 1 (*ICAM1*)

Phân tử kết dính tế bào 1 (*ICAM1*) là một CCĐSH của đột quy do thiếu máu. Các phân tử kết dính đóng những vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của đột quy cấp tính. Nồng độ huyết thanh của những phân tử kết dính tế bào (sICAM-1), phân tử kết dính tế bào mạch máu hòa tan (sVCAM-1) và E-selectin trong huyết thanh đã được nghiên cứu đánh giá mối liên hệ của chúng với những thương tổn về thần kinh trong đột quy do thiếu máu. Nồng độ huyết thanh của các sICAM-1 tại thời điểm nhập viện của các bệnh nhân đột quy cao hơn đáng kể so với những cá thể khỏe mạnh. Khi so sánh với những bệnh nhân không bị rối loạn thần kinh, những bệnh nhân có rối loạn thần kinh thì nồng độ sICAM-1 cao hơn, nhưng nồng độ sVCAM-1 và sE-selectin thì bình thường. Trong những phân tích hồi quy logistic đa biến, nồng độ huyết thanh của sICAM-1 tại thời điểm nhập viện có mối liên quan đến những rối loạn thần kinh của đột quy. Nồng độ của sICAM-1 được xem là một chất chỉ điểm sinh học của những tổn thương thần kinh trong đột quy do thiếu máu [142].

1.2.2.3. Lp-PLA2 và CRP

Lp-PLA2 và CRP là những CCĐSH của đột quy Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), còn được gọi là yếu tố kích hoạt tiêu cầu acetylhydrolase, là một phân tử protein có trọng lượng 50kDa.

Lp-PLA2 là một calcium serine lipase độc lập, liên kết với cả hai lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) và một mức độ thấp hơn lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) trong huyết tương và huyết thanh người. Lp-PLA2 được sản xuất bởi các đại thực bào và các tế bào viêm khác và có nồng độ rất cao trong các tổn thương vữa xơ động mạch [155].

Lp-PLA2 là một enzym tiền viêm đặc hiệu về mạch máu, enzyme Lp-PLA2 có hoạt động sinh lý trong nội mạc động mạch, Lp-PLA2 định vị trong mảng bám vữa xơ động mạch. Nồng độ cao của Lp-PLA2 được tìm thấy trong mảng bám dễ bị vỡ và Lp-PLA2 được phóng thích từ các mảng bám này đi vào tuần hoàn.

Sự tích lũy Lp-PLA2 trong các mảng vữa xơ gây nên sự không ổn định của các mảng vữa xơ, dẫn đến bong mảng vữa xơ về sau cũng như hình thành các cục nghẽn mạch [155].

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy Lp-PLA2 liên quan đến sự gia tăng nguy cơ bệnh NMN, bệnh tim do động mạch vành. Có nhiều nghiên cứu dịch tễ học cung cấp bằng chứng về mối liên quan giữa Lp-PLA2 với nguy cơ TBMMN và bệnh tim mạch. Mức độ tăng Lp-PLA2 huyết thanh cho thấy tình trạng bong mảng vữa, là yếu tố nguy cơ tiên lượng độc lập mạnh mẽ của các bệnh lý tim mạch bao gồm: Nhồi máu cơ tim, TBMMN và bệnh động mạch vành. Mức độ tăng Lp-PLA2 cũng là yếu tố tiên lượng độc lập về mặt thống kê so với các yếu tố nguy cơ kinh điển khác như CRP và fibrinogen, là những chất chỉ điểm cho tình trạng viêm hệ thống [139].

CRP là một protein liên quan đến phản ứng viêm trong pha cấp. Nó được sản xuất ở gan nhờ sự kích thích của IL-6, CRP gắn vào rất nhiều các phối tử hòa tan và hoạt hóa con đường bổ thể cổ điển. Những nghiên cứu gần đây hơn cũng đã củng cố giả thuyết rằng CRP có thể gây ra những thương tổn trực tiếp lên hàng rào máu não. Do vai trò của quá trình viêm trong vữa xơ động mạch, một sự tăng nhẹ nồng độ CRP cũng có mối tương quan đến sự tăng nguy cơ đột quy ở những nghiên cứu trên cộng đồng quy mô lớn, độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống khác.

Cũng như trường hợp của nhiều chất chỉ điểm sinh học về viêm khác, nồng độ CRP cũng có mối tương quan đến thể tích ổ nhồi máu, mức độ nặng của đột quy và kết quả điều trị dài hạn. Nồng độ của CRP và những chất chỉ điểm của pha cấp khác như tốc độ lắng máu, vẫn tiếp tục tăng lên tới 3 tháng sau đột quy. Nồng độ CRP cao hơn được xác định trong ngày đầu tiên của thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quy và 3 tháng sau thì đều có mối liên quan đến sự tăng nguy cơ đột quy tái diễn sau đột quy lần đầu [5], [110], [135].

1.2.2.4. Protein S100

Năm 1965 Moore đã phân lập S100 từ một hỗn hợp không thể phân cắt của não bò. S100 được nghĩ chứa protein đặc hiệu cho hệ thần kinh. Protein nhỏ này được gọi là S100 vì thành phần được hoà loãng ở dung dịch amoniac sulfate bão hòa 100% tại pH trung tính. Họ S100 có khoảng 16 thành viên dựa trên sự tương đồng chuỗi acid amin và có đặc tính cấu trúc tương tự. S100 là một calcium acid gắn protein (trọng lượng phân tử 21 KDa) được tìm thấy nồng độ cao trong tế bào thần kinh đệm và tế bào schwann. Nó tồn tại ở những dạng khác nhau phụ thuộc vào đơn vị alpha và beta. Loại beta rất đặc hiệu cho tế bào não.

Đơn vị Beta-beta có mặt ở trong tế bào thần kinh đệm và tế bào sao, loại alpha-beta chỉ có trong tế bào thần kinh đệm nhưng không có trong tế bào hình sao, trong khi loại alpha-alpha có trong sợi cơ, tim và thận.

Trong đột quy do thiếu máu, nồng độ huyết thanh của S100 β đạt được nồng độ tối đa vào ngày thứ 2 - 4, và nồng độ đỉnh có liên quan đến chỉ số NIHSS, thể tích ổ nhồi máu và bệnh cảnh lâm sàng trong cả 2 trường hợp nhồi máu và xuất huyết dưới nhện. Có lẽ vì nó có mối liên quan đến kích thước ổ nhồi máu, khi có một nồng độ S100 β cao hơn thì cũng sẽ có một nguy cơ cao hơn bị xuất huyết não sau điều trị.

Nồng độ S100 β cũng được phát hiện là tăng trong đột quy do xuất huyết não tiên phát, liên quan đến thể tích khối máu tụ ban đầu và giúp dự đoán được bệnh cảnh lâm sàng xấu hơn với tỷ lệ tàn tật cao hơn. Nồng độ S100 β không nhất thiết là sẽ tăng lên nhanh chóng. Ví dụ như trong một nghiên cứu cho thấy nồng độ S100 β chỉ có độ nhạy là 32% trong các trường hợp đột quy do thiếu máu cấp tính tại thời điểm nhập viện.

Việc đánh giá vai trò của S100 β huyết thanh phức tạp vì S100 β cũng được tìm thấy trong những dạng tế bào khác bên cạnh tế bào hình sao và tế bào Schwann và một nồng độ cao hơn cũng được tìm thấy trong nhiều bối cảnh lâm sàng khác.

Việc định lượng S100 β cũng hữu ích trong việc xử trí những bệnh nhân bị xuất huyết dưới nhện. Nồng độ S100 β trong máu có liên quan tới mức độ nặng trên lâm sàng. Hơn nữa, nồng độ S100 β trong máu và trong dịch não tủy cũng có một giá trị tiên lượng ở những bệnh nhân xuất huyết dưới nhện.

Nồng độ > 0.4 mcg/L thì tiên lượng rất xấu. S100 β cũng có thể giúp ích trong chẩn đoán những biến chứng thứ phát như tăng áp lực nội sọ và nhồi máu não nhưng không có ích trong chẩn đoán tình trạng co mạch. Nồng độ S100 β trong máu và trong dịch não tủy có thể giúp phân loại được những bệnh nhân nào có tiên lượng tốt và những bệnh nhân nào có tiên lượng xấu, nhưng nồng độ trong dịch não tủy thì độ chính xác không bằng nồng độ trong máu. Vì thế, khi đánh giá S100 β chỉ cần lấy máu là đủ để đánh giá tiên lượng cũng như phát hiện các biến chứng thứ phát [58], [[60], 155].

1.2.2.5. NSE (Neuron-specific enolase)

NSE là một enzyme phân hủy đường có trọng lượng phân tử khoảng 80 kD, gồm có 3 tiểu đơn vị khác nhau α , β và γ . Tiểu đơn vị α của enolase có ở trong nhiều loại mô của động vật có vú, trong khi đó tiểu đơn vị β được tìm thấy ở trong cơ tim và sợi cơ vân. Dạng đồng phân enolase $\alpha \gamma$ và $\gamma \gamma$ mà được biết đến như là enolase đặc hiệu thần kinh hoặc γ -enolase, có thể phát hiện đầu tiên ở tế bào nội tiết thần kinh, tế bào thần kinh cũng như những u mà có nguồn gốc từ chúng.

Trong NMN có nhiều nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ NSE với thể tích tổn thương, tiên lượng bệnh và kết quả điều trị [58], [155].

1.2.2.6. Protein FABPs (Fatty acid-binding proteins)

Fatty acid-binding proteins (FABPs) là một lớp các phân tử bên trong tế bào đệm và vận chuyển các acid béo chuỗi dài. Có 9 type FABPs được biểu hiện trong các mô khác nhau. Những protein này được bài tiết rất nhanh từ các tế bào bị tổn thương vào bên trong hệ tuần hoàn, 4 type FABPs có mối liên quan đến hệ thần kinh, nhưng mà chỉ có 2 type được tìm thấy ở hệ thần kinh trung ương của người: B-FABP ở các tế bào thần kinh đệm và H-FABP ở các neuron, với H-FABP có nồng độ cao

hơn gấp 10 lần. H-FABP cũng tồn tại trong nhiều mô khác nhau và cũng có thể ứng dụng trong nhồi máu cơ tim cấp. B-FAPB thì chỉ tồn tại trong hệ thần kinh trung ương và bình thường nó không phát hiện thấy ở những người khỏe mạnh.

H-FABP và B-FABP đạt nồng độ đỉnh trong vòng 2 - 3 giờ sau khởi phát đột quy. Sự đạt nồng độ đỉnh nhanh và sớm đó, là nhờ kích thích phân tử nhỏ giúp nó có thể di chuyển nhanh qua hàng rào máu não và một thời gian bán hủy ngắn chỉ khoảng 20 phút do sự thanh thải của thận. B-FABP thì có độ nhạy cao nhất đối với các nhồi máu nhỏ dưới vỏ và nhồi máu dạng ổ khuyết, nhưng mà không có mối tương quan với mức độ tổn thương thần kinh. Ngược lại, sự tăng nồng độ H-FABP thì có mối tương quan với kích thước ổ nhồi máu và mức độ nặng của khiếm khuyết thần kinh. Một nghiên cứu thí điểm sử dụng H-FABP kết hợp với troponin I để loại trừ nguồn gốc từ tim đã phát hiện thấy không có dương tính giả và có độ nhạy là 68% khi lấy máu tại thời điểm nhập viện, điều này cho thấy kết quả tốt hơn NSE và S100 β . Sự tăng nồng độ B-FABP trong huyết thanh không đặc hiệu cho đột quy, vì nó được phát hiện thấy trong nhiều tình trạng tổn thương não khác nhau [155].

1.2.2.7. Các cytokine tiền viêm và kháng viêm

Các cytokine là những protein và glycoprotein ngoại bào hoạt động như những chất dẫn truyền tín hiệu trong phạm vi ngắn, dưới dạng các cận tiết và tự tiết ở mô. Nó được kích hoạt bởi nhiều tín hiệu kích thích khác nhau, và cytokines là một yếu tố trung gian quan trọng của nhiều đáp ứng viêm và miễn dịch ở mô. Những đáp ứng viêm qua trung gian của những con đường tiền viêm và kháng viêm thường hoạt động song song để điều hòa mức độ và cường độ của đáp ứng. Đã có nhiều mối quan tâm đáng kể về vai trò của các cytokine tiền viêm liên quan đến tính vĩnh viễn và sự kéo dài của những thương tổn sau nhồi máu. Do quá trình viêm có thể dẫn đến phù và có thể thúc đẩy chết theo chương trình, các chất chỉ điểm sinh học của quá trình viêm thật sự hữu ích trong việc tiên lượng đối với các liệu pháp điều trị bảo vệ thần kinh. Mặc dù không có cytokines nào hoạt hóa trong não bộ sau nhồi máu là đặc hiệu đối với hệ thần kinh trung ương, các nghiên cứu cẩn thận đã khẳng định sự tăng nồng độ của những phân tử này là do sự tăng sản xuất trong hệ thần kinh trung ương chứ không phải từ các tế bào máu ngoại vi.

Khi đánh giá nồng độ huyết thanh ở những bệnh nhân đột quy do thiếu máu cho thấy sự tăng của nhiều chất chỉ điểm cytokine, bao gồm IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF- β , ICAM-1, VCAM-1, Eselectin, L-selectin, P-selectin, TNF- α , chitotriosidase và protein hóa ứng động bạch cầu mono.

Nồng độ của protein selectin hòa tan cũng tăng lên sau đột quy, cho thấy sự hoạt hóa của các bạch cầu. Sự tăng nồng độ của các cytokines tiền viêm và nồng độ thấp của các chất chỉ điểm kháng viêm liên quan đến mức độ nặng, thể tích ổ nhồi máu và bệnh cảnh lâm sàng cũng như kết quả điều trị dài hạn.

Sự tăng nồng độ của các chất trung gian kháng viêm, như IL-6, IL-10 và kháng thụ thể IL-1 cùng lúc với sự tăng của các chất chỉ điểm tiền viêm cho thấy một sự tương tác phức tạp giữa cơ chế tiền viêm và kháng viêm trong những giờ đầu và ngày đầu sau đột quy do nhồi máu và xuất huyết. Sự xuất hiện của TNF-alpha và IL-6 cũng có mối tương quan đến thể tích của mô bị kém tưới máu, gợi ý vai trò của quá trình viêm trong vùng tranh tối tranh sáng.

Mặc dù những thuốc kháng viêm hệ thống như corticosteroid chưa được chứng minh là hiệu quả trong điều trị bệnh lý đột quy, các chất chỉ điểm sinh học về viêm đã được sử dụng như các chất chỉ điểm thay thế để đánh giá hiệu quả của các liệu pháp bảo vệ thần kinh [155]

1.2.2.8. Matrix metalloproteinases

Các tế bào hình sao và vi thần kinh đệm liên quan đến đáp ứng viêm sẽ được kích thích để bài tiết ra các proteases giúp phân hủy các chất nền ở ngoại bào. Những enzym được thừa nhận nhiều nhất trong số những enzym có tính phân hủy protein này là serine protease và MMPs. MMPs là một họ gồm 14 enzymes, một dưới nhóm của những enzym được tìm thấy có hoạt động trong các mô não.

Do tính độc của nó, những enzym này được sản xuất ở dạng tiềm tàng và cần được hoạt hóa. Khi được hoạt hóa, MMPs ảnh hưởng đến các lỗ trên hàng rào máu não, làm tổn thương các mao mạch, thúc đẩy đáp ứng viêm, và từ đó thúc đẩy sự tiến triển của xuất huyết não và nhồi máu não. Viêm và sự thay đổi liên quan đến cấu trúc thành mạch máu do hoạt động của MMP đã được đề cập trong những thương tổn mãn tính, tiến triển của tình trạng vữa xơ động mạch bên trong não bộ, cũng như thiếu máu ở pha cấp.

Các cytokines hoạt động lên các tế bào hình sao và vi thần kinh đệm để thúc đẩy quá trình sản xuất ra MMPs và serine protease. Hoạt động của hệ thống phá hủy protein này được điều hòa bằng hoạt động kháng lại của yếu tố ức chế metalloproteinases ở mô (tissue inhibitors of metalloproteinases).

Nồng độ của MMP tăng lên ở cả 2 trường hợp đột quỵ do thiếu máu và đột quỵ do xuất huyết, việc định lượng MMP-2 và MMP-9 được chứng minh là có mối liên quan đến sự biểu hiện của các cytokine tiền viêm. Trong đột quỵ do thiếu máu, nồng độ của MMP-9 có liên quan đến chỉ số NIHSS và thể tích ổ nhồi máu ban đầu trên cộng hưởng từ khuếch tán, trong khi đó nồng độ đỉnh thì có liên quan đến sự chuyển dạng xuất huyết muộn và xuất huyết sau sử dụng liệu pháp tiêu sợi huyết. MMP-9 và MMP-13 có mối liên quan đến sự phát triển của ổ nhồi máu trên cộng hưởng từ khuếch tán.

Trong đột quỵ do xuất huyết, một nồng độ MMP-9 cao hơn thì có mối liên quan đến tình trạng phù não xung quanh ổ xuất huyết, điều này có thể là do vai trò của nó đối với các lỗ của hàng rào máu não. Chất ức chế MMP là TIMP-1 thì có mối liên quan ngược lại với mức độ nhồi máu. MMP-2, MMP-3 và TIMP-2 tất cả đều tăng sau xuất huyết não [155].

1.2.2.9. Các CCĐSH của con đường chết theo chương trình

TNF là một cytokine của quá trình viêm với rất nhiều tác dụng khác nhau. Nó được biểu hiện ở các tế bào nội mô, vi tế bào thần kinh đệm và tế bào hình sao sau thương tổn, nó tham gia vào hoạt động tiền viêm và tiền đông máu khu trú. Đã có những bằng chứng thực nghiệm trên động vật cho thấy TNF có liên quan đến các quá trình sinh lý bệnh khởi phát đột quỵ. Một khi đột quỵ xảy ra, TNF sẽ hoạt hóa MMP và từ đó làm tăng tính thấm thành mạch, thúc đẩy sự phù não và sự xâm nhập của các thành phần tiền viêm từ huyết tương qua hàng rào máu não đã bị thương tổn trước đó.

Một điều quan trọng là TNF sẽ kích thích sự sản xuất của các chất oxy phản ứng, từ đó thúc đẩy độc tính kích thích thông qua trung gian glutamate và hướng tế bào trực tiếp đến quá trình chết theo chương trình. Hoạt động kết hợp này lên giường mạch máu đã làm giảm vi tuần hoàn tại chỗ, thúc đẩy phù não, kích thích

quá trình viêm và chết theo chương trình, tất cả đều góp phần vào sự phát triển của vùng bị thiếu máu từ lõi nhồi máu ra vùng tranh tối tranh sáng.

Quá trình chết theo chương trình thần kinh là một quá trình mà các thương tổn sẽ phát triển rộng dần từ lõi nhồi máu đã bị hoại tử. Tầm quan trọng của quá trình chết theo chương trình trong đột quy đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu, trong đó có những thử nghiệm bảo vệ thần kinh mà nếu chúng ta ức chế những thành phần quan trọng của caspase chết theo chương trình sẽ làm giảm được thể tích ổ nhồi máu ở các mô hình thực nghiệm động vật.

Caspase là một nhóm các cysteine proteases trong con đường chết theo chương trình. Caspase - 3 là một chất điều hòa hoạt động ở bước cuối cùng của phản ứng dẫn đến sự phá hủy DNA và là chất chỉ điểm sinh học tiềm năng giúp đánh giá được mức độ của quá trình chết theo chương trình.

Ở một nghiên cứu của những bệnh nhân bị đột quy, nồng độ huyết tương của caspase - 3 tăng lên trong pha cấp và tương quan với sự phát triển của ổ nhồi máu và kết quả điều trị ngắn hạn và dài hạn. [155].

1.2.2.10. Những CCĐSH của quá trình đông máu

Những bất thường trong quá trình đông máu là một nguyên nhân của đột quy do thiếu máu. Hơn nữa, các rối loạn được quan sát thấy sau khởi phát đột quy có thể giúp hỗ trợ vào chẩn đoán, mức độ nặng và dự đoán đáp ứng với điều trị. Một số CCĐSH của quá trình đông máu đã được sử dụng cho mục đích chẩn đoán của một số bệnh lý khác. Test D-Dimer được sử dụng ở những trường hợp nghi ngờ nhồi máu phổi là một ví dụ cổ điển [57].

Một sự tăng nồng độ fibrinogen được ghi nhận thấy sau đột quy do thiếu máu và có mối liên quan đến kích thước ổ NMN và kết quả điều trị [28].

Một nồng độ cao của D-Dimer, một mẫu protein nhỏ được tạo thành bởi quá trình thoái biến fibrin, giúp dự đoán tiến triển của đột quy do thiếu máu và kết quả điều trị trong xuất huyết não.

Các thành phần của quá trình đông máu có thể cung cấp nhiều thông tin hơn là việc đơn thuần xác định đột quy và đánh giá mức độ nặng. Sự hoạt động của nhiều yếu tố trong quá trình đông máu và tiêu sợi huyết tăng lên trong bối cảnh của đột

quy. Việc đánh giá hoạt động của các thành phần khác nhau sẽ rất hữu ích trong việc đánh giá đáp ứng với điều trị hoặc việc cá nhân hóa điều trị.

Những bệnh nhân biểu hiện đột quy do thiếu máu, điều trị bằng warfarin nằm trong giới hạn cho phép thì có thể tích ổ nhồi máu nhỏ hơn, các rối loạn thần kinh ít hơn, chỉ số NIHSS thấp hơn tại thời điểm nhập viện và chỉ số Rankin điều chỉnh thấp hơn [73].

Nồng độ huyết tương của TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) tăng lên ở pha cấp của đột quy do thiếu máu và PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) cũng tăng lên ở những bệnh nhân có tiến triển vữa xơ động mạch nội sọ, cùng với các chất chỉ điểm tiền viêm khác. Những bệnh nhân có nồng độ PAI-1 cao thì ít có khả năng tái thông sau khi sử dụng liệu pháp tPA và kết quả điều trị kém hơn. Tương tự như vậy, sự đa dạng về kiểu hình của gene thrombin-activable fibrinolysis inhibitor và PAI-1 cũng ảnh hưởng đến khả năng tái thông sau điều trị bằng liệu pháp tPA [88], [90], [155].

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

Rất nhiều CCĐSH trong bệnh lý mạch máu não đã được nghiên cứu những năm gần đây, tuy nhiên chỉ một số ít có tác dụng thiết thực để chẩn đoán bệnh ở những giờ đầu sau khi xuất hiện triệu chứng, đây là khoảng thời gian quyết định hiệu quả điều trị, ảnh hưởng trực tiếp đến người bệnh.

Nhiều nghiên cứu chứng minh có mối tương quan giữa các CCĐSH ở bệnh nhân bị bệnh lý mạch máu não so với nhóm người khỏe mạnh. Những chất này thuộc nhóm các chất trung gian trong quá trình viêm, yếu tố tăng trưởng, chỉ dấu của hoạt lực thần kinh đệm, hoại tử tế bào, giáng hóa myelin, huyết khối và sự chết của tế bào theo chương trình.

TBMMN được định nghĩa là một sự thiếu oxy não, kéo dài 24 giờ dẫn tới tắc nghẽn mạch máu não, xác định bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh kết hợp với định lượng các CCĐSH thích hợp. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa hàm lượng CCĐSH trong máu với triệu chứng của NMN sau 6 giờ hoặc từ 6 đến 24 giờ.

Đối với từng CCĐSH riêng biệt, có những mối tương quan có giá trị khác nhau, có thể rất lớn. Nhưng trong thực tế lâm sàng việc sử dụng lựa chọn CCĐSH thích hợp rất cần thiết, rất hữu ích cho việc chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh lý mạch máu não [59], [60], [65], [71], [75].

Bảng 1.3 Đánh giá mối liên quan giữa hàm lượng các CCĐSH và thời gian sau khi xuất hiện triệu chứng [155]

Chất chỉ điểm sinh học	Giá trị p: 0-6 giờ	Giá trị p: 6-24 giờ
Brain natriuretic	0,019	<0,001
Creatinine phosphokinase brain band	0,030	0,040
Glial fibrillary acidic protein	0,025	0,002
Interleukin-6	0,039	0,008
Malendialdehyde	0,020	0,020
Matrix metalloproteinase-9	<0,001	<0,001
S100 β	<0,001	<0,001
Tumor necrosis factor- α	0,016	0,039
Vascular cell adhesion molecule	<0,001	<0,001
Vascular endothelial growth factor	0,008	0,002
Von Willebrand factor	<0,001	0,001

Hiện nay, việc chẩn đoán NMN là phối hợp lâm sàng và hình ảnh học. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế nhỏ của các phương pháp hình ảnh học đặc biệt trong những giờ đầu của nhồi máu não.

CNCLVT trong những giờ đầu, thậm chí trong ngày đầu sau khởi phát vẫn còn một trường hợp chưa phát hiện được.

MRI sọ não là tối ưu vì có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao, tuy nhiên đây là phương pháp kỹ thuật hiện đại, chỉ có ở các trung tâm chuyên sâu. Chất chỉ điểm sinh học sẽ là phương tiện hỗ trợ, giúp cho chẩn đoán nhồi máu não sớm hơn, từ đó thiết lập điều trị kịp thời với các phương pháp đặc hiệu với cửa sổ điều trị hẹp hơn (<4,5giờ) [88], [90], [124].

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

Nhờ vậy đã có nhiều tổ hợp CCĐSH được nghiên cứu và hình thành. Đây là hướng đi phù hợp khẳng định vai trò mới của các CCĐSH trong việc hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi tiên lượng NMN giai đoạn cấp [124].

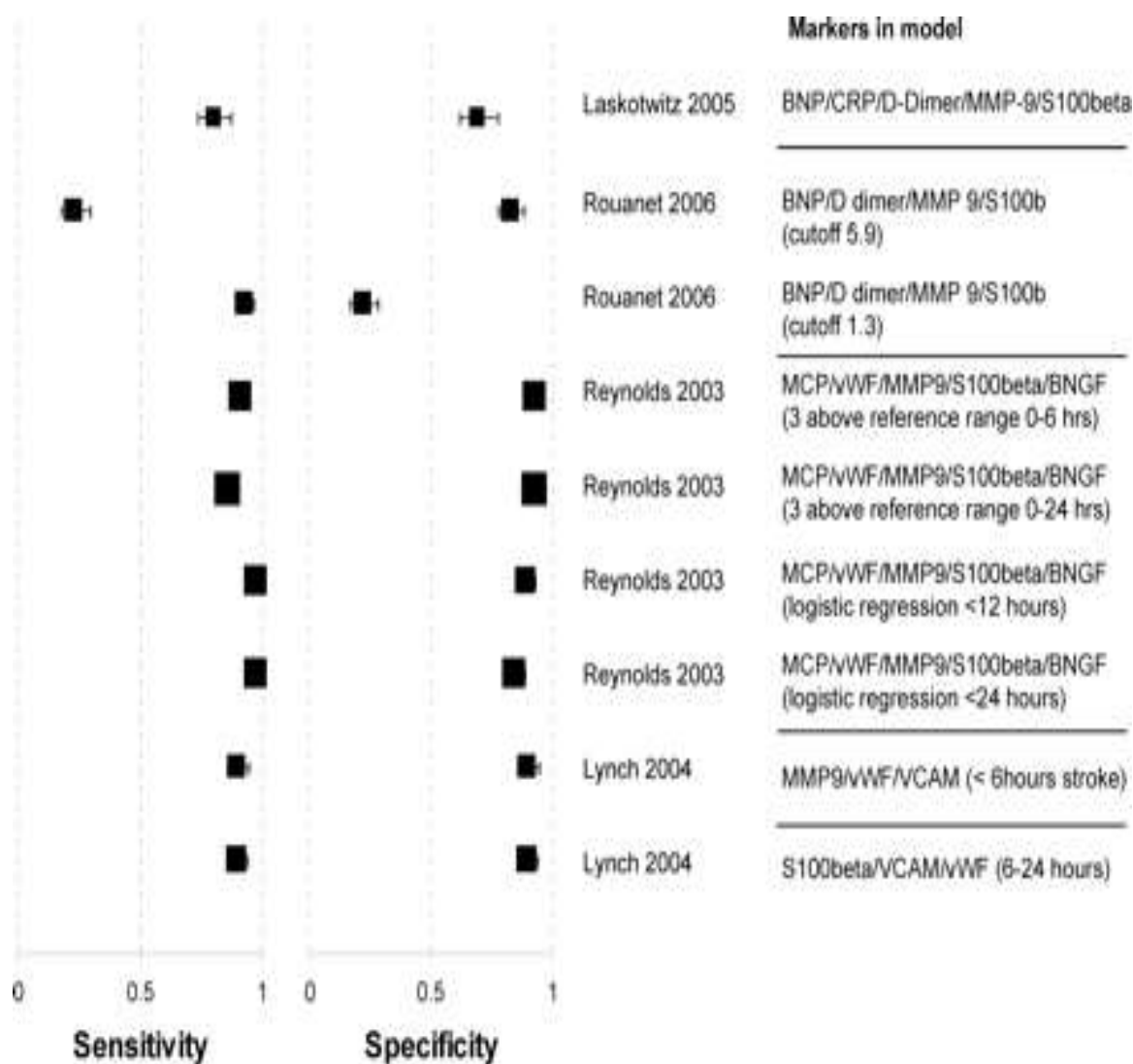
1.3.1. Bảng tính toán đa biến dự đoán, cơ sở hình thành các tổ hợp CCĐSH để chẩn đoán NMN

Để có được chẩn đoán chính xác tối ưu, những CCĐSH có tương quan tốt nhất với NMN được đưa vào bảng tính toán đa biến dự đoán. Trong đó giá trị của từng CCĐSH được chọn căn cứ vào độ nhạy và độ đặc hiệu của giá trị chẩn đoán.

Với phân tích đa biến dựa vào các yếu tố có ảnh hưởng người ta cũng đánh giá được vai trò của một số các chất kết hợp lại cùng có khả năng chẩn đoán tốt nhất. Đây là cơ sở hình thành các tổ hợp CCĐSH.

Sự ra đời của việc phối hợp nhiều CCĐSH với nhau để chẩn đoán NMN cấp, đã đem lại kết quả cao hơn nhiều về độ nhạy và độ đặc hiệu. Có nhiều CCĐSH được sử dụng làm một thành tố cơ bản, luôn xuất hiện trong nhiều cách phối hợp.

Bảng 1.4 Độ nhạy và độ đặc hiệu của một số tổ hợp chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán NMN (khoảng tin cậy 95%) [155].



1.3.2. Một số tổ hợp CCĐSH có giá trị trong chẩn đoán và dự báo tiên lượng NMN cấp

1.3.2.1. Tổ hợp có S100β

Thành viên S100β được nhiều nghiên cứu chọn vào để thành lập một tổ hợp. Chất chỉ điểm này tồn tại ở những dạng khác nhau phụ thuộc vào đơn vị alpha và beta. Loại beta rất đặc hiệu cho tế bào não. Đơn vị Beta-beta có mặt ở trong tế bào thần kinh đệm và tế bào sao, loại alpha-beta chỉ có trong tế bào thần kinh đệm, không có trong tế bào hình sao, trong khi loại alpha-alpha có trong sợi cơ, tim và thận.

S100 β được chuyển hoá ở thận và bài tiết ra nước tiểu, có thời gian bán hủy sinh học là khoảng 2 giờ. S100 β được tìm thấy trong tế bào của hệ thống thần kinh trung ương, chủ yếu ở tế bào hình sao.

Trong nhiều nghiên cứu cho thấy protein S100 β có mối tương quan thuận với kích thước ổ nhồi máu não và kết quả điều trị. Protein S100 β cũng có giá trị cao trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng và diễn tiến nặng trong thời gian theo dõi điều trị nhồi máu não.

Trong đợt quy do thiếu máu, nồng độ huyết thanh của S100 β đạt được tối đa vào ngày thứ 2 - 4.

Nồng độ S100 β trong máu và trong dịch não tủy có thể giúp phân loại được những bệnh nhân nào có tiên lượng tốt và những bệnh nhân nào có tiên lượng xấu, nhưng nồng độ trong dịch não tủy thì độ chính xác không bằng nồng độ trong máu. Vì thế, khi đánh giá S100 β , chỉ cần lấy máu là đủ để đánh giá tiên lượng cũng như phát hiện các biến chứng thứ phát.

- Michael T. Wunderlich và đồng nghiệp đã nghiên cứu được động học của S100 β và mối liên quan của chúng với vị trí tắc mạch. Ở bệnh nhân NMN cấp, S100 β giúp theo dõi tình trạng tổn thương mạch máu thần kinh. Hơn thế nữa S100 β còn cung cấp thông tin tiên lượng liên quan đến kết quả lâm sàng.

Giá trị của S100 β đánh giá sau 48 và 72 giờ từ lúc khởi phát đột quy, có thể giúp tiên lượng và đánh giá diện tích vùng thương tổn do huyết khối động mạch não giữa. Thông thường S100 β sẽ đạt nồng độ đỉnh trong suốt 3 - 4 ngày đầu tiên sau đột quy thể nhồi máu [113].

- Lynch và cs: Một nghiên cứu phối hợp tạo thành một tổ hợp CCDSH mà trong đó thành tố S100 β được quan tâm hàng đầu. Nhóm tác giả đã nghiên cứu 26 chất chỉ điểm sinh học ở 44 bệnh nhân nhồi máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 4 chất S100 β , vWF, MMP9, VCAM-1 khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác nhồi máu não với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90% và có giá trị cao trong tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng.

- Laskowitz nghiên cứu một tổ hợp gồm 5 chất: S100 β , D-Dimer, CRP, BNP và MMP-9, được thực hiện trên bệnh nhân nghi ngờ nhồi máu não trong thời gian

6h kể từ khi khởi phát triệu chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán với tỷ lệ lần lượt là 81% và 70% [102].

- Mark A và cs cũng chọn S100 β để thiết lập một tổ hợp. Nhóm tác giả này đã dùng một tổ hợp gồm 5 chất chỉ điểm sinh học trong đó có protein S100 β , kết quả cho thấy độ nhạy lên đến 92% và độ đặc hiệu 93% trong chẩn đoán nhồi máu não 6 giờ đầu và có giá trị tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng cao [155].

1.3.2.2. Tổ hợp có D-Dimer.

D-Dimer, một chất chỉ điểm sinh học của sự tiêu hủy fibrin, thể hiện hoạt tính sinh học của plasmin, tăng ngay trong giờ đầu sau khi thiếu máu não và kéo tới vài tháng, phản ánh sự rối loạn đông máu cấp và mạn tính.

D-Dimer tạo ra do hoạt tính tiêu đạm trên fibrin bền vững bởi plasmin. Fibrin được cấu thành từ 2 mảnh D ở các đầu mút góc carbon (C) và mảnh E ở đầu mút góc nitơ (N). Hoạt động của thrombin trên fibrinogen dẫn đến sự hình thành monom của fibrin và chúng liên kết nhau bởi liên kết hydrogen, sau đó được bền vững bởi yếu tố VIIIa, hình thành cầu nối D-D. Sự thoái gián fibrin bởi plasmin dẫn đến sự hình thành những phức hợp chứa tất cả những mảnh D-D, thường liên kết với mảnh E, hoặc những nhánh fibrin như YY/DXD. Phân tử fibrin bị proteolyse thành những mảnh sớm X Y và những mảnh muộn. Định lượng D-Dimer được xem như là test gián tiếp về sự tăng đông, dẫn đến huyết khối. Hiện nay D-Dimer được ứng dụng rộng trong lĩnh vực huyết khối tĩnh mạch sâu. Với những bệnh nhân nghi ngờ huyết khối tĩnh mạch sâu và hoặc tắc mạch phổi thì định lượng D-Dimer chắc chắn có lợi ích rất lớn. Trong khuôn khổ bệnh lý tắc mạch huyết khối, có thể chẩn đoán loại trừ bệnh lý này khi kết quả D-Dimer bình thường. Với 2 bệnh lý huyết tắc tĩnh mạch sâu và huyết tắc mạch phổi ở giai đoạn cấp, định lượng D-Dimer cho phép chẩn đoán xác định hoặc loại trừ. Với D-Dimer < 500ng/ml cho phép loại trừ với giá trị tiên đoán âm tính lên đến 97-99%. Lượng D-Dimer bình thường đo bằng phương pháp nhạy cảm cho phép loại trừ chẩn đoán tai biến huyết khối với giá trị tiên đoán âm tính là gần như 100%.

Xét nghiệm D-Dimer là một xét nghiệm cần thiết trong chứng huyết tắc tĩnh mạch sâu, là một chứng bệnh có liên quan đến sự hình thành các cục máu đông

trong các tĩnh mạch nằm sâu bên trong cơ thể, thường gặp nhất là các tĩnh mạch ở chân. Những cục máu đông này có thể trở nên rất lớn và gây nên tình trạng tắc nghẽn dòng máu lưu thông. Những mảnh máu đông ở các tĩnh mạch sâu này cũng có thể vỡ ra và di chuyển đến các bộ phận khác của cơ thể như lên phổi gây thuyên tắc phổi. Những cục máu đông này thường hình thành nhiều trong hệ thống tĩnh mạch nhưng cũng còn xuất hiện trong hệ thống động mạch, là những mạch máu dẫn truyền oxygen. Nếu những cục máu đông này lớn ngăn cản cả máu đến những cơ quan quan trọng như thận, tim, mạc treo có thể gây hậu quả rất nguy hại. Đặc biệt đối với não, gây tai biến mạch máu não. Đây cũng là cơ sở vì sao ngày nay D-Dimer được xem là một chất chỉ điểm sinh học của NMN.

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ cao trong máu của các chất chỉ điểm viêm và cầm máu liên quan với sự tăng các yếu tố nguy cơ tim mạch ở những người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành và nhồi máu não. Sự kích hoạt hình thành fibrin và các sản phẩm thoái giáng fibrin bao gồm D-Dimer xảy ra trong pha cấp của nhồi máu não. D-Dimer là một sản phẩm thoái giáng fibrin, là một mảnh protein nhỏ hiện diện trong máu sau khi một cục máu đông bị thoái biến bởi sự tiêu fibrin. Nó chứa hai mảnh D của fibrinogen. D-Dimer phản ánh nồng độ của các sản phẩm fibrin trong lòng mạch mà không liên quan đến fibrinogen và những sản phẩm thoái hóa fibrin hòa tan và khẳng định rằng sự hình thành thrombin và plasmin đã xảy ra. D-Dimer đã được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng như một chỉ số để phát hiện sự hình thành fibrin trong điều kiện có huyết khối.

Một nồng độ cao của D-Dimer, một mẫu protein nhỏ được tạo thành bởi quá trình thoái biến fibrin, giúp dự đoán tiến triển của đột quỵ do thiếu máu và kết quả điều trị trong xuất huyết não.

Các chất chỉ điểm sinh học khác của quá trình đông máu cũng có giá trị tương tự: một nồng độ cao hơn của fibrinopeptide A, b-thromboglobulin, các mảnh prothrombin 1 và 2, phức bộ thrombin-anti-thrombin, yếu tố tiểu cầu 4 và yếu tố von Willebrand đều có mối liên quan đến một bệnh cảnh lâm sàng nặng trong đột quỵ và tăng tỷ lệ tử vong. Fibrinopeptide A, phức bộ thrombin- antithrombin, D-Dimer, β -thromboglobulin và yếu tố tiểu cầu 4, đều tăng lên ở những bệnh nhân

biểu hiện cơn thiếu máu não thoáng qua so với nhóm chứng, gợi ý một sự rối loạn trong quá trình hoạt hóa tiểu cầu và quá trình đông máu.

Một số các nghiên cứu đánh giá nhiều chất chỉ điểm sinh học của quá trình đông máu đã rút ra kết luận rằng nồng độ D-Dimer rất nhạy trong đột quy, có thể giúp phân biệt được nguồn gốc của đột quy và là yếu tố tiên lượng mạnh nhất đối với mức độ nặng và sự tái lập trong giai đoạn bán cấp.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ D-Dimer ở những khía cạnh khác nhau trong tai biến mạch máu não, đặc biệt là trong nhồi máu não. Các nghiên cứu đều cho thấy D-Dimer là một xét nghiệm đáng tin cậy để chẩn đoán đột quy, xác định loại nhồi máu não, tiên lượng độ trầm trọng và nguy cơ tái phát của nhồi máu não [154].

D-Dimer có khả năng dự đoán cao về tình trạng diễn tiến nặng lâm sàng, tình trạng tử vong và nguy cơ tái phát của đột quy NMN. Nồng độ D-Dimer tăng có thể phản ánh sự phản ứng trong pha cấp và sự hoạt hóa đông máu thứ phát từ phá hủy mô hoặc là biến chứng của đột quy.

- Cũng tương tự năm 2009 Igor Sibon, François Rouanet nghiên cứu bệnh nhân nghi ngờ NMN trong thời gian 6 giờ kể từ lúc khởi phát triệu chứng. Nhóm tác giả dùng tổ hợp có thành tố là D-Dimer bao gồm: D-Dimer, BNP, MMP-9 và S100 β . Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ D-Dimer cũng tăng cao trong những giờ đầu và có giá trị tiên lượng nặng lâm sàng tốt [86].

1.3.2.3. Tổ hợp có vWF và VCAM-1

Tổn thương mạch trong nhồi máu não là tổn thương cấu trúc mạch máu các nhánh tận (động mạch, tĩnh mạch, giường mao mạch) ở vùng tổn thương nhu mô và thường tương ứng với thể tích mô bị nhồi máu. Các thành phần của cấu trúc mạch như các tế bào nội mô, các tế bào cơ trơn mạch máu hay các phân tử của mô liên kết mạch máu có thể được tiết ra trong tuần hoàn ngoại biên và được phân lập trong máu tĩnh mạch. Cũng giống như các chất chỉ điểm sinh học của tổn thương tế bào não, các chất chỉ điểm sinh học của tổn thương mạch máu cũng bị ảnh hưởng bởi hàng rào máu não do đó việc phát hiện chúng trong giai đoạn cấp của nhồi máu nhiều lúc gặp khó khăn do giảm số lượng lưu hành ra máu ngoại vi. Có 2

chất chỉ điểm sinh học của tổn thương mạch quan trọng nhất bao gồm yếu tố von Willebrand (vWF) và phân tử kết dính tế bào mạch máu hoà tan 1 (VCAM-1) [111].

- Yếu tố đông máu von Willebrand (vWF)

Yếu tố đông máu von Willebrand (vWF), có bản chất là protein, là yếu tố hoạt động như chất tải của yếu tố VIII, được coi như chất dấu ấn sinh học tiên lượng đối với tai biến mạch máu não thoáng qua, hoặc tai biến mạch máu não hình thành.

Yếu tố von Willebrand (vWF) là một glycoprotein trọng lượng phân tử cao đa trùng hợp ít hoặc nhiều. Tùy theo mức độ đa trùng hợp, trọng lượng phân tử thay đổi từ 1 đến 20 triệu. vWF được tổng hợp bởi tế bào nội mạc (70%) và tiểu cầu (30%). vWF được trữ trong các tế bào nội mạc và trong các hạt alpha của tiểu cầu. Trong các hạt alpha là các dạng đa trùng hợp cao, khi có sự hoạt hóa tiểu cầu, các phân tử hoạt động đặc biệt đã có sẵn để tác động. vWF tuần hoàn trong huyết tương liên kết với yếu tố VIII, người ta gọi là “phức hợp yếu tố VIII” vì một trong những vai trò quan trọng của vWF là vận chuyển và bảo vệ yếu tố VIII. vWF bảo đảm cho sự dính tiểu cầu với tổ chức dưới nội mạc. Ở trạng thái bình thường vWF không phản ứng với tiểu cầu. Sau khi mạch máu bị tổn thương và để lộ lớp dưới nội mạc, vWF được hấp thụ trên các sợi collagen, khi đó nó thay đổi cấu trúc phân tử và tương tác với glycoprotein Ib tiểu cầu, hỗ trợ cho sự kết dính tiểu cầu và hình thành cục máu đông. Ngoài gắn với yếu tố VIII, vWF cũng còn có khả năng tự gắn với glycoprotein IIb / IIIa. Với liên kết này thì cần có sự hoạt hóa tiểu cầu trước đó để làm cho thụ thể IIb / IIIa có chức năng. vWF cũng nhạy cảm trong một số điều kiện thay thế với fibrinogen để tạo ra sự ngưng kết tiểu cầu hình thành cục máu đông. Đây là căn nguyên của nhiều bệnh lý về mạch máu, tĩnh mạch cũng như động mạch [22], [87]. Cũng vì lý do liên quan đến quá trình hình thành huyết khối mà gần đây vWF được nghiên cứu như là một chất chỉ điểm sinh học đặc biệt trong TBMMN thể NMN, thay vì chỉ được nghiên cứu và biết đến là một bệnh Willebrand cổ điển như lâu nay [112]. Năm 2005, Lynch và Cs nghiên cứu về vWF & MMP-9 kết hợp với 3 CCĐSH khác là S100 β , B type neurotrophic growth factor (BNGF) và monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) ở bệnh nhân NMN cấp, đã ghi nhận vWF tăng cao trong giai đoạn cấp NNM [108]. Cũng như nghiên cứu của Raynold và Cs

ở 223 bệnh nhân NMN trong đó có chất chỉ điểm vWF cũng tăng sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh [131].

Rõ ràng với vai trò khởi phát cho sự kết dính tiểu cầu và hình thành cục máu đông, vWF đã dần dần được khẳng định là chất chỉ điểm sinh học của NMN cấp, với khả năng chẩn đoán có độ tin cậy và độ đặc hiệu cao [104].

- Phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 (VCAM-1)

Phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 (Vascular cell adhesion molecule-VCAM-1) một seletin hòa tan thuộc nhóm những phân tử globulin miễn dịch bám vào tế bào thành mạch. Trong quá trình viêm, nồng độ VCAM-1 tăng lên, bám dính vào các tế bào nội mạc. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ chất này tăng cao trong máu 4 giờ sau khi triệu chứng thiếu máu não xuất hiện. Trong khi đó một phân tử khác ELAM-1 cũng bám dính vào tế bào nội mô, nhưng tăng trong máu chậm hơn, 8 giờ sau thiếu máu não [88], [155].

VCAM-1 có 6 hoặc 7 globulin miễn dịch và ảnh hưởng trên cả hai hệ thống mạch máu, đó là hệ mạch máu lớn và hệ mạch máu nhỏ, sau khi các tế bào nội mô được kích thích bởi các cytokine. Các ảnh hưởng của VCAM-1 duy trì kéo dài hơn 24 giờ. VCAM-1 thúc đẩy sự bám dính của tế bào lympho, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ái toan, và basophils. VCAM-1 có thể tham gia trong lĩnh vực thu hút các bạch cầu đơn nhân đến các tổ chức mạch máu vừa xơ. Một nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra rằng VCAM-1 đóng vai trò chủ đạo trong sự khởi đầu của vừa xơ động mạch. Chính điều này mà VCAM-1 cũng là một mục tiêu hướng đến trong các nghiên cứu như là một CCĐSH đầy tiềm năng đặc biệt là trong NMN giai đoạn cấp [122].

- Hai nghiên cứu của Lynch và Cs vào năm 2004, một nghiên cứu tổ hợp gồm 3 chất chỉ điểm sinh học VCAM-1, MMP-9, vWF và một nghiên cứu tổ hợp gồm 3 chất chỉ điểm sinh học VCAM-1, MMP-9, S100 β , đều cho thấy nồng độ của VCAM-1 tăng cao ngay trong những giờ đầu.

- Một số nghiên cứu khác đã đưa ra kết luận phối hợp 3 chất chỉ điểm sinh học gồm MMP-9, VCAM-1 và vWF có thể phân biệt giữa nhóm tai biến mạch máu não và nhóm chứng 6 giờ sau triệu chứng với độ nhạy và độ đặc hiệu trên 90%.

1.3.2.4. Tổ hợp có MCP-1

Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) là một protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân, có xu hướng hút bạch cầu đơn nhân, có mặt trong dịch não tủy và hoạt lực tăng đáng kể 24 giờ sau triệu chứng thiếu máu não, nồng độ chất này không thay đổi trong máu. MCP-1 là một chemokine được tiết ra từ tế bào thần kinh và tế bào hình sao sau đột quy, nó cũng được biết là làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu cục bộ [80], [85]. Nghiên cứu trước đây ở chuột cho thấy rằng: Những chuột gây nhồi máu có nồng độ MCP-1 thấp hơn thì kết quả thần kinh được cải thiện tốt hơn, trong khi những con chuột có nồng độ MCP-1 cao hơn, trở nên tồi tệ hơn về tổn thương não và chức năng thần kinh. Điều này cũng cho thấy nồng độ của MCP-1 có thể liên quan đến tiên lượng độ trầm trọng của NMN. Một vài nghiên cứu khác cũng cho thấy MCP-1 tăng sớm sau khi thiếu máu cục bộ não và MCP-1 là đầu mối có thể đại diện cho một sự hấp dẫn hóa học bạch cầu đơn nhân, đóng vai trò quan trọng trong việc xâm nhập vào mô bạch cầu đơn nhân, đóng góp vào sự tổn thương mô trong đột quy thiếu máu cục bộ và một số bệnh lý khác [97], [98], [127], [151], [159].

Một nghiên cứu 23 bệnh nhân đột quy thiếu máu 24 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng thần kinh và so sánh với 15 bệnh nhân đối chứng chỉ có đau đầu. Kết quả cho thấy có sự gia tăng đáng kể nồng độ MCP-1 của dịch não tủy và huyết thanh ở nhóm bệnh nhân đột quy thiếu máu não so với nhóm chứng. Kết quả này cũng cho thấy MCP-1 có thể đóng một vai trò trong phản ứng viêm ở giai đoạn sớm của đột quy thiếu máu não và có giá trị tiên lượng [107].

- Nghiên cứu của Lynch và cộng sự ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp, với một tổ hợp 5 chất chỉ điểm sinh học MCP-1, vWF, MMP-9, S100 β và BDNF. Đã ghi nhận MCP-1 tăng cao trong giai đoạn cấp và tổ hợp 5 chất này có giá trị chẩn đoán NMN cấp với độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 92% và 93% . Đây là một tổ hợp được đánh giá có kết quả tốt nhất [108].

- Tác giả Reynolds và cs: Trong một nghiên cứu thuần tập 223 bệnh nhân NMN sử dụng một tổ hợp 5 chất chỉ điểm sinh học: S100 β , yếu tố tăng trưởng thần kinh typ B (B type neurotrophic growth factor - BDNF), vWF, MMP-9 và MCP-1 và nhóm chứng 214 người cho thấy sự kết hợp này cho kết quả chẩn đoán NMN sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 97% [131].

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ TỔ HỢP vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer TRONG NHỒI MÁU NÃO

1.4.1. Các nghiên cứu liên quan về tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong nhồi máu não

- **Lynch** và Cs: Nghiên cứu 26 CCĐSH trên 44 bệnh nhân NMN. Kết quả nghiên cứu cho thấy 4 chất S100 β , vWF, MMP-9 và VCAM-1 khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác NMN với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90% [108]. Cùng nhóm tác giả này năm 2005 nghiên cứu về vWF & MMP-9 kết hợp với 3 CCĐSH khác là S100 β , BDNF và MCP-1. Ngoài ghi nhận vWF & MMP-9 tăng cao trong giai đoạn cấp NMN thì tổ hợp 5 chất này có giá trị chẩn đoán NMN cấp với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn tổ hợp 4 CCĐSH trên rất nhiều với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 93% [108].

- **Raynold** và Cs: Nghiên cứu 223 bệnh nhân NMN sử dụng tập hợp S100 β , B type neurotrophic growth factor, vWF, MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9) và MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1). Nhóm chứng 214 người cho thấy sự kết hợp này cho kết quả chẩn đoán NMN sớm trong vòng 12h sau khi khởi phát bệnh với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 97% [131].

- **Daniel T. Laskowitz**: Nghiên cứu 293 bệnh nhân NMN của tổng số 1146 bệnh nhân có triệu chứng thần kinh đột quy, thời gian 0 - 6 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Phối hợp 4 CCĐSH D-Dimer, BNP (Brain natriuretic peptide), MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9) và S100 β . Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán có tỷ lệ lần lượt là 83% và 32%. [65]

- **Igor Sibon, François Rouanet** và cs: Năm 2009 nghiên cứu 131 bệnh nhân NMN và thiếu máu cục bộ não thoáng qua, trong thời gian 6h kể từ khi khởi phát triệu chứng. Thực hiện tổ hợp CCĐSH: D-Dimer, BNP (Brain natriuretic peptide), MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9) và S100 β . Kết quả cho thấy độ nhạy của chẩn đoán 94% và độ đặc hiệu 94% [86].

1.4.2. Các nghiên cứu về các CCĐSH trong nhồi máu não tại Việt Nam.

Ở Việt Nam mới có một vài nghiên cứu về 1-2 CCĐSH trong TBMMN, vấn đề kết hợp nhiều CCĐSH, tạo thành một tổ hợp để chẩn đoán và dự báo tiên lượng thì hoàn toàn còn mới mẻ, hiện tại chưa có nghiên cứu nào về tổ hợp này.

- **Nguyễn Đức Hoàng:** Năm 2007 nghiên cứu Homocysteine máu ở bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh Viện Trung Huế. Qua nghiên cứu 108 bệnh nhân TBMMN và 108 người chứng có kết quả: Nồng độ trung bình Homocystein máu nhóm TBMMN $17,27 \pm 7,48 \mu\text{molg/L}$, cao hơn nhóm chứng $10,79 \pm 2,73 \mu\text{molg/L}$ [14].

- **Nguyễn Đình Toàn:** Năm 2012 nghiên cứu nồng độ PAI-1, TNF-Anpha huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp. Qua nghiên cứu 80 bệnh nhân NMN và 80 người chứng có kết quả: Nồng độ trung bình PAI-1 nhóm bệnh $83,29 \pm 52,74 \text{ ng/ml}$, nhóm chứng $33,92 \pm 22,90 \text{ ng/ml}$.

Nồng độ trung bình TNF α nhóm bệnh $79,91 \pm 134,88 \text{ pg/ml}$, nhóm chứng $13,39 \pm 5,40 \text{ ng/ml}$ [33].

- **Nguyễn Thị Hùng, Nguyễn Văn Sang:** Năm 2014 nghiên cứu nồng độ D-Dimer huyết tương trong nhồi máu não cục bộ cấp. Qua nghiên cứu 62 bệnh nhân NMN cấp có kết quả: Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương $0,89 \pm 0,62 \text{ mg/ml}$, 69,3% bệnh nhân cao hơn trị số bình thường [15].

- **Hoàng Trọng Hanh:** Năm 2015 nghiên cứu nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại Bệnh viện Trung Ương Huế. Qua nghiên cứu 98 bệnh nhân NMN giai đoạn cấp và 112 chứng tại Bệnh viện Trung ương Huế, có kết quả: Trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm bệnh là $0,404 \text{ ng/ml}$, nhóm chứng là $0,058 \text{ ng/ml}$. Trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là $26,55 \text{ ng/ml}$ nhóm chứng $14,47 \text{ ng/ml}$. Trung vị nồng độ protein S100B ở nam giới là $0,381 \text{ ng/ml}$, nữ giới là $0,433 \text{ ng/ml}$. Trung vị nồng độ NSE ở nam giới là $25,04 \text{ ng/ml}$, nữ giới là $29,91 \text{ ng/ml}$ [10].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu trong đề tài chúng tôi gồm 2 nhóm: Nhóm bệnh là nhóm bệnh nhân bị nhồi máu não lần đầu giai đoạn cấp và nhóm chứng là những người khỏe mạnh.

2.1.1. Nhóm bệnh

Là những bệnh nhân bị nhồi máu não giai đoạn cấp.

- Tuổi: Từ 18 tuổi trở lên.
- Bị NMN lần đầu tiên.
- Điều trị nội trú tại khoa Hồi sức cấp cứu và khoa Nội Tổng hợp Bệnh viện Đa khoa khu vực Bồng Sơn Bình Định.
- Thời gian: Từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 01 năm 2016.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nhồi máu não

- Tiêu chuẩn lâm sàng:

Dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng của WHO

- + Có triệu chứng thần kinh khu trú tồn tại > 24 giờ.
- + Triệu chứng đó xảy ra đột ngột.
- + Không bị chấn thương sọ não.

- Tiêu chuẩn cận lâm sàng:

Kết quả chụp NCLVT có tổn thương não dạng NMN với ổ giảm tỷ trọng và không có hình ảnh XHN. Đây là tiêu chuẩn bắt buộc phải có.

- Tiêu chuẩn chọn nhồi máu não giai đoạn cấp:

Bệnh nhân bị NMN trong tuần đầu sau khởi phát.

- Bệnh nhân được điều trị cơ bản theo khuyến cáo xử trí sớm NMN trong giai đoạn cấp của Hội Tim mạch Hoa Kỳ và khuyến cáo điều trị NMN của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam, không dùng thuốc tiêu sợi huyết, chống đông và corticoid.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xuất huyết não.
- Bệnh nhân có bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến tăng nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương:
 - + Luput ban đỏ hệ thống.
 - + Ghép, cấy tạng.
 - + Các bệnh lý nhiễm trùng đi kèm.
 - + Có bệnh lý về máu hoặc có bất thường trên xét nghiệm công thức máu tại thời điểm nghiên cứu.
 - + Ung thư.
 - + Đang điều trị các thuốc kháng viêm không steroid trong vòng 15 ngày.
 - + Đang điều trị bằng thuốc chống đông hoặc chống kết tập tiểu cầu.

2.1.2. Nhóm chứng

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

- Là những người khỏe mạnh, có độ tuổi tương đương với nhóm bệnh.
- Cùng chủng tộc (người dân tộc Kinh), cùng sống trong vùng dịch tễ (khu vực Miền Trung).
- Tiền sử bệnh: Chưa lần nào bị tai TBMMN đến thời điểm nghiên cứu.
- Không tăng huyết áp, không béo phì, không đái tháo đường, không bị bệnh lý mạch máu, không bệnh lý hô hấp mạn tính, không bị các bệnh tự miễn, không bị suy giáp hay cường giáp, không bị nhiễm trùng tại thời điểm nghiên cứu.
- Không dùng thuốc kháng viêm, các thuốc ức chế miễn dịch ít nhất 15 ngày trước đó.
- Không dùng thuốc kháng đông, thuốc chống kết tập tiểu cầu.
- Tự nguyện tham gia nhóm nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Theo phương pháp mô tả cắt ngang (cross sectional study), có so sánh và đối chiếu với nhóm chứng. Bệnh nhân được đánh giá tại 2 thời điểm:

- + Lúc mới vào viện.
- + 48 giờ sau khi vào viện.

2.2.2. Các bước tiến hành

2.2.2.1. Cách thức chọn mẫu

Cỡ mẫu: Được tính theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ.

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z : Với mức ý nghĩa $\alpha = 5\%$ thì $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96^2$

p : Tỷ lệ của một nghiên cứu trước đó.

$p_{vWF} = 0,94$ (theo nghiên cứu của Mark A. Reynolds và cs, tỷ lệ tăng vWF ở bệnh nhân NMN cấp là 94%) [131].

$P_{VCAM-1} = 0,91$ (theo nghiên cứu của Lynch J.R và cs, tỷ lệ tăng VCAM-1 ở bệnh nhân NMN cấp là 91%) [108].

$P_{MCP-1} = 0,94$ (theo nghiên cứu của Reynolds A Mark và cs, tỷ lệ tăng MCP-1 ở bệnh nhân NMN cấp là 94%) [131].

$P_{D-Dimer} = 0,91$ (theo nghiên cứu của Igor Sibon, Rouanet, Whiteley W tỷ lệ tăng D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp là 91%) [86], [155].

d : Là độ chính xác mong muốn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn $d = 0,08$.

Đưa vào công thức ta có:

$$N_{vWF} = 1,96^2 \times \frac{0,94(0,06)}{0,08^2} \approx 34$$

$$N_{VCAM-1} = 1,96^2 \times \frac{0,91(0,09)}{0,08^2} \approx 49$$

$$N_{MCP-1} = 1,96^2 \times \frac{0,94(0,04)}{0,08^2} \approx 34$$

$$N_{D-Dimer} = 1,96^2 \times \frac{0,91(0,09)}{0,08^2} \approx 49$$

Như vậy, cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi từ 34 đến 49 bệnh nhân.

Thực tế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu 50 bệnh nhân NMN và 40 người chứng.

- Bước 1: Chọn bệnh nhân

+ Bệnh nhân vào viện với đột quy: Khởi phát đột ngột với dấu thần kinh khu trú và không có chấn thương sọ não.

+ Chụp NCLVT (chỉ chọn bệnh nhân vào mẫu nghiên cứu khi có tổn thương dạng NMN trên hình ảnh chụp NCLVT).

+ Chọn bệnh nhân vào mẫu nghiên cứu theo tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ đã nêu.

- Bước 2: Tiến hành nghiên cứu.

Bệnh nhân NMN cấp được tiến hành nghiên cứu vào 2 thời điểm:

+ Lúc vào viện:

***Khám lâm sàng:**

Bệnh nhân được khám đánh giá 2 thang điểm Glasgow, NIHSS. Khai thác tiền sử, bệnh sử, tình trạng hút thuốc lá, uống rượu.

***Lấy máu xét nghiệm:**

- *Đối với vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer:* Bệnh nhân được lấy 2 ml máu ngay lúc vào viện, tiến hành ly tâm với tốc độ 3.000 vòng / 1 phút trong 05 phút, sau đó được bảo quản ở - 20°C. Mỗi 10 đến 15 mẫu được chuyển nhanh ra Bệnh viện Trung Ương Huế có thiết bị bảo quản bằng xe đông lạnh.

- *Đối với glucose, bạch cầu, tiểu cầu, bilan lipid, creatinin:* Bệnh nhân được lấy máu lúc đối ngày đầu tiên. Các xét nghiệm này được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Đa khoa khu vực Bồng Sơn, Bình Định.

+ Sau 48 giờ:

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

- Bước 3: Thu thập số liệu vào 1 protocol nghiên cứu lập sẵn và nhập số liệu vào máy vi tính.

2.2.3. Các tham số nghiên cứu lâm sàng

2.2.3.1. Tuổi

- Tuổi được tính đến năm tiến hành nghiên cứu.

- Nhóm tuổi: Chia thành 03 nhóm tuổi

- + Nhóm ≤ 50 tuổi
- + Nhóm 51 - 70 tuổi
- + Nhóm ≥ 71 tuổi

2.2.3.2. Giới

Phân thành 2 nhóm là giới nam và nữ.

2.2.3.3. Huyết áp

Cách đo HA theo khuyến cáo của Bộ Y tế năm 2013 về: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. Dự án phòng chống tăng huyết áp Quốc gia và khuyến cáo của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam năm 2018.

- Máy đo huyết áp của Nhật đã chuẩn hóa theo máy đo huyết áp thủy ngân.
- Chuẩn bị bệnh nhân theo qui định. Đo bằng phương pháp nghe.
- Xác định huyết áp tâm thu tương ứng với lúc xuất hiện tiếng đập đầu tiên (pha I của Korotkoff). Huyết áp tâm trương tương ứng với khi mất hẳn tiếng đập (pha V của Korotkoff).
- Đo huyết áp 2 lần cách nhau 1-2 phút, lấy trung bình cộng của chỉ số huyết áp 2 lần đo [2], [13].

Bảng 2.1 Bảng phân loại THA

(Theo Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam 2018 kết hợp JNC VI) [13], [42].

Khái niệm	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120	< 80
HA bình thường	< 130	< 85
HA Bình thường cao	130 - 139	85 - 89
Tăng huyết áp		
Độ I	140 - 159	90 - 99
Độ II	160 - 179	100 - 109
Độ III	>180	≥ 110
Tăng HATT đơn độc	> 140	<90
Tiền THA: Kết hợp HA bình thường và bình thường cao nghĩa là HATT từ 120 - 139 mmHg và HATTr từ 80-89 mmHg		

2.2.3.4. Nghiện thuốc lá

Xác định có hút thuốc lá hay không hút thuốc lá dựa theo định nghĩa hút thuốc lá của Tổ chức Khảo sát sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ, được Trung tâm Phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ chấp nhận [62], [115], [156].

- Có hút thuốc lá: Là những người đã hút ít nhất 100 điếu thuốc, hiện tại còn đang hút thuốc lá.

- Không hút thuốc lá: Là những người chưa bao giờ hút thuốc lá, hoặc đã từng hút ít hơn 100 điếu thuốc, hoặc trước đây có hút nhưng đã bỏ thuốc lá trên 5 năm.

2.2.3.5. Uống nhiều rượu

Được tính theo lượng rượu uống trong ngày tính bằng gam, dựa theo công thức:

Số gam rượu = Số ml rượu x Độ rượu x Khối lượng riêng của rượu (0,8 gam/ml).

- Uống dưới 10 g / ngày: Không uống rượu.

- Uống trên 10 g / ngày: Có uống rượu [50], [156].

2.2.3.6. Tình trạng ý thức theo thang điểm Glasgow

Đánh giá tình trạng ý thức bằng thang điểm Glasgow

Bảng 2.2 Bảng thang điểm Glasgow [64].

Thử nghiệm	Đáp ứng	Điểm
Đáp ứng mở mắt	- Mở mắt tự nhiên	4
	- Mở mắt khi gọi	3
	- Mở mắt khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng với bất kỳ kích thích nào	1
Đáp ứng với lời nói	- Trả lời đúng câu hỏi	5
	- Trả lời chậm chạp mất định hướng	4
	- Trả lời không phù hợp với câu hỏi	3
	- Lời nói vô nghĩa	2
	- Không đáp ứng lời nói	1
Đáp ứng với vận động	- Thực hiện vận động theo yêu cầu	6
	- Đáp ứng vận động phù hợp khi kích thích đau	5
	- Đáp ứng vận động không phù hợp khi kích thích đau	4
	- Co cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau	3
	- Duỗi cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng khi kích thích đau	1

Đánh giá kết quả:	- Glasgow 3 đến 5 điểm:	Rất nặng
	- Glasgow 6 đến 8 điểm:	Nặng
	- Glasgow 9 đến 12 điểm:	Vừa
	- Glasgow \geq 13 điểm:	Nhẹ

2.2.3.7. Mức độ nặng của bệnh theo thang điểm đột quy NIHSS

Đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng bằng thang điểm đột quy NIHSS (Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ - National Institutes of Health Stroke Scale).

Bảng 2.3 Bảng thang điểm đột quy NIHSS [115].

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
1 1a. Ý thức	- Tỉnh táo (hoàn toàn tỉnh táo, đáp ứng ngay khi gọi, hợp tác tốt)	0
	- Lơ mơ (ngủ gà, tỉnh khi gọi hoặc lay, đáp ứng chính xác)	1
	- Sững sờ (chỉ thức tỉnh khi kích thích mạnh, đáp ứng kém chính xác)	2
	- Hôn mê (không đáp ứng với kích thích)	3
1b. Hỏi tháng và tuổi bệnh nhân (2 câu hỏi)	- Trả lời chính xác cả 2 câu	0
	- Trả lời chính xác được 1 câu	1
	- Không chính xác cả 2 câu	2
1c. Yêu cầu mở/nhắm mắt + nắm chặt tay (2 yêu cầu)	- Làm theo đúng cả 2 yêu cầu	0
	- Làm theo đúng cả 1 yêu cầu	1
	- Không đúng theo cả 2 yêu cầu	2
2. Nhìn phối hợp	- Bình thường	0
	- Liệt vận nhãn một phần của 1 hay 2 mắt	1
	- Xoay mắt đầu sang một bên hoặc liệt đờ vận nhãn (nghiệm pháp mắt-đầu)	2
3. Thị trường	- Bình thường	0
	- Bán manh một phần	1
	- Bán manh hoàn toàn	2
	- Bán manh 2 bên	3

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
4. Liệt mặt	- Không liệt	0
	- Liệt nhẹ (chỉ mất cân đối khi cười và nói, vận động chủ động vẫn bình thường)	1
	- Liệt một phần (liệt rõ rệt, nhưng vẫn còn cử động một phần)	2
	- Liệt hoàn toàn (hoàn toàn không có chút cử động nào của nửa mặt)	3
5. Vận động tay phải	- Không lệch (giữ được hơn 10 giây)	0
	- Lệch (giữ được, nhưng lệch thấp xuống trước 10 giây)	1
	- Không chống được trọng lực (lệch nhanh nhưng cố giữ lại)	2
	- Rơi tự do (tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	- Không hề cử động	4
Vận động tay trái	- Không lệch (giữ được hơn 10 giây)	0
	- Lệch (giữ được, nhưng lệch thấp xuống trước 10 giây)	1
	- Không chống được trọng lực (lệch nhanh nhưng cố giữ lại)	2
	- Rơi tự do (tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	- Không hề cử động	4
6. Vận động chân phải (nằm ngửa, gối chân tạo góc 30 độ trong 5 giây)	- Không lệch (giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	- Lệch (lệch xuống ở tư thế trung gian khi gần hết 5 giây)	1
	- Không chống được trọng lực (rơi xuống giường trước 5 giây)	2
	- Rơi tự do	3

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
	- Không hề cử động	4
Vận động chân trái	- Không lệch (giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	- Lệch (lệch xuống ở tư thế trung gian khi gần hết 5 giây)	1
	- Không chống được trọng lực (rơi xuống giường trước 5 giây)	2
	- Rơi tự do	3
	- Không hề cử động	4
7. Mất điều hòa vận động (thử nghiệm pháp ngón trở-mũi và gót - gó)	- Không mất điều hòa	0
	- Có nhưng chỉ ở tay hoặc chỉ ở chân	1
	- Có cả tay lẫn chân	2
8. Cảm giác	- Bình thường	0
	- Giảm một phần	1
	- Giảm nặng	2
9. Chứng lãng quên một bên (neglect/agnosia)	- Không có lãng quên nửa người	0
	- Lãng quên một thứ: thị giác hoặc xúc giác hoặc thính giác	1
	- Lãng quên ít nhất là 2 thứ kể trên	2
10. Loạn vận ngôn	- Nói bình thường	0
	- Nhẹ/trung bình (nói nhịu, nói lắp vài từ, hiểu được nhưng có khó khăn)	1
	- Nói lắp/nhịu không thể hiểu được (nhưng không loạn ngôn ngữ-dysphasia)	2
11. Ngôn ngữ	- Bình thường	0
	- Mất ngôn ngữ nhẹ/trung bình	1
	- Mất ngôn ngữ nặng (đầy đủ biểu hiện thể Broca hay Wernick, hay biến thể)	2
	- Chứng câm lạng hoặc mất ngôn ngữ toàn bộ	3
	Tổng điểm	42

- Mức độ nặng trên lâm sàng chia thành 4 mức độ theo thang điểm NIHSS
 - + 1-4 điểm: Nhồi máu não nhẹ
 - + 5-14 điểm: Nhồi máu não trung bình
 - + 15-20 điểm: Nhồi máu não nặng
 - + 21-42 điểm: Nhồi máu não rất nặng
- Mức thang điểm NIHSS 14 điểm được dùng để chia nhóm nghiên cứu thành 2 nhóm nặng và trung bình.
- Diễn tiến nặng trong 48 giờ trên lâm sàng được đánh giá khi thang điểm NIHSS tăng ≥ 1 điểm so với lúc vào viện [33], [152].

2.2.4. Các tham số nghiên cứu cận lâm sàng

2.2.4.1. Chụp não cắt lớp vi tính

Chụp NCLVT được thực hiện tại Bệnh viện đa khoa khu vực Bồng Sơn bằng máy Aquilion Toshiba. Tất cả bệnh nhân NMN được chụp NCLVT và được đọc kết quả bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh. Dựa vào hệ số suy giảm tuyến tính của chùm quang tuyến X, tính ra tỷ trọng của cấu trúc theo đơn vị Hounsfield (HU).

- Nhồi máu não: 20-30 HU
- Thể tích ổ tổn thương NMN được tính theo công thức sau [55]:

$$V = \frac{1}{2} a.b.c$$

- a, b: đường kính lớn nhất vuông góc với nhau của khối giảm tỷ trọng trên một lát cắt lớn nhất.
- c: số lớp cắt liên tiếp nhau dày 10 mm hoặc 5 mm.

2.2.4.2. Định lượng nồng độ vWF huyết tương

Định lượng nồng độ vWF được thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện Trung ương Huế bằng máy EVOLIS.

- Nguyên lý

Dùng kỹ thuật ELISA để định lượng. Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể. Các giếng được phủ bởi kháng thể kháng vWF. Mẫu huyết tương bệnh nhân có kháng nguyên được cho vào các giếng sẽ kết hợp với kháng thể phủ trên giếng và kháng thể kháng vWF liên hợp với HRP được thêm vào. Sau khi ủ sẽ tạo nên phức hợp kháng thể - kháng nguyên - kháng thể. Tiếp theo, các thành phần không

kết hợp sẽ bị rửa đi. Sau đó cơ chất được thêm vào, cơ chất phản ứng với HRP tạo nên phức hợp màu. Cường độ màu của phức hợp này tỷ lệ thuận với nồng độ vWF có trong mẫu huyết tương bệnh nhân và được đo ở bước sóng 450 - 570 nm.

- Các bước tiến hành

Bước 1: Lấy bệnh phẩm

- Sử dụng huyết tương, chống đông bằng Ethylen Diamine Tetra - Acetic acid (EDTA) hoặc heparin.

- Huyết tương được ly tâm sớm, tách tube có nắp đậy, và bảo quản ở - 20°C

Bước 2: Chuẩn bị hóa chất

a. Dung dịch đệm

Pha loãng dung dịch đệm 1:20 với nước cất, trộn nhẹ nhàng.

b. Dung dịch chuẩn

- Cho 1ml nước cất vào lọ chuẩn để được dung dịch chuẩn gốc (S7) có nồng độ 160 Mu/ml.

- Hòa tiếp nhiều lần bằng dung dịch đệm để được các dung dịch chuẩn (S6→S1) với các nồng độ 120 µl. S0 là dung dịch đệm có nồng độ 0 µL .

c. Dung dịch control:

- Dung dịch control tỷ lệ 1:1 ủ trong 10 phút, lắc đều trước khi sử dụng.

d. Kháng thể kháng vWF liên hợp Horseradish Peroxidase (HRP)

- Hòa HRP liên hợp với dung dịch đệm theo tỉ lệ 1:100

Bước 3: Tiến hành kỹ thuật

+ Thêm 50 µl chuẩn Von Willebrand Factor cho mỗi giếng. Che phủ giếng bằng băng niêm phong và ủ 2 giờ.

+ Rửa 5 lần với 200 µl dung dịch đệm.

+ Thêm 50 µl dung dịch dò kháng thể vWF cho mỗi giếng và ủ trong 2 giờ.

+ Thêm 50 µl dung dịch SP (Streptavidin-Peroxidase Conjugate) vào mỗi giếng và ủ trong 30 phút.

+ Thêm 50 µl Submat chromogen vào mỗi giếng và ủ trong khoảng 25 phút hoặc cho đến khi mật độ màu xanh tối ưu.

+ Thêm 50 µl dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng. Màu sắc sẽ thay đổi từ xanh sang vàng.

+ Đọc độ hấp thụ ngay bằng quang phổ kế tại bước sóng 450 nm.

- Nhận định kết quả

Giá trị tham khảo: 5 - 20 Mu/mL [37].

2.2.4.3. Định lượng nồng độ VCAM-1 huyết tương

Định lượng nồng độ VCAM-1 cũng được thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện Trung ương Huế bằng máy EVOLIS.

- Nguyên lý

Về nguyên lý định lượng VCAM-1 cũng tương tự như nguyên lý định lượng vWF, dùng kỹ thuật ELISA và cũng dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể. VCAM-1 được đọc ở bước sóng 450 - 650 nm.

- Các bước tiến hành

Bước 1: Lấy bệnh phẩm

Cũng tương tự như lấy bệnh phẩm vWF.

Bước 2: Chuẩn bị hóa chất

a. Dung dịch rửa

Hòa 5 ml dung dịch rửa với 995 ml nước cất để được dung dịch 1000 ml.

b. Dung dịch đệm

Hòa 5 ml dung dịch đệm với 95 ml nước cất để được dung dịch 100 ml.

c. Dung dịch chuẩn

- Cho 1ml nước cất vào lọ chuẩn để được dung dịch chuẩn gốc (S7) có nồng độ 50 ng/ml, để 10 - 30 phút.

- Hòa tiếp nhiều lần bằng dung dịch đệm để được các dung dịch chuẩn thực dụng (S6→S1) với các nồng độ 100 ng/ml. S0 là dung dịch đệm có nồng độ 0 ng/ml.

d. Dung dịch control:

- Dung dịch control tỷ lệ 1:1 ủ trong 5 phút, lắc đều trước khi sử dụng.

e. Kháng thể kháng VCAM-1 liên hợp HRP

- HRP liên hợp được sử dụng trong vòng 30 phút sau khi hòa

- Hòa HRP liên hợp với dung dịch đệm theo tỉ lệ 1:100

Bước 3: Tiến hành kỹ thuật

- + Thêm 100 µl chuẩn VCAM-1 cho mỗi giếng.
- + Thêm 100 µl dung dịch control 1:1 cho mỗi giếng.
- + Thêm 50 µl dung dịch 1:1 kháng thể kháng VCAM-1 cho mỗi giếng và ủ trong 1 giờ với nhiệt độ phòng 18 - 25 độ.
- + Rửa 3 lần với 300 µl dung dịch rửa.
- + Thêm 100 µl dung dịch HRP vào mỗi giếng. Che phủ và ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Rửa lại 3 lần cũng với 300 µl dung dịch rửa như lần 1.
- + Thêm 100 µl Subromat Chromogen cho mỗi giếng và ủ trong phòng tối 10 - 20 phút với nhiệt độ phòng, hoặc cho đến khi mật độ màu xanh tối ưu.
- + Thêm 100 µl dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng. Kết quả phải đọc ngay lập tức hoặc trong vòng 1 giờ, nếu được giữ trong phòng tối với nhiệt độ 2-8 độ.
- + Đọc độ hấp phụ trên phổ quang kế tại bước sóng 450 nm (có thể đọc tham khảo ở bước sóng từ 610 - 650 nm)..

- Nhận định kết quả

Giá trị tham khảo: 40 - 1502 ng/ml [38].

2.2.4.4. Định lượng nồng độ MCP-1 huyết tương

Định lượng nồng độ MCP-1 được thực hiện tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế bằng máy EVOLIS Twin Plus.

- Nguyên lý

Dùng kỹ thuật ELISA để định lượng MCP-1. Cũng dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể, theo phương pháp Sandwich. Các giếng được phủ bởi kháng thể kháng MCP-1. Các mẫu huyết tương của bệnh nhân có kháng nguyên MCP-1 cũng được cho vào các giếng, và chúng sẽ kết hợp với kháng thể phủ trên giếng. Tiếp theo dung dịch liên hợp HRP được thêm vào. Sau khi ủ sẽ tạo nên phức hợp kháng thể - kháng nguyên - kháng thể. Kế theo đó các thành phần không kết hợp sẽ bị rửa đi. Cơ chất được thêm vào sẽ phản ứng với kháng thể kháng MCP-1 liên hợp HRP tạo nên phức hợp màu. Đánh giá cường độ màu của phức hợp này. Cường độ màu tỉ lệ thuận với nồng độ MCP-1 có trong mẫu huyết tương bệnh nhân và được đo ở bước sóng 450 nm.

- Chuẩn bị

*Phương tiện, hóa chất

- + Máy phân tích ELISA
- + Thuốc thử được cung cấp bởi hãng DRG của Đức (EIA-4857)
- + Đĩa phản ứng (96 giếng)
- + Kháng thể kháng MCP-1 liên hợp HRP
- + Dung dịch chuẩn
- + Dung dịch control mức cao và thấp
- + Dung dịch rửa
- + Dung dịch đệm
- + Dung dịch dừng phản ứng

- Các bước tiến hành

Bước 1: Lấy bệnh phẩm

- Sử dụng huyết tương chống đông bằng EDTA hoặc heparin.
- Huyết tương được ly tâm sớm, tách tube có nắp đậy, và bảo quản ở - 20°C để tránh mất hoạt tính sinh học MCP-1. (Nếu mẫu được chạy trong vòng 24 giờ thì có thể bảo quản ở 2 - 8°C).

Bước 2: Tiến hành kỹ thuật

- *Chuẩn bị thuốc thử*

Đưa tất cả thuốc thử về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

a. Dung dịch rửa

Hòa 50 ml dung dịch rửa với 950 ml nước cất để được dung dịch 1000 ml.

Ổn định 30 ngày ở nhiệt độ phòng.

b. Dung dịch đệm

Hòa 5 ml dung dịch đệm với 95 ml nước cất để được dung dịch 100 ml.

Ổn định 30 ngày ở 2 - 8 °C.

c. Dung dịch chuẩn

- Cho 1ml nước cất vào lọ chuẩn để được dung dịch chuẩn gốc (**S7**) có nồng độ 2000 pg/ml, để 10 - 30 phút, lắc đều.

- Hòa tiếp nhiều lần bằng dung dịch đệm để được các dung dịch chuẩn (S6→S1) với các nồng độ 1000 pg/ml; 500 pg/ml; 250 pg/ml; 125 pg/ml; 62,5 pg/ml; 31,2 pg/ml. S0 là dung dịch đệm có nồng độ 0 pg/ml.

d. Dung dịch control:

- Mức thấp: 150 - 350 pg/ml và mức cao: 1100 - 2400 pg/ml.

- Cho 150 µl nước cất vào lọ control, để 10 - 30 phút, lắc đều trước khi sử dụng. Bảo quản ở - 20° C.

e. Kháng thể kháng MCP-1 liên hợp HRP.

- Hòa HRP liên hợp với dung dịch đệm theo tỉ lệ 1:100.

- *Tiến hành*

+ Rửa các giếng 2 lần với 400 µl dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.

+ Tiếp theo nhỏ 100 µl dung dịch đệm vào các giếng từ S1 đến S7.

+ Hút 100 µl dung dịch đệm vào giếng S0.

+ Hút 80 µl dung dịch đệm vào giếng mẫu.

+ Hút 20 µl mẫu bệnh nhân tiếp vào các giếng.

+ Thêm 50 µl HRP liên hợp vào các giếng.

+ Ủ trên máy lắc tốc độ 400 vòng/phút trong 120 phút ở nhiệt độ phòng.

+ Rửa các giếng 3 lần với 400 µl dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.

+ Hút 100 µl cơ chất vào mỗi giếng.

+ Ủ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

+ Hút 100 µl dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng.

+ Tiến hành đọc ngay sau khi nhỏ dung dịch dừng hoặc trong vòng 1 giờ nếu các giếng được bảo quản ở 2 - 8 °C và tránh sáng.

- **Nhận định kết quả**

Giá trị tham khảo: < 250 pg/ml [39].

2.2.4.5. Định lượng nồng độ D-Dimer huyết tương

Định lượng nồng độ D-Dimer được thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện Trung ương Huế bằng máy EVOLIS.

- **Nguyên lý**

Dựa vào kỹ thuật men tiêu phân.

- Các bước tiến hành

Các chất phản ứng của D-Dimer và mẫu thử được lấy theo cách sau:

- Mẫu thử và tất cả các chất phản ứng cần thiết cho một xét nghiệm được hút vào trong những giếng khác nhau của ống phản ứng.

Một hỗn hợp phản ứng được hình thành bởi mẫu hỗn hợp loãng và các tiểu phân tử được tráng bởi kháng thể kháng D-Dimer đơn dòng trong giếng mẫu của ống phản ứng. Khi kháng nguyên D-Dimer người xuất hiện trong mẫu, nó sẽ gắn lên các tiểu phân tử được tráng, hình thành nên phức hợp kháng nguyên kháng thể trên tiểu phân tử.

- Kháng thể kháng D-Dimer: Phức hợp alkaline phosphatase được hút vào trong giếng thứ 2 của ống phản ứng.

- Chất làm sạch D-Dimer được cho vào giếng thứ 3 của ống phản ứng. Ngay sau đó, ống phản ứng được chuyển vào trung tâm xử lý bằng máy dò xử lý.

- Tại trung tâm xử lý: Ước lượng hỗn hợp phản ứng chứa các tiểu phân tử và phức hợp kháng nguyên kháng thể được chuyển vào bộ phận khuôn. Các tiểu phân tử sẽ gắn không thuận nghịch với các khuôn sợi thủy tinh. Matrix cell được rửa sạch để loại bỏ những chất không bám vào các tiểu phân tử. Kháng thể kháng kháng thể D-Dimer được phân phối vào trong các Matrix cell và kết hợp với phức hợp kháng nguyên kháng thể. Matrix cell được rửa sạch để loại bỏ các chất không gắn vào các tiểu phân tử. Chất nền 4-methylumbelliferyl phosphate được thêm vào Matrix cell. Phức hợp alkaline phosphatase được đánh dấu để xúc tác sự phân hủy một nhóm phosphate từ chất nền, tạo ra chất huỳnh quang 4-methylumbelliferone. Chất huỳnh quang này được đo bởi bộ phận huỳnh quang. Những thông tin mà bộ phận này nhận được chuyển đến hệ thống phân tích. Giá trị bình thường của D-Dimer huyết tương là 26 - 1500 ng/l. Giá trị D-dimer có thể khác nhau ở các phòng xét nghiệm khác nhau.

- Nhận định kết quả

Giá trị bình thường của D-Dimer huyết tương là 26 - 1500 ng/l. Giá trị D-dimer có thể khác nhau ở các phòng xét nghiệm khác nhau.

2.2.4.6. Các xét nghiệm khác

Tất cả các xét nghiệm: Glucose, bạch cầu, tiểu cầu, bilan lipid, ure, creatinin được tiến hành lấy máu tĩnh mạch 01 lần vào buổi sáng lúc đói. Cụ thể, chúng tôi lấy máu xét nghiệm ngay ngày đầu tiên bệnh nhân nhập viện. Các xét nghiệm này được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa khu vực Bồng Sơn, Bình Định. Định lượng bạch cầu, tiểu cầu được thực hiện trên máy huyết học tự động Sysmex KX-21. Định lượng glucose, ure, creatinin, cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL-C, LDL-C được thực hiện trên máy SAT 600.

- Định lượng tiểu cầu, bạch cầu

Nguyên lý máy dùng dung dịch ly giải và pha loãng. Ly giải bạch cầu trong buồng đếm bạch cầu, pha loãng hồng cầu trong buồng đếm hồng cầu. Sau đó sử dụng điện trở kháng để xác định số lượng kích thước các dòng tế bào tiểu cầu, bạch cầu.

Giá trị bình thường:

+ Số lượng tiểu cầu : 150 - 450 x 10⁹/L.

+ Số lượng bạch cầu : 4 - 10 x 10⁹/L.

- Định lượng creatinin máu

+ Creatinin được định lượng theo phương pháp của Jaffé mà không khử protein. Làm nghiệm pháp creatinin kết hợp với picrat trong hỗn hợp kiềm tạo thành phức hợp có màu vàng cam, sau đó phức hợp này được đo qua máy.

Giá trị bình thường của creatinin máu ở người trưởng thành:

+ Nam : 44 - 106 μmol/L.

+ Nữ : 35,4 - 97,24 μmol/L.

- Định lượng cholesterol toàn phần

Cholesterol được xác định sau khi thủy phân và oxy-hoá bởi enzym. Chỉ thị màu quinoneimin được hình thành từ peroxid hydrogen và 4- aminoantipyrin hiện diện trong phenol và peroxidase. Đánh giá rối loạn lipid máu theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam 2010 [12].

Xếp loại:

+ Bình thường : < 5,2 mmol/L.

+ Tăng : ≥ 5,2 mmol/L.

- *Định lượng triglycerid*

Phương pháp: Xét nghiệm đo màu sử dụng glycerol-3-phosphatoxidase.

Xếp loại:

+ Bình thường : < 1,9 mmol/L.

+ Tăng : \geq 1,9 mmol/L.

- *Định lượng cholesterol-HDL*

Bao gồm 2 pha riêng biệt. Pha 1, cholesterol tự do trong các lipoprotein không HDL được hòa tan và dưới tác dụng của cholesterol oxydase, peroxidase sẽ tạo một sản phẩm không màu. Pha 2, một chất tẩy đặc hiệu cho HDL làm hòa tan HDL-lipoprotein. HDL cholesterol được phóng thích sẽ phản ứng với cholesterol esterase, cholesterol oxydase và hệ thống chromogen để tạo một phức hợp màu xanh dương và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 600/700nm.

Xếp loại:

+ Bình thường : \geq 0,9 mmol/L.

+ Giảm : < 0,9 mmol/L.

- *Định lượng cholesterol-LDL*

Bao gồm 2 pha riêng biệt. Pha 1, chất tẩy đặc biệt hoà tan cholesterol từ các hạt lipoprotein không LDL. Pha 2, một chất tẩy giải phóng cholesterol ra khỏi các LDL-lipoprotein. Cholesterol được phóng thích sẽ phản ứng với cholesterol esterase, cholesterol oxydase và hệ thống chromogen để tạo một phức hợp màu xanh dương và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 540/660nm.

Khi nồng độ triglycerid dưới 4,52 mmol/L, cholesterol-LDL được xác định dựa theo công thức:

$$[\text{Cholesterol-LDL}] = [\text{Cholesterol toàn phần}] - [\text{Cholesterol-HDL}] - [\text{Triglycerid} / 2,2]$$

Xếp loại:

+ Bình thường : \leq 3,4 mmol/L.

+ Tăng : > 3,4 mmol/L.

- *Định lượng glucose máu*

Lấy máu tĩnh mạch và định lượng glucose máu lúc đói theo phương pháp Glucose Oxidase Phenol-Aminophenazone GOD PAP (nghiệm pháp quang phổ enzym) với kit Glucose GOD FS (DiaSys). Đơn vị biểu thị: mmol/L. Nguyên tắc: Định lượng glucose sau khi oxy-hóa bằng glucose oxidase (GOD). Chất chỉ điểm sắc ký là quinoneimin, được sản sinh từ 4-amino antipyrin và phenol bằng peroxid hydrogen dưới tác dụng dị hóa của peroxidase. Đánh giá tăng glucose huyết theo ADA 2013.

Xếp loại:

+ Bình thường : < 5,6 mmol/L.

+ Tăng : \geq 5,6 mmol/L.

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả dữ liệu được đưa vào máy vi tính xử lý trên Excel 2010, phần mềm Medcalc version 9.0 kết hợp SPSS 22.0.

2.2.5.1. Phương pháp xử lý số liệu

- Giá trị các chỉ số được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, đánh giá sự khác biệt bằng thống kê kiểm định Test Student Fisher (t-test). Giá trị p 2 phía 0,05 được xem là có ý nghĩa.

- Các tỷ lệ trình bày dưới dạng phần trăm (%) và kiểm định sự khác nhau giữa 2 hay nhiều phần trăm bằng test chi-bình phương (χ^2). Nếu có 20% ô có tần số kỳ vọng <5, dùng phép kiểm định chính xác Fisher.

- So sánh các trung bình của các biến định lượng theo phân phối chuẩn giữa nhiều nhóm.

- Tương quan giữa 2 biến định lượng được biểu thị bằng hệ số r và kiểm định bằng giá trị p (tương quan Pearson nếu phân phối chuẩn và tương quan Spearman nếu phân phối không chuẩn).

- Trong các phân tích so sánh, nồng độ trung bình của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương được sử dụng để so sánh giữa 2 nhóm bệnh và chứng.

- Xác định giá trị chẩn đoán của một điểm cắt giới hạn dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Trong đường cong ROC, trục tung biểu thị tỷ lệ dương thật (độ nhạy), trục hoành biểu thị tỷ lệ dương tính giả (độ đặc hiệu).

Ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC

- >0,90 : Rất tốt (Excellent)
- 0,80 đến 0,90 : Tốt (Good)
- 0,70 đến 0,80 : Trung bình (Fair)
- 0,6 đến 0,7 : Không tốt (Poor)
- 0,50 đến 0,60 : Không có ý nghĩa (Fail)

- So sánh Odds Ratio (OR) của kết hợp các nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer với từng nồng độ đơn độc trong đánh giá nguy cơ nhồi máu não, trong tiên lượng độ nặng và diễn tiến nặng.

- Phân tích hồi qui đa biến bằng phần mềm Medcalc version 9.0 kết hợp với SPSS 22.0.

- Xây dựng mô hình hồi qui đa biến để dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ ở bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2.2.5.2. Công cụ và biểu thức thống kê

- Các trị số được biểu thị bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD).
- Tương quan giữa các chỉ số được biểu thị bằng hệ số tương quan r.

Ý nghĩa hệ số tương quan r

- + $r < 0,3$: Rất ít tương quan
- + $r = 0,3 - <0,5$: Tương quan mức độ vừa
- + $r = 0,5 - <0,7$: Tương quan khá chặt chẽ
- + $r = \geq 0,7$: Tương quan rất chặt chẽ
- + Nếu r (+) : Tương quan thuận
- + Nếu r (-) : Tương quan nghịch

- Phương trình tương quan tuyến tính: $Y = ax + b$

- Độ nhạy và độ đặc hiệu:

+ Độ nhạy (Sensitivity = Se): Là khả năng phát hiện đúng những người bị bệnh của một xét nghiệm.

$$\text{Độ nhạy} = a/a+c$$

+ Độ đặc hiệu (Specificity = Sp): Là khả năng phát hiện đúng những người không bị bệnh của một xét nghiệm.

$$\text{Độ đặc hiệu} = d/b+d$$

+ Giá trị dự báo dương tính (Positive Predictive Value: PPV) = $a/a+b$

+ Giá trị dự báo âm tính (Negative Predictive Value: NPV) = $d/c+d$

+ Dương tính thật (a): Chẩn đoán có bệnh mà đúng là có bệnh (độ nhạy)

+ Dương tính giả (b): Chẩn đoán bệnh nhưng thật ra là không có bệnh

+ Âm tính giả (c): Chẩn đoán không bệnh nhưng thật ra là có bệnh (độ đặc hiệu)

+ Âm tính thật (d): Chẩn đoán không bệnh, mà đúng là không có bệnh

- Giá trị OR = ad/bc .

2.2.5.3. Cách đánh giá kết quả nghiên cứu

- Định lượng nồng độ trung bình các CCĐSH: nhóm bệnh và nhóm chứng.

- Xác định giá trị chẩn đoán của tổ hợp dựa vào:

+ Giá trị điểm cắt giới hạn chẩn đoán (đánh giá theo AUC).

+ Tỷ lệ bệnh nhân tăng trên điểm cắt giới hạn.

+ Tỷ lệ bệnh nhân tăng trên nồng độ trung bình nhóm chứng.

+ Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer.

- Khảo sát giá trị tiên lượng dựa vào phương trình hồi qui tuyến tính đa biến và kết quả ngưỡng tiên lượng.

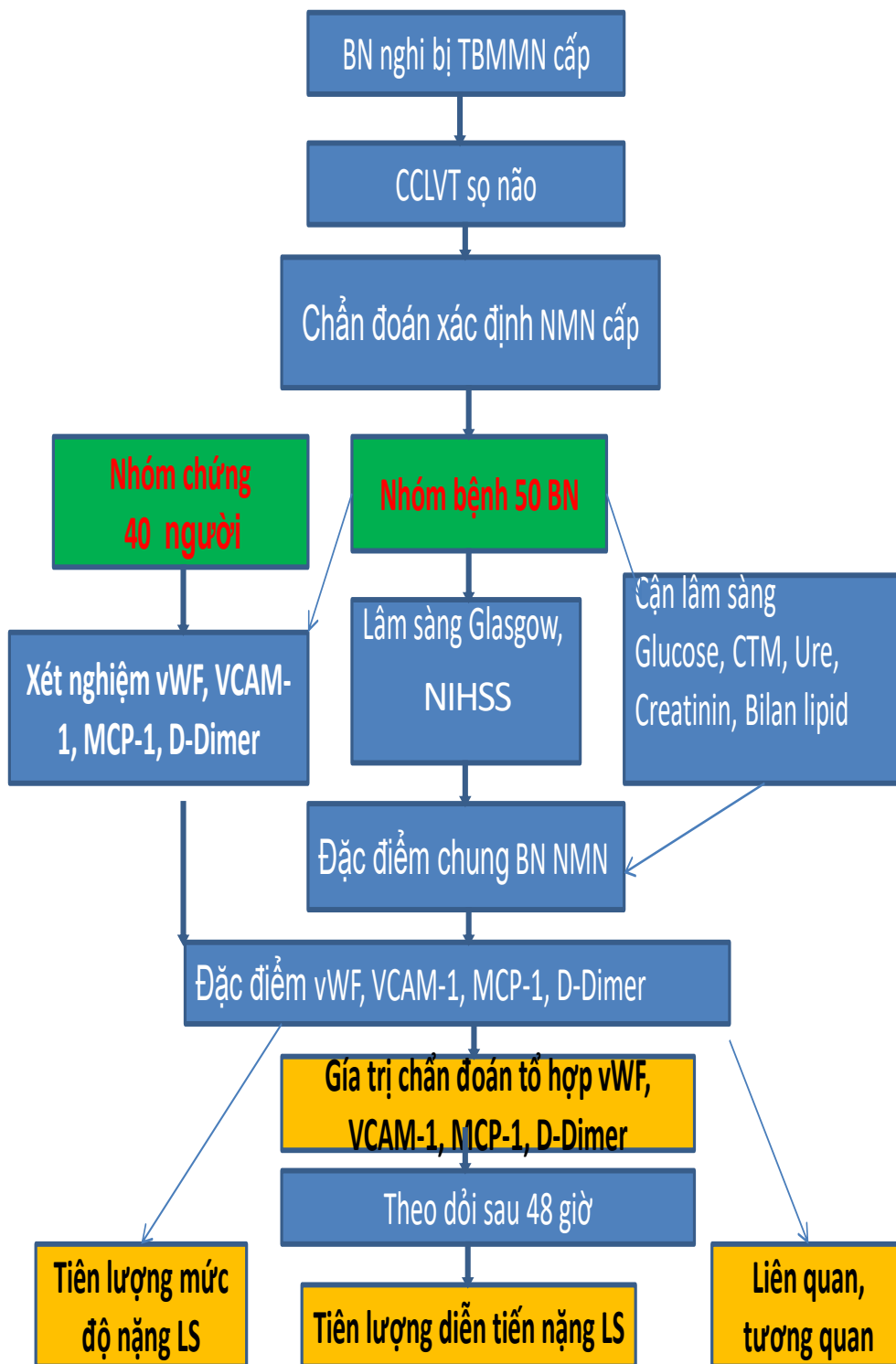
- Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ các CCĐSH với thang điểm NIHSS và Glasgow theo phương trình tương quan tuyến tính và hệ số tương quan r.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

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

- Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào.

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



Sơ đồ 2.1 Mô hình nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 01 năm 2016, tại bệnh viện ĐKKV Bồng Sơn, chúng tôi nghiên cứu 50 bệnh nhân nhồi máu não cấp và 40 người chứng, có kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm phân bố tuổi và giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

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

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

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nam nhóm bệnh là $66,30 \pm 16,00$; của nam nhóm chứng là $65,20 \pm 17,30$.

- Tuổi trung bình của nữ nhóm bệnh là $74,40 \pm 8,90$; của nữ nhóm chứng là $74,40 \pm 9,50$.

- Tuổi trung bình chung nhóm bệnh $69,70 \pm 14,00$ và tuổi trung bình chung của nhóm chứng là $69,40 \pm 14,90$.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình chung của 2 nhóm nghiên cứu và cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình của nam và tuổi trung bình của nữ $p>0,05$.

- Nhóm bệnh có tuổi thấp nhất là 33 tuổi, tuổi cao nhất là 93 tuổi.

- Nhóm chứng tuổi thấp nhất là 41, tuổi cao nhất 91.

Bảng 3.2 Phân bố về giới của nhóm bệnh và nhóm chứng.

Nhóm nghiên cứu Giới	Nhóm bệnh (n=50)		Nhóm chứng (n=40)		p
	n	%	n	%	
Nam	29	58,00	22	55,00	>0,05
Nữ	21	42,00	18	45,00	>0,05
Tổng	50	100	40	100	

Nhận xét:

- Nhóm bệnh có 29 nam chiếm 58% và 21 nữ chiếm 42%.
- Nhóm chứng có 22 nam chiếm 55% và 18 nữ chiếm 45%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa nhóm bệnh và chứng $p > 0,05$.

Bảng 3.3 Phân bố theo nhóm tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm nghiên cứu Nhóm tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
≤ 50	2	4,00	4	10,00	>0,05
51-70	22	44,00	13	32,50	>0,05
≥ 71	26	52,00	23	57,50	>0,05
Tổng	50	100	40	100	

Nhận xét:

- Nhóm tuổi ≤ 50 có 4% nhóm bệnh và có 4% nhóm chứng.
- Nhóm tuổi 51 - 70 có 44% nhóm bệnh và 32,5% nhóm chứng.
- Nhóm ≥ 71 có 52% nhóm bệnh và có 57,5% nhóm chứng.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng $p > 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh

3.1.2.1. Yếu tố huyết áp

Bảng 3.4 Phân bố độ THA của nhóm bệnh.

HA \ Giới	Không THA (n=9) n(%)	THA (n=41)		
		THA độ 1 (n=13) n(%)	THA độ 2 (n=15) n(%)	THA độ 3 (n=13) n(%)
Nam	7(14,00)	5(10,00)	10(20,00)	9(18,00)
Nữ	2(4,00)	8(16,00)	5(10,00)	4(8,00)
Tổng	9(18,00)	13(26,00)	15(30,00)	13(26,00)

Nhận xét:

Có 18% bệnh nhân không THA, 26% bệnh nhân THA độ 1 (10% nam, 16% nữ), 30% bệnh nhân THA độ 2 (20% nam, 10% nữ) và 26% THA độ 3 (18% nam, 8% nữ).

Bảng 3.5 Trị số HA của nhóm bệnh

Trị số HA \ Giới	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	p
Nam	159,31 ± 28,03	87,58 ± 10,05	>0,05
Nữ	156,19 ± 23,99	87,14 ± 10,75	
Chung	158 ± 26,72	87,40 ± 10,84	>0,05

Nhận xét:

- Với nhóm bệnh nhân NMN, HATT trung bình của nam là 159,31 ± 28,03 mmHg, của nữ là 156,19 ± 23,99 mmHg. HATTr trung bình nam là 87,58 ± 10,39 mmHg, của nữ là 87,14 ± 10,75 mmHg.

- Không có sự khác biệt về HATT và HATTr giữa 2 giới nam và nữ p>0,05.

3.1.2.2. Yếu tố thuốc lá

Bảng 3.6 Phân bố YTNC thuốc lá của nhóm bệnh.

YTNC \ Số bệnh nhân	n	Tỷ lệ %	p
Hút thuốc lá	28	56,00	>0,05
Không hút thuốc lá	22	44,00	
Tổng	50	100	

Nhận xét:

Có 56% bệnh nhân NMN hút thuốc lá, 44% không hút thuốc lá. Khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.1.2.3. Yếu tố uống rượu

Bảng 3.7 Phân bố YTNC uống rượu của nhóm bệnh.

YTNC \ Số bệnh nhân	n	Tỷ lệ %	p
Uống rượu	22	44,00	>0,05
Không uống rượu	28	56,00	
Tổng	50	100	

Nhận xét:

Trong 50 bệnh nhân NMN có:

- 22 bệnh nhân NMN uống rượu chiếm tỷ lệ 44%.
- 28 bệnh nhân NMN không uống rượu chiếm tỷ lệ 56%.

Khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh

Bảng 3.8 Mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm Glasgow lúc vào viện.

Thang điểm Glasgow (điểm)	n	Tỷ lệ %	p
< 10	15	30,00	<0,05
10 - 15	35	70,00	
Trung bình ($X \pm SD$)	10,22 \pm 1,85	100	

+ Nhận xét: Đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức 10 - 15 chiếm 70% và Glasgow < 10 chiếm 30% . Sự khác biệt giữa mức độ rối loạn ý thức tại thời điểm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Bảng 3.9 Mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS lúc vào viện.

Thang điểm NIHSS (điểm)	n	Tỷ lệ %	p
1-4	2	4,00	<0,001
5-14	27	54,00	
15-20	15	30,00	
21-42	6	12,00	
Trung bình ($X \pm SD$)	15,94 \pm 8,73	100	

Nhận xét: Thang điểm NIHSS khi vào viện từ 1-4 điểm chiếm 4%, từ 5-14 chiếm 54%, từ 15-20 chiếm 30% và từ 21-42 chiếm 12%. Sự khác biệt thang điểm NIHSS theo các mức có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh

Bảng 3.10 Đặc điểm lipid, glucose, creatinin, bạch cầu và tiểu cầu của nhóm bệnh

Thông số		n	Tỷ lệ %
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Tăng cholesterol toàn phần	25	50,00
	X ± SD	6,07 ± 0,78	
Triglycerid (mmol/L)	Tăng triglycerid	13	26,00
	X ± SD	3,24 ± 1,34	
Cholesterol HDL (mmol/L)	Giảm cholesterol HDL	23	46,00
	X ± SD	0,68 ± 0,10	
Cholesterol LDL (mmol/L)	Tăng cholesterol LDL	26	52%
	X ± SD	5,08 ± 3,89	
Glucose (mmol/L)	Tăng glucose	20	40,00
	X ± SD	7,14 ± 2,75	
Creatinin (mmol/L)	Tăng creatinin	9	18,00
	X ± SD	143,24 ± 29,52	
Bạch cầu (x10 ⁹ /L)	Tăng bạch cầu	22	44,00
	X ± SD	12,69 ± 2,87	
Tiểu cầu (x10 ⁹ /L)	Tăng tiểu cầu	1	2,00
	X ± SD	588 ± 00	

Nhận xét: Tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần là 50%, tăng triglycerid là 26%, giảm cholesterol HDL là 46%, tăng cholesterol LDL là 52%, tăng glucose là 40%, tăng creatinin là 18%, tăng bạch cầu là 44% và tăng tiểu cầu là 2%.

Bảng 3.11 Đặc điểm thể tích ổ tổn thương trên CNCLVT.

Thể tích tổn thương (cm ³)		n	Tỷ lệ %	p
≤ 30	n	15	30,00	<0,05
	X ± SD	24,66 ± 2,21		
>30	n	35	70,00	
	X ± SD	50,14 ± 14,21		

Nhận xét: Có 15 bệnh nhân NMN có thể tích ổ tổn thương ≤ 30cm³ chiếm 30% và 35 bệnh nhân có thể tích tổn thương > 30cm³ chiếm tỷ lệ 70%. Khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê p<0,05.

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

3.2.1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.12 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh và nhóm chứng.

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

Nhận xét: Nồng độ huyết tương trung bình của 2 nhóm bệnh và nhóm chứng: Của vWF bệnh 176,03 ± 18,11 Mu/ml, chứng 148,98 ± 19,04 Mu/ml, của VCAM-1 nhóm bệnh 53,87 ± 3,35 ng/ml, nhóm chứng 43,64 ± 4,36 ng/ml, của MCP1 nhóm bệnh 357,47 ± 111,07 pg/ml, nhóm chứng 190,88 ± 51,66 pg/ml và của D-Dimer nhóm bệnh 1016,72 ± 524,06 ng/ml, nhóm chứng 329,40 ± 90,17 ng/ml.

- Nồng độ trung bình 4 CCĐSH nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,001.

3.2.2. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương theo giới

Bảng 3.13 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương theo giới

Thông số	Giới	Nhóm bệnh (n=50)		Nhóm chứng (n=40)		p
		n	X ± SD	n	X ± SD	
vWF (Mu/ml)	Nam	29	172,71 ± 22,71	22	150,28 ± 20,39	<0,001*
	Nữ	21	180,62 ± 6,57	18	147,39 ± 17,70	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	Nam	29	54,31 ± 2,27	22	44,18 ± 4,33	<0,001*
	Nữ	21	53,28 ± 4,43	18	42,97 ± 4,44	<0,001*
MCP-1 (pg/ml)	Nam	29	356,69 ± 125,17	22	184,27 ± 60,07	<0,001
	Nữ	21	358,54 ± 91,05	18	198,97 ± 39,22	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	Nam	29	978,03 ± 513,46	22	343,23 ± 76,73	<0,001*
	Nữ	21	1070,14 ± 546,43	18	312,50 ± 104,06	<0,001*

**Mann-Whitney Test*

Nhận xét:

Nồng độ trung bình của 2 nhóm bệnh và nhóm chứng ở nam giới:

- Đối với vWF: bệnh 172,71 ± 22,71 Mu/ml, chứng 150,28 ± 20,39 Mu/ml.
- Đối với VCAM-1: bệnh 54,31 ± 2,27 ng/ml, chứng 44,18 ± 4,33 ng/ml,
- Đối với MCP-1: bệnh 356,69 ± 125,17 pg/ml, chứng 184,27 ± 60,07 pg/ml,
- Đối với D-Dimer: bệnh 978,03 ± 513,46 ng/ml, chứng 343,23 ± 76,73 ng/ml.

Ở nam giới tất cả 4 CCĐSH của nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Tương tự nồng độ trung bình của 2 nhóm bệnh và chứng ở nữ giới:

- Đối với vWF: bệnh 180,62 ± 6,57 Mu/ml, chứng 147,39 ± 17,70 Mu/ml.
- Đối với VCAM-1: bệnh 53,28 ± 4,43 ng/ml, chứng 42,97 ± 4,44 ng/ml,
- Đối với MCP-1: bệnh 358,54 ± 91,05 pg/ml, chứng 198,97 ± 39,22 pg/ml,
- Đối với D-Dimer: bệnh 1070,14 ± 546,43 ng/ml, chứng 312,50 ± 104,06 ng/ml.

Tương tự ở nữ giới tất cả 4 CCĐSH của nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

3.2.3. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh theo giới.

Mẫu nghiên cứu chúng tôi có 50 bệnh nhân NMN, gồm 29 bệnh nhân nam và 21 bệnh nhân nữ, phân tích nồng độ trung bình huyết tương của các CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer theo giới có kết quả:

Bảng 3.14 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh theo giới

Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh nam (n=29)	Nhóm bệnh nữ (n=21)	p
vWF (Mu/ml)	X ± SD	172,71 ± 22,71	180,62 ± 6,57	>0,05
VCAM-1 (ng/ml)	X ± SD	54,31 ± 2,27	53,28 ± 4,43	>0,05
MCP-1 (pg/ml)	X ± SD	356,69 ± 125,17	358,54 ± 91,05	>0,05
D-Dimer (ng/ml)	X ± SD	978,03 ± 513,46	1070,14 ± 546,43	>0,05

+ Nhận xét:

Nồng độ trung bình của nam và nữ nhóm bệnh:

- Đối với vWF: nam 172,71 ± 22,71 Mu/ml, nữ 180,62 ± 6,57 Mu/ml.

- Đối với VCAM-1: nam 54,31 ± 2,27 ng/ml, nữ 53,28 ± 4,43 ng/ml.

- Đối với MCP-1: nam 356,69 ± 125,17 pg/ml, nữ 358,54 ± 91,05 pg/ml.

- Đối với D-Dimer: nam 978,03 ± 513,46 ng/ml, nữ 1070,14 ± 546,43 ng/ml.

Tất cả đều không khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình huyết tương giữa 2 giới nam và nữ $p > 0,05$.

3.2.4. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh và chứng theo nhóm tuổi

Dựa theo sự phân chia của 03 nhóm tuổi ≤ 50 , nhóm 51 - 70 và nhóm ≥ 71 tuổi. Phân tích nồng độ trung bình huyết tương của 4 chất chỉ điểm sinh học này có kết quả như sau:

Bảng 3.15 Nồng độ trung bình vWF huyết tương theo nhóm tuổi.

Nhóm nghiên cứu Nhóm tuổi	Nhóm bệnh (n=50)		Nhóm chứng (n=40)		p
	n	X ± SD (Mu/ml)	n	X ± SD (Mu/ml)	
≤50	2	179,75 ± 10,68	4	159,15 ± 17,70	>0,05
51-70	22	177,86 ± 5,48	13	141,32 ± 17,21	<0,001
≥71	26	174,19 ± 24,61	23	151,54 ± 19,45	<0,001
Tổng	50	176,03 ± 18,11	40	148,98 ± 19,04	

Nhận xét:

- Nồng độ vWF huyết tương của nhóm bệnh ≤50 có tăng cao hơn nhóm chứng nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Nồng độ vWF huyết tương của nhóm bệnh ở 2 nhóm tuổi 51-70 và ≥ 71 đều tăng cao hơn nhóm chứng và đều khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Bảng 3.16 Nồng độ trung bình VCAM-1 huyết tương theo nhóm tuổi

Nhóm nghiên cứu Nhóm tuổi	Nhóm bệnh (n=50)		Nhóm chứng (n=40)		p
	n	X ± SD (ng/ml)	n	X ± SD (ng/ml)	
≤50	2	53,20 ± 0,14	4	45,35 ± 1,84	>0,05
51-70	22	54,01 ± 2,31	13	42,38 ± 4,81	<0,001
≥71	26	53,81 ± 4,18	23	44,05 ± 4,36	<0,001
Tổng	50	53,87 ± 3,35	40	43,64 ± 4,36	<0,001

Nhận xét:

Nồng độ VCAM-1 huyết tương của nhóm bệnh đều tăng cao hơn nhóm chứng ở 2 nhóm tuổi 51-70 và ≥ 71 và đều khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Bảng 3.17 Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương của theo nhóm tuổi.

Nhóm nghiên cứu Nhóm tuổi	Nhóm bệnh (n=50)		Nhóm chứng (n=40)		p
	n	X ± SD (pg/ml)	n	X ± SD (pg/ml)	
≤50	2	354,56 ± 129,58	4	215,44 ± 74,83	>0,05
51-70	22	339,15 ± 113,37	13	183,50 ± 58,78	<0,001
≥71	26	373,19 ± 110,27	23	190,79 ± 44,05	<0,001
Tổng	50	357,47 ± 111,07	40	190,88 ± 51,66	<0,001

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương của nhóm bệnh ≤ 50 tuổi có cao hơn nhóm chứng nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương của nhóm bệnh đều tăng cao hơn nhóm chứng ở 2 nhóm tuổi 50-70 và ≥ 71 .

Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Bảng 3.18 Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương theo nhóm tuổi.

Nhóm nghiên cứu Nhóm tuổi	Nhóm bệnh (n=50)		Nhóm chứng (n=40)		p
	n	X \pm SD (ng/ml)	n	X \pm SD (ng/ml)	
≤ 50	2	616 \pm 234,76	4	339,25 \pm 46,50	$> 0,05$
51-70	22	1105,55 \pm 548,95	13	347,69 \pm 110,25	$< 0,001$
≥ 71	26	972,38 \pm 511,00	23	317,35 \pm 84,38	$< 0,001$
Tổng	50	1016,72 \pm 524,06	40	329,40 \pm 90,17	$< 0,001$

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh ≤ 50 tuổi có cao hơn nhóm chứng nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ở 2 nhóm tuổi 50-70 và ≥ 71 . Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

3.2.5. Nồng độ các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo một số yếu tố nguy cơ

Có rất nhiều yếu tố nguy cơ của NMN, trong phạm vi đề tài này chúng tôi chỉ phân tích nồng độ các CCĐSH ở các bệnh nhân có hút thuốc lá, có uống rượu và nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp

Bảng 3.19. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá và nhóm không hút thuốc lá.

CCĐSH		Nhóm bệnh		p
		Không hút thuốc lá (n=22)	Có hút thuốc (n=28)	
vWF (Mu/ml)	Trung bình	180,22	172,74	>0,05
	Độ lệch chuẩn	6,68	23,13	
VCAM-1 (ng/ml)	Trung bình	53,39	54,26	>0,05
	Độ lệch chuẩn	4,35	2,30	
MCP-1 (pg/ml)	Trung bình	358,25	356,85	>0,05
	Độ lệch chuẩn	88,87	127,46	
D-Dimer (ng/ml)	Trung bình	1065,77	978,18	>0,05
	Độ lệch chuẩn	533,66	522,87	

Nhận xét:

Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá và nhóm không hút thuốc lá không khác biệt nhau $p > 0,05$.

Bảng 3.20 Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân có uống rượu và nhóm không uống rượu.

CCĐSH		Nhóm bệnh		p
		Không uống rượu (n=28)	Có uống rượu (n=22)	
vWF (Mu/ml)	Trung bình	179,81	171,21	>0,05
	Độ lệch chuẩn	6,34	25,89	
VCAM-1 (ng/ml)	Trung bình	53,71	54,08	>0,05
	Độ lệch chuẩn	4,14	2,00	
MCP-1 (pg/ml)	Trung bình	357,74	357,12	>0,05
	Độ lệch chuẩn	95,26	130,84	
D-Dimer (ng/ml)	Trung bình	1081,75	933,95	>0,05
	Độ lệch chuẩn	505,08	545,36	

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình vWF huyết tương ở bệnh nhân có uống rượu là 179,81 Mu/ml, có cao hơn nhóm không uống rượu là 171,21 Mu/ml. Nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình VCAM-1 và MCP-1 huyết tương ở nhóm bệnh nhân có uống rượu và nhóm không uống rượu là tương đương nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân có uống rượu là 1081,75 ng/ml, có cao hơn nhóm không uống rượu là 933,95 ng/ml. Nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.21 Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân THA và nhóm không THA.

Nhóm bệnh		Không THA (n=9)	THA (n=41)	P
vWF (Mu/ml)	Trung bình	178,73	175,44	>0,05
	Độ lệch chuẩn	7,97	19,67	
VCAM-1 (ng/ml)	Trung bình	51,53	54,39	>0,05
	Độ lệch chuẩn	6,27	2,09	
MCP-1 (pg/ml)	Trung bình	317,98	366,14	>0,05
	Độ lệch chuẩn	105,44	111,63	
D-Dimer (ng/ml)	Trung bình	1252,33	1072,60	>0,05
	Độ lệch chuẩn	401,82	389,82	

Nhận xét:

- Nồng độ trung bình của 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân THA và nhóm không THA là không khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

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

Để xác định giá trị chẩn đoán của tổ hợp 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer, chúng tôi dựa vào các kết quả:

- Điểm cắt giới hạn (Điểm cắt chẩn đoán, điểm cắt có giá trị tối ưu để chẩn đoán bệnh).

- Tỷ lệ số bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ điểm cắt chẩn đoán.

- Tỷ lệ bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ trung bình so với nhóm chứng.

- Kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp.

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

Phân tích giá trị điểm cắt giới hạn (giá trị tối ưu để chẩn bệnh), độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong của từng chất chỉ điểm sinh học có kết quả:

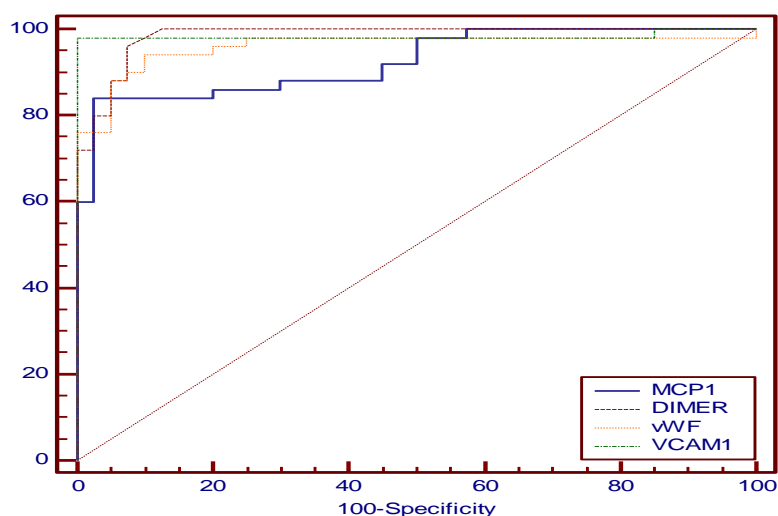
Bảng 3.22 Giá trị điểm cắt giới hạn của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trong chẩn đoán NMN cấp.

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

Nhận xét: Giá trị chẩn đoán bệnh của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer đều rất cao vì các điểm cắt tối ưu để chẩn đoán đều có AUC trên 0,9 (rất tốt).

Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán bệnh của vWF là >169 Mu/Mml (độ nhạy 94%, độ đặc hiệu 90%). Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán bệnh của VCAM-1 là > 49,60 ng/ml (độ nhạy 98%, độ đặc hiệu 97,5%). Điểm cắt tối ưu để chẩn đoán bệnh của MCP-1 là > 247,72 Pg/ml (độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 97,5%)

Và điểm cắt tối ưu để chẩn đoán bệnh của D-Dimer là >425 ng/ml (độ nhạy 96%, độ đặc hiệu 92,5%)



Biểu đồ 3.1 Điểm cắt giới hạn, độ nhạy, độ đặc hiệu, của vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương.

Bảng 3.23 Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán

CCĐSH		Nhóm bệnh	Nhóm bệnh (n=50)	
			(n)	Tỷ lệ (%)
vWF (>169 Mu/ml)	Có tăng		47	94,00
	Không tăng		3	6,00
VCAM-1 (>49,60 ng/ml)	Có tăng		49	98,00
	Không tăng		1	2,00
MCP-1 (>247,62 pg/ml)	Có tăng		42	84,00
	Không tăng		8	16,00
D-Dimer (>425 ng/ml)	Có tăng		48	96,00
	Không tăng		2	4,00

Nhận xét: Đối với vWF có 94% bệnh nhân NMN tăng trên điểm cắt chẩn đoán > 169 Mu/ml

- Đối với VCAM-1 có 98% bệnh nhân NMN tăng trên điểm cắt chẩn đoán > 49,60 ng/ml.

- Đối với MCP- có 84% bệnh nhân NMN tăng trên điểm cắt chẩn đoán > 247,62 pg/ml.

- Đối với D-Dimer có 96% bệnh nhân NMN tăng trên điểm cắt chẩn đoán > 425 ng/ml.

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

Bảng 3.24 Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ trung bình của nhóm chứng

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

Nhận xét:

- Đối với vWF có 98% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng.
- Đối với VCAM-1 có 98% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng.
- Đối với MCP-1 có 98% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng.
- Đối với D-Dimer có 100% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng.

Bảng 3.25 Tỷ lệ BN NMN có nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương tăng trên nồng độ trung bình của nhóm bệnh, theo số CCĐSH

CCĐSH		Kết quả	Nhóm bệnh (n=50)	
			(n)	Tỷ lệ %
Tăng 1 CCĐSH	Có tăng	50	100	
	Không tăng	0	0	
Tăng 2 CCĐSH	Có tăng	50	100	
	Không tăng	0	0	
Tăng 3 CCĐSH	Có tăng	50	100	
	Không tăng	0	0	
Tăng 4 CCĐSH	Có tăng	47	94,00	
	Không tăng	3	6,00	

+ Nhận xét:

- Có 100% BN NMN tăng 1 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)
- Có 100% BN NMN tăng 2 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)
- Có 100% BN NMN tăng 3 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)
- Có 94% BN NMN tăng 4 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)

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

Bảng 3.26 Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong chẩn đoán NMN cấp

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

Nhận xét:

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

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

3.4. TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO CẤP

Để dự báo tiên lượng chúng tôi phân tích ở 02 thời điểm:

- Lúc vào viện: Mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện.
- Sau 48 giờ: Diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.

Căn cứ đánh giá dựa vào thang điểm NIHSS.

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

Để dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện, chúng tôi phân tích dựa vào nồng độ các CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của 2 nhóm có điểm NIHSS ≤ 14 và nhóm NIHSS > 14 điểm.

Bảng 3.27 Tình trạng nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, đánh giá theo thang điểm NIHSS

Thang điểm NIHSS	Lúc vào viện			Sau 48 giờ		
	n	Tỷ lệ %	p	n	Tỷ lệ %	p
1-4 điểm	2	4%	p<0,001	3	6%	p<0,001
5-14 điểm	27	54%		24	48%	
15-20 điểm	15	30%		9	18%	
21-42 điểm	6	12%		14	28%	
Tổng	50	100%		50	100%	

Nhận xét: Lúc vào viện có 4% bệnh nhân điểm NIHSS từ 1-4, có 54% bệnh nhân điểm NIHSS từ 5-14, có 30% bệnh nhân điểm NIHSS 15-20 và có 12% bệnh nhân điểm NIHSS từ 21-42.

Diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ có 6% bệnh nhân điểm NIHSS từ 1-4, có 48% bệnh nhân điểm NIHSS từ 5-14, có 18% bệnh nhân điểm NIHSS từ 15-20 và có 28% bệnh nhân điểm NIHSS từ 21-42.

Có sự khác biệt về mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS với $p<0,001$ và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ với $p<0,001$.

3.4.1.1. Nồng độ của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện (nhóm lâm sàng nhẹ và nặng)

Bảng 3.28 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo NIHSS

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

* *Mann-Whitney Test*

Nhận xét:

Nồng độ trung bình MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm lâm sàng nặng lúc vào viện (NIHSS > 14) đều tăng cao hơn nhóm lâm sàng nhẹ (NIHSS \leq 14). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.4.1.2. Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

Dựa vào điểm cắt của 2 nhóm lâm sàng nhẹ và lâm sàng nặng lúc vào viện, có kết quả tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của NMN cấp như sau:

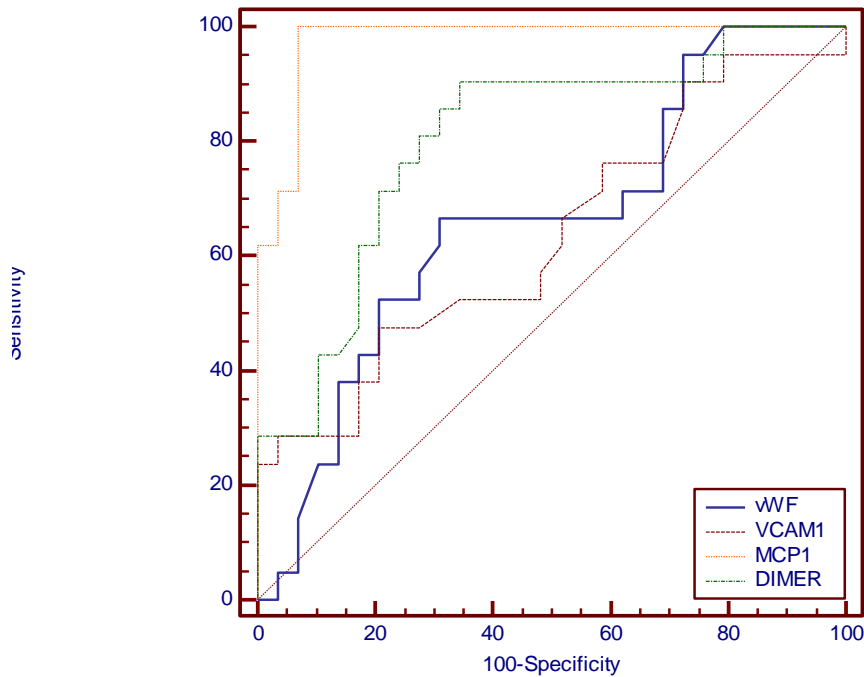
Bảng 3.29 Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của NMN cấp

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

Nhận xét:

Khi phối hợp thành một tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer thì giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân NMN cấp là:

- Độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%.
- Giá trị dự báo dương tính 76,19%.
- Giá trị dự báo âm tính 67,93%. OR=0,97, P>0,05.



Biểu đồ 3.2 So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong đánh giá mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

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

Để xác định phương trình dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện chúng tôi tiến hành thiết lập phương trình hồi qui tuyến tính đơn biến và phương trình hồi qui tuyến tính đa biến từ các yếu tố có liên quan, có tiềm năng dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng bao gồm: Tuổi, thang điểm Glasgow và các thông số HATT, HATTr, glucose, tiểu cầu, bạch cầu, thể tích ổ nhồi máu, bilan lipid, creatinin và nồng độ huyết tương 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer.

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

Trong nhóm bệnh nhân NMN chúng tôi nghiên cứu, lúc vào viện có 21 bệnh nhân nặng (NIHSS > 14) và có 29 bệnh nhân nhẹ (NIHSS ≤ 14). Tiến hành so sánh giữa 2 nhóm tìm các yếu tố có khác biệt, có ý nghĩa.

Kết quả các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS như sau:

Bảng 3.30 Các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS

Nhóm bệnh Các thông số	NIHSS>14 (n=21)	NIHSS≤14 (n=29)	P
Tuổi	69,62 ± 13,68	69,85 ± 13,97	>0,05
Điểm Glasgow	9,04 ± 1,93	11,06 ± 1,17	<0,05
HATT lúc vào (mmHg)	158,09 ± 23,79	157,93 ± 29,07	>0,05
HATTr lúc vào (mmHg)	88,09 ± 11,23	86,89 ± 10,38	>0,05
Glucose (mmol/L)	5,25 ± 0,96	6,10 ± 2,62	>0,05
Tiểu cầu (mmol/L)	215,04 ± 105,48	205,65 ± 105,48	>0,05
Bạch cầu(x 10/L)	10,02 ± 3,41	9,80 ± 3,31	>0,05
Thể tích ổ NMN cm ³	47,38 ± 12,80	40,00 ± 19,95	>0,05
CHOL (mmol/L)	5,06 ± 0,91	5,26 ± 1,31	>0,05
TG (mmol/L)	1,63 ± 1,04	1,91 ± 11,90	>0,05
HDL-C (mmol/L)	0,90 ± 0,24	0,87 ± 0,23	>0,05
LDL-C (mmol/L)	4,47 ± 4,54	3,64 ± 1,02	>0,05
Creatinin (μmol/L)	80,80 ± 28,53	87,45 ± 34,71	>0,05
vWF (Mu/ml)	180,06±5,28	173,11±23,09	>0,05
VCAM-1 (ng/ml)	54,14 ± 4,76	53,53 ± 1,82	>0,05
MCP-1 (pg/ml)	453,63 ± 87,25	287,67 ± 64,47	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	1333,95 ± 522,86	787 ± 393,95	<0,001

Nhận xét:

Điểm Glasgow lúc vào viện, MCP-1 và D-Dimer huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê, có tiềm năng dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân NMN cấp.

Tiến hành phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến có kết quả sau:

Bảng 3.31 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến các yếu tố có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo NIHSS.

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

Nhận xét: Điểm Glasgow, MCP-1 và D-Dimer là các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện. Tiến hành phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố này có kết quả:

Bảng 3.32 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện.

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

*Constant = - 0,1654

Nhận xét: Giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer huyết tương và thang điểm Glasgow lúc vào viện là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện với r lần lượt là 0,6562 (MCP-1) p<0,001; 0,5150 (D-Dimer) p<0,001; và - 0,3113 (Glasgow) p<0,001.

- Phương trình mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

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

- Áp dụng:

+ Chọn điểm cắt chẩn đoán (giữa nhóm lâm sàng nặng và nhóm lâm sàng nhẹ)

MCP-1: 369,18 pg/ml.

+ Chọn điểm cắt chẩn đoán (giữa nhóm lâm sàng nặng và nhóm lâm sàng nhẹ)

D-Dimer: 761 ng/ml.

+ Chọn điểm Glasgow = 13 điểm (Glasgow \geq 13: nhóm nhẹ)

- Kết quả:

Mức độ nặng lâm sàng = 0,2131

Để đơn giản hơn chúng tôi làm tròn số và nhân lên 100 lần.

Như vậy kết quả sẽ là:

Mức độ nặng lâm sàng = 20

Và phương trình sẽ là:

Mức độ nặng lâm sàng

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

- Cách đánh giá: Ngưỡng tiên lượng

+ Tiên lượng nhẹ: ≤ 20

+ Tiên lượng nặng: >20

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

Để thiết lập mô hình dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, chúng tôi tiến hành phân tích nồng độ huyết tương 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của những bệnh nhân NMN sau 48 giờ có diễn tiến nặng (có điểm NIHSS tăng thêm ≥ 1 điểm).

Bảng 3.33 Tỷ lệ bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, đánh giá theo thang điểm NIHSS.

Thang điểm NIHSS	Sau 48 giờ	
	n	Tỷ lệ %
Diễn tiến nặng	23	46
Không diễn tiến nặng	27	54
Tổng	50	100

Nhận xét:

- Theo dõi sau 48 giờ có 23 bệnh nhân NMN diễn tiến nặng chiếm 46% và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng chiếm 54%.

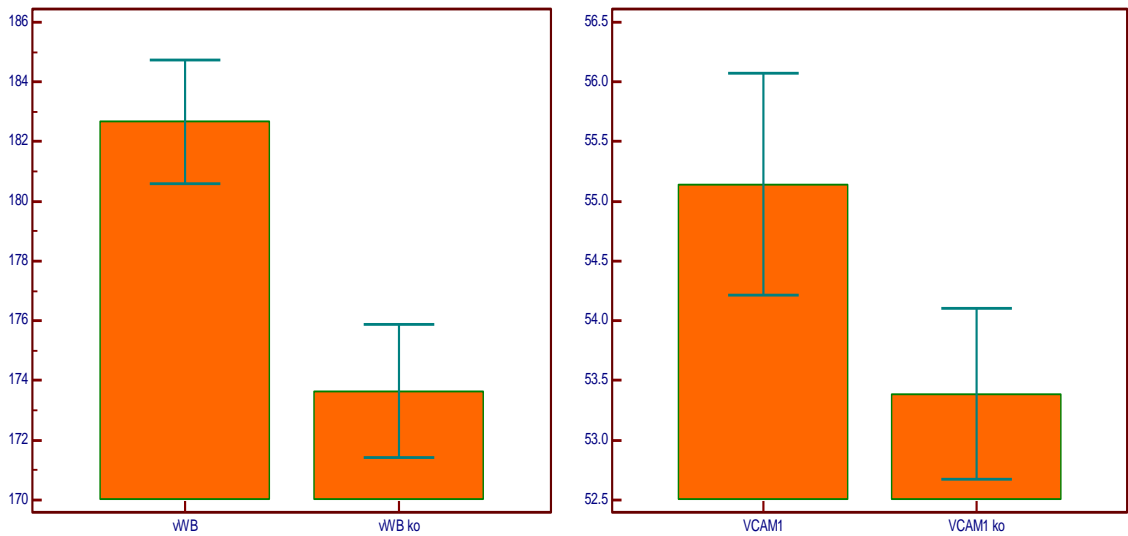
3.4.2.1. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của bệnh nhân diễn tiến nặng và không diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ

Bảng 3.34. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.

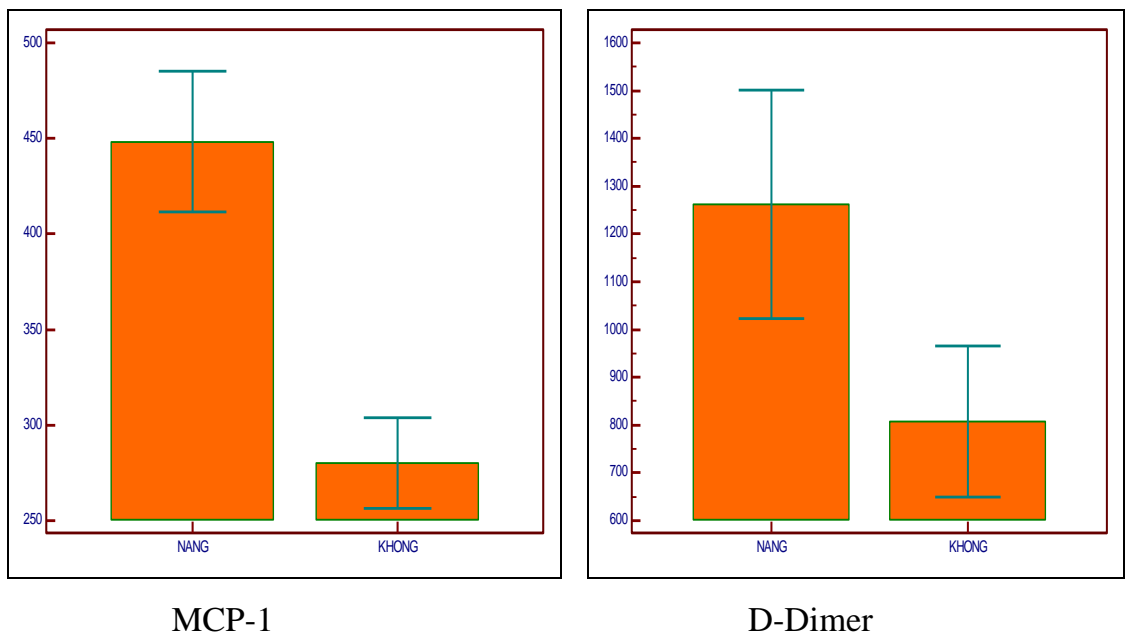
CCĐSH		Nhóm bệnh		p
		Không diễn tiến nặng (n=27)	Diễn tiến nặng (n=23)	
vWF (μ g/ml)	Trung bình	172,37	180,32	<0,05*
	Độ lệch chuẩn	23,78	5,13	
VCAM-1 (ng/ml)	Trung bình	53,50	54,12	>0,05*
	Độ lệch chuẩn	1,88	4,54	
MCP-1 (pg/ml)	Trung bình	280,00	448,19	<0,001
	Độ lệch chuẩn	59,93	85,12	
D-Dimer (ng/ml)	Trung bình	807,44	1262,39	<0,001
	Độ lệch chuẩn	400,34	552,65	

* *Mann-Whitney Test*

Nhận xét: Nồng độ trung bình vWF, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ có cao hơn 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng lâm sàng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.3 Nồng độ trung bình vWF và VCAM-1 huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ



Biểu đồ 3.4 Nồng độ trung bình MCP-1 và D-Dimer huyết tương của 23 bệnh nhân diễn tiến nặng và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ.

3.4.2.2. Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ theo giới

Theo dõi sau 48 giờ có 23 bệnh nhân diễn tiến nặng, chúng tôi phân tích tìm hiểu nồng độ trung bình huyết tương 4 chất chỉ điểm vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer của các đối tượng này theo giới và có kết quả:

Bảng 3.35 Nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh nhân diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ theo giới.

Nhóm bệnh	Diễn tiến nặng (n=23)		Không diễn tiến nặng (n=27)	
	Nam (1) (n=11)	Nữ (2) (n=12)	Nam (1) (n=18)	Nữ (2) (n=9)
CCĐSH				
vWF (Mu/ml)	178,59 ± 5,61	181,90 ± 4,27	159,11 ± 28,19	178,90 ± 8,77
X ± SD	p(1)(1) <0,05		p(2)(2) >0,05	
VCAM-1 (ng/ml)	55,21 ± 2,41	53,11 ± 5,80	53,75 ± 2,04	53,48 ± 2,05
X ± SD	p(1)(1) >0,05		p(2)(2) >0,05	
MCP-1 (pg/ml)	483,16 ± 94,33	416,53 ± 63,57	279,40 ± 62,41	281,20 ± 58,24
X ± SD	p(1)(1) <0,001		p(2)(2) <0,001	
D-Dimer (ng/ml)	1180,18 ± 562,76	1337,75 ± 556,76	854,50 ± 453,15	713,33 ± 263,81
X ± SD	p(1)(1) >0,05		p(2)(2) <0,05	

Nhận xét: Nồng độ trung bình huyết tương theo giới nam, nữ của nhóm diễn tiến nặng và không diễn tiến nặng lâm sàng sau 48 giờ như sau:

Đối với vWF nồng độ trung bình của nam khác biệt $p < 0,05$. Nồng độ trung bình của nữ cao hơn không khác biệt $p > 0,05$. Đối với VCAM-1 nam và nữ đều không khác biệt $p > 0,05$. Riêng với MCP-1 nhóm diễn tiến nặng có nồng độ trung bình cao hơn nhóm không diễn tiến nặng cả nam lẫn nữ và có khác biệt $p < 0,001$. Đối với D-Dimer thì nam giới không khác biệt $p > 0,05$ và nữ giới khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

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

Bảng 3.36 Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp.

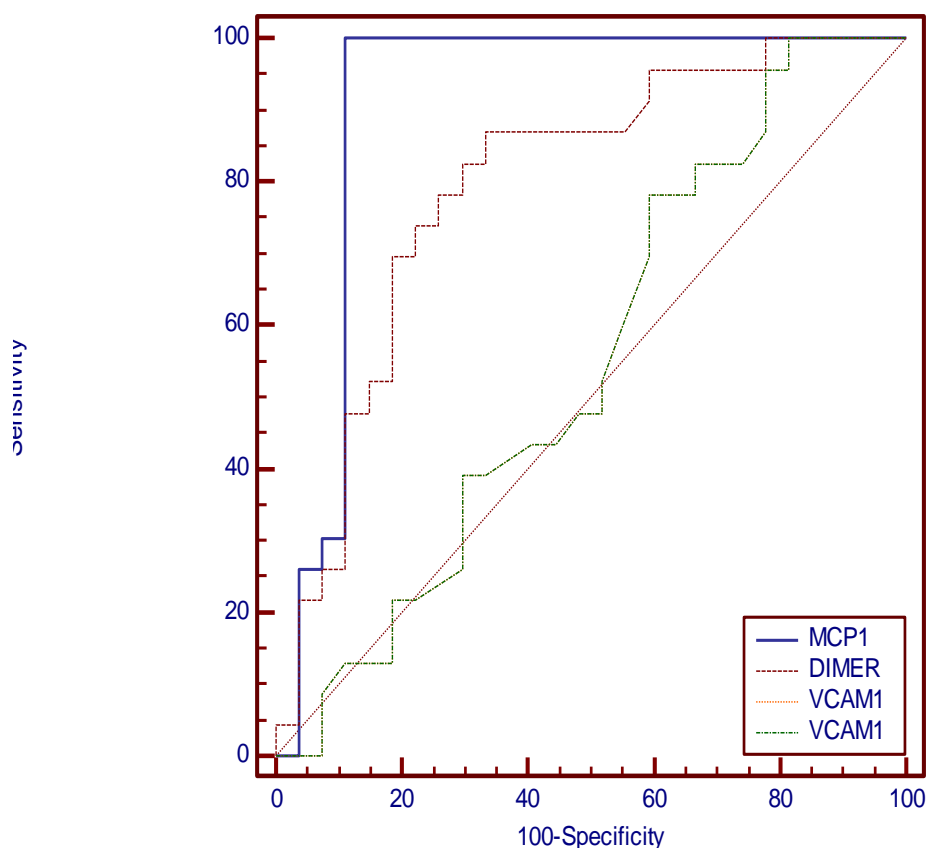
Điểm cắt	Se(%)	95%CI	Sp(%)	95%CI	PPV	NPV
vWF >177,90 Mu/ml	65,22	42,73 - 83,62	70,37	49,82 - 88,25	65,22	70,37
VCAM-1 >54,70 ng/ml	62,50	35,43 - 84,80	61,76	43,56 - 77,83	43,48	77,78
MCP-1 >368,46 pg/ml	95,83	78,88 - 99,89	100	86,77 - 100	100	96,30
D-Dimer >974 ng/ml	71,43	47,82 - 88,72	72,41	52,76 -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

Nhận xét:

Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ ở bệnh nhân NMN cấp là:

- Độ nhạy 75%.
- Độ đặc hiệu 75%.
- Giá trị dự báo dương tính 68,45%.
- Giá trị dự báo âm tính 80,56%.

Với $p < 0,05$, $OR = 0,52$



Biểu đồ 3.5 So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer trong đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

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

Để xác định phương trình dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, chúng tôi cũng tiến hành phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến và phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo tiên lượng bao gồm: Tuổi, thang điểm Glasgow và các thông số HATT, HATTr, glucose, tiểu cầu, bạch cầu, thể tích ổ nhồi máu, bilan lipid, creatinin và nồng độ huyết tương 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của 2 nhóm bệnh nhân có diễn tiến nặng và không diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ.

Kết quả các yếu tố liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.

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

Bảng 3.37 Các yếu tố liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

Các thông số \ Nhóm bệnh	Nhóm diễn tiến nặng LS sau 48 giờ (n=23)	Nhóm không diễn tiến nặng LS sau 48 giờ (n=27)	p
Tuổi	70,69 ± 14,02	68,88 ± 14,08	>0,05
Điểm Glasgow	9,17 ± 1,94	11,11 ± 1,48	<0,001
HATT lúc vào (mmHg)	158,69 ± 22,82	157,40 ± 30,07	>0,05
HATTr lúc vào (mmHg)	87,82 ± 10,85	87,03 ± 10,67	>0,05
Glucose (mmol/L)	5,80 ± 2,81	5,70 ± 1,32	>0,05
Tiểu cầu (x 10 ⁹ /L)	215,04 ± 103,02	204,96 ± 76,57	>0,05
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	10,05 ± 3,25	9,76 ± 3,43	>0,05
Thể tích tổn thương m ³	47,39 ± 13,96	39,44 ± 19,62	>0,05
TG (mmol/L)	1,63 ± 1,02	1,93 ± 1,21	>0,05
CHOL (mmol/L)	4,98 ± 0,91	5,34 ± 1,32	>0,05
HDL-C (mmol/L)	0,90 ± 0,23	0,86 ± 0,23	>0,05
LDL-C (mmol/L)	4,30±4,37	3,72±1,00	>0,05
Creatinin (µmol/L)	79,86 ± 27,39	88,74 ± 35,66	>0,05
vWF (Mu/ml)	180,32 ± 5,13	172,37 ± 23,78	<0,05
VCAM-1 (ng/ml)	54,12 ± 4,54	53,50 ± 1,88	>0,05
MCP-1 (pg/ml)	448,19 ± 85,12	280,00 ± 59,93	<0,001
D-Dimer (ng/ml)	1262,39 ± 552,65	807,44 ± 400,34	<0,05

Nhận xét:

Điểm Glasgow lúc vào viện, nồng độ vWF, MCP-1 và D-Dimer huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp. Tiến hành phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến có kết quả sau:

Bảng 3.38 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến các yếu tố có tiềm năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

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

Nhận xét: Giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer, thang điểm Glasgow lúc vào viện là các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ. Tiến hành phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố này có kết quả sau:

Bảng 3.39 Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố khác biệt có ý nghĩa, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

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

*Constant = 2,1290

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

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

Diễn tiến nặng lâm sàng = 2,2190 + 0,0002 x D-Dimer + 0,0001 x MCP-1 - 0,1271 x Điểm Glasgow lúc vào

- Áp dụng:

+ Chọn điểm cắt chân đoán (giữa nhóm nặng và nhóm nhẹ) D-Dimer: 974 ng/ml.

+ Chọn điểm cắt chân đoán (giữa nhóm nặng và nhóm nhẹ) MCP-1: 368,46 pg/ml.

+ Chọn điểm Glasgow = 13 điểm (Glasgow \geq 13: nhóm nhẹ)

- Kết quả:

Diễn tiến nặng lâm sàng = 0,7983

Để đơn giản hơn chúng tôi làm tròn số và nhân lên 100 lần.

Như vậy kết quả sẽ là:

Diễn tiến nặng lâm sàng = 80

Và phương trình sẽ là:

Diễn tiến nặng lâm sàng = [2,2190 + 0,0002 x D-Dimer + 0,0001 x MCP-1 - 0,1271 x Điểm Glasgow lúc vào] x 100.

- Cách đánh giá: Ngưỡng tiên lượng

Tiên lượng nhẹ: ≤ 80

Tiên lượng nặng: >80

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

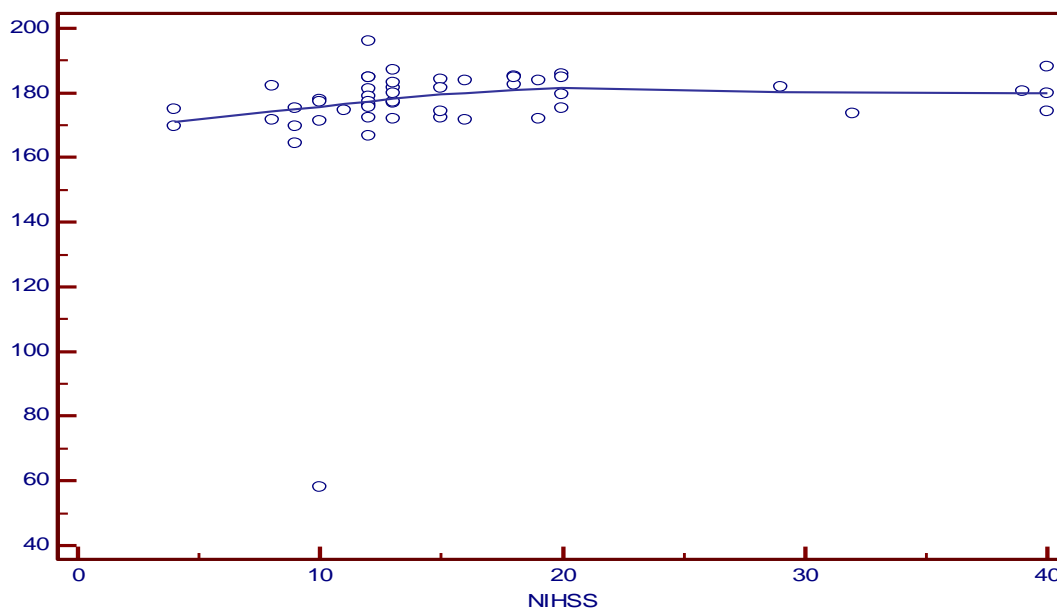
3.5.1. Tương quan giữa nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow

Bảng 3.40 Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow

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

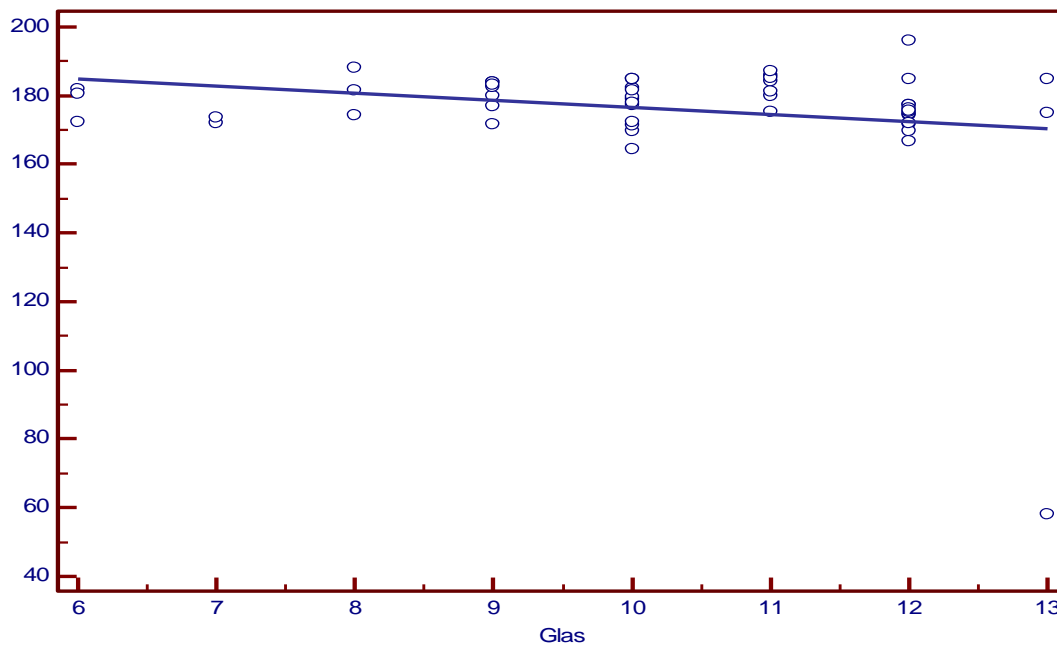
Nhận xét:

- Có mối tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS $y = 170,2897 + 0,3601x$.



Biểu đồ 3.6 Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS

- Có mối tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm Glasgow
 $y = 197,0077 - 2,0526 x$



Biểu đồ 3.7 Tương quan giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm Glasgow

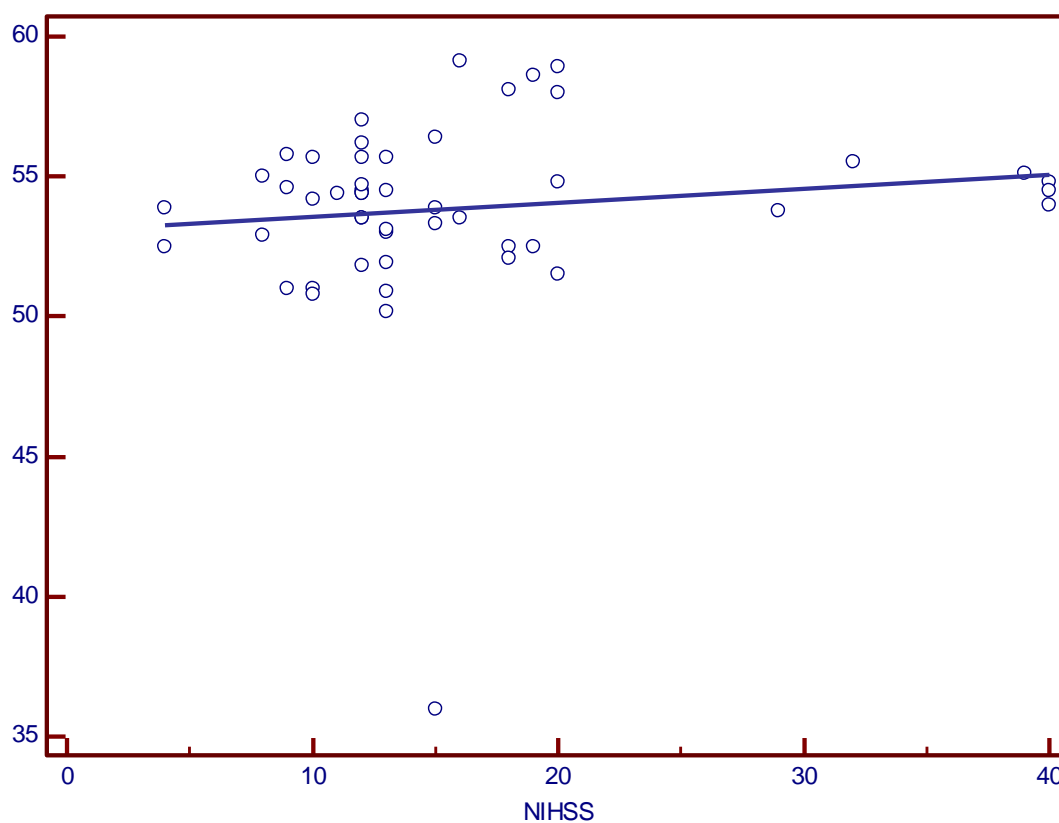
**Bảng 3.41 Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương
với thang điểm NIHSS và Glasgow.**

Thông số \ VCAM-1	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
NIHSS	0,1290	<0,001	$y = 53,0856 + 0,0494x$
Glasgow	0.0656	>0,05	Không tương quan

+ Nhận xét:

- Có mối tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS.

Phương trình hồi qui tuyến tính $y = 53,0856 + 0,0494x$.



**Biểu đồ 3.8 Tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương
với thang điểm NIHSS**

- Không có mối tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm Glasgow.

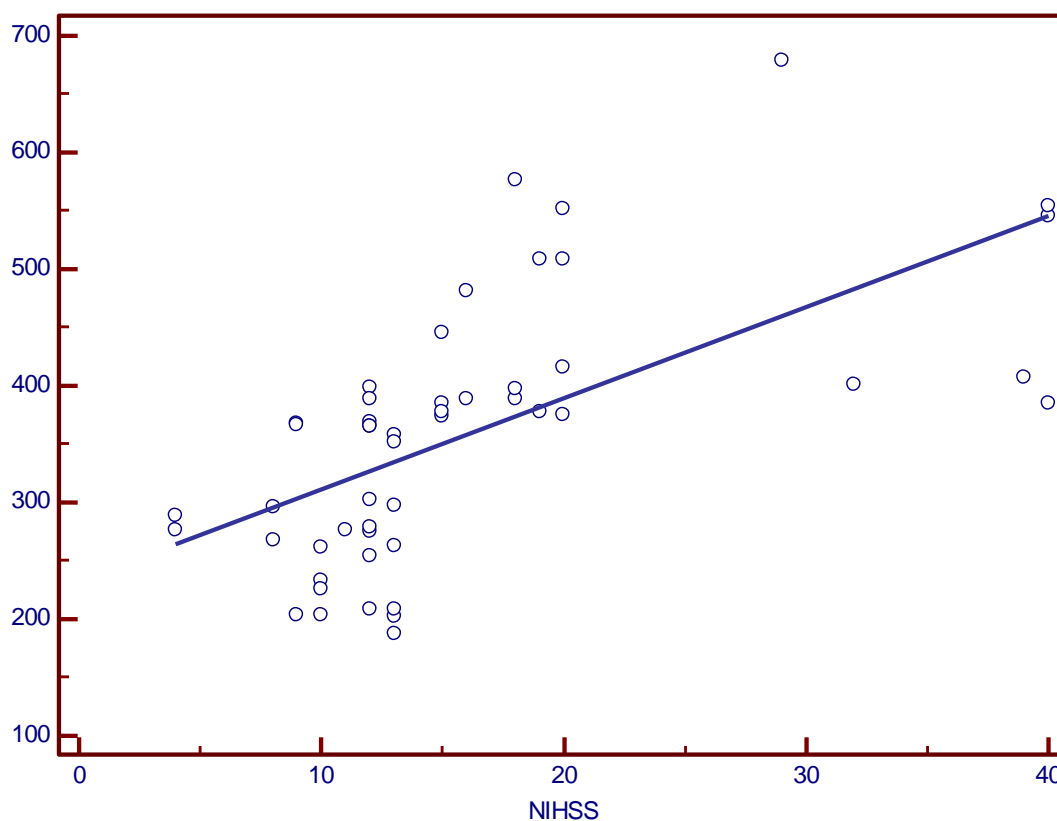
**Bảng 3.42 Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương
với thang điểm NIHSS và Glasgow.**

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

Nhận xét:

- Có mối tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS.

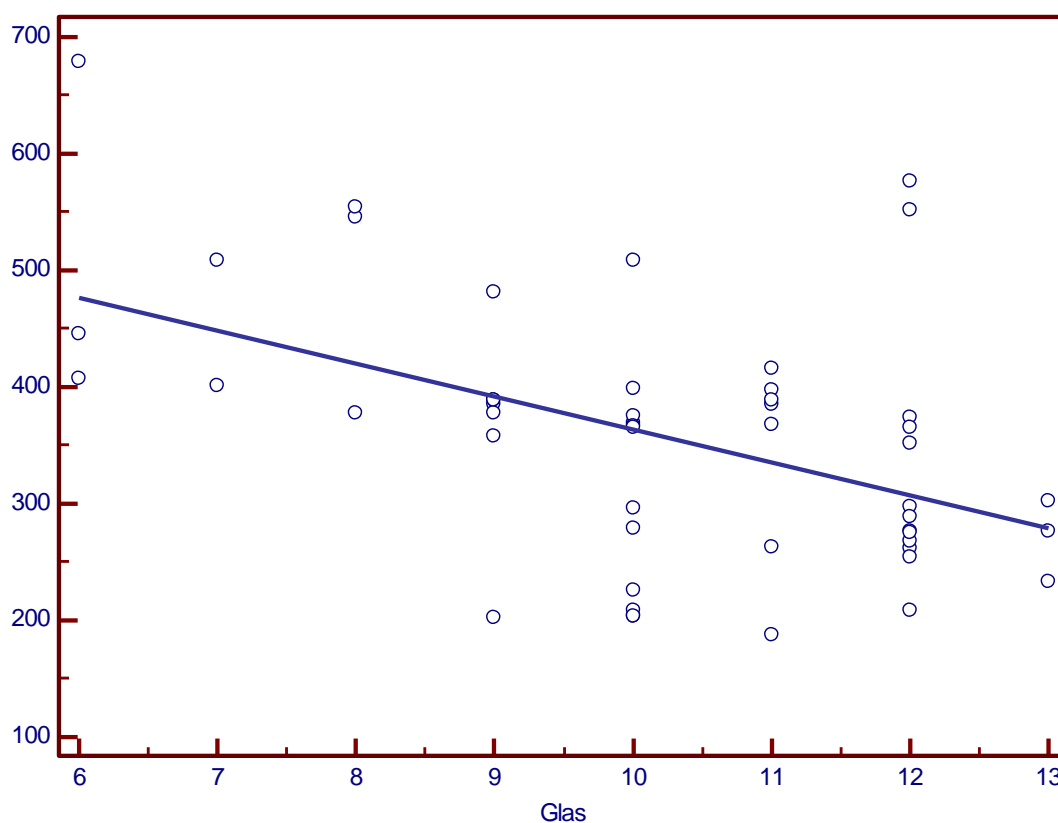
Phương trình hồi qui tuyến tính $y = 232,5349 + 7,8377x$



**Biểu đồ 3.9 Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương
với thang điểm NIHSS**

- Có mối tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm Glasgow.

Phương trình hồi qui tuyến tính $y = 647,2378 - 28,3532x$



Biểu đồ 3.10 Tương quan giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm Glasgow

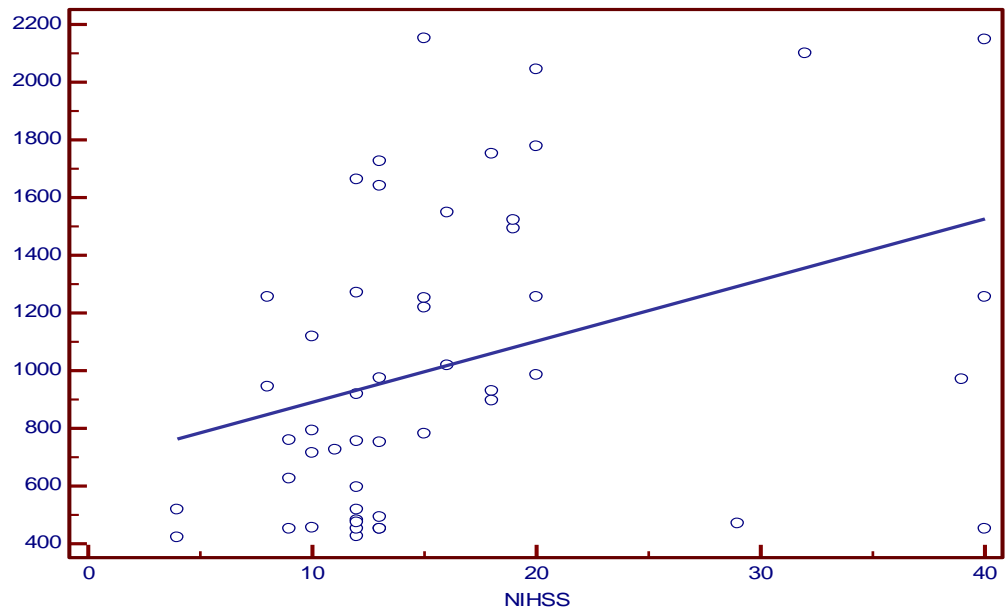
Bảng 3.43 Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow

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

Nhận xét:

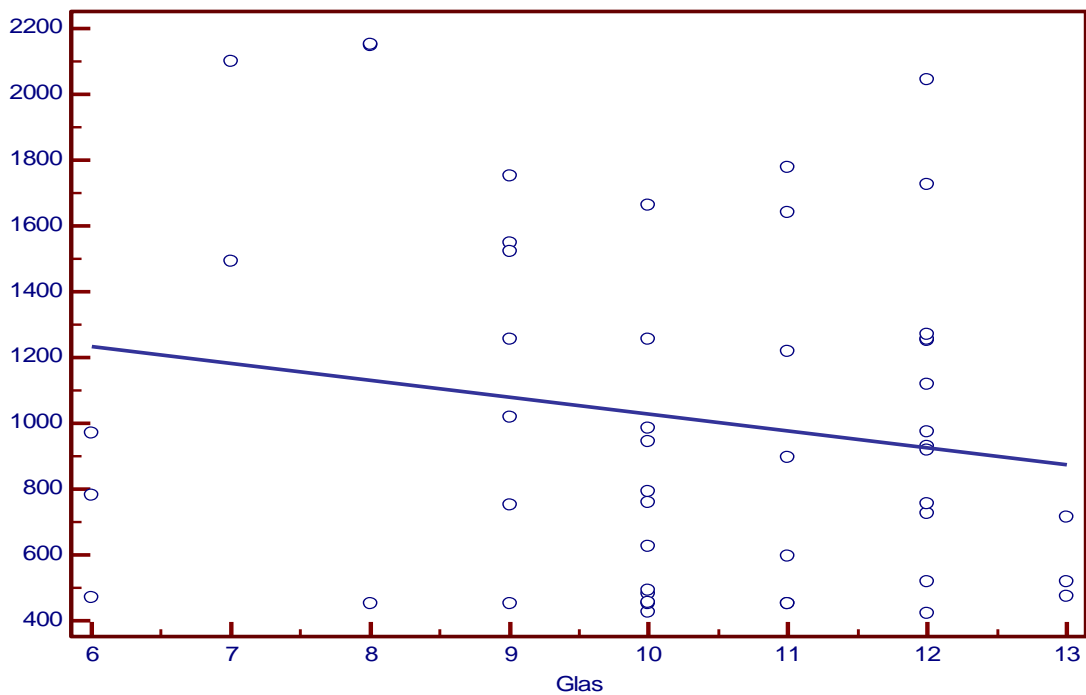
- Có mối tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS.

Phương trình hồi qui tuyến tính $y = 679,1890 + 21,1751x$.



Biểu đồ 3.11 Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS.

- Có mối tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm Glasgow
 Phương trình hồi qui tuyến tính $y = 1542,2649 - 51,4232x$.



Biểu đồ 3.12 Tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm Glasgow

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm phân bố tuổi và giới của 2 nhóm bệnh và chứng

Trong nhóm yếu tố nguy cơ của TBMMN, tuổi và giới là 2 yếu tố nguy cơ không thể cải biến được và luôn tồn tại suốt một đời người. Tuổi và giới là 2 yếu tố được quan tâm hàng đầu của hầu hết các nghiên cứu y học. Trong nghiên cứu chúng tôi từ các bảng 3.1, bảng 3.2 cho kết quả về tuổi và giới như sau:

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

- Nhóm chứng: Có 22 nam chiếm 55%, 18 nữ chiếm 45%. Tuổi trung bình của nam là $65,20 \pm 17,30$; của nữ $74,40 \pm 9,50$ và chung cho cả nam nữ là $69,40 \pm 14,90$. Kết quả này cho thấy 2 nhóm nghiên cứu không khác biệt nhau về tỷ lệ giới, về tuổi trung bình nam nữ và tuổi trung bình chung của 2 nhóm bệnh và chứng $p > 0,05$.

Về nhóm tuổi bảng 3.3 cho kết quả nhóm bệnh và nhóm chứng đều có tỷ lệ ưu thế ở nhóm 51 - 70 và nhóm ≥ 71 . Ở nhóm bệnh, nhóm tuổi 51 - 70 chiếm 44% và nhóm ≥ 71 chiếm 52%. Ở nhóm chứng, nhóm tuổi 51 - 70 chiếm 32,50% và nhóm ≥ 71 chiếm 57,50%. Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi của 2 nhóm bệnh và chứng $p > 0,05$. Tỷ lệ nam, nữ, tỷ lệ các nhóm tuổi và tuổi trung bình của bệnh nhân bị NMN trong nghiên cứu chúng tôi cũng tương đương với nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu Trương Văn Nhâm ở 212 bệnh nhân TBMMN nhóm tuổi ưu thế nhất 60-79 chiếm 51% [23]. Hoàng Trọng Hanh nghiên cứu 98 bệnh nhân NMN tại Huế, nam 56 trường hợp chiếm tỷ lệ 57,1% và nữ 42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 42,9%. Cho thấy tuổi trung bình trong nhóm bệnh của nam, nữ và chung cả hai giới lần lượt là: $65,79 \pm 13,73$; $71,29 \pm 12,40$; $68,14 \pm 13,39$; nhóm chứng của nam, nữ và chung cả hai giới lần lượt là: $66,67 \pm 13,87$; $66,46 \pm 13,04$; $66,58 \pm 13,46$. Tỷ lệ mắc bệnh ở

nữ giới độ tuổi trên 60 là 81,0% lớn hơn tỷ lệ tương ứng ở nam giới là 60,7% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [10].

Nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn cho thấy NMN tăng dần theo tuổi. Tuổi trung bình chung $65,19 \pm 15,02$, tuổi trung bình nam $61,39 \pm 12,12$, tuổi trung bình nữ $61 \pm 12,57$ và tỷ lệ bị NMN cao nhất ở nhóm tuổi 51-70 là 45% [33]. Cũng tại Huế, một nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng cho thấy độ tuổi của bệnh nhân TBMMN là $62,35 \pm 13,02$ tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 60,19%, nữ giới chiếm tỷ lệ 39,81% [14]. Nghiên cứu của Mai Duy Tôn trên 66 bệnh nhân NMN cấp có tuổi trung bình $60,92 \pm 12,28$, nam gấp 1,2 lần nữ [35].

Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi: Độ tuổi bị NMN tăng dần từ 50 tuổi trở lên và nam giới bị nhiều hơn nữ giới. Năm 2005, Foerch C và cộng sự nghiên cứu 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp ở Đức cho thấy độ tuổi trung bình ở bệnh nhân là $69,1 \pm 11,5$ tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 35,9%. Một nghiên cứu khác của Foerch C năm 2007 trên 275 bệnh nhân NMN cho biết độ tuổi trung bình 69 ± 13 tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 46% [74]. Nghiên cứu của Tamara N và cs trên 124 bệnh nhân bị NMN lần đầu, cho thấy độ tuổi trung bình là có thấp hơn là 56 ± 12 , nữ ít hơn nam chiếm tỷ lệ 47% [147]. Nghiên cứu của Sridharan Sapna E và cs cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân NMN là 67 tuổi [143]. Nghiên cứu của Weimar C. trên 1307 bệnh nhân NMN cấp cho thấy độ tuổi trung bình $68,2 \pm 12,5$ tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 43,5% [153]. Kết quả của Moonis M. khi nghiên cứu 1618 bệnh nhân NMN cho kết quả độ tuổi trung bình $67,22 \pm 15,19$ [117]. Kết quả của Zaheer S. và cs nghiên cứu 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy độ tuổi trung bình $61,29 \pm 12,57$. Tỷ lệ nam giới 62,7%, cũng cao hơn nữ giới 37,3% [162]. Nghiên cứu của Dash D. và cs trên 440 bệnh nhân NMN tuổi từ 18 đến 45 cho thấy: tỷ lệ nam/nữ là 5/1, độ tuổi trung bình $38,9 \pm 7,1$. Đây là một nghiên cứu giới hạn độ tuổi rất trẻ. Do vậy, độ tuổi trung bình rất thấp [66].

Một người khi được sinh ra, lớn lên và già, đều phải tuân theo quy luật sinh học chung đó là tuổi càng cao cơ thể con người càng chuyển biến theo hướng lão hóa với sự suy giảm chức năng nhiều cơ quan. Với cơ quan thần kinh, sự lão hóa

xuất hiện dần từ rối loạn tuần hoàn não, thiếu năng tuần hoàn não đến TBMMN. Từ rối loạn chức năng thần kinh và tâm lý đến các bệnh thoái hóa thần kinh. Tuy vậy không phải chỉ đến già mà ngay cả lứa tuổi trẻ cũng đã có những suy giảm này. Một số công trình nghiên cứu gần đây đã nhấn mạnh đến TBMMN ở người trẻ và khả năng điều trị có kết quả [76], [136], [139]. Nghiên cứu của Sridharan S.E. và cộng sự cho thấy tỷ lệ mắc NMN trên 100.000 dân tăng dần theo độ tuổi. Trong khi tỷ lệ này ở nhóm ≤ 44 tuổi là 3,7, thì tỷ lệ này ở nhóm 45 - 54 là 65,4, nhóm 55 - 64 là 219,3, nhóm 55 - 74 là 521,5 và nhóm ≥ 75 tuổi là 627,9 [143]. Vì tuổi càng lớn thì càng tích tụ nhiều yếu tố nguy cơ gây TBMMN nên tỷ lệ NMN sẽ càng tăng dần theo tuổi, đặc biệt từ 51 tuổi trở lên. Trong nghiên cứu chúng tôi, NMN cũng tăng dần theo tuổi, phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

4.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ khác của nhóm bệnh

4.1.2.1. Yếu tố huyết áp

Huyết áp là một yếu tố nguy cơ và là YTNC quan trọng hàng đầu của TBMMN nói chung và NMN nói riêng. Đây là YTNC có thể cải biến được và thực tế nhiều quốc gia, nhiều tổ chức y tế đã đưa ra nhiều kế hoạch, chương trình để điều trị huyết áp nhằm mục tiêu hàng đầu là khống chế một biến chứng rất nguy hiểm của nó là TBMMN. Nhưng trong thực tế hiện nay THA chưa được khống chế mà xu hướng ngày càng tăng [2], [34], [44], [115].

Trong nghiên cứu chúng tôi, kết quả bảng 3.4 và bảng 3.5 có 41 bệnh nhân NMN có THA, bao gồm 26% bệnh nhân THA độ 1, 30% bệnh nhân THA độ 2 và 26% THA độ 3. Không có sự khác biệt về tỷ lệ của 3 độ THA $p > 0,05$. Với nhóm bệnh nhân NMN, HATT trung bình chung $158 \pm 26,72$ mmHg và HATT_{tr} trung bình chung $87,40 \pm 10,84$ mmHg. HATT trung bình của nam là $159,31 \pm 28,03$ mmHg, của nữ là $156,19 \pm 23,99$ mmHg. HATT_{tr} trung bình nam $87,58 \pm 10,05$ mmHg, của nữ $87,14 \pm 10,75$ mmHg. Không có sự khác biệt về HATT và HATT_{tr} giữa 2 giới nam và nữ $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. Lê Thị Thu Trang nghiên cứu 109 bệnh nhân TBMMN có HATT là 151,2 mmHg,

HATTr là 85,6 mmHg ở bệnh nhân NMN [36]. Nguyễn Đình Toàn nghiên cứu 80 bệnh nhân NMN có HATT là $149,94 \pm 27,45$ mmHg, HATTr $87,50 \pm 13,24$ mmHg [33]. Hoàng Trọng Hanh nghiên cứu 86 bệnh nhân NMN có HATT là $143,11 \pm 23,79$ mmHg và HATTr là $83,47 \pm 13,63$ mmHg [10].

Các tác giả ngoài nước cũng có kết quả tương tự như kết quả này. Nghiên cứu của Krongold M. trên 964 bệnh nhân NMN cấp, trị số trung bình HATT là $156,2 \pm 28,9$ mmHg, HATTr là $82,5 \pm 18,9$ mmHg [101]. Nghiên cứu của Wen-Jie Zi và Jie Shuai ở 240 bệnh nhân NMN và 100 người chứng có kết quả HATT bệnh 158 mmHg, HATTr bệnh 94 mmHg và HATT chứng 127 mmHg, HATTr chứng 80 mmHg khác biệt có ý nghĩa $p < 0,01$ [154]. Nghiên cứu của Dash Deepa thấy tỷ lệ THA ở bệnh nhân NMN trẻ tuổi 18 đến 45 tuổi là 34,4% [66].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy số bệnh nhân NMN có tỷ lệ tăng huyết áp rất cao và THA tăng dần theo nhóm tuổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây ở bệnh nhân NMN. Theo tác giả Hoàng Khánh, Huỳnh Văn Minh tỷ lệ THA ở bệnh nhân NMN cũng rất cao 85.9% [24]. Theo Cao Mỹ Phượng tỷ lệ này 77,5% [25]. Nguyễn Đức Hoàng tỷ lệ THA chiếm 83,33% bệnh nhân TBMMN [14]. Theo nghiên cứu của Phạm Gia Khải, nguyên nhân chính của TBMMN là THA chiếm tỷ lệ 77,25%, nam giới cao hơn nữ giới [20]. Nghiên cứu của Wen-Jie Zi và Jie Shuai có tỷ lệ THA là 71% [154]. Nghiên cứu của Donkor tỷ lệ này tới 89% [69].

Thông thường tất cả nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ THA chiếm rất cao ở bệnh nhân TBMMN nói chung và NMN nói riêng là do một phần chưa loại trừ được THA phản ứng. Nghiên cứu của Cao Thúc Sinh trên các bệnh nhân NMN do THA cho thấy 11,4% bệnh nhân NMN do THA trong giai đoạn cấp có huyết áp trở về bình thường mà không cần dùng thuốc hạ huyết áp, THA phản ứng xảy ra ở nhóm không có tiền sử THA nhiều hơn so với nhóm có tiền sử THA có ý nghĩa thống kê (25% so với 5,25%, $p < 0,001$) [29]. Sự biến đổi sớm về huyết áp của bệnh nhân NMN pha cấp dường như có giá trị tiên lượng tốt hơn so với chỉ số HA đơn độc ban đầu. Đây là ý kiến mới nhất của nhóm chuyên gia về THA và não của Hội THA Châu Âu [128]. Đồng thời HATT cao là YTNC độc lập của tất cả nguyên nhân tử

vong [46]. Vì thế đánh giá tình trạng HA ban đầu và biến thiên HA của bệnh nhân NMN cấp là rất cần thiết trong thực hành lâm sàng.

Yếu tố thuốc lá

Yếu tố nguy cơ thuốc lá phụ thuộc vào số lượng thuốc lá được hút. Thuốc lá ảnh hưởng đến tất cả các thể tai biến mạch máu não, nặng nhất là xuất huyết não dưới nhện và nhồi máu não do nguyên nhân vỡ xơ và huyết khối động mạch [62]. Trong nghiên cứu chúng tôi ở bảng 3.6 có 28 bệnh nhân NMN hút thuốc lá chiếm 56%. Tỷ lệ này có cao hơn một số nghiên cứu khác. Nghiên cứu Nguyễn Đình Toàn có tỷ lệ hút thuốc lá 32,5% [33], Hoàng Trọng Hanh tỷ lệ hút thuốc lá 17,3% [10]. Wen-Jie Zi và Jie Shuai có tỷ lệ hút thuốc lá là 20,4% ở nhóm bệnh nhân NMN nghiên cứu [154].

Thuốc lá và đột quy có liên quan chặt chẽ với nhau, điều này đã được khẳng định ở nhiều nghiên cứu và được đề cập nhiều trong y văn. Gần 25% những bệnh nhân tăng huyết áp và tai biến mạch máu não có liên quan trực tiếp đến hút thuốc lá, và nhiều nghiên cứu đã chứng minh thuốc lá góp phần làm gia tăng tỷ lệ tai biến mạch máu não lên gấp 3 lần. Hầu hết mọi người đều biết rằng việc hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư phổi, nhưng ít ai nhận ra nó cũng làm tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim mạch không chỉ nam mà cả nữ [129]. Nghiên cứu cho thấy hút thuốc làm tăng nhịp tim, thắt chặt các động mạch lớn và làm cho nhịp tim bất thường, có thể dẫn đến loạn nhịp tim, khiến hoạt động của tim kém hiệu quả và trở nên khó khăn hơn [156]. Việc hút thuốc cũng làm tăng huyết áp và tăng nguy cơ đột quy ở những người đã có sẵn bệnh tăng huyết áp [129], [156].

Ngoài nicotine, các hóa chất khác có trong khói thuốc như carbon monoxide cũng có hại cho tim. Những chất này dẫn đến tích tụ mảng bám trong động mạch, ảnh hưởng đến cholesterol và mức fibrinogen - một yếu tố làm đông máu, điều này khiến cho nguy cơ đông máu tăng và có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim, nhồi máu não [18], [156]. Theo CE. Bartechi, TD. Mackensie, RW. Schrier thì thuốc lá chịu trách nhiệm 50% toàn bộ tử vong, trong đó một nửa là bệnh tim mạch. Thuốc lá làm biến đổi nồng độ lipid mà quan trọng là làm giảm yếu tố bảo vệ HDL-C, ngoài ra còn làm tăng fibrinogen, tăng tính đông máu, tăng kết dính tiểu cầu. Hút thuốc lá trực

tiếp hay thụ động đều làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và nhất là tùy thuộc vào số lượng thuốc lá và thời gian hút thuốc [18].

Nguy cơ tương đối xuất huyết dưới nhện ở nhóm hút thuốc lá so với nhóm không hút thuốc lá là 2,7 ở nam và 3,0 ở nữ. Phân tích 32 nghiên cứu độc lập đưa đến kết luận hút thuốc lá yếu tố nguy cơ độc lập gây TBMMN cho cả 2 giới và cho cả mọi lứa tuổi và tăng 50% nguy cơ so với nhóm không hút thuốc lá [18], [129], [156]. Nghiên cứu JPHC Study Cohort I (Japan Public Heart Centre) tiến hành theo dõi ở 19.782 nam và 21.500 nữ độ tuổi 40-59, thấy rằng nguy cơ tương đối của đối tượng đang hút thuốc lá và đối tượng chưa bao giờ hút thuốc lá 1,27 cho TBMMN nói chung, trong đó 0,72 cho xuất huyết nội sọ, 3,6 cho xuất huyết dưới nhện và 1,66 cho nhồi máu não. Có mối liên quan giữa số lượng thuốc lá đã hút và nguy cơ nhồi máu não ở nam giới [18]. Nguy cơ TBMMN ở người hút thuốc lá nhiều (trên 40 điếu/ngày) gấp 2 lần những người hút thuốc lá ít (dưới 10 điếu / ngày) [129].

4.1.2.3. Yếu tố uống rượu

Trong nghiên cứu chúng tôi, bảng 3.7 có 44% bệnh nhân NMN uống rượu. Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn, có tỷ lệ uống rượu 10% [33], Hoàng Trọng Hanh tỷ lệ uống rượu 15,3% [10]. Tuy vậy tỷ lệ này là con số cũng chưa hoàn toàn khách quan vì việc khai thác uống rượu còn nhiều hạn chế do bệnh nhân thường uống lẫn rượu và bia kèm theo số lần uống trong một ngày cũng thay đổi vì đây là địa bàn nông thôn, thói quen “giải mồi”, công việc làm và giờ giấc cũng không hằng định. Kèm theo một số bệnh nhân là nữ cũng uống rượu bia nhưng thường không nói vì tâm lý e ngại.

Với yếu tố nguy cơ rượu, có bằng chứng thuyết phục rằng dùng thường xuyên quá nhiều rượu, sẽ là yếu tố nguy cơ của THA và TBMMN. Lạm dụng rượu sẽ làm tăng kết tập tiểu cầu, tăng đông máu, tăng mức triglycerid, tăng cơn rung nhĩ kịch phát và gia tăng nguy cơ TBMMN [99], [115], [132]. Hoàn cảnh xuất hiện TBMMN cũng hay gặp trong hoặc sau khi uống rượu bia [3], [91].

Klatsky trường Đại học Hoàng gia Luân Đôn, đã đưa ra kết luận tần suất THA và nguy cơ xuất huyết não tăng lên với sự gia tăng uống rượu [99]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy nếu một ngày chỉ sử dụng 10-30 g ethanol đối với nam và 10-

20 g ethanol đối với nữ thì an toàn và còn hữu ích thông qua tăng HDL-C chống ngưng tập tiểu cầu và còn thuận lợi trên những yếu tố tiêu sợi huyết [100], [132].

Nghiên cứu của Reynolds và cộng sự năm 2003, tiến hành một tổng phân tích bao gồm 35 nghiên cứu thuần tập hoặc bệnh chứng trong thời gian từ 1996 đến 2002, cho thấy so sánh giữa nhóm không uống rượu và nhóm uống trên 60g ethanol ngày, liên quan đến tăng nguy cơ tương đối bị TBMMN là 1,64; NMN là 1,69 và XHN là 2,18. Trong khi đó uống dưới 12 g/ngày có liên quan đến giảm nguy cơ tương đối mắc TBMMN là 0,83%. Nhóm uống 12-24 g/ngày làm giảm nguy cơ tương đối của NMN là 0,72. Có chứng cứ thuyết phục là dùng thỉnh thoảng hoặc dùng thường xuyên một ít rượu sẽ là yếu tố bảo vệ của TBMMN. Tuy vậy lạm dụng rượu, uống khoảng 56,7 g/hàng ngày sẽ làm tăng áp lực máu, tăng kết tập tiểu cầu, tăng đông máu, tăng mức triglycerid, tăng cơn rung nhĩ kịch phát, tăng tỷ lệ bệnh cơ tim và liên quan đến sự gia tăng nguy cơ TBMMN. Uống rượu làm tăng hoặc giảm nguy cơ TBMMN phụ thuộc vào mức độ tiêu thụ rượu và thể TBMMN [100], [132].

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh

Với bệnh nhân TBMMN nói chung và NMN nói riêng, các thang điểm NIHSS, Glasgow dùng để đánh giá rối loạn ý thức trong giai đoạn đầu và Barthel dùng để đánh giá mức độ tàn phế của bệnh nhân sau đó là rất quan trọng, giúp cho việc điều trị trước mắt và dự phòng về sau [109], [144].

4.1.3.1. Mức độ rối loạn ý thức qua thang điểm Glasgow khi nhập viện

Kết quả nghiên cứu chúng tôi ở bảng 3.8 cho thấy đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow khi vào viện ở mức ≥ 10 chiếm 70% và Glasgow < 10 chiếm 30%. Sự khác biệt giữa mức độ rối loạn ý thức của bệnh nhân NMN tại thời điểm vào viện có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Với bệnh nhân TBMMN nói chung và NMN nói riêng, điểm Glasgow luôn luôn được đánh giá vì đây là một yếu tố liên quan đến tiên lượng mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng.

Trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh cho thấy đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức < 10 điểm, chiếm tỷ lệ 58,2% ở thời điểm nghiên cứu. Điểm trung bình Glasgow là $10,12 \pm 2,73$ và protein S100 β , NSE huyết tương có mối

tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow $r = -0,202$, $p < 0,05$ và $r = -0,276$, $p < 0,001$ [10]. Nghiên cứu chúng tôi đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức ≥ 10 chiếm 70% và Glasgow < 10 chiếm 30%. Sự khác biệt giữa mức độ rối loạn ý thức của bệnh nhân NMN tại thời điểm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Một vài nghiên cứu khác cũng phù hợp nghiên cứu chúng tôi. Nguyễn Viết Quang nghiên cứu 37 bệnh nhân NMN cho thấy trị số trung bình thang điểm Glasgow khi nhập viện là $12,11 \pm 2,89$ [27]. Riêng nghiên cứu của Zaheer S. và cs năm 2013 nghiên cứu trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy thang điểm Glasgow khi nhập viện là $7,88 \pm 3,28$ điểm và đa số là lâm sàng nặng [162]. Rõ ràng với NMN điểm Glasgow càng thấp thì mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng càng cao. Tuy vậy với huyết khối ĐM nền, điểm Glasgow không tiên lượng được kết cục điều trị [63].

4.1.3.2. Mức độ rối loạn ý thức qua thang điểm NIHSS khi nhập viện

Cùng song hành với thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ vẫn là một thang điểm quan trọng, được sử dụng rất rộng rãi để đánh giá mức độ nặng lâm sàng của bệnh nhân khi vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng của bệnh nhân theo dõi vào những thời điểm sau đó. Mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh nhân khi vào viện được chia thành 5 mức độ:

- 0 điểm: Không có nhồi máu não
- 1-4 điểm: Nhồi máu não nhẹ
- 5-14 điểm: Nhồi máu não trung bình
- 15-20 điểm: Nhồi máu não nặng
- 21-42 điểm: Nhồi máu não rất nặng

Với mức thang điểm NIHSS 14 điểm được dùng để chia nhóm nghiên cứu thành 2 nhóm nặng và nhóm trung bình. Với đánh giá diễn tiến nặng lâm sàng của bệnh nhân được đánh giá khi thang điểm NIHSS tăng ≥ 1 điểm so với lúc vào viện ban đầu, sau một khoảng thời gian nghiên cứu từ 6, 12, 24, 48 giờ hoặc lâu hơn nữa theo mục đích nghiên cứu [152], [153].

Trong nghiên cứu chúng tôi, bảng 3.9 có kết quả thang điểm NIHSS khi vào viện từ 1-4 điểm chiếm 4%, từ 5-14 chiếm 54%, từ 15-20 chiếm 30% và từ 21-42

chiếm 12%. Sự khác biệt thang điểm NIHSS theo các mức độ nặng lâm sàng khi vào viện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả khác. Tác giả Nguyễn Đình Toàn nghiên cứu 80 bệnh nhân NMN cho thấy đa số bệnh nhân vào viện với thang điểm ban đầu là 5-14 điểm. Có 19 bệnh nhân đánh giá lâm sàng mức độ nặng với thang điểm NHISS từ 15-42 chiếm tỷ lệ 23,8% và nhóm bệnh nhân này có diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ [33].

Nghiên cứu Hoàng Trọng Hanh nhóm điểm NHISS 1 - 4 chiếm 1%, nhóm điểm 5 - 15 chiếm 24,5%, nhóm 16 - 20 điểm chiếm 12,2% và nhóm thang điểm NIHSS ở mức độ rất nặng 21-42 điểm khi vào viện chiếm tỷ lệ cao nhất 59,2% [10]. Tác giả Weimar cũng dùng thang điểm NIHSS để đánh giá mức độ nặng lâm sàng của 1037 bệnh nhân NMN khi vào viện, cho kết quả điểm NIHSS trung bình là $7,6 \pm 6,9$ điểm. Có dự báo đúng 57,9% về tử vong và tới 91,5% về sống còn sau 100 ngày [153].

Thang điểm NHISS ngoài việc sử dụng để đánh giá mức độ nặng lâm sàng và diễn tiến nặng lâm sàng nó còn được sử dụng gần như bắt buộc trong các trung tâm và các đơn vị đột quỵ để đánh giá bệnh nhân trước khi tiến hành dùng liệu pháp tiêu huyết khối. Theo chỉ định này thì thang điểm NIHSS phải nằm trong khoảng từ 4 đến 21 điểm [124] [133], [141].

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh

4.1.4.1. Đặc điểm lipid và glucose máu của nhóm bệnh

Về đặc điểm lipid máu và glucose bảng 3.10 cho kết quả tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần là 50%, tăng triglycerid là 26%, giảm cholesterol HDL: 46%, tăng cholesterol LDL: 52%, tăng glucose: 40%. Kết quả nghiên cứu này cho thấy bệnh nhân NMN có nhiều rối loạn lipid máu mà chủ yếu là cholesterol. Kết quả nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh cũng cho thấy như vậy. Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần là 41,8%, tăng triglycerid là 49,0%, giảm cholesterol HDL là 24,5%, tăng cholesterol LDL là 31,6% và tăng glucose là 72,4% [10]. Nghiên cứu Đoàn Dư Đạt và cs cũng cho thấy nguy cơ tăng cholesterol vẫn là chủ yếu chiếm 40% [7].

Rối loạn lipid máu mà trong đó có tăng các thành tố của lipid như cholesterol, triglycerit, LDL-C và giảm HDL-C, đây là nguyên nhân hàng đầu gây vữa xơ mạch

máu, và thông qua vữa xơ mạch máu, đặc biệt là hệ động mạch, sẽ làm tăng các nguy cơ về bệnh lý tim cũng như tai biến mạch máu não. Cholesterol là một chất tương tự chất béo có sẵn trong máu. Gan sản xuất cholesterol để hình thành màng tế bào và tạo một số hormon nhất định.

Ngoài lượng cholesterol này ra, cơ thể còn nhận thêm một lượng cholesterol khác từ những thực phẩm được dung nạp, những thực phẩm này đa phần có nguồn gốc động vật như thịt, trứng, các sản phẩm từ sữa... Mặc dù ta vẫn thường đổ lỗi cho lượng cholesterol trong thức ăn khiến cho chỉ số cholesterol trong máu tăng cao, nhưng thực tế thủ phạm chính lại là các chất béo bão hòa có trong thực phẩm. Điều này buộc phải phân định một cách rõ ràng vì có những thực phẩm không chứa cholesterol nhưng vẫn chứa một lượng lớn các chất béo bão hòa khác [18], [115].

Những loại thực phẩm chứa nhiều chất béo bão hòa thường là thực phẩm có nguồn gốc bơ sữa và thịt đỏ. Các chất béo bão hòa này làm gia tăng lượng cholesterol “xấu” LDL-C, tạo ra những mảng bám trên thành động mạch và bắt đầu quá trình vữa xơ động mạch. Khi các mảng bám tích tụ trong các động mạch vành và mạch não sẽ làm việc cung cấp máu giảm, và điều này sẽ tạo nguy cơ hình thành nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, những bệnh lý tim và mạch máu rất nguy hiểm. Trong đó vai trò điều trị và dự phòng bằng statin cũng được khẳng định [117].

Có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa lipid và TBMMN được tiến hành đã phát hiện có mối tương quan giữa tăng cholesterol toàn phần và bệnh vữa xơ động mạch não. Nghiên cứu của Wannamethee S. Goya, cho kết quả khi HDL-C tăng thì nguy cơ đột quỵ giảm [150]. Nghiên cứu MIFIT (Multy risk Factor Intervention Trial 1982), trên 316.662 nam, tuổi 35 đến 57, thấy nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch tăng nhẹ khi cholesterol toàn phần trong máu từ 1,4 đến 2 g/L, tăng gấp 3 lần khi cholesterol máu 3 g/L. Nghiên cứu HHS (Helsinki Heart Study, 1987), trên 4.081 người tuổi từ 40 đến 55, điều trị gemifibrozil và giả dược theo dõi trong 5 năm thấy thuốc hạ lipid làm giảm 34% TBMMN. Nhiều nghiên cứu định lượng nồng độ cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C, triglycerid trên bệnh nhân TBMMN có nguồn gốc vữa xơ. Kết quả đều cho thấy nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Chỉ số HDL-C thấp hơn ở nhóm bệnh so với nhóm chứng có ý nghĩa. Mức độ HDL-C thấp dưới 0,9 mmol/L, mức độ cao của triglycerid cao trên 2,3 mmol/L cộng với tăng huyết áp sẽ gia tăng gấp đôi nguy cơ TBMMN [18].

Một nghiên cứu của Go A.S, Mozaffarian D, tiến hành trên 302 người không có bệnh lý tim mạch vào lúc khởi đầu, cho thấy nguy cơ NMN ở người tăng triglycerid là 1,02 và tăng non - HDL cholesterol là 1,12 [78].

Theo tài liệu của Tổ chức Y Tế thế giới, ở các nước phát triển, tỷ lệ tử vong do TBMMN chiếm 13%, nhiều hơn hẳn các loại bệnh lý khác và có liên quan tới vai trò của tăng lipid máu. Những nghiên cứu phân tích vai trò làm giảm lipid máu của các statin, cho thấy giảm lipid máu sẽ làm giảm 29% nguy cơ TBMMN và giảm 22% tử suất chung. Các thử nghiệm phòng ngừa thứ phát giảm nguy cơ TBMMN là 32%, còn các thử nghiệm phòng ngừa tiên phát chỉ giảm 22% nguy cơ TBMMN [18], [115].

Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy có sự song hành của hai yếu tố nguy cơ rối loạn lipid và đái tháo đường ở bệnh nhân NMN. Nghiên cứu của Phạm Diệu Linh và Trần Văn Huy cho thấy có tới 77,2% rối loạn lipid và 28,1% ĐTD ở bệnh nhân NMN [21]. Kết quả của Nguyễn Việt Quang trên 37 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ glucose máu tăng khi nhập viện là $6,73 \pm 2,50$ mmol/L [27]. Mai Duy Tôn trên 66 bệnh nhân NMN đường huyết cũng cao $7,57 \pm 1,61$ mmol/l [35].

Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu động mạch não giữa cấp ở Đức cho thấy: tỷ lệ đái tháo đường là 20,5%, tỷ lệ tăng cholesterol là 28,2% [74]. Nghiên cứu của Takahiro Kuwashiro, MD, Kazunori Toyoda, và cs trên 948 bệnh nhân đột quy kết quả có 13% ĐTD ở nhóm thuyên tắc tĩnh mạch sâu và 28% ĐTD nhóm không thuyên tắc tĩnh mạch sâu [146]. Nghiên cứu của Pandey A trên 90 bệnh nhân NMN cấp cho kết quả tỷ lệ tăng glucose máu > 6 mmol/l là 61,1% [125].

Nghiên cứu của Park S.Y. và cs trên 175 bệnh nhân NMN ở Hàn Quốc cho thấy, trị số trung bình glucose máu là 138 ± 55 mg/dl, Cholesterol-LDL là 115 ± 37 mg/dl [123]. Nghiên cứu của Beer và cs ở 57 bệnh nhân NMN cấp cho thấy trị số

trung bình glucose máu là $6,3 \pm 1,6$ mmol/L. Nghiên cứu của Laskowitz trên 293 bệnh nhân NMN cho thấy tỷ lệ ĐTĐ là 30%, THA là 76% [102]. Wen-Jie Zi and Jie Shuai cho kết quả trung bình glucose máu là 5,99 mmol/l, đái tháo đường typ 2 là 22,5% [154].

ĐTĐ được chứng minh làm tăng nguy cơ đột quỵ não, nhưng việc kiểm soát tốt hơn bệnh ĐTĐ lại không có mối liên quan với việc giảm nguy cơ đột quỵ não. Mặc dù vậy, điều này cũng không làm giảm tầm quan trọng của việc kiểm soát ĐTĐ tối ưu giúp ích cho bệnh nhân trong việc hạn chế những biến chứng khác [115].

Ở các nước Âu Châu và Bắc Mỹ, nơi được nghiên cứu nhiều nhất về đái tháo đường, đã chứng minh đái tháo đường là yếu tố nguy cơ gây ra nhiều bệnh lý tim mạch. Hàng đầu là tăng huyết áp, tai biến mạch máu não, mạch máu thận, bệnh cơ tim. Nhưng ở Nhật Bản và Trung Quốc thì đái tháo đường chưa được công nhận là yếu tố nguy cơ của TBMMN. Chưa có nghiên cứu nào cho thấy khi kiểm soát tốt đái tháo đường thì làm giảm tỷ lệ mắc mới TBMMN, nhưng dự phòng tốt tăng đường máu thì có thể làm giảm tổn thương não trong giai đoạn cấp của TBMMN [115], [120].

Nguy cơ tương đối của TBMMN ở nam giới là 1.8 và ở nữ giới là 2,2 ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường. Chương trình tim mạch Honolulu cho những người nam Nhật Bản sống ở Hawaii cho thấy rối loạn dung nạp glucose chỉ làm tăng nguy cơ TBMMN do nghẽn mạch và lấp mạch mà thôi, không liên quan gì với xuất huyết não.

Các nghiên cứu bệnh chứng ở người TBMMN và các nghiên cứu tiền cứu dịch tễ học đã xác nhận một ảnh hưởng có tính độc lập về TBMMN do thiếu máu với một sự tăng nguy cơ tương đối ở bệnh nhân đái tháo đường, giao động từ 1,8 đến 6 lần [18].

4.1.4.2. Đặc điểm thể tích tổn thương não trên CNCLVT của nhóm bệnh

Bảng 3.11 cho kết quả có 15 bệnh nhân NMN có thể tích ổ tổn thương ≤ 30 cm³ chiếm 30% và 35 bệnh nhân có thể tích tổn thương > 30 cm³ chiếm tỷ lệ 70%. Thể tích tổn thương não trung bình của nhóm ≤ 30 cm³ là $24,66 \pm 2,21$ mm³ và của nhóm thể tích tổn thương não > 30 mm³ là $50,14 \pm 14,21$ mm³ khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Nhóm có thể tích tổn thương não $> 30 \text{ cm}^3$ ở nghiên cứu chúng tôi cao hơn kết quả của Hoàng Trọng Hanh. Với nghiên cứu này có 49 bệnh nhân NMN có thể tích ổ tổn thương $\leq 30 \text{ cm}^3$ và 49 bệnh nhân $> 30 \text{ cm}^3$ chiếm tỷ lệ 50,0% [10]. Nghiên cứu của Nguyễn Anh Tài có 29 bệnh nhân NMN có thể tích ổ tổn thương $\leq 30 \text{ cm}^3$ và 26 bệnh nhân $> 30 \text{ cm}^3$ [30].

Một số tác giả ngoài nước cũng có kết quả thể tích tổn thương não khác nhau. Nghiên cứu của Herrmann M và cs ở 32 bệnh nhân NMN hệ tuần hoàn trước cho thấy thể tích tổn thương trung bình là $34,2 \pm 72,2 \text{ cm}^3$ [81]. Nghiên cứu của Zaheer S và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy thể tích tổn thương trung bình là $53,88 \pm 42,92 \text{ cm}^3$ [162].

Nghiên cứu của Brouns R cho thấy trung vị thể tích tổn thương ở bệnh nhân NMN là $4,9 \text{ cm}^3$ (95%CI: 1,2 - 56,5) [54]. Theo nghiên cứu của Oh S.H và cs trên 81 bệnh nhân NMN cấp, trung vị thể tích tổn thương là $16,4 \text{ cm}^3$ (95%CI: 1,5 - 400,5) [121].

Thể tích tổn thương trong nghiên cứu của Krongold M và cs có khác hơn, nhóm tác giả nghiên cứu thể tích tổn thương não theo giờ cho kết quả: Khi nhập viện là $6,45 \pm 8,03 \text{ cm}^3$, 12 giờ là $9,32 \pm 9,33 \text{ cm}^3$, một ngày là $18,81 \pm 21,40 \text{ cm}^3$, bảy ngày là $16,86 \pm 23,07 \text{ cm}^3$, > 30 ngày là $9,51 \pm 14,84 \text{ cm}^3$ [101].

Nghiên cứu của Brott T và cs cho thấy ở bệnh nhân NMN, ở thời điểm < 48 giờ là 40% dương tính trên CNCLVT, thể tích tổn thương trung bình là 14 cm^3 (95%CI: 0-238 cm^3), ở thời điểm 7 -10 ngày là 55 cm^3 (95%CI: 0 - 507 cm^3) [55]. Nhóm tác giả cho thấy thể tích tổn thương não tăng dần theo thời gian sau khi bị NMN.

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

Xác định nồng độ huyết tương của các chất vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer của nhóm bệnh nhân NMN và nhóm chứng có ý nghĩa rất quan trọng. Ngoài giá trị giúp thiết lập chẩn đoán, nồng độ của các CCĐSH thuộc tổ hợp này còn giúp cho việc dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân.

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

Trước tiên để đánh giá nồng độ trung bình của các CCĐSH này chúng tôi có bảng 3.12 Với bảng này cho kết quả nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh nhân NMN và nhóm chứng là:

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

Kết quả nghiên cứu từ các bảng 3.13 và 3.14 cũng cho thấy nồng độ trung bình theo giới của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Trong cùng nhóm bệnh nhân NMN thì nồng độ trung bình của các CCĐSH ở nam và nữ không khác biệt $P > 0,05$.

4.2.2. Nồng độ trung bình vWF huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

- Với vWF, nghiên cứu này cho kết quả (bảng 3.13, 3.14 và 3.15) nồng độ trung bình chung của nhóm bệnh $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, của nhóm chứng $148,98 \pm 19,04$ Mu/ml. Về giới cho thấy nồng độ trung bình của nam nhóm bệnh là $172,71 \pm 22,71$ Mu/ml cao hơn nam nhóm chứng $150,28 \pm 20,39$ Mu/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê của 2 giá trị trung bình $p < 0,001$.

Về nồng độ trung bình của vWF ở nữ nhóm bệnh là $180,62 \pm 6,57$ Mu/ml và nữ nhóm chứng $147,39 \pm 17,70$ Mu/ml. Tương tự ở nữ nhóm bệnh cũng cao hơn nữ nhóm chứng, có sự khác biệt $p < 0,001$ (bảng 3.13).

Phân tích về nồng độ trung bình vWF của nam và nữ NMN, kết quả bảng 3.14 cho thấy nồng độ trung bình của vWF ở bệnh nhân nam là $172,71 \pm 22,71$ Mu/ml và của bệnh nhân nữ là $180,62 \pm 6,57$ Mu/ml, không có sự khác biệt $p > 0,05$. Kết quả về nồng độ trung bình và nồng độ nhóm bệnh tăng cao hơn nhóm chứng, theo nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của nhóm tác giả tại Trường Đại học

Leeds Anh quốc. Nhóm tác giả đã nghiên cứu 208 trường hợp đột quy có chẩn đoán NMN đã được xác định bằng CNCLVT so sánh với 184 đối tượng khỏe mạnh, có kết quả nồng độ vWF là 186 Mu/ml nhóm bệnh và 126 Mu/ml nhóm chứng với $p < 0,001$.

Tăng vWF cũng được xác định là yếu tố nguy cơ của nhồi máu não tiên phát và có liên quan với nguy cơ tử vong [61]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Tamara N. Bongers, Moniek P.M. de Maat, Mary-Lou P.J và cộng sự, nghiên cứu 124 bệnh nhân đột quy thiếu máu cục bộ tiên phát và 125 người chứng, có kết quả nồng độ nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng đáng kể và là yếu tố nguy cơ cao của đột quy với OR 3,2 và 95% CI từ 1,4 đến 7,5 [147].

Tăng nồng độ von Willebrand huyết tương cũng được xác định có liên quan với nguy cơ đột quy trong dân số nói chung. Kết luận này được nhóm tác giả Renske G. Wieberdink, Marianne C. Van Schie và cộng sự khi tiến hành nghiên cứu 290 bệnh nhân bị đột quy tiên phát trong đó 197 bệnh nhân đã được phân loại là thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu theo dõi trong 5 năm có kết quả nguy cơ đột quy tăng lên với mức độ tăng yếu tố von Willebrand là 1,12 (95% CI, 1,01-1,25) đối với đột quy và 1,13 (95% CI, 0,99 đến 1,29) với đột quy thiếu máu cục bộ não [130].

Về nồng độ của vWF theo từng nhóm tuổi, kết quả bảng 3.15 cho thấy nồng độ trung bình vWF huyết tương nhóm ≤ 50 tuổi là $179,75 \pm 10,68$ Mu/ml của nhóm bệnh và $159,15 \pm 17,70$ Mu/ml của nhóm chứng. Nhóm tuổi 51-70 là $177,86 \pm 5,48$ Mu/ml của nhóm bệnh và $141,32 \pm 17,21$ Mu/ml của nhóm chứng. Nhóm tuổi ≥ 71 là $174,19 \pm 24,61$ Mu/ml của nhóm bệnh và $151,54 \pm 19,45$ Mu/ml của nhóm chứng. Trong từng nhóm tuổi cũng cho thấy nồng độ nhóm bệnh tăng cao hơn nhóm chứng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

4.2.3. Nồng độ trung bình VCAM-1 huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

- Với chất chỉ điểm sinh học VCAM-1 trong nghiên cứu chúng tôi (bảng 3.13, 3.14 và 3.16) có nồng độ trung bình nhóm bệnh là $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, nhóm chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml. Giới nam nồng độ trung bình nhóm bệnh $54,31 \pm 2,27$ ng/ml, nhóm chứng $44,18 \pm 4,33$ ng/ml. Giới nữ nồng độ trung bình nhóm bệnh $53,28 \pm 4,43$ ng/ml, nhóm chứng $42,97 \pm 4,44$ ng/ml. Như vậy có sự tăng cao rõ rệt về nồng độ VCAM-1 ở bệnh nhân NMN cấp so với nhóm chứng $p < 0,001$.

Nồng độ VCAM-1 ở bệnh nhân NMN nhận thấy cũng có nhiều kết quả khác nhau ở nhiều nghiên cứu. Có lẽ do còn khác nhau ở điều kiện nghiên cứu, cách thức đo lường, cũng như tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh và chọn nhóm chứng. Đồng thời còn do các bước tiến hành và các thời điểm lấy mẫu xét nghiệm của các tác giả khác nhau. Kết quả tăng cao giữa bệnh và chứng này của nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. Trong một nghiên cứu bệnh nhân đột quỵ của nhóm tác giả Blann A; Kumar, P; Krupinski, J; McCollum, C và cộng sự ở 21 bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính (<12 giờ), so sánh với 82 người khỏe mạnh cho thấy kết quả VCAM-1 tăng cao ở nhóm bệnh so với nhóm chứng $p < 0,02$ và vẫn còn tăng cao sau 3 tháng theo dõi [52].

Visnja và cs, nghiên cứu 110 bệnh nhân NMN cấp và 93 người chứng, cho kết quả nồng độ trung bình huyết tương VCAM-1 nhóm bệnh là 717,5 ng/ml, nhóm chứng 688 ng/ml. Trong đó 43 người nhồi máu lỗ khuyết có nồng độ trung bình VCAM-1 là 765 ng/ml và tắc mạch não là 1720 ng/ml. Nồng độ trung bình của VCAM-1 huyết tương của 3 nhóm nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là: 750 ng/ml, 730 ng/ml và 712,5 ng/ml. Nhóm tác giả này đánh giá nồng độ VCAM-1 huyết tương sau thời gian hồi phục cho thấy nồng độ lần lượt: Hồi phục kém (Barthel < 60 điểm) 720 ng/ml, hồi phục từng phần (Barthel 60 - 85) 722,5 ng/ml và hồi phục tốt (Barthel từ 85 điểm trở lên) là 705 ng/ml [149].

Nhóm tác giả Blann A, Kumar P, Krupinski J, McCollum, nghiên cứu về ICAM-1, VCAM-1, vWF, E-selectin của 21 bệnh nhân NMN cấp sau 12 giờ khởi phát và 3 tháng sau so sánh với 82 người khỏe mạnh và 22 người có vữa xơ động mạch cảnh cho thấy vWF tăng cả 2 thời điểm còn VCAM-1 chỉ tăng trong giai đoạn cấp $p < 0,02$. Mức vWF và VCAM-1 còn cao 3 tháng sau đó. Nhóm tác giả nhận định có lẽ sự thay đổi các yếu tố kết dính này trải dài và giữ lại trong giai đoạn NMN cấp. Sự thay đổi này là một phần của đáp ứng sinh lý bệnh phức tạp của tổn thương nhồi máu và sự hồi phục lại của nhu mô não giai đoạn sau đó [52].

Nồng độ VCAM-1 huyết tương cũng tăng cao ở đối tượng đột quỵ xuất huyết não. Một nghiên cứu mới đây (2016) của nhóm tác giả Michał Wiciński, Abu-Sitta Al-Drawi và cs ở 85 bệnh nhân xuất huyết não và 45 chứng. Kết quả nồng độ huyết thanh trung bình nhóm bệnh là 349,28 ng/ml [114].

Bảng 3.16 cho kết quả nồng độ trung bình VCAM-1 huyết tương nhóm ≤ 50 tuổi là $53,20 \pm 0,14$ ng/ml của nhóm bệnh và $45,35 \pm 1,84$ ng/ml của nhóm chứng. Nhóm 51-70 tuổi là $54,01 \pm 2,31$ ng/ml của nhóm bệnh và $42,38 \pm 4,81$ ng/ml của nhóm chứng. Nhóm tuổi ≥ 71 là $53,81 \pm 4,18$ ng/ml của nhóm bệnh và $44,05 \pm 4,36$ ng/ml của nhóm chứng. Trong từng nhóm tuổi nồng độ VCAM-1 bệnh cũng tăng cao so với nồng độ VCAM-1 chứng có ý nghĩa $p < 0,001$.

4.2.4. Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

- Với MCP-1 kết quả nghiên cứu chúng tôi (bảng 3.13, 3.14 và 3.17) có nồng độ trung bình của nhóm bệnh và chứng là: $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, $190,88 \pm 51,66$ pg/ml. Đối với giới, MCP-1 nhóm nam bệnh $356,69 \pm 125,17$ pg/ml, nhóm nam chứng $184,27 \pm 60,07$ pg/ml, và MCP-1 của nhóm nữ bệnh là $358,54 \pm 91,05$ pg/ml, nhóm nữ chứng là $198,97 \pm 39,22$ pg/ml. Tất cả đều cao giữa giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Kết quả nồng độ trung bình này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác. A. Arakelyan, J. Petrkoval, Z. Hermanova và cộng sự nghiên cứu 40 bệnh nhân NMN và 40 người chứng, cho kết quả nồng độ trung bình MCP-1 của nhóm bệnh là 384 pg/ml và của nhóm chứng là 126 pg/ml. Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương ở nam là 417 pg/ml, ở nữ là 253 pg/ml $p > 0,05$. Với nhóm chứng nam 244 pg/ml và nữ 234 pg/ml cũng không khác biệt giữa nam và nữ $p > 0,05$. Cũng nghiên cứu nhóm tác giả này cho thấy nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương của một vài nhóm bệnh khác như: Bệnh nhân nhồi máu cơ tim có nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương là 360 pg/ml.

Bảng 3.17 cho kết quả nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương nhóm ≤ 50 tuổi là $354,56 \pm 129,58$ pg/ml của nhóm bệnh và $215,44 \pm 74,83$ pg/ml của nhóm chứng. Nhóm 51-70 tuổi là $339,15 \pm 113,37$ pg/ml của nhóm bệnh và $183,50 \pm 58,78$ pg/ml của nhóm chứng. Nhóm tuổi ≥ 71 tuổi là $373,19 \pm 110,27$ pg/ml của nhóm bệnh và $190,88 \pm 51,66$ pg/ml của nhóm chứng. Trong từng nhóm tuổi cũng tăng cao nồng độ MCP-1 huyết tương có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Có nhiều nghiên cứu về nồng độ MCP-1 huyết tương ở các đối tượng bệnh lý khác cho thấy nồng độ này còn tăng cao hơn rất nhiều. Với bệnh mạch máu ngoại biên thì nồng độ MCP-1 huyết tương cao hơn 2 lần NMN. Nghiên cứu của Petrakova Jana và cs ở 19 bệnh nhân mạch máu ngoại biên và 36 người chứng, kết quả nồng độ MCP-1 là 748 ± 60 pg/ml của nhóm bệnh và 459 ± 27 pg/ml của nhóm chứng [126]. Nồng độ MCP-1 huyết tương cũng thấp hơn rất nhiều so với nồng độ MCP-1 dịch não tủy. Nghiên cứu của Hjalmarsson C và cs ở 23 bệnh nhân, gồm 14 NMN cấp và 9 người chứng, chọc dịch não tủy định lượng MCP-1 kết quả nhóm bệnh $757,3 \pm 49,2$ pg/ml, nhóm chứng $747,8 \pm 54,7$ pg/ml, không khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Điều này cũng được giải thích vì dịch não tủy là nơi tiếp nhận đầu tiên MCP-1 [83].

4.2.5. Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương theo tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

- Với D-Dimer, nghiên cứu này cho kết quả (bảng 3.13, 3.14 và 3.18) nồng độ trung bình chung của nhóm bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, của nhóm chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml. Về giới kết quả bảng 3.13 cho thấy D-Dimer nhóm nam bệnh $978,03 \pm 513,46$ ng/ml, nhóm nam chứng $343,23 \pm 76,73$ ng/ml và của nhóm nữ bệnh $1070,14 \pm 546,43$ ng/ml, nhóm nữ chứng $312,50 \pm 104,06$ ng/ml, cũng tương tự tất cả đều có nồng độ tăng rất cao giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Nhiều nghiên cứu nước ngoài ở bệnh nhân NMN cũng cho kết quả nồng độ D-Dimer huyết tương của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng rất nhiều. Wen-Jie Zi and Jie Shuai nghiên cứu 240 bệnh nhân NMN và 100 người chứng cho thấy nồng độ D-Dimer huyết tương nhóm bệnh là 0,88 mg/l, cao hơn nhóm chứng là 0,31 mg/l, $p < 0,001$ [154].

Nồng độ D-Dimer tăng cũng được xác định có liên quan với nguy cơ đột quy. Cũng từ nghiên cứu của nhóm giả Renske G. Wieberdink, Marianne C. Van Schie và cộng sự có kết quả nguy cơ đột quy tăng lên với mức độ tăng yếu tố D-Dimer 1,12 [95% CI, 1,01-1,25] đối với đột quy và 1,13 [95% CI, 0,99 đến 1,29] với đột quy thiếu máu cục bộ não [130].

Ở Việt Nam cũng có một số nghiên cứu về nồng độ D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp, mặc dù chưa có một thông số thống nhất nhưng đều thấy nồng độ nhóm bệnh đều tăng hơn nhóm chứng. Một nghiên cứu 56 bệnh nhân NMN giai đoạn cấp của Mai Nhật Quang, Phan Kim Cúc, Huỳnh Thị Cẩm Nhung khoa Thần kinh bệnh viện An Giang, có kết quả nồng độ D-Dimer trung bình của bệnh là $1,29 \pm 1,15$ $\mu\text{g/ml}$ cao hơn giá trị bình thường ($< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$), nồng độ D-Dimer ở giới nam $1,23 \pm 1,155$ $\mu\text{g/ml}$ và nữ $1,36 \pm 1,185$ $\mu\text{g/ml}$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai giới với $p=0,66$ [26].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nồng độ trung bình D-Dimer có thấp hơn nghiên cứu của Hồ Thị Thúy Hằng. Kết quả nghiên cứu này ở 42 bệnh nhân NMN cấp cho thấy nồng độ D-Dimer ở nhóm bệnh nhân NMN cấp $1624,9 \pm 2071,2$ ng/ml [11]. Trái lại kết quả chúng tôi có cao hơn một số nghiên cứu khác. Williams M Feinber và cs nghiên cứu 70 bệnh nhân NMN cấp, định lượng fibrinopeptide A, D-Dimer, β -thromboglobulin cho kết quả nồng độ D-Dimer huyết thanh là $242,8 \pm 294,8$ ng/ml [157]. Emama Aktham Ismail AI và cs nghiên cứu 100 bệnh NMN cấp và 100 chứng, nhóm tác giả đánh giá 3 chỉ số D-Dimer, fibrinogen và CRP. Kết quả nồng độ D-Dimer bệnh $635,5 \pm 699,6$ ng/ml và chứng $99,1 \pm 53,8$ ng/ml , khác biệt có ý nghĩa $p<0,001$ [72]. Carolin Knauer và cs nghiên cứu 100 bệnh NMN, kết quả trung vị D-Dimer là 675 ng/ml [59]. Thấp hơn kết quả chúng tôi.

Kết quả các nghiên cứu này có nồng độ trung bình, trung vị khác nhau có lẽ còn do phụ thuộc vào nhiều yếu tố nguy cơ kèm theo mà bệnh nhân có. Điều này cũng được nhóm tác giả Nguyễn Thị Hùng, Nguyễn Văn Sang nghiên cứu 62 bệnh nhân nhồi máu não cấp xảy ra trong vòng 24 giờ được điều trị tại khoa Nội thần kinh Bệnh viện Nguyễn Tri Phương. Cho thấy nồng độ D-dimer huyết tương thay đổi rất khác nhau ở các nhóm nguyên nhân nhồi máu não cấp. Nồng độ huyết tương cao hơn trị số bình thường là: 69,3%, nồng độ D-Dimer huyết tương trung bình là: $0,89 \pm 0,62$ mg/ml . Nồng độ D-Dimer huyết tương theo phân loại TOAST, NMN động mạch lớn $0,78 \pm 0,51$ mg/ml ; NMN do thuyên tắc từ tim $1,04 \pm 0,72$ mg/ml ; NMN lỗ khuyết $0,47 \pm 0,07$ mg/ml ; NMN do nguyên nhân khác $1,05 \pm 0,73$ mg/ml : NMN chưa rõ nguyên nhân $0,88 \pm 0,60$ mg/ml [15]. Young-Woo Park, Eun-Jeong Koh và cs,

nghiên cứu 59 bệnh nhân NMN cấp bao gồm 29 bệnh nhân nhẹ (NIHSS 0 - 6 điểm), 23 bệnh nhân trung bình (NIHSS 7 - 15 điểm) và 7 bệnh nhân nặng (NIHSS > 15 điểm), theo dõi trong 7 ngày. Kết quả nồng độ D-Dimer trung bình lúc vào là 626,6 $\mu\text{g/L}$ (77 - 4,752 $\mu\text{g/L}$), nhồi máu khu trú 215,3 $\mu\text{g/L}$, nhồi máu đa ổ 385,7 $\mu\text{g/L}$. Thể tích ổ tổn thương từ 1 - 19 mm^3 là 566,2 $\mu\text{g/L}$, từ 20 - 49 mm^3 là 668,8 $\mu\text{g/L}$, từ 50-199 mm^3 là 702,5 $\mu\text{g/L}$ và $\geq 200 \text{ mm}^3$ là 844,0 $\mu\text{g/L}$ với $p > 0,05$. Kết quả này còn cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ D-Dimer với thể tích tổn thương não [161].

Bảng 3.18 cho kết quả nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương nhóm ≤ 50 tuổi là $616 \pm 234,76 \text{ ng/ml}$ của nhóm bệnh và $339,25 \pm 46,50 \text{ ng/ml}$ của nhóm chứng. Nhóm 51-70 tuổi là $1105,55 \pm 548,95 \text{ ng/ml}$ của nhóm bệnh và $347,69 \pm 110,25 \text{ ng/ml}$ của nhóm chứng. Nhóm tuổi ≥ 71 là $972,38 \pm 511,00 \text{ ng/ml}$ của nhóm bệnh và $317,35 \pm 84,38 \text{ ng/ml}$ của nhóm chứng. Trong từng nhóm tuổi nồng độ D-Dimer huyết tương bệnh cũng tăng rất cao so với chứng có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

4.2.6. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương theo một số yếu tố nguy cơ

4.2.6.1. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương ở bệnh nhân hút thuốc lá

Gần 25% những bệnh nhân tai biến mạch máu não có liên quan trực tiếp đến hút thuốc lá, và nhiều nghiên cứu đã chứng minh thuốc lá góp phần làm gia tăng tỷ lệ tai biến mạch máu não lên gấp 3 lần. Yếu tố nguy cơ này phụ thuộc vào số lượng thuốc lá được hút, thuốc lá ảnh hưởng đến tất cả các thể tai biến mạch máu não, nặng nhất là xuất huyết não dưới nhện và nhồi máu não do nguyên nhân vữa xơ huyết khối động mạch [156].

Hầu hết mọi người đều biết rằng việc hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư phổi, nhưng ít nhận ra nó cũng làm tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Nghiên cứu cho thấy hút thuốc làm tăng nhịp tim, thắt chặt các động mạch lớn và làm cho nhịp tim bất thường, có thể dẫn đến loạn nhịp tim...khiến hoạt động của tim kém hiệu quả và trở nên khó khăn hơn. Việc hút thuốc cũng làm tăng huyết áp và

tăng nguy cơ đột quỵ ở những người đã có sẵn bệnh tăng huyết áp. Ngoài nicotine, các hóa chất khác có trong khói thuốc như carbon monoxide cũng có hại cho tim. Những chất này dẫn đến tích tụ mảng bám trong động mạch, ảnh hưởng đến cholesterol và mức fibrinogen - một yếu tố làm đông máu, điều này khiến cho nguy cơ đông máu tăng và có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim, nhồi máu não [129], [115]. Theo CE. Bartechi, TD. Mackensie, RW. Schrier thì thuốc lá chịu trách nhiệm 50% toàn bộ tử vong, trong đó một nửa là bệnh tim mạch. Thuốc lá làm biến đổi nồng độ lipid mà quan trọng là làm giảm yếu tố bảo vệ HDL-C, ngoài ra còn làm tăng fibrinogen, tăng tính đông máu, tăng kết dính tiểu cầu. Hút thuốc lá trực tiếp hay thụ động đều làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và nhất là tùy thuộc vào số lượng thuốc lá và thời gian hút thuốc [18].

Nguy cơ tương đối xuất huyết dưới nhện ở nhóm hút thuốc lá so với nhóm không hút thuốc lá là 2,7 ở nam và 3.0 ở nữ. Phân tích 32 nghiên cứu độc lập đưa đến kết luận hút thuốc lá yếu tố nguy cơ độc lập gây TBMMN cho cả 2 giới và cho cả mọi lứa tuổi và tăng 50% nguy cơ so với nhóm không hút thuốc lá. Nghiên cứu JPHC Study Cohort I (Japan Public Heart Centre) tiến hành theo dõi ở 19.782 nam và 21.500 nữ độ tuổi 40-59, thấy rằng nguy cơ tương đối cho đối tượng đang hút thuốc lá và đối tượng chưa bao giờ hút thuốc lá 1,27 cho TBMMN nói chung, trong đó 0,72 cho xuất huyết trong sọ, 3,6 cho xuất huyết dưới nhện và 1,66 cho nhồi máu não. Có mối liên quan giữa số lượng thuốc lá đã hút và nguy cơ nhồi máu não ở nam giới [115]. Nguy cơ TBMMN ở người hút thuốc lá nhiều (trên 40 điếu/ngày) gấp 2 lần những người hút thuốc lá ít (dưới 10 điếu/ngày).

Trong nghiên cứu chúng tôi, bảng 3.19 cho kết quả nồng độ trung bình huyết tương của các chất vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer không có khác biệt giữa nhóm hút thuốc lá và nhóm không hút thuốc lá.

Nếu chỉ bàn đến nồng độ trung bình huyết tương của MCP-1 nhóm hút thuốc lá thì trong nghiên cứu chúng tôi có kết quả: Nhóm hút thuốc lá $358,25 \pm 88,87$ pg/ml nhóm không hút thuốc lá là $356,85 \pm 127,46$ pg/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$. Kết quả không khác biệt nhau về nồng độ huyết thanh MCP-1 ở đối tượng hút thuốc lá và không hút thuốc lá của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu ngoài nước.

Arakelyan và cs nghiên cứu 40 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ MCP-1 ở bệnh nhân hút thuốc lá là 396 pg/ml và người không hút thuốc lá là 390 pg/ml [49]. Một vài nghiên cứu về CCĐSH, cũng cho kết quả không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ ở đối tượng hút thuốc lá và không hút thuốc lá. Nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn về 2 chất CĐSH PAI-1 và TNF alpha cũng có kết quả không thấy sự khác biệt giữa nhóm hút thuốc lá và nhóm không hút thuốc lá [33]

4.2.6.2. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương ở bệnh nhân uống rượu

Kết quả nghiên cứu bảng 3.20 của chúng tôi cho thấy nồng độ huyết tương trung bình của các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer ở nhóm uống rượu và không uống rượu lần lượt là:

- Nồng độ trung bình huyết tương của vWF ở nhóm uống rượu là $171,21 \pm 25,89$ Mu/ml, nhóm không uống rượu là $179,81 \pm 6,34$ Mu/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình huyết tương của VCAM-1 ở nhóm uống rượu là $54,08 \pm 2,00$ ng/ml nhóm không uống rượu là $53,71 \pm 4,14$ ng/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình huyết tương của MCP-1 ở nhóm uống rượu là $357,12 \pm 130,84$ pg/ml nhóm không uống rượu là $357,74 \pm 95,26$ pg/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình huyết tương của D-Dimer ở nhóm uống rượu là $933,95 \pm 545,36$ pg/ml nhóm không uống rượu là $1081,75 \pm 505,08$ ng/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

Rượu thật sự là yếu tố nguy cơ của NMN, tuy vậy có thay đổi gì về nồng độ các CCĐSH ở bệnh nhân NMN có uống rượu hay không thì cũng chưa có nhiều nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu chúng tôi giữa nhóm có uống rượu và không uống rượu là không khác biệt.

Cũng tác giả Arakelyan và cs nghiên cứu 40 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ MCP-1 ở bệnh nhân uống rượu là 387 pg/ml và người không uống rượu là 302 pg/ml [49]. Một vài nghiên cứu về CCĐSH, cũng cho kết quả không tìm thấy sự

khác biệt về nồng độ ở đối tượng uống rượu và không uống rượu. Nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn về 2 chất CDSH PAI-1 và TNF alpha có kết quả nồng độ PAI-1 uống rượu là $83,84 \pm 67,11$ ng/ml và không uống rượu là $83,23 \pm 51,49$ ng/ml, TNF alpha PAI-1 uống rượu là $84,05 \pm 140,13$ ng/ml và không uống rượu là $42,99 \pm 64,26$ ng/ml. Kết quả không thấy sự khác biệt giữa nhóm uống rượu và nhóm không uống rượu [33]. Sự không khác biệt này cũng tìm thấy ở đối tượng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và do rượu, mặc dù nguy cơ NMN là cao ở đối tượng gan nhiễm mỡ không do rượu [116].

4.2.6.3. Nồng độ vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer huyết tương ở bệnh nhân tăng huyết áp

Tăng huyết áp được coi là yếu tố nguy cơ tim mạch hàng đầu của nhiều bệnh lý tim và mạch máu, đặc biệt là bệnh lý tai biến mạch máu não. Trong cơ chế bệnh sinh của tai biến mạch máu não do tăng huyết áp có lý do là tăng huyết áp lâu dài sẽ gây tổn thương thành mạch, hình thành các mảng xơ vữa. Tình trạng xơ vữa mạch máu làm dễ hình thành các huyết khối gây tắc mạch dễ gây nhồi máu não, hoặc các túi phình nhỏ của mạch máu não, gây vỡ mạch và hình thành xuất huyết não [115].

Tai biến mạch máu não bao gồm nhồi máu não và xuất huyết não, đều là những bệnh lý nguy hiểm, rất nặng, tỷ lệ tử vong cao và di chứng nhiều. Ở một số vùng địa lý được nghiên cứu cho thấy tăng huyết áp tâm thu, tâm trương hay cả tâm thu lẫn tâm trương là yếu tố nguy cơ độc lập gây ra tai biến mạch máu não. Nhưng tỷ lệ các loại tăng huyết áp gây tai biến mạch máu não như thế nào thì vẫn còn bỏ ngỏ.

Khi huyết áp tâm thu từ 160 mmHg trở lên và hoặc là huyết áp tâm trương từ 95 mmHg trở lên thì nguy cơ tăng 3,1 lần ở nam giới và 2,9 lần ở nữ giới so với huyết áp bình thường. Nếu huyết áp tâm thu từ 140-159 mmHg và huyết áp tâm trương 90-94 mmHg thì 50% đối tượng này có nguy cơ bị tai biến mạch máu não [13].

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học như của R. Collins, R. Peto, S. Mac Mahon, A. Rogers khi theo dõi trên 40.000 cá thể trong 5 năm, đưa đến kết luận sự khác biệt huyết áp tâm trương trung bình giữa nhóm điều trị và nhóm chứng 5 - 6 mmHg thì giảm nguy cơ tai biến mạch máu não 40%. Có 45 nghiên cứu trên 45.000 dân, phát hiện 13.000 tai biến mạch máu não và đã cho thấy có tương quan thuận chặt chẽ giữa

huyết áp tâm trương và TBMMN mà không phân biệt nhóm tuổi dưới 45, 45 - 64 hay từ 64 trở lên. Trong thử nghiệm Syst-Eur năm 1997, 4695 bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn thuần được chọn ngẫu nhiên điều trị tích cực bằng thuốc hoặc với giả dược. Nghiên cứu đã dừng lại khi TBMMN giảm 42% ở nhóm điều trị tích cực [18].

Thử nghiệm SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), 4736 bệnh nhân trên 60 tuổi có huyết áp tâm thu trên 160 mmHg và huyết áp tâm trương dưới 90 mmHg đã được tham gia một cách ngẫu nhiên vào điều trị hoặc giả dược. Trong nhóm điều trị, tỷ lệ TBMMN giảm 36% sau 4 đến 5 năm theo dõi. Ở Framingham, sau 38 năm theo dõi trên 500 trường hợp TBMMN mới bị cho thấy 30% có huyết áp tâm thu 140 - 159 mmHg, 30% nam và 40% nữ có huyết áp tâm thu trên 160 mmHg. Như vậy 60% TBMMN lần đầu xảy ra khi huyết áp tâm thu trên 160 mmHg.

Ngoài TBMMN, Tăng huyết áp cũng là một trong những nguyên nhân dẫn đến suy tim, nhồi máu cơ tim. Nếu kết hợp thêm cả béo phì, nghiện thuốc lá và cholesterol tăng cao thì nguy cơ những bệnh tim mạch này sẽ tăng lên đáng kể. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được, tùy thuộc vào việc điều trị và dự phòng. Nhiều công trình nghiên cứu đã khẳng định nếu quản lý và điều trị tốt bệnh tăng huyết áp thì sẽ làm giảm rất đáng kể bệnh tai biến mạch máu não [9], [18], [115].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi nồng độ huyết tương trung bình của các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer ở nhóm bệnh nhân THA và nhóm không THA lần là:

- Nồng độ trung bình huyết tương của vWF ở nhóm THA là $175,44 \pm 19,67$ Mu/ml, nhóm không THA là $178,73 \pm 7,97$ Mu/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình huyết tương của VCAM-1 nhóm THA là $54,39 \pm 2,09$ ng/ml nhóm không THA là $51,53 \pm 6,27$ ng/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình huyết tương của MCP-1 nhóm THA là $366,14 \pm 111,63$ pg/ml nhóm không THA là $317,98 \pm 105,44$ pg/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình huyết tương của D-Dimer nhóm THA là $1072,60 \pm 389,82$ pg/ml nhóm không THA là $1252,33 \pm 401,82$ ng/ml, không khác biệt nhau $p > 0,05$.

Như vậy kết quả nghiên cứu chúng tôi, nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở nhóm bệnh nhân THA và nhóm không THA

không khác biệt nhau $p > 0,05$. Arakelyan và cs nghiên cứu 40 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ MCP-1 ở bệnh nhân THA là 384 pg/ml và người không THA là 394 pg/ml cũng không khác biệt nhau $p > 0,05$ [49]. Một vài nghiên cứu khác cũng tìm thấy không có sự khác biệt về chỉ số huyết áp của một số CCĐSH. Nguyễn Đình Toàn cũng nhận thấy 2 CCĐSH tác giả nghiên cứu là PAI-1 và TNF alpha ở bệnh nhân NMN cũng không khác biệt nhau ở đối tượng THA và không THA [33].

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

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

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

- Dựa vào giá trị trung bình nồng độ huyết tương của nhóm bệnh và nhóm chứng:

Như kết quả đã phân tích phần trên, toàn bộ 4 CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer của nhóm bệnh nhân NMN đều tăng rất cao so với nhóm chứng. Đây là cơ sở để khẳng định giá trị chẩn đoán của tổ hợp này.

- Dựa vào điểm cắt chẩn đoán: Kết quả từ bảng 3.22 cho thấy:

+ Với vWF, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là > 169 Mu/ml, AUC 0,960; độ nhạy 94% và độ đặc hiệu là 90%.

+ Với VCAM-1, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là $> 49,60$ ng/ml, AUC 0,983; độ nhạy 98% và độ đặc hiệu là 97,50%.

+ Với MCP-1, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là $> 247,62$ pg/ml, AUC 0,925; độ nhạy 84% và độ đặc hiệu là 97,50%.

+ Với D-Dimer, điểm cắt tối ưu cho chẩn đoán NMN là > 425 ng/ml, AUC 0,984; độ nhạy 96% và độ đặc hiệu là 92,50%.

Kết quả này cho thấy nếu dựa vào điểm cắt chẩn đoán thì 4 CCĐSH này đều có giá trị rất cao cho chẩn đoán NMN cấp vì có độ nhạy và độ đặc hiệu cao và có AUC đều trên 0,9.

Nghiên cứu chúng tôi có kết quả giá trị chẩn đoán của vWF và D-Dimer với AUC cao hơn một số nghiên cứu nước ngoài. Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs nghiên cứu 94 bệnh nhân NMN cho thấy giá trị chẩn đoán của vWF với diện tích dưới đường cong ROC là 0,900; của D-Dimer là 0,795 và tỷ số chênh OR của vWF và D-Dimer là 16,727 và 2,324 $p < 0.05$. Nghiên cứu này cũng cho kết quả vWF và D-Dimer có giá trị chẩn đoán tốt NMN và vWF có giá trị chẩn đoán tốt hơn D-Dimer [140].

- Dựa vào tỷ lệ số bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ điểm cắt chẩn đoán:

Để góp phần làm rõ hơn giá trị chẩn đoán của tổ hợp này chúng tôi cũng tiến hành đánh giá tỷ lệ số bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ điểm cắt chẩn đoán.

Kết quả bảng 3.23 cho thấy tỷ lệ BN NMN có nồng độ huyết tương trên điểm cắt chẩn đoán là: Với vWF tại điểm cắt > 169 Mu/ml có 94% bệnh nhân tăng trên điểm cắt. Với VCAM-1 có 98% bệnh nhân tăng trên điểm cắt $> 49,60$ ng/ml. Có 84% bệnh nhân tăng trên điểm cắt $> 247,62$ pg/ml của MCP-1 và có 96% nhóm bệnh nhân tăng trên điểm cắt > 425 ng/ml của D-Dimer.

Như vậy dựa vào điểm cắt chẩn đoán của 4 CCĐSH, thì tỷ lệ bệnh nhân NMN tăng vượt trên điểm cắt có giá trị chẩn đoán dương tính cũng rất cao, 94% của vWF, 98% của VCAM-1, 84% của MCP-1 và 96% của D-Dimer.

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

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng và có giá trị chẩn đoán cao. Nghiên cứu này cũng đánh giá thêm tỷ lệ số bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên giá trị trung bình của nhóm chứng. Kết quả bảng 3.24 cho thấy:

- Đối với vWF có 98% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng ($148,98 \pm 19,04$ Mu/ml).

- Đối với VCAM-1 có 98% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng ($43,64 \pm 4,36$ ng/ml).

- Đối với MCP-1 có 98% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm bệnh ($190,88 \pm 51,66$ pg/ml).

- Đối với D-Dimer có 100% bệnh nhân NMN tăng trên nồng độ TB của nhóm chứng ($329,40 \pm 90,17$ ng/ml).

Như vậy thêm một chứng cứ để xác định giá trị chẩn đoán của tổ hợp các CCĐSH này là một tỷ lệ rất cao từ 98% đến 100% BN NMN cấp có nồng độ huyết tương tăng cao trên giá trị trung bình của nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy được trong số 50 BN NMN có bao nhiêu BN tăng cả 4 chất, có bao nhiêu BN tăng 3, có bao nhiêu tăng 2 và tăng 1 CCĐSH. Bảng 3.25 cho kết quả:

+ Có 100% BN NMN tăng 1 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)

+ Có 100% BN NMN tăng 2 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)

+ Có 100% BN NMN tăng 3 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)

+ Có 94% BN NMN tăng 4 CCĐSH (so với nồng độ TB của nhóm chứng)

Điều này thêm một lần nữa khẳng định nồng độ tăng của các chất này có giá trị cho chẩn đoán NMN cấp. Nhưng dù diện tích dưới đường cong cao, độ nhạy, độ đặc hiệu cao, tỷ lệ BN vượt trên điểm cắt giới hạn và tỷ lệ BN vượt trên nồng độ trung bình nhóm chứng cao, một chất đơn lẻ cũng không thể nào chiếm được ưu thế bằng một tổ hợp chất chỉ điểm. Sự ra đời của việc phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học với nhau để chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp, đã đem lại kết quả giá trị chẩn đoán cao hơn nhiều về độ nhạy và độ đặc hiệu.

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

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích hai dạng tổ hợp là: Tổ hợp 3 CCĐSH và tổ hợp 4 CCĐSH. Kết quả bảng 3.26 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của từng tổ hợp.

- Với tổ hợp 3 CCĐSH thì trong nghiên cứu này cho thấy tổ hợp gồm: VCAM-1, MCP-1, D-Dimer là tổ hợp có độ nhạy (95,23%) và độ đặc hiệu (91,27%) cao hơn 3 tổ hợp còn lại.

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

Kết quả này là rất cao và có giá trị giúp chẩn đoán NMN cấp. Điều này cũng khẳng định vai trò quan trọng của một tổ hợp để chẩn đoán.

Hiện có nhiều tổ hợp CCĐSH đã được nghiên cứu ở nước ngoài, cũng cho thấy có giá trị độ nhạy và đặc hiệu cao như tổ hợp 4 CCĐSH của nghiên cứu chúng tôi. Lynch và cs nghiên cứu 26 chất chỉ điểm sinh học trên 44 bệnh nhân nhồi máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 4 chất S100 β , vWF, MMP-9, VCAM-1 khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác nhồi máu não với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%. Cũng nhóm tác giả này nghiên cứu phối hợp 5 chất chỉ điểm sinh học S100 β , vWF, MMP9, BNGF và MCP-1 cho thấy nhồi máu não được chẩn đoán chính xác với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 93% [108].

Tác giả Raynold và cs trong một nghiên cứu thuần tập 223 bệnh nhân nhồi máu não sử dụng tổ hợp S100 β , BNGF, vWF, MMP-9 và MCP-1 và nhóm chứng 214 người cho thấy sự kết hợp này cho kết quả chẩn đoán nhồi máu sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 97% [131].

Một nghiên cứu khác phối hợp D-Dimer, CRP, BNP, MMP-9 và S100 β của tác giả Laskowitz được thực hiện trên bệnh nhân nghi nhồi máu não trong thời gian 6 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán với tỷ lệ lần lượt là 81% và 70%. Và một tổ hợp 4 chất: MMP-9, S100 β , VCAM-1, vWF nghiên cứu 222 bệnh nhân cả bệnh và chứng, cho kết quả độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90% [102].

Một tổng hợp hệ thống về các nghiên cứu chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán và trong tiên lượng nhồi máu não xuất bản gần đây của tác giả Whiteley và cs gồm 21 nghiên cứu đánh giá 58 chất chỉ điểm sinh học đơn độc và 7 nghiên cứu phối hợp nhiều CCĐSH. Cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán rất cao [155].

Rodriguez và cs nghiên cứu 226 bệnh nhân NMN bán cầu trong vòng 12 giờ kể từ khi khởi bệnh. Tất cả bệnh nhân được chụp MRI ngay lúc vào. Đồng thời tiến hành xét nghiệm các chất chỉ điểm sinh học: VCAM-1, ICAM, IL 10, IL 6, TNF alpha,

S100 β , NSE. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có hình ảnh vùng tranh tối tranh sáng lớn hơn vùng hoại tử trên MRI thì nồng độ IL 10, TNF alpha tăng rất cao. Dùng phương trình hồi qui đa biến phân tích thấy khi nồng độ TNF alpha > 21 pg/ml, IL 10 > 23 pg/ml, glucose máu đói > 230 mg/dl thì khả năng chẩn đoán có hình ảnh tổn thương vùng tranh tối tranh sáng lớn hơn vùng hoại tử tăng gấp 50 lần. Tác giả kết luận tổ hợp các CCĐSH trên tăng trong giai đoạn sớm là yếu tố chẩn đoán và dự báo tiên lượng tổn thương NMN với độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 98% [133]. Như vậy giá trị chẩn đoán của tổ hợp CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer ở bệnh nhân NMN cấp trong nghiên cứu chúng tôi được khẳng định là rất cao vì:

- Nồng độ huyết tương trung bình của nhóm bệnh tăng cao so nhóm chứng.
- Điểm cắt chẩn đoán có giá trị AUC rất tốt đều trên 0,9.
- Tỷ lệ số bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán rất cao từ 84% đến 98%..
- Tỷ lệ bệnh nhân NMN có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ huyết tương trung bình của nhóm chứng cũng rất cao từ 98% đến 100%.
- Và tổ hợp 4 CCĐSH thì tổ hợp: vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, có giá trị chẩn đoán NMN cao với độ nhạy là 95,38%; độ đặc hiệu là 91,52%; giá trị dự báo dương tính 93% và dự báo âm tính 94,37%.

4.3. TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU NÃO

Cho dù đến nay có nhiều thang điểm để đánh giá, phân loại mức độ nặng lâm sàng và diễn tiến nặng lâm sàng trong quá trình điều trị, tiên lượng của bệnh nhân TBMMN nói chung và NMN nói riêng như thang điểm: Glasgow, thang điểm Barthel, thang điểm NIHSS, thang điểm Rankin, phân loại lâm sàng theo Bamfordt... Nhưng thang điểm NIHSS của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ vẫn là thang điểm được sử dụng để đánh giá nhiều nhất vì tính chất dễ sử dụng và có giá trị cao [30], [41], [64]. Trong nghiên cứu này chúng tôi dùng thang điểm NIHSS và giá trị nồng độ huyết tương của tổ hợp CCĐSH vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer, kết hợp một số thông số lâm sàng, cận lâm sàng để đánh giá dự báo tiên lượng trong 2 thời điểm: Mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ.

4.3.1. Mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS

Bảng 3.27 cho kết quả mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, đánh giá theo thang điểm NIHSS. Theo kết quả này mẫu nghiên cứu chúng tôi lúc vào có 54% bệnh nhân điểm NIHSS từ 5-14, 30% bệnh nhân điểm NIHSS 15-20 và 12% bệnh nhân điểm NIHSS từ 21-42. Diễn tiến nặng theo dõi sau 48 giờ có 48% bệnh nhân điểm NIHSS từ 5-14 và 18% bệnh nhân điểm NIHSS từ 15-20 và 28% bệnh nhân điểm NIHSS từ 21-42. Có sự khác biệt về mức độ nặng lâm sàng khi vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS $p < 0,001$ và diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ với $p < 0,001$.

4.3.1.1. Nồng độ của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện đánh giá theo thang điểm NIHSS

Bảng 3.28 cho thấy kết quả nồng độ trung bình của vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương theo mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của nhóm nặng (NIHSS > 14) đều tăng cao hơn nhóm lâm sàng nhẹ (NIHSS ≤ 14). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ đến $p < 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu nước ngoài.

Young-Woo Park, M.D, Eun-Jeong Koh, M.D và cs, nghiên cứu 59 bệnh nhân NMN cấp bao gồm 29 bệnh nhân nhẹ (NIHSS 0 - 6 điểm), 23 bệnh nhân trung bình (NIHSS 7 - 15 điểm) và 7 bệnh nhân nặng (NIHSS > 15 điểm). Kết quả nồng độ D-Dimer trong nhóm nhẹ 444,4 µg/L, nhóm trung bình 812,2 µg/L và nhóm nặng là 722,0 µg/L. Khác biệt về nồng độ trung bình D-Dimer huyết thanh của các nhóm có ý nghĩa với $p < 0,05$. Nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ tăng của D-Dimer có tương quan với mức độ nặng lâm sàng khi vào viện [161]. Cũng giống với Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs, đã nghiên cứu 94 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ trung bình vWF, D-Dimer huyết tương có tương quan với mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS với hệ số tương quan $r = 0.625$ và 0.582 , $P < 0.001$ [140].

Tamara N, Bongers và cs nghiên cứu 124 bệnh nhân NMN và 125 chứng cho kết quả nồng độ vWF tăng cao và nguy cơ NMN là cao nhất ở nhóm bệnh nhân có tứ phân vị trên cùng với OR = 3,2, 95% CI, 1,4 - 7,5 [147].

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

Kết quả bảng 3.29 cho thấy khi dựa vào điểm cắt chẩn đoán, các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương đều có giá trị cao về độ nhạy và độ đặc hiệu. Khi phối hợp thành một tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer thì tổ hợp này có giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện của bệnh nhân NMN cấp là: Độ nhạy 70,33%, độ đặc hiệu 81,65%, giá trị dự báo dương tính 76,19%, giá trị dự báo âm tính 76,72%, Kết quả này là cao.

Kết quả dự báo mức độ nặng lâm sàng của tổ hợp 4 chất này tương tự với kết quả dự báo của một vài tổ hợp CCĐSH khác. Nguyễn Đình Toàn cũng đánh giá khả năng dự báo mức độ lâm sàng nặng lúc vào viện của bệnh nhân NMN qua nghiên cứu 2 chất PAI-1 và TNF alpha. Kết quả cho thấy nồng độ PAI-1 có giá trị hơn nồng độ TNF alpha và khi phối hợp cả 2 cho độ nhạy là 36,25%, độ đặc hiệu 98,75%, giá trị dự báo dương tính 96,67%, giá trị dự báo âm tính 60,77% và OR là 44,92 ($p < 0,001$) [33].

Một số nghiên cứu về NMN sử dụng tổ hợp có D-Dimer đã cho kết quả rất tin cậy để chẩn đoán sớm và dự báo tiên lượng nhồi máu não cấp. Một trong số đó có nghiên cứu của Daniel T. Laskowitz và đồng nghiệp đã tiến hành nghiên cứu 1146 bệnh nhân, là những người có triệu chứng thần kinh bị nghi ngờ đột quy. Nghiên cứu được thực hiện tại 17 trung tâm khác nhau, kết quả nghiên cứu cho thấy tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học: D-Dimer, S100 β , matrix metalloproteinase 9 và yếu tố lợi niệu não (BNP), là tổ hợp chẩn đoán có độ nhạy, độ đặc hiệu cao và có giá trị cao trong tiên lượng sớm mức độ nặng của đột quy nhồi máu não [102]. Anamarija Mrdjen và cs nghiên cứu 112 bệnh nhân NMN và 63 chứng, sử dụng 2 chất resistin và copeptin. Kết quả nồng độ cao của resistin và copeptin có giá trị tiên lượng mức độ nặng lâm sàng khi vào viện và đột quy tái phát sau 1 năm ở bệnh nhân TBMMN [43]. Tobin WO, Kinsella JA và cs nghiên cứu 164 bệnh nhân NMN và thiếu máu cục bộ não cùng 27 người chứng. Cho kết quả nồng độ vWF huyết tương của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa với $p < 0,05$ và nồng độ giảm dần sau 14 ngày và sau 90 ngày, có giá trị trong theo dõi tiên lượng bệnh [148].

4.3.1.3. Kết quả phương trình hồi qui đa biến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện

Để xác định phương trình hồi qui tuyến tính đa biến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện, chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến và phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS. Kết quả bảng 3.30 cho thấy các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng đánh giá theo thang điểm NIHSS bao gồm: Điểm Glasgow lúc vào viện, MCP-1 và D-Dimer huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê và có tiềm năng dự báo tiên lượng mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện ở bệnh nhân NMN cấp.

Từ các kết quả này chúng tôi tiến hành phân tích hồi qui đơn biến và kết quả giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer, thang điểm Glasgow là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến mức độ nặng lâm sàng $p < 0,001$ (bảng 3.31). Tiếp tục phân tích hồi qui đa biến (bảng 3.32) thì kết quả: Giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer huyết tương và thang điểm Glasgow lúc vào viện là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến mức độ nặng lâm sàng với r lần lượt là 0,6562 (MCP-1) $p < 0,001$; 0,5150 (D-Dimer) $p < 0,001$; và -0,3113 (Glasgow) $p < 0,05$. Từ những kết quả này chúng tôi thiết lập được phương trình mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện và từ việc chọn những điểm mốc đánh giá giữa nặng và nhẹ của D-Dimer, MCP-1 và Glasgow, chúng tôi có phương trình sau:

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

Cách đánh giá: Ngưỡng tiên lượng

+ Tiên lượng nhẹ: ≤ 20

+ Tiên lượng nặng: > 20

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

Thang điểm Glasgow thật sự là yếu tố nổi bật, liên quan đến tiên lượng mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng của bệnh nhân NMN. Nghiên cứu của Nguyễn

Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN tại Bệnh viện đa khoa Cù Chi cho thấy: Glasgow ≤ 8 là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tiến triển xấu của bệnh nhân NMN [16]. Rõ ràng điểm Glasgow càng thấp thì mức độ nặng và diễn tiến nặng lâm sàng càng cao, nguy cơ tử vong càng nhiều. Điều này cũng được khẳng định qua nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh, kết quả nghiên cứu này cho thấy điểm cắt tử vong của thang điểm Glasgow của bệnh nhân NMN ở thời điểm 7 ngày và 28 ngày là < 10 [10].

4.3.2. Diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ đánh giá theo thang điểm NIHSS

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

Nghiên cứu chúng tôi có 50 bệnh nhân NMN, theo dõi sau 48 giờ có 23 bệnh nhân NMN diễn tiến nặng chiếm 46% và 27 bệnh nhân không diễn tiến nặng chiếm 54%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm $p > 0,05$ (bảng 3.33). Phân tích 2 nhóm bệnh nhân diễn tiến nặng và không diễn tiến nặng, chúng tôi có kết quả nồng độ trung bình vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer huyết tương ở bảng 3.34 là:

- Nồng độ trung bình vWF huyết tương nhóm diễn tiến nặng $180,32 \pm 5,13$ Mu/ml, nhóm không diễn tiến nặng $172,37 \pm 23,78$ Mu/ml, khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.
- Nồng độ trung bình VCAM-1 huyết tương nhóm diễn tiến nặng $54,12 \pm 4,54$ ng/ml, nhóm không diễn tiến nặng $53,50 \pm 1,88$ ng/ml, không khác biệt $p > 0,05$.
- Nồng độ trung bình MCP-1 huyết tương nhóm diễn tiến nặng $448,19 \pm 85,12$ pg/ml, nhóm không diễn tiến nặng $280 \pm 59,93$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa $p < 0,001$.
- Nồng độ trung bình D-Dimer huyết tương nhóm diễn tiến nặng $1262,39 \pm 552,65$ ng/ml, nhóm không diễn tiến nặng $807,44 \pm 400,34$ ng/ml, khác biệt có ý nghĩa $p < 0,001$.

Tìm hiểu có sự khác biệt hay không về nồng độ các chất này giữa nam và nữ, kết quả bảng 3.35 cho thấy:

- Với vWF, nồng độ trung bình của nam nhóm diễn tiến nặng cao hơn nhóm không diễn tiến nặng và có khác biệt $p < 0,05$. Nồng độ trung bình của nữ cũng cao hơn nhưng không khác biệt $p > 0,05$.

- Với VCAM-1 thì nồng độ trung bình của nam và nữ hai nhóm đều không khác biệt $p > 0,05$.

- Riêng với MCP-1, nhóm diễn tiến nặng có nồng độ trung bình cao hơn nhóm không diễn tiến nặng cả nam lẫn nữ, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

- Với D-Dimer, chỉ có nữ của nhóm diễn tiến nặng có nồng độ trung bình cao hơn nhóm không diễn tiến nặng và khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$. Giới nam không khác biệt $p > 0,05$.

Như vậy kết quả nồng độ trung bình huyết tương của các CCĐSH này của nhóm diễn tiến nặng đều cao hơn nhóm không diễn tiến nặng và khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ đến $p < 0,001$, trừ VCAM-1. Riêng về giới tính đa phần có khác biệt giữa nam và nữ.

Nhiều nghiên cứu nước ngoài đã tiến hành đánh giá nồng độ các CCĐSH theo diễn tiến của bệnh nhân NMN ở nhiều thời điểm, từ 0 đến 6 giờ đầu, sau 12 giờ, sau 24 giờ sau 48 giờ và thậm chí sau nhiều tuần, nhiều tháng. Các kết quả đều cho thấy nồng độ các CCĐSH đều tăng ở nhóm bệnh nhân diễn tiến lâm sàng nặng và là cơ sở cho dự báo tiên lượng ở bệnh nhân NMN cấp.

Nghiên cứu của Mark A. Reynolds, Howard J. Kirchick, Jeffrey R và cs ở 274 bệnh nhân, trong đó có 82 bệnh nhân NMN, 38 bệnh nhân XHN, 51 bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoáng qua, so sánh với 214 chứng. Sử dụng tổ hợp S100 β , BDNF, vWF, MMP-9 và MCP-1. Cho kết quả theo thời gian: Sau 3 giờ (độ nhạy 87,5 %, độ đặc hiệu 93%), sau 6 giờ (độ nhạy 91,7 %, độ đặc hiệu 93%), sau 9 giờ (độ nhạy 93,3 %, độ đặc hiệu 93%), sau 12 giờ (độ nhạy 89,3 %, độ đặc hiệu 93%), sau 24 giờ (độ nhạy 86,6 %, độ đặc hiệu 93%) và sau 48 giờ (độ nhạy 86,2 %, độ đặc hiệu 93%). Kết quả nghiên cứu này xác định được giá trị chẩn đoán NMN và tiên lượng tốt trong thời gian 0 - 6 giờ với độ nhạy 98,1% và độ đặc hiệu 93,1%, trong thời gian 0 - 9 giờ với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 93%, trong thời gian 12 giờ với độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 93%, trong thời gian 0 - 48 giờ với độ nhạy 86,2% và độ đặc hiệu 93% [131].

Nghiên cứu của nhóm tác giả Lynch J.R, Robert Blessing và cs ở 65 bệnh nhân NMN giai đoạn cấp và 157 chứng, dùng tổ hợp S100 β , MMP-9, vWF, VCAM-1. Cho kết quả theo thời gian: Sau 0 - 6 giờ VCAM-1 có nồng độ 59 Mu/ml (độ nhạy 90

%, độ đặc hiệu 90%, OR = 4,104, $p < 0,001$), vWF 1462 ng/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 3,581, $p < 0,001$). Sau 6 - 12 giờ VCAM-1 có nồng độ 66 Mu/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 2,423, $p < 0,001$), vWF 1621 ng/ml (độ nhạy 90 %, độ đặc hiệu 90%, OR = 3,180, $p < 0,001$). Kết quả theo dõi sau 24 giờ có kết quả giá trị tiên lượng chẩn đoán và diễn tiến nặng tốt với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90% [108].

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của nhóm tác giả Young-Woo Park, M.D, Eun-Jeong Koh, M.D và cs, nghiên cứu 59 bệnh nhân NMN cấp bao gồm 29 bệnh nhân nhẹ (NIHSS 0 - 6 điểm), 23 bệnh nhân trung bình (NIHSS 7 - 15 điểm) và 7 bệnh nhân nặng (NIHSS > 15 điểm), theo dõi trong 7 ngày. Kết quả nồng độ D-Dimer trung bình lúc vào là 626,6 $\mu\text{g/L}$ (77 - 4,752 $\mu\text{g/L}$), nhồi máu khu trú 215,3 $\mu\text{g/L}$, nhồi máu đa ổ 385,7 $\mu\text{g/L}$. Thể tích ổ tổn thương từ 1 - 19 mm^3 là 566,2 $\mu\text{g/L}$, từ 20 - 49 mm^3 là 668,8 $\mu\text{g/L}$, từ 50-199 mm^3 là 702,5 $\mu\text{g/L}$ và ≥ 200 mm^3 là 844 $\mu\text{g/L}$ với $p > 0,05$. Theo dõi đánh giá 7 ngày điều trị có kết quả nồng độ D-Dimer huyết tương trung bình từ ngày thứ 2 trở đi là 201 $\mu\text{g/L}$, 293,2 $\mu\text{g/L}$, 272 $\mu\text{g/L}$, 232,8 $\mu\text{g/L}$, 336,6 $\mu\text{g/L}$, và 180 $\mu\text{g/L}$, không khác biệt $p > 0,05$, sau 7 ngày điều trị là 238,3 $\mu\text{g/L}$ (50 - 924 $\mu\text{g/L}$) và nghiên cứu này cho kết quả tốt về tiên lượng theo dõi điều trị [161].

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

Để xác định giá trị của tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer trong tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, chúng tôi cũng dựa vào điểm cắt chẩn đoán của 4 CCĐSH này và tiến hành phân tích độ nhạy và độ đặc hiệu.

Kết quả bảng 3.36 này cho thấy các chất vWF, VCAM-1, MCP-1 và D-Dimer đều có giá trị cao về độ nhạy và độ đặc hiệu. Khi phối hợp thành một tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học thì tổ hợp này có giá trị tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN cấp là: Độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 75%, giá trị dự báo dương tính 68,45%, giá trị dự báo âm tính 80,56%, và OR=0,52, $p < 0,05$. Kết quả dự báo diễn tiến nặng lâm sàng của tổ hợp 4 chất này tương tự với kết quả dự báo của một vài tổ hợp CCĐSH khác.

Tác giả Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs nghiên cứu tổ hợp 3 chất vWF, D-Dimer và fibrinogen / fibrin degradation product (FDP) ở 94 bệnh nhân NMN cấp. Kết quả diện tích dưới đường cong ROC có giá trị chẩn đoán cao. ROC của vWF là 9,000, của D-Dimer là 0,750 và của FDP là 0,465. Tỷ số chênh của vWF là 16,727, của D-Dimer là 2,324 với $p < 0,05$ [140].

Nhóm tác giả Rodriguez-Yanez, Castillo J, nghiên cứu vai trò của những chất chỉ điểm viêm cho thấy các chất này có vai trò hữu dụng trong theo dõi và quản lý bệnh nhân NMN cấp và cả trong tiên lượng và dự phòng những tai biến mạch máu mới. VCAM-1 có liên quan với sự hiện diện của tổn thương thần kinh sớm và thể tích ổ nhồi máu. Hoạt động của MCP-1 giữ một vai trò quan trọng trong sự phát triển một NMN chuyển sang XHN mới [133]. Rosane Brondani, Carlos R.M. Rieder và cs nghiên cứu 34 bệnh nhân NMN, đánh giá nồng độ VCAM-1 và endothelin-1. Nhóm tác giả đánh giá 3 lần gồm lúc vào viện, sau 7 ngày và sau 3 tháng cho thấy riêng về VCAM-1 ngày đầu 772 ± 241 ng/ml, sau 7 ngày 865 ± 299 ng/ml và sau 3 tháng là 924 ± 292 ng/ml. Với nhận định VCAM-1 tăng dần theo thời gian và tồn tại trên 3 tháng sau NMN, có giá trị trong theo dõi diễn tiến nặng lâm sàng [134].

Ngoài những chất này một số CCĐSH khác cũng có khả năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng.

Nguyễn Đình Toàn cũng đánh giá khả năng dự báo diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của bệnh nhân NMN. Qua nghiên cứu 2 chất PAI-1 và TNF alpha, tác giả cho thấy nồng độ TNF alpha có giá trị hơn nồng độ PAI-1 và khi phối hợp cả 2 cho độ nhạy 50%, độ đặc hiệu 95,83%, giá trị dự báo dương tính 88,89%, giá trị dự báo âm tính 74,19% và OR là 23 ($p < 0,001$) [33].

Rõ ràng CCĐSH thật sự có giá trị trong chẩn đoán và dự báo tiên lượng diễn tiến nặng cho bệnh nhân NMN cấp không chỉ trong những ngày đầu mà còn cho 3 tháng sau đó, tác giả Susan B và cs kết luận điều này [145].

4.3.2.3. Kết quả phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ

Bảng 3.37 cho thấy các yếu tố liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ là : Điểm Glasgow lúc vào viện, nồng độ vWF, MCP-1 và D-Dimer

huyết tương là khác biệt có ý nghĩa thống kê, có tiềm năng dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ ở bệnh nhân NMN cấp. Để xác định phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ, chúng tôi cũng thực hiện phân tích đơn biến các yếu tố có liên quan đến diễn tiến nặng lâm sàng nêu trên (bảng 3.38). Kết quả phân tích đơn biến cho thấy: Giá trị nồng độ MCP-1, D-Dimer và thang điểm Glasgow lúc vào viện là những yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ. Tiếp tục phân tích hồi qui đa biến (bảng 3.39) thì thang điểm Glasgow, nồng độ MCP-1 và D-Dimer huyết tương có giá trị dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ. Từ những kết quả này chúng tôi thiết lập được phương trình diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ và cũng tương tự như phương trình mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện, chúng tôi chọn những điểm mốc đánh giá giữa nặng và nhẹ của D-Dimer, MCP-1 và Glasgow, kết quả có phương trình hồi qui đa biến là:

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

Cách đánh giá: Ngưỡng tiên lượng

Tiên lượng nhẹ : ≤ 80

Tiên lượng nặng : >80

Kết quả phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ vẫn có sự hiện diện của 3 thành tố là thang điểm Glasgow và 2 CCĐSH là MCP-1 và D-Dimer. Phương trình dự báo tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng của chúng tôi cũng có thành tố thang điểm Glasgow lúc vào viện giống như một số tác giả khác. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Toàn với 2 chất PAI-1 và TNF alpha, tác giả xác định được phương trình hồi qui đa biến tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ cũng có thành tố thang điểm Glasgow: $\text{Diễn tiến nặng} = - 21,915 - 0,677 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào viện} + 2,194 \times \text{Thể tích tổn thương} + 0,009 \times \text{TNF alpha} + 0,013 \times \text{PAI-1}$ [33].

Trong phương trình hồi qui đa biến diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ của nghiên cứu chúng tôi không có thành tố thể tích tổn thương não, điều này có lẽ cũng phù hợp vì thời gian theo dõi còn quá ngắn. Một vài nghiên cứu đã cho kết

qua thể tích tổn thương não sẽ là yếu tố tiên lượng tốt hơn khi thời gian diễn tiến NMN lâu hơn. Nghiên cứu của Shiemack đã khẳng định thể tích tổn thương não có giá trị tiên lượng dự hậu chức năng não sau 2 tuần đột quỵ [138]. Tuy vậy cũng có những nghiên cứu lại cho kết quả khác hơn như nghiên cứu của tác giả Diederik. Kết quả nghiên cứu này cho thấy ở nhóm những bệnh nhân NMN giai đoạn cấp, một khi chụp cắt lớp vi tính thấy được tổn thương sớm thì sẽ có hình ảnh tổn thương trên chụp MRI lan rộng hơn nhóm không thấy hình ảnh tổn thương sớm [68]. Nghiên cứu của Baird, Lovblad và cs cho kết quả có sự liên quan giữa sự thay đổi thể tích tổn thương não với thang điểm NIHSS. Nghiên cứu cũng kết luận thể tích tổn thương não có giá trị tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng và có liên quan với thang điểm NIHSS [51].

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

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

Hai thang điểm NIHSS và Glasgow là 2 thang điểm được dùng để đánh giá mức độ nặng về phương diện lâm sàng của bệnh nhân NMN. Tìm hiểu sự tương quan thuận, nghịch giữa nồng độ các CCĐSH với 2 thang điểm này giúp thầy thuốc có một đánh giá nhanh về tình trạng nặng, nhẹ của bệnh nhân khi có kết quả các xét nghiệm.

Trong nghiên cứu chúng tôi bảng 3.40 cho kết quả với nồng độ Vwf huyết tương thì có mối tương quan thuận kém với thang điểm NIHSS, phương trình tương quan: $y = 170,2897 + 0,3601x$

Và cũng có mối tương quan nghịch kém giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm Glasgow, phương trình tương quan: $y = 197,0077 - 2,0526x$.

Kết quả này cho thấy khi nồng độ vWF tăng thì điểm NIHSS tăng và điểm Glasgow giảm có nghĩa là tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có nặng hơn. Tuy nhiên mối tương quan này ở mức độ kém.

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

Với nồng độ VCAM-1, kết quả nghiên cứu chúng tôi ở bảng 3.41 cho thấy có mối tương quan thuận kém giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS. Kết quả phương trình tương quan: $y = 53,0856 + 0,0494x$

Và không có mối tương quan giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm Glasgow.

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

Với nồng độ MCP-1 huyết tương, bảng 3.42 cho thấy có mối tương quan thuận khá chặt giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS. Phương trình hồi qui tuyến tính $y = 232,5349 + 7,8377 x$, $r = 0,61$.

Và cũng có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm Glasgow. Phương trình tương quan $y = 647,2378 - 28,3532x$, với $r = -0,47$.

Như vậy nồng độ MCP-1 cũng có tương quan với thang điểm NIHSS và Glasgow giống với nồng độ vWF, cũng tương quan thuận với thang điểm NIHSS và tương quan nghịch với Glasgow nhưng mức độ tương quan ở đây cao hơn từ mức độ vừa đến mức độ khá chặt chẽ.

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

Về tương quan giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS và Glasgow, bảng 3.43 cho kết quả có mối tương quan thuận vừa giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS. Phương trình tương quan $y = 679,1890 + 21,1751x$, với $r = 0,35$. Và cũng có mối tương quan nghịch kém giữa nồng độ D-Dimer huyết tương với thang điểm NIHSS. Phương trình tương quan $y = 1542,2649 - 51,4232x$.

Kết quả về tương quan giữa nồng độ D-Dimer với thang điểm NIHSS và Glasgow này của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu nước ngoài.

Nghiên cứu Wen-Jie Zi và Jie Shuai cho kết quả D-Dimer có tương quan thuận yếu với thang điểm NHISS $r = 0,179$, $p < 0,001$ [154]. Jing Wang, MD, Ruizhuo Ning và cs nghiên cứu 1173 bệnh nhân NMN, chia thành 2 nhóm, gồm 572 bệnh nhân nặng và 601 bệnh nhân nhẹ đánh giá nồng độ D-Dimer ngày thứ 30 sau phát bệnh. Cho kết quả nồng độ D-Dimer có tương quan thuận với cả thang điểm NIHSS và thang điểm Rankin. Nồng độ D-Dimer huyết tương nhóm tiên lượng xấu $387,01 \pm 30,60 \mu\text{g/L}$, cao hơn nhóm tiên lượng tốt $375,23 \pm 30,66 \mu\text{g/L}$, $p < 0,01$. Nồng độ D-Dimer huyết tương cao là yếu tố tiên lượng xấu, $\text{OR} = 1,73$, $p < 0,05$ sau khi đã điều chỉnh các yếu tố tuổi, giới, THA, đái tháo đường, hút thuốc lá và tăng mỡ máu [96].

Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q và cs nghiên cứu 94 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ trung bình vWF, D-Dimer huyết tương có tương quan thuận khá chặt với thang điểm NIHSS với hệ số tương quan $r = 0.625$ và 0.582 , $P < 0.001$ [140].

Mặc dù vậy, qua nhiều nghiên cứu cũng cho thấy sự tương quan giữa các thông số cận lâm sàng của bệnh nhân với các CCĐSH nghiên cứu, cũng không hoàn toàn đồng bộ và có nhiều kết quả khác nhau. Một vài nghiên cứu nước ngoài cũng cho thấy điều này.

Mới đây nhất năm 2017, Bằng một nghiên cứu bệnh chứng, nhóm tác giả Anamarija Mrdjen, Mladen Harapin, Andrea Tesija Kuna, Ana-Maria Simundic nghiên cứu bệnh chứng gồm 112 bệnh nhân NMN sau 12 giờ khởi bệnh và 63 người chứng, sử dụng tổ hợp 2 chất resistin và copeptin. Có kết quả nồng độ của 2 CCĐSH này ở nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng nhưng chỉ có resistin là khác biệt (resistin $3,2 \text{ mg/L}$ nhóm bệnh và $2,5 \text{ mg/L}$ nhóm chứng $p < 0,05$), còn copeptin vẫn cao hơn nhưng không khác biệt với nhóm chứng và copeptin có nồng độ cao ở nhóm Barthel < 60 , $p < 0,05$. Và nghiên cứu này đã cho thấy chỉ có nồng độ của copeptin là có tương quan nghịch với với thang điểm Barthel $r = - 0,309$, $p < 0,05$ và không có mối tương quan nào với thang điểm NIHSS [43].

Năm 2006, Delgado P. và cs nghiên cứu trên bệnh nhân xuất huyết não cho thấy nồng độ protein S100 β huyết tương có tương quan thuận với bạch cầu máu ($r = 0,3$, $p = 0,015$) với đường máu ($r = 0,28$, $p = 0,026$) nhưng không tương quan với thang điểm Glasgow [67].

Ngoài việc tìm hiểu mối tương quan giữa CCĐSH với một số thang điểm đột quy, nhiều tác giả cũng đi sâu tìm hiểu một số mối tương quan giữa nồng độ CCĐSH nghiên cứu với một số yếu tố cận lâm sàng khác nhằm hiểu biết sâu hơn về bệnh lý nghiên cứu và giúp cho việc chẩn đoán, điều trị và tiên lượng dự phòng tốt hơn. Như nghiên cứu của Kavalcı C ở bệnh nhân NMN, tác giả lại chú trọng đến chức năng thận. Tác giả cho thấy ở bệnh nhân NMN có sự gia tăng đáng kể nồng độ ure và creatinin. Đồng thời có tương quan mức độ nặng của NMN với nồng độ ure và creatinin. Về lĩnh vực này, trong nước cũng có một số tác giả đề cập đến. Nghiên cứu Hoàng Trọng Hanh cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ ure máu ($r = 0,268$, $p < 0,01$), tương quan thuận mức độ vừa với creatinin máu ($r = 0,383$, $p < 0,001$). Nghiên cứu này cũng cho thấy có tương quan thuận mức độ thấp giữa NSE với cholesterol LDL ($r = 0,251$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ vừa với bạch cầu ($r = 0,351$, $p < 0,001$) [10].

Một nghiên cứu khác ở 40 bệnh nhân NMN và 60 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cùng 40 người chứng khỏe mạnh của tác giả A. Arakelyan và cs, cho thấy nồng độ MCP-1 huyết tương không tương quan với tuổi $r = 0,009$, $p < 0,05$ [49] và không liên quan với các yếu tố nguy cơ như: huyết áp, giới, đường huyết. Rõ ràng kết quả nghiên cứu về mối tương quan giữa các CCĐSH với các thông số lâm sàng, cận lâm sàng ở đối tượng bệnh nhân NMN là rất phong phú và còn nhiều điểm khác nhau. Rất cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa tiếp theo để củng cố cho những kết luận này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 50 bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và 40 người chứng tại Khoa Hồi sức cấp cứu và Khoa Nội Tổng hợp Bệnh viện ĐKKV Bông sơn Bình Định, từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 01 năm 2016. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

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

- Nồng độ trung bình huyết tương của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng: vWF bệnh $176,03 \pm 18,11$ Mu/ml, chứng $148,98 \pm 19,04$ Mu/ml. VCAM-1 bệnh $53,87 \pm 3,35$ ng/ml, chứng $43,64 \pm 4,36$ ng/ml. MCP-1 bệnh $357,47 \pm 111,07$ pg/ml, chứng $190,88 \pm 51,66$ pg/ml. D-Dimer bệnh $1016,72 \pm 524,06$ ng/ml, chứng $329,40 \pm 90,17$ ng/ml. Có 98% - 100% bệnh nhân nhồi máu não cấp có nồng độ huyết tương tăng trên nồng độ trung bình nhóm chứng.

- Điểm cắt chẩn đoán của vWF (169 Mu/ml), VCAM-1 (49,60 ng/ml), MCP-1 (247,62 pg/ml), D-Dimer (425 ng/ml) rất tốt với giá trị diện tích dưới đường cong >0.9 . Có 84% - 98% số bệnh nhân nhồi máu não cấp có nồng độ huyết tương tăng trên điểm cắt chẩn đoán.

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

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

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

- Tổ hợp vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer có giá trị cao trong tiên lượng diễn tiến nặng lâm sàng theo dõi sau 48 giờ với độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 75%, giá trị dự báo dương tính 68,45%, giá trị dự báo âm tính 80,56%. Phương trình hồi qui

tuyến tính đa biến tiên lượng: Diễn tiến nặng lâm sàng = $[2,2190 + 0,0002 \times \text{D-Dimer} + 0,0001 \times \text{MCP-1} - 0,1271 \times \text{Điểm Glasgow lúc vào}] \times 100$. Ngưỡng tiên lượng nhẹ ≤ 80 và tiên lượng nặng > 80 .

- Có mối tương quan thuận kém giữa nồng độ vWF huyết tương với thang điểm NIHSS, phương trình: $y = 170,2897 + 0,3601x$. Và có tương quan nghịch kém với thang điểm Glasgow, phương trình: $y = 197,0077 - 2,0526x$.

- Có mối tương quan thuận kém giữa nồng độ VCAM-1 huyết tương với thang điểm NIHSS, phương trình: $y = 53,0856 + 0,0494x$. Và không có tương quan với thang điểm Glasgow.

- Có mối tương quan thuận khá chặt giữa nồng độ MCP-1 huyết tương với thang điểm NIHSS. Phương trình: $y = 232,5349 + 7,8377x$, $r=0,61$. Và có tương quan nghịch vừa với thang điểm Glasgow. Phương trình: $y = 647,2378 - 28,3532x$, với $r = -0,47$.

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

KIẾN NGHỊ

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

1. Trong thực hành lâm sàng, bước đầu nên tham khảo thực hiện tổ hợp 4 chất chỉ điểm sinh học vWF, VCAM-1, MCP-1, D-Dimer này, để góp phần chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não cấp.
2. Cần có nhiều nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian kéo dài hơn để làm sáng tỏ thêm cho những kết quả này.

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

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2014), *Tiêu chuẩn chất lượng về xử trí đột quỵ máu não áp dụng thí điểm trong bệnh viện ở Việt Nam*, Ban hành kèm theo Quyết định số 86/QĐ-KCBB ngày 15 tháng 07 năm 2014 của Bộ Y tế.
2. Bộ Y tế (2013), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. Dự án phòng chống tăng huyết áp*, Nxb Y học.
3. Nguyễn Văn Chương (2009), “Những dấu hiệu sớm của tai biến mạch máu não”, *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 203 - 208.
4. Lâm Văn Chế (2009), “Nhồi máu ổ khuyết”, *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 237 - 241.
5. Lê Quang Cường, Nguyễn Lâm Việt (2009), “Khuyến cáo điều trị nhồi máu não cấp”, *Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2008-2012 của Hội Tim mạch học Việt Nam*, Nxb Y học, tr 4- - 51.
6. Phạm Đình Đài, Đặng Phúc Đức (2014), *Đột quỵ não. Nhận Biết - Dự phòng - xử trí*, Nxb Thanh niên.
7. Đoàn Dư Đạt, Nguyễn Thị Quận và cs (2005), "Nhận xét các yếu tố nguy cơ của bệnh tăng huyết áp và các tổn thương cơ quan đích trong các bệnh nhân tăng huyết áp tại Khoa Tim mạch bệnh viện Việt Nam-Thụy Điển Ưông Bí-Quảng Ninh năm 2003-2004", *Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học, Hội nghị Tim mạch Miền Trung mở rộng lần III, Tạp chí Tim mạch học* (41), tr 514 - 524.
8. Vũ Văn Đính (2009), “Hồi sức cấp cứu bệnh nhân tai biến mạch máu não”, *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 403 - 419.
9. Nguyễn Văn Đăng (2009), “Dự phòng tai biến mạch máu não”, *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 635 - 644.
10. Hoàng Trọng Hanh (2015), *Nghiên cứu nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại Bệnh viện Trung Ương Huế*, Luận án Tiến sĩ y học Đại học Y Dược Huế.

11. Hồ Thị Thúy Hằng (2011), *Nghiên cứu mối liên quan của nồng độ D-Dimer huyết tương với độ trầm trọng và tổn thương não trên chụp não cắt lớp vi tính ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận văn Thạc sĩ y học Đại học Y Dược Huế.
12. Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (2008), “Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị rối loạn lipid máu”, *Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010*, tr 365 - 384.
13. Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (2018), “Tóm tắt khuyến cáo chẩn đoán, điều trị và dự phòng của phân hội tăng huyết áp (VSH) / Hội Tim mạch học Việt Nam (VSC) năm 2015”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 82*, tr 11 - 33.
14. Nguyễn Đức Hoàng (2007), *Nghiên cứu Homocysteine máu ở bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh Viện Trung Huế*, Luận án Tiến sĩ Y khoa, Đại học Y Dược Huế.
15. Nguyễn Thị Hùng, Nguyễn Văn Sang (2014), “Nồng độ D-Dimer huyết tương trong nhồi máu não cục bộ cấp”, *Thần kinh học Việt Nam*, Tạp chí số 6.
16. Nguyễn Văn Khách (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học sọ não và yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân nhồi máu não cấp tại bệnh viện đa khoa khu vực Củ Chi*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
17. Hoàng Khánh (2013), *Giáo trình sau đại học - Thần kinh học*, Nxb Đại học Huế.
18. Hoàng Khánh (2009), *Tai biến mạch máu não - Từ yếu tố nguy cơ đến dự phòng*, Nxb Đại học Huế.
19. Hoàng Khánh (2015), "Tăng huyết áp và đột quỵ", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 66*, tr 43 - 57.
20. Phạm Gia Khải (2009), “Tai biến mạch máu não và bệnh tim mạch”, *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 294 - 312.
21. Phạm Diệu Linh, Trần Văn Huy (2009), “Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ liên quan đến đột quỵ tại Bệnh viện tỉnh Khánh Hòa”, *Tạp chí Nội khoa Việt Nam (1/2009)*, tr 518 - 524.

22. Nguyễn Ngọc Minh (2009), *Bài giảng huyết học - Truyền máu*, Nxb Y học, tr 473 - 520.
23. Trương Văn Nhâm, Huỳnh Thị Thu Thảo và cs (2013), "Đánh giá tình hình tai biến mạch máu não ở bệnh nhân tăng huyết áp tại Khoa Nội Bệnh viện ĐKKV Bồng Sơn 2010 - 2012", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 65*, tr 65 - 67.
24. Huỳnh Văn Minh, Đoàn Phước Thuộc, Hoàng Anh Tiên, Nguyễn Minh Tâm, Võ Văn Thắng, Phạm Văn Linh, Nguyễn Dung, Lê Thanh Hải, Lê Nhân (2007), "Kết quả nghiên cứu dự báo nguy cơ mắc bệnh mạch vành, mạch não theo thang điểm Framingham tại tỉnh Thừa Thiên-Huế", *Tạp chí Nội khoa Việt Nam (4/2007)*, tr 33 - 51.
25. Cao Mỹ Phượng, Nguyễn Văn Lơ, Hồ Minh Xuân (2013), "Nghiên cứu tỷ lệ tăng huyết áp và liên quan với một số yếu tố nguy cơ ở người từ 40 tuổi trở lên tại tỉnh Trà Vinh năm 2012", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 65*, tr 124 - 127.
26. Mai Nhật Quang, Phan Kim Cúc, Huỳnh Thị Cẩm Nhung (2015), "Giá trị D-Dimer trong nhồi máu não giai đoạn cấp", *Hội nghị Khoa học sáng tạo thầy thuốc trẻ Việt Nam lần thứ 22*.
27. Nguyễn Việt Quang (2008), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ interleukin-6 và cortisol ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
28. Lương Thúy Quỳnh, Lương Tấn Thành (2009), "Dấu ấn sinh học trong bệnh lý mạch máu não", *Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nxb Y học, tr 74 - 84.
29. Cao Thúc Sinh, Huỳnh Văn Minh và cs (2013), "Đánh giá hiệu quả điều trị của Lercanidipine ở bệnh nhân tăng huyết áp biến chứng nhồi máu não bằng huyết áp lưu động 24 giờ", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 65*, tr 127 - 135.
30. Nguyễn Anh Tài và cs (2004), "Dự đoán tiên lượng nhồi máu não", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, Phụ bản số 1, tr 55 - 62.
31. Bùi Xuân Thanh (2014), "Khảo sát đột quỵ não điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Lâm Đồng từ 01/05/2012 đến 30/04/2013", *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam số 66*, tr 392 - 406.

32. Nguyễn Đình Toàn, Hoàng Khánh, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Các chất chỉ điểm sinh học trong nhồi máu não”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 811 - 812, tr 60 -70.
33. Nguyễn Đình Toàn (2012), *Nghiên cứu nồng độ PAI-1, TNF-Anpha huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ y học Đại học Y Dược Huế.
34. Đinh Văn Thắng, Tô Văn Hải, Trương Trường Giang (2009), “Tình hình tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Thanh Nhân trong 10 năm 1998 - 2007”, *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, (1/2009), tr 512 - 517.
35. Mai Duy Tôn (2012), *Đánh giá hiệu quả điều trị đột quy nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
36. Lê Thị Thu Trang, Lê Văn Lâm, Lê Xích Ma, Lê Thanh Sơn, Hồ Công Thắng, Lê Thị Hồng (2009), “Nghiên cứu vai trò các yếu tố nguy cơ và đặc điểm lâm sàng giai đoạn cấp của bệnh tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Trị năm 2009”, *Tạp chí Nội khoa Việt Nam* (1/2009), tr 504 - 511.

TIẾNG ANH

37. abcam (2014), *ab108918 Von Willebrand Factor (VWF) Human ELISA Kit, instructions for use*, Version 2 last update 14 may 2014.
38. abcam (2013), *ab46118 - VCAM-1 (CD106) Human ELISA Kit, instructions for use*, Version 1 last update 17 july 2013.
39. abcam (2014), *ab179886 - MCP-1 (CCL2) Human ELISA Kit, instructions for use*, Version 2 last update 4 november 2014.
40. Adams Jr HP (2015), “Classification of subtype of acute ischemic stroke. History of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment”, *Stroke*, 2015; 46: pp 114 - 117.
41. Adams H.P, Zoppo G, Alberts M.J et al (2007), “Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke”, *Circulation*, 115: e478 - e534.
42. Aram V. Chobanian, M.D (1997), “*The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure*”, U.S. Department of health and human services, pp 20-51.

43. Anamarija Mrdjen (2017), “Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke”, *Topics in Stroke Rehabilitation*, Dec; 24(8):614-618.24(8): pp 614-618.
44. Aletta E. Schutte, Arnaud D. Kaze, Sebhat Erquo et al (2017), “ Prevalence of hypertension in older people in Africa: a systematic review and meta-analysis”, *Journal of hypertension*, Vol 36 No 7 July 2017, pp 1345 - 1352.
45. Almandoz J.D, Pomerantz. S.R. González R.G., (2011), “Imaging of Acute Ischemic Stroke: Unenhanced Computed Tomography”, *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention*, Second Edition, Springer VIII, pp 43 - 57.
46. Anxin Wang, Yajing Zhang, Jingjing Li et al (2018), “High SBP trajectories are associated with risk of all-cause death in general Chinese population”, *Journal of hypertension*; Vol 36 No 6 June 2018, pp 1299 - 1305.
47. Amy K. Saenger and Robert H. Christenson (2010), "Stroke Biomarkers: Progress Challenges for Diagnosis, Differentiation, and Treatment", *Clinical chemistry* 56:1, pp 1 - 13.
48. Alexander V Glushakov, Olena V Glushakov, Emmy R Miller, Alex B Valadka, Ronald L Hayes (2016), “Biomarker for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units”, *Brain Circulation*, Vol 2, Issue 1, January 2016, pp 28 - 47.
49. Arakelyan A , Petrkova J, Hermanova Z, Boyajyan A, Lukl J, and Petrek M (2005), “Serum Levels of the MCP-1 Chemokine in Patients With Ischemic Stroke and Myocardial Infarction” *Mediators of Inflammation* Volume, Issue 3, pp 175 - 179.
50. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J (2007), “Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men”. *Ann Neurol* 2007; 62: pp 569 - 578.
51. Baird AE, Lövblad KO, Dashe JF, Connor A, Burzynski C (2000), “Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke”, *Cerebrovasc Dis.* 2000 Nov-Dec, 10(6): pp 441 - 448.

52. Blann A; Kumar P; Krupins; McCollum C; Beevers D. G (1999), "Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke", *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, July 1999.
53. Beer C, Blacker D. et al (2010), "Systemic biomarkers of inflammation are independently associated with S100 β concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke", *Journal of Neuroinflammation*, 7(71): pp 1 - 5.
54. Brouns R, Vil B, Cras P et al (2010), "Neurobiochemical Biomarkers of Brain Damage in Cerebrospinal Fluid of Acute Ischemic Stroke Patients", *Clinical Chemistry*, 56(3): pp 451 - 458.
55. Brott T, Marler J.R, Olinger C.P et al (1989), "Measurements of Acute Cerebral Infarction: Lesion Size by Computed Tomography", *Stroke*, 20, pp 871 - 875.
56. Barrreto Andrew D et al (2011), "Intravenous Thrombolytics for ischemic stroke, *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*", Section - Therapy, 5th edition, Elsevier Inc, chapter 49, pp 945 - 970.
57. Bushnell and Goldstein (2000), "Diagnostic Testing for Coagulopathies in Patients With Ischemic Stroke", *Stroke*, vol 31 (12): pp 3067 - 3078.
58. Çakmak V.A, Gündüz A, Karaca Y. et al (2014), "Diagnostic Significance of Ischemia-Modified Albumin, S100b, and Neuron-Specific Enolase in Acute Ischemic Stroke", *JAEM*; 13, pp 112 - 117.
59. Castillo J, Alvarez-Sabín J, Martínez-Vila E, Montaner J, Sobrino T, Vivancos J (2009), "Inflammation markers and prediction of post - stroke vascular disease recurrence: the MITICO study", *MITICO Study Investigators, J Neurol*, 2009 Feb; 256(2): pp 217 - 224.
60. Cata J.P, Abdelmalak B, Farag E (2011), "Neurological biomarkers in the perioperative period", *British Journal of Anaesthesia*, 107 (6): pp 1 - 15.
61. Catto AJ , Carter AM , Barrett JH , Bamford J , Rice PJ , Grant PJ (1997), "Von Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality", *Thrombosis and Haemostasis* 77(6): pp 1104 - 1108.

62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009), "Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation-United States 2008", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58, pp 1227 - 1232.
63. Chandra R.V, Law C.P, Yan B. et al (2011), "Glasgow Coma Scale Does Not Predict Outcome Post - Intra - Arterial Treatment for Basilar Artery Thrombosis", *AJNR Am J Neuroradiol* 32, pp 576 - 580.
64. Czlonkowska Anna, Maciej Niewada (2014), "Prevention of ischemic stroke in clinical practice: a role of internists and general practitioners", *Polskie Archiwum medycyny wewnetrznej*, 2014; 124 (10): pp 540 - 548.
65. Daniel T. Laskowitz (2009), "Clinical Usefulness of a Biomarker-Based Diagnostic Test for Acute Stroke", *Stroke*. 2009; 40: pp 77 - 85.
66. Dash D, Bhashin A, Pandit A.K (2014), "Risk Factors and Etiologies of Ischemic Strokes in Young Patients: A Tertiary Hospital Study in North India", *Journal of Stroke*, 16(3): pp 173 - 177.
67. Delgado P, Sabin J.A, Santamarina E et al (2006), "Plasma S100 β Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage", *Stroke*, 37, pp 2837 - 2839.
68. Dirks Maaike, Diederik W.J. Dippel (2011), "Promoting Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke", *Stroke* 2011; 42: pp 1325 - 1330
69. Donkor E.S, Owolabi M.O, Bampoh P.O et al (2014), "Profile and health-related quality of life of Ghanaian stroke survivors", *Clinical Interventions in Aging*:9, pp 1701 - 1708.
70. Dzialowski I, Puetz V, Kummer R (2011), "Computed Tomography - Based Evaluation of Cerebrovascular Disease", *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, And Management*, 5th Edition, chapter 45, pp 870 - 881.
71. Edward C. Jauch et al (2006), "Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke", *Stroke*, 37; pp 2508 - 2513.
72. Emama Aktham Ismail AI, Mostafa Saleh Melakea, Rasha Ali El-Kabanya, Ahmed Mohamed El-Shereefa, Mohamed Okdaa (2015), "The Role of D-Dimer, Fibrinogen and C-Reactive Protein a Plasma Biomarkers in Acute Ischemic Stroke", *J Neurol res* 2015; 5(6): pp 277 - 282.

73. Feinberg et al (1996), “Hemostatic Markers in Acute Ischemic Stroke Association With Stroke Type, Severity, and Outcome”, *Stroke*, vol 27 (8), pp 1296 - 1300.
74. Foerch C, Wunderlich M.T, Dvorak F (2007), “Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke”, *Stroke*, 38, pp 2491 - 2495.
75. Gavin J, Blake (2001), “Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation”, *Circulation Research*, pp 89 - 763.
76. Gisele S. Silva, Walter J, Koroshetz, R et al (2011), “Cause of ischemic stroke”, *Springer*, vol 3, pp 25 - 41.
77. Glen Jickling (2010), ” Biomarkers of Ischemic Stroke”, *US Neurology*, 5(2): pp 52 - 54.
78. Go A.S, Mozaffarian D, Roger V.L. et al (2014), “Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update”, *Circulation*; 128:00-00, Chapter 13, pp 138 - 149.
79. Graham I, Jaakko Tuomilehto et al (2002), “Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta - anylysis”, *JAMA october 23/30, 2002*, vol 288, no 16, pp 2015 - 2022.
80. Gu L Satish, Deshmane, Sergey Kremlev (2009), “Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview”, *Journal of Interferon & Cytokin Research*, 2009; Jun 29(06): pp 313 - 326.
81. Herrmann M (2003), “Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring”. *Pubmed*, 2003; 21(3-4): pp 177 - 90.
82. Hill M.D, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. (2000), “Biochemical biomarkers in acute ischemic stroke”, *CMAJ*, 162(8): pp 1139 - 1140.
83. Hjalmarsson C, Bjerke M, Andersson B, Blennow K et al (2014), “Neuronal and Glia - Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Ischemic Stroke”, *Journal of Central Nervous System Disease*, 6, pp 51 - 58.

84. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P (2007), "Body mass index, waist circumference, and waist - hip ratio on the risk of total and type-specific stroke". *Arch Intern Med* 2007; 167: pp 1420 - 1427.
85. Hughes PM, Allegrini PR, Rudin M, Perry VH, Mir AK, Wiessner C (2002), "Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model", *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22(3): pp 308 - 317.
86. Igor Sibon, François Rouanet et al (2004), "Use of the Triage Stroke Panel in a neurologic emergency service", *The American journal of Emergency Medicine*; 2011 Jul-Aug; 31(4): pp 365 - 370.
87. James E. S, MD, Alyana Samai, BS et al (2015), "Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke", *Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis 2015*, Vol. 21(7): pp 597 - 602.
88. Jain K. K (2009), "The Handbook of biomarker", *Humana Press*, pp 1-19, pp 327 - 379.
89. Jauch E. C (2005), "Diagnosis of Stroke: The Potential of serum biomarkers", *EMCREG - International*, pp 61-66.
90. Jauch E, Lindsell C. et al (2006), "Association of serial biochemical biomarkers with acute ischemic stroke", *Stroke*, American Heart Association, Vol 37, pp 2508 - 2513.
91. Jauch E. C. et al (2013), "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke", *Stroke*, American Stroke Association, 44, pp 870 - 947.
92. Jeon S.B, Koh Y, Choi H.A, Lee K. (2014), "Critical Care for Patients with Massive Ischemic Stroke", *Journal of Stroke*, 16(3), pp 146 - 160.
93. Jensen B Matthew et al (2008), "The Promise and Potential Pitfalls of Serum Biomarkers for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack", *Neurologist*, 14(4): pp 243 - 246.
94. Jickling Glen C and Frank R Sharp (2015), "Biomarker panels in ischemic stroke", *Stroke*, 2015 March ; 46(3): pp 915 - 920.

95. Jickling Glen C and Sharp F. (2011), "Blood Biomarkers of Ischemic Stroke", *NeuroTherapeutics*, 8: pp 349 - 360.
96. Jing Wang, MD, Ruizhuo Ning, MB and Yuping Wang, MD (2016), "Plasma D-Dimer Level, the Promising Prognostic Biomarker for the Acute Cerebral Infarction Patients", *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 25, No. 8 (August), 2016: pp 2011 - 2015.
97. Kewal K Jain (2009), *The Handbook of biomarker*, Humana Press, pp 1- 19; 327 - 379.
98. Kim JS, Gautam SC, Chopp M, et al (1995), "Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 after focal cerebral ischemia in the rat" *J Neuroimmunol*, 1995; 56(2): pp 127 - 134.
99. Klatsky AL (2016), "Alcohol and stroke: the splitters win again", *Medicine* 2016, 14: pp 193.
100. Kristi Reynolds, Brian Lewis, John David et al (2003), "Alcohol consumption and risk stroke", *JAMA*, vol 289, pp 579 - 588.
101. Krongold M, Almekhlafi M.A, Demchuk A.M. et al (2015), "Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status", *NeuroImage: Clinical* 7, pp 1 - 6.
102. Laskowitz T Daniel (2009), "Clinical Usefulness of a Biomarker - Based Diagnostic Test for Acute Stroke: The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study", *Stroke*, 40, pp 77 - 85.
103. Larner A, Coles A. J et al (2011), "A - Z of Neurological Practice", *Springer - Verlag London Limited*, Second Edition, pp 682 - 686.
104. Laterza O.F, Modur V. R et al (2006), "Identification of Novel Brain Biomarkers", *Clinical Chemistry*, Vol 52, No 9, pp 1713 -1721.
105. Lee Chong Do, Folsom A, Blair S (2003), "Physical activity and stroke risk: a meta - analysis", *Stroke* 2003; 34: pp 2475-2481.
106. Linda Brookes. MSc (2004), "The Updated WHO/ISH Hypertension Guidelines", *Medscape*, pp 1-5, *What`s what*, pp 455.

107. Losy J, Zaremba J (2001), "Monocyte chemoattractant protein-1 is increased in the cerebrospinal fluid of patients with ischemic stroke", *Stroke*, 2001; 32(11): pp 2695 - 2696.
108. Lynch J.R, Blessing R, White W.D et al (2005), "Novel Diagnostic Test for Acute Stroke", *Stroke*, 35; pp 57 - 63.
109. Mahoney F.I, Barthel D. (1965), "Functional evaluation: the Barthel Index", *Maryland State Medical Journal*, 14, pp 56 - 61.
110. Maas B Matthew (2009), "Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis", *Biomark Med*, 1; 3(4): pp 363 - 383.
111. Matsuo R, Kamouchi M, Fukuda H. (2014), "Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Ischemic Stroke Patients over 80 Years Old: The Fukuoka Stroke Registry", *Plos One*, 9(10), pp 1 - 7. 28(10): pp 1956 - 1960.
112. Michelle A.H. Sonneveld (2013), "Relationship of Von Willebrand Factor with carotid artery and aortic arch calcification in ischemic stroke patients", *Atherosclerosis*, Vol 230, Issue 2, Pp 210 - 215.
113. Montaner et al (2008), "Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers", *Stroke*, vol 39 (8), pp 2280 - 2287.
114. Michał Wiciński, Abu-Sitta Al-Drawi et al (2016), "Evaluation of VCAM-1 and ICAM-1 concentration and values of global tests concerning the coagulation system of patients suffering from subarachnoid haemorrhage", *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2016, Vol 23, No 4, pp 654 - 659.
115. Monik C. Jiménez, Lori Chaffin Jordan, Emelia J. Benjamin, Michael J. Blaha et al (2017), *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update*, American Heart Association.
116. Moshayedi H, Ahrabi R, Mardani A. et al (2014), "Association between non - alcoholic fatty liver disease and ischemic stroke", *Iran J Neurol* 2014; 13(3): pp 144 - 148.

117. Moonis M, Kumar R, Henninger N. et al (2014), "Pre and Post stroke Use of Statins Improves Stroke Outcome", *Indian J Community Med*, Oct Dec, 39(4): pp 214 - 217.
118. Naval Neeraj S and Anish Bhardwaj (2011), "Ischemic Stroke", *A Handbook of Neurocritical Care, Springer Science + Business Media*, Second Edition, Chapter 20, pp 341 - 353.
119. Niewada M, Członkowska A (2014), "Prevention of ischemic stroke in clinical practice: a role of internists and general practitioners", *Pol Arch Med Wewn*, 124 (10): pp 540 - 548.
120. Novakovic R (2009), "Review of current and emerging therapies in acute ischemic stroke", *J NeuroInterv Surg*, 1, pp 13 - 26.
121. Oh S.H, Lee J.G, Na S.J et al (2003), "Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior - circulation infarction using the initial serum neuron - specific enolase level", *Arch Neurol*, 60(1): pp 37 - 41.
122. Omar F. Laterza, Vijay R, Dan L, Crimmins, Jitra V. Olander, Yvonne Landt, Jin-Moo Lee and Jack H. ladenson (2006), "Identification of Novel Brain Biomarker", *Clinical Chemistry* 52: 9, pp 1713 - 1721.
123. Park S.Y, Kim J, Kim O.K et al (2013), "Predictive value of circulating interleukin-6 and heart - type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood biomarkers profiling study", *Critical Care*, 17 (2): pp 1 - 9.
124. Papa L. (2012), "Exploring the Role of Biomarkers for the Diagnosis and Management of Traumatic Brain Injury Patients", *Publisher InTech*, pp 89 - 106.
125. Pandey A, Saxena K, Verma M, and Bharosay A (2011), "Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients", *J Neurosci Rural Pract*, 2(1): pp 50 - 54.
126. Petrkova J, Szotkowska J, Hermanova Z, Lukl J, Petrek M (2004), "Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with peripheral arterial disease", *Mediators Inflamm*. 2004; 13(1): pp 39 - 43.

127. Preethi Radhakrishnan (2014), “Serum monocyte chemoattractant protein-1 is a biomarker in patients with diabetes and periodontitis”, *Indian journal of endocrinology and metabolism*, vol 18, pp 505 - 510.
128. Pedro Cumha, Dariusz Gasecki, Antonia Coca et al (2018), “Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and management: position of the ESH Working Group on Hypertension”, *Journal of hypertension*; Vol 36 No 6 June 2018, pp 1212 - 1221.
129. Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A (2005), “Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women”. *Stroke* 2005; 36, pp 74 - 76.
130. Renske G. Wieberdink, Marianne C. van Schie, Peter J (2010), “High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of Stroke”, *Stroke* 2010, 41, pp 2151 - 2156.
131. Reynolds A Mark (2003), “Early Biomarkers of Stroke”, *Clinical Chemistry*, 49, pp 1733 - 1739.
132. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J (2003), “Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis”. *JAMA* 2003; 289, pp 579 - 588.
133. Rodriguez-Yanez, Castillo J (2008), “Role of inflammatory markers in brain ischemia”, *Curr Opin Neurol*, 2008; 21, pp 353 - 357.
134. Rosane Brondani, Carlos R.M. Rieder, Denise Valente, Luis F. Araújo, Nadine Clausell (2007), “Levels of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelin-1 in ischemic stroke: A longitudinal prospective study”, *Clinical Biochemistry* 40 (2007): pp 282 - 284.
135. Saenger K Amy (2010), “Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation, and Treatment”, *Clinical Chemistry*, 56, pp 21 - 33.
136. Saeed S, Andreassen U.W, Fromm A (2014), “Early Vascular Aging in Young and Middle - Aged Ischemic Stroke Patients: The Norwegian Stroke in the Young Study”, *Plos One*, 9(11): pp 1 - 6.
137. Schellinger P.D, Bryan R.N, Caplan L.R et al (2010), “Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke”, *Neurology*; 75, pp 177 - 185.

138. Schiemanck S.K., Post M.W., Witkamp T.D. et al (2005), "Relationship between ischemic lesion volume and functional status in the 2nd week after middle cerebral artery stroke", *Neurorehabil Neural Repair*, 19(2): pp 133 - 138.
139. Silva G, Koroshetz W. et al (2011), "Causes of Ischemic Stroke". *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention, Springer - Verlag Berlin Heidelberg*, Second Edition, pp 25 - 42.
140. Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q (2014), "Evaluating the diagnostic value of vWF:Ag, D-D and FDP in patients with acute cerebral infarction using ROC curves", *Spandidos publications*, April 3, 2014, pp 1573 - 1577.
141. Singhal A, Lo E.H et al (2011), "Ischemic Stroke: Basic Pathophysiology and Neuroprotective Strategies", *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention, Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, Second Edition, pp 1 - 25.
142. Simundie AM, Basic V, Topic E, Demarin V, Vrkic N, Kunovic B, Stefanovic M, Begonja A (2004), "Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke", *Clin Invest Med* 2004 Apr, 27(2): pp 86 - 92.
143. Sridharan S.E, Unnikrishnan J.P, Sukumaran S. et al (2009), "Incidence, Types, Risk Factors, and Outcome of Stroke in a Developing Country", *Stroke*, 40, pp 1212 - 1218.
144. Sulter G, Steen C, Keyser J. (1999), "Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials", *Stroke*; 30, pp 1538 - 1541.
145. Susan B. Fowler, Barbara Mancini (2007), "Predictive Value of Biochemical Markers in Stroke", *American Association of Neuroscience Nurses*, Vol. 39 No.1, pp 58 - 60.
146. Takahiro Kuwashiro, MD, Kazunori Toyoda, MD et al (2012), "High Plasma D-Dimer is a Marker of Deep Vein Thrombosis in Acute Stroke", *National Stroke Association*, pp 205 - 209.
147. Tamara N. Bongers, Moniek P.M. de Maat, Mary - Lou P.J. van Goor, Vinod Bhagwanbali, (2006), "High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of First Ischemic Stroke", *Stroke*. 2006; 37: pp 2672 - 2677.

148. Tobin WO, Kinsella JA, Kavanagh GF, O'Donnell JS et al (2017), "Profile of vonWillebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes", *Journal of the Neurological Sciences* 375 (2017): pp 404 - 410.
149. Visnja Supanc, Zrinka Biloglav, Vanja Basic Kes, and Vida Demarin (2011), "Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke", *Stroke*, 2011 Jul-Aug; 31(4): pp 365 - 370.
150. Wannamethee S. Goya, A. Gerald Shaper, S. Ebrahim (2000), "HDL-Cholesterol, Total Cholesterol, and the Risk of Stroke in Middle-Aged British Men", *Stroke*, 2000; 31: pp 1882 - 1888.
151. Wang X, Yue TL, Barone FC, Feuerstein GZ (1995) "Monocyte chemoattractant protein-1 messenger 13. RNA expression in rat ischemic cortex", *Stroke* 1995, 26(4): pp 661 - 665.
152. Weimar Chrostan (2005), "Neurology Worsening During the Acute phase of Ischemic stroke", *Arch Neurol*, 62: pp 393 - 397.
153. Weimar C., König I.R, Kraywinkel K. et al (2004), "Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models", *Stroke*, 35(1): pp 158 - 62.
154. Wen-Jie Zi, Jie Shual (2014), "Plasma D-Dimer Levels Are Associated with Stroke Subtypes and Infarction Volume in Patients with Acute Ischemic Stroke", *PLoS One*. 2014; 9(1): e86465.
155. Whiteley W. (2008), "Blood Biomarkers in the Diagnosis of Ischemic Stroke: A Systematic Review", *Stroke*, 39, pp 2902 -2909.
156. WHO (2010), "The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test", *ASSIST*, pp 1 - 31.
157. Williams M Feinber et al (1996), "Hemostatic Markers in Acute Ischemic Stroke", *Stroke* 27, pp 1296 - 1300.

158. Wunderlich M, Ebert A et al (1999), “Early Neurobehavioral Outcome After Stroke Is Related to Release of Neurobiochemical Biomarkers of Brain Damage”, *Stroke*, *American Heart Association*, 30, pp 1190 - 1195.
159. Yamagami S, Tamura M, Hayashi M, et al (1999), “Differential production of MCP-1 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in the ischemic brain after transient focal ischemia in rats”, *J Leukoc Biol*, 1999; 65(6): pp 744 - 749.
160. Yan Sun, Sze Haur Lee, Bee Hoon Heng and Vivien S Chin (2013), “5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore”, *BNC Neurology* 2013, 13: pp 133.
161. Young-Woo Park, M.D., Eun-Jeong Koh, M.D (2011), “Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke”, *Journal of Korean Neurosurgical Societ*, 2011 Aug, 50(2): pp 89 - 94.
162. Zaheer S, Beg M, Rizvi I. et al (2013), “Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke”, *Ann Indian Acad Neurol*, 16(4), pp 504 - 508.

PHỤ LỤC

Diễn giải thang điểm đột quy não của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS)

Ia. Ý thức: (Level of Consciousness):

Kích thích bệnh nhân bằng cách gọi hay gõ nhẹ để xác định mức độ tỉnh táo. Đôi khi phải kích thích mạnh (cấu véo). Dù trở ngại như đang đặt nội khí quản, chấn thương miệng - khí quản hoặc băng kín miệng hay khác biệt về ngôn ngữ.

0- Tỉnh thức hoàn toàn và đáp ứng rõ ràng.

1- Không tỉnh thức, nhưng thức tỉnh khi có kích thích nhẹ (khi gọi, hoặc lay lắc), bệnh nhân trả lời chính xác, thực hiện y lệnh tốt.

2- Không tỉnh, thức dậy khó khăn, khi thức dậy cũng không hoàn toàn tỉnh táo, cần kích thích lặp đi lặp lại để duy trì chú ý, hoặc phải dùng kích thích mạnh và đau mới tạo được cử động.

3- Hôn mê, không đáp ứng với mọi kích thích và mất hết các phản xạ, hoặc đáp ứng bằng các phản xạ vận động hoặc thực vật.

Ib. Hỏi thảng và tuổi bệnh nhân: (Level of Consciousness - Questions)

Hỏi về thảng trong năm và hỏi tuổi bệnh nhân. Chỉ tính điểm cho câu trả lời đầu tiên. Nếu mới đầu bệnh nhân trả lời sai, rồi lại sửa lại đúng, thì vẫn tính điểm như là trả lời sai. Nếu có mất ngôn ngữ (aphasia), phải đánh giá câu trả lời với cân nhắc về rối loạn ngôn ngữ của bệnh nhân. Bệnh nhân mất ngôn ngữ và sửng sò không hiểu được câu hỏi thì cho điểm 2. Bệnh nhân không thể nói do nội khí quản hay loạn vận ngôn (dysarthria) nặng hoặc bất kỳ rối loạn nào không do mất ngôn ngữ (aphasia) thì cho điểm 1.

0- Trả lời đúng cả hai câu.

1- Trả lời chỉ đúng một câu.

2- Trả lời không đúng cả hai câu hỏi.

Ic. Yêu cầu mở / nhắm mắt + nắm chặt rồi thả bàn tay: (Level of Consciousness - Commands)

Yêu cầu bệnh nhân mở rồi nhắm mắt, sau đó nắm chặt rồi xoè bàn tay bên không bị liệt. Chỉ chấm điểm cho lần làm đầu tiên, nếu không thực hiện được thì

làm ngay bước tiếp sau, không yêu cầu lặp lại. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể làm theo y lệnh bằng lời, thì bác sỹ làm mẫu cho bệnh nhân bắt chước. Nếu bệnh nhân bị liệt, cố gắng cử động làm theo y lệnh nhưng không thể nắm chặt tay được, thì vẫn chấm là bình thường.

0- Thực hiện đúng cả hai y lệnh.

1- Thực hiện đúng một y lệnh.

2- Thực hiện cả hai đều sai.

II. Nhìn phối hợp: (Best Gaze)

Quan sát vị trí nhãn cầu khi nghỉ, khám vận nhãn chỉ theo chiều ngang. Yêu cầu nhìn chủ ý sang bên, hoặc làm thao tác mắt đầu. Không chấm điểm cho các rối loạn vận nhãn theo chiều dọc, rung giật nhãn cầu. Nếu bệnh nhân có nhìn lệch phối hợp cả hai mắt sang bên, nhưng hết khi làm thao tác mắt đầu hay khi nhìn chủ ý, thì chấm điểm 1. Nếu liệt một dây vận nhãn đơn độc (dây III, IV hay VI), thì cũng điểm 1. Phải khám cả ở bệnh nhân bị mất ngôn ngữ, chấn thương mắt, mù từ trước hoặc có rối loạn thị lực hay thị trường (có thể dùng thao tác mắt đầu). Nếu bệnh nhân có trở ngại về quay mắt, ví dụ tật lác mắt, nhưng vẫn rời được khỏi đường giữa và cố gắng nhìn sang cả phía phải lẫn trái, thì vẫn coi là bình thường.

0- Bình thường.

1- Liệt vận nhãn một phần: vận nhãn bất thường ở một hay hai mắt, nhưng không có tình trạng nhìn phối hợp bắt buộc sang một bên, hay hiện tượng liệt vận nhãn hoàn toàn.

2- Lệch mắt cưỡng bức: Nhìn phối hợp bắt buộc sang một bên, hoặc liệt vận nhãn hoàn toàn dù làm nghiệm pháp mắt - đầu (oculocephalic maneuver) cũng không khắc phục được.

III. Thị trường: (Best Visual - Visual Fields)

Phải kiểm tra thị trường cả hai mắt. Thông thường bác sỹ yêu cầu bệnh nhân dùng từng mắt để đếm ngón tay ở bốn góc. Nếu bệnh nhân không thể trả lời bằng lời nói, thì xem đáp ứng với kích thích thị giác từng góc 1/4, hay bảo bệnh nhân ra hiệu chỉ rõ số các ngón tay nhìn thấy được. Mất một góc phần tư thì tính 1 điểm, mất toàn bộ nửa thị trường (góc trên + góc dưới) tính 2 điểm. Nếu mù do bản thân

bệnh mắt hoặc bị khoét bỏ nhãn cầu, và thị trường ở mắt bên kia bình thường, thì phải coi là bình thường (0 điểm), chấm điểm 1, 2, hay 3 dựa vào thiếu hụt thị trường của mắt bên kia. Mù không do bệnh mắt tính 3 điểm.

0- Không có thiếu hụt thị trường.

1- Bán manh một phần: mất thị trường một phần ở cả hai mắt, bao gồm cả mất góc phần tư hay kiểu hình quạt.

2- Bán manh hoàn toàn: mất thị trường nhiều ở cả hai mắt, bao gồm cả bán manh đồng danh

3- Bán manh hai bên: mất thị trường cả hai bên và ở cả hai mắt, bao gồm cả mù vỏ não.

IV. Liệt mặt: (Facial Palsy)

Quan sát nét mặt và cử động mặt tự nhiên, sau đó yêu cầu cơ cơ mặt chú ý. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể làm theo y lệnh thì bác sỹ phải làm mẫu để bệnh nhân bắt chước. Nếu không tỉnh táo hoặc không hợp tác, thì có thể dùng kích thích đau gây nhãn mặt.

0- Bình thường: không mất cân đối mặt.

1- Liệt rất nhẹ: mờ nếp mũi má, mất cân đối khi cười.

2- Liệt một phần: liệt hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn phần dưới, nhưng phần trên còn co được.

3- Liệt hoàn toàn: liệt (không cử động) cả phần trên lẫn phần dưới mặt. Liệt hoàn toàn một hoặc cả hai bên.

V. Vận động của tay trái và phải: (Right / Left Motor Arm)

Bảo bệnh nhân duỗi thẳng hai tay (sấp bàn tay) 90 độ khi ngồi, hoặc 45 độ khi nằm ngửa. Cố giữ trong 10 giây, có thể bác sỹ phải đếm to từ 1 tới 10. Nếu có rối loạn ngôn ngữ thì bác sỹ phải làm mẫu cho bệnh nhân. Bác sỹ có thể nâng tay bệnh nhân tới vị trí khám rồi nhắc cố giữ. Nếu vận động hạn chế do bệnh lý xương khớp (không do đột quy não) thì cố gắng đánh giá sao cho loại bỏ yếu tố đó. Nếu bệnh nhân không tỉnh táo, thì ước lượng thông qua đáp ứng với kích thích đau. Vận động chú ý thực hiện tốt 0 điểm, nếu có đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế duỗi hay co khi kích thích) điểm 4. Người ta còn chấm điểm 9 (hoặc điểm X) nếu cụt chi hay cứng khớp vai. Nhưng nếu chỉ bị cụt chi một phần, thì vẫn chấm điểm như bình thường.

0- Không lệch: bệnh nhân giữ tay duỗi thẳng được 10 giây.

1- Lệch: bệnh nhân giữ tay duỗi thẳng không được 10 giây, tay dao động hoặc hạ thấp xuống, nhưng không chạm vào giường.

2- Có gắng sức chống trọng lực nhưng không giữ được, tay hạ thấp chạm giường nhưng vẫn còn ít sức chống lại trọng lực.

3- Không thể chống được trọng lực: bệnh nhân không giơ tay lên rời mặt giường được, nhưng vẫn có chút ít cơ. Nếu nâng tay bệnh nhân lên rồi thả, thì tay rơi ngay xuống.

4- Không nhúc nhích: không có bất kỳ sức cơ nào.

9- Không thể khám: chỉ chấm điểm này khi không có tay, hoặc tay bị cắt cụt, hoặc cứng khớp lan tỏa. Còn thay bằng điểm X.

VI. Vận động của chân phải và trái: (Right / Left Motor Leg)

Bệnh nhân nằm ngửa và chân duỗi thẳng, nâng tạo góc 30 độ, yêu cầu giữ vững trong 5 giây. Bác sỹ nên đếm to từ 1 tới 5 để bệnh nhân cố giữ chân cho đủ 5 giây. Nếu bệnh nhân không hợp tác bằng lời được, thì ra hiệu hoặc đặt chân ở tư thế chấm điểm. Nếu bệnh nhân không tỉnh thức, thì ước lượng dựa vào đáp ứng với kích thích đau. Cử động chủ ý tốt chấm điểm 0. Nếu bệnh nhân có đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế co hay duỗi) thì chấm điểm 4. Chỉ chấm điểm 9 chỉ khi không có chân hoặc cứng khớp háng. bệnh nhân có khớp giả hay cắt cụt chân một phần cũng vẫn phải khám để chấm.

0- Không lệch: bệnh nhân giữ chân duỗi thẳng được 5 giây.

1- Lệch: chân hạ thấp xuống lúc sắp hết 5 giây, không chạm giường, hoặc chân dao động.

2- Có sức cơ phần nào chống lại trọng lực: chân rơi chạm giường trong vòng 5 giây, nhưng vẫn có chút ít sức cơ chống trọng lực.

3- Không thể chống được trọng lực: Không thể đưa chân lên rời mặt giường được nhưng vẫn còn chút ít sức cơ chống trọng lực, nếu nâng chân bệnh nhân lên đúng tư thế khám rồi thả, thì chân rơi ngay xuống giường.

4- Không nhúc nhích: không có bất kỳ sức cơ nào..

9- Không thể khám: chỉ chấm điểm này khi không có chân hoặc cứng khớp lan tỏa. Còn thay bằng điểm X.

VII. Mất điều phối vận động: (Ataxia)

Mục này nhằm tìm biểu hiện tổn thương tiểu não một bên, và cũng để phát hiện bất thường vận động do rối loạn chức năng vận động hay cảm giác. Bệnh nhân phải mở mắt nhìn, nếu có khiếm khuyết thị trường thì phải bảo đảm dùng được thị trường bên còn lành. Dùng thao tác ngón trở - mũi và gót - gối cả hai bên. Cần khám bên bình thường trước. Chỉ chấm điểm có mất điều phối vận động nếu mất điều hòa không liên quan tỷ lệ với độ liệt. bác sỹ có thể ra hiệu cho bệnh nhân làm. Nếu có loạn tầm (dysmetria) hay loạn phối hợp (dyssynergia) ở một chi thể thì chấm điểm 1, nếu ở cả tay và chân một bên thì điểm 2, nếu cả hai bên cũng điểm 2. Nếu hôn mê, hoặc liệt hoàn toàn cả tay lẫn chân, thì chấm điểm 9, có người chấm là X.

0- Không có: bệnh nhân thực hiện tốt cả thao tác trở - mũi lẫn gót - gối, cử động đều không giật cục và chính xác.

1- Có ở chỉ một chi thể (tay hoặc chân), bệnh nhân vẫn có thể thực hiện tốt được 1 thao tác.

2- Có ở hai chi thể: một bên cả tay lẫn chân, hoặc có ở cả hai bên.

VIII. Cảm giác: (Sensory)

Dùng kim để khám cảm giác ở cánh tay (không ở bàn tay) và đùi ở cả tứ chi, và mặt, hỏi bệnh nhân cảm nhận kích thích ra sao. Không nhất thiết phải nhắm mắt, hỏi xem cảm thấy nhọn hay tù, và so sánh hai bên xem cảm giác có đều nhau không. Chỉ tính điểm cho mất cảm giác do đột quỵ não gây nên (thường đó là mất cảm giác nửa người). Không tính điểm cho các loại mất cảm giác khác, ví dụ do viêm đa dây thần kinh. Nếu bệnh nhân không tỉnh thức, hoặc không thể giao tiếp bằng lời, hoặc bị chứng lãng quên nửa người, thì chấm điểm dựa vào đáp ứng không bằng lời của bệnh nhân, kiểu như nhăn mặt, hay rút chân tay lại khi kích thích. Nếu bệnh nhân có đáp ứng với kích thích, chấm điểm 0. Phải so sánh đáp ứng với kích thích ở bên phải với bên trái, nếu không đáp ứng với kích thích đau ở một bên, thì chấm điểm 2, bệnh nhân đột quỵ thân não gây mất cảm giác hai bên chấm điểm 2, hôn mê và không đáng ứng kích thích chấm điểm 2, liệt tứ chi và không đáp ứng cũng điểm 2.

0- Bình thường: không có mất cảm giác khi khám bằng kim.

1- Mất cảm giác từ nhẹ tới vừa: cảm thấy châm kim ít nhọn hơn hoặc không rõ châm kim, nhưng vẫn biết đụng chạm.

2- Mất cảm giác nặng hoặc hoàn toàn: bệnh nhân không nhận biết được là có vật chạm vào, bệnh nhân không đáp ứng với kích thích đau ở một bên.

IX. Loạn vận ngôn: (Dysarthria)

Yêu cầu bệnh nhân đọc và phát âm một danh sách chuẩn các từ trên tờ giấy. Nếu bệnh nhân không thể đọc do mất thị giác, bác sỹ có thể đọc và yêu cầu nhắc lại. Nếu bệnh nhân có mất ngôn ngữ nặng, thì chấm điểm dựa vào phát âm rõ rệt của bệnh nhân khi nói chuyện tự nhiên. Nếu bị chứng câm lặng hoặc hôn mê, hoặc đặt nội khí quản, thì chấm điểm 9 (không thể thử).

0- Phát âm bình thường: phát âm từng từ rõ ràng.

1- Loạn vận ngôn nhẹ tới trung bình: có rối loạn phát âm, bệnh nhân nói nhịu, có thể hiểu lời bệnh nhân nói nhưng hơi khó.

2- Nặng: nói nhịu đến mức không thể hiểu được trong khi không có rối loạn ngôn ngữ (dysphasia), hoặc câm lặng hay mất khả năng nói.

9- Không thể tính điểm: có nội khí quản hoặc trở ngại cơ học không nói được. Còn thay bằng điểm X.

X. Ngôn ngữ: (Best Language)

Bác sỹ yêu cầu bệnh nhân nhận biết một nhóm chuẩn các đồ vật, rồi đọc một loạt câu. bác sỹ có thể vừa khám thần kinh vừa tìm hiểu về khả năng ngôn ngữ của bệnh nhân. Đưa cho bệnh nhân một tờ giấy có liệt kê hình các đồ vật, và phải cho bệnh nhân có thời gian nhận biết. Chỉ tính điểm cho lần trả lời đầu tiên. Nếu ban đầu bệnh nhân nói sai, sau lại sửa đúng, thì vẫn chấm là sai. Sau đó đưa cho bệnh nhân một tờ giấy có ghi sẵn các câu. Yêu cầu bệnh nhân đọc ít nhất là ba câu. Chấm điểm dựa vào lần đọc đầu tiên. Nếu bệnh nhân đọc sai lần đầu, sau sửa lại đúng, thì vẫn chấm điểm là sai. Nếu bệnh nhân có mất thị giác, không nhận biết đồ vật và đọc bằng mắt được, thì bác sỹ phải: đặt đồ vật vào tay bệnh nhân và yêu cầu xác định, đánh giá khả năng nói tự nhiên và khả năng nhắc lại câu nói. Nếu bệnh nhân bị đặt nội khí quản, hay không thể nói, phải kiểm tra bằng viết.

0- Không mất ngôn ngữ: bệnh nhân có thể đọc tốt các câu và nói chính xác tên đồ vật vẽ trên tờ giấy.

1- Mất ngôn ngữ (aphasia) nhẹ tới trung bình: diễn đạt không trôi chảy nhưng vẫn diễn đạt được cơ bản ý kiến của mình. Giảm khả năng nói và/hoặc hiểu lời làm cho việc nói về các đồ vật khó khăn (có sai sót trong khi nói tên đồ vật, tìm kiếm từ thích hợp khi nói, bị chứng loạn dùng từ ngữ - paraphasias), nhưng bác sỹ vẫn dễ dàng đoán được bệnh nhân ý muốn nói gì.

2- Mất ngôn ngữ nặng: khó khăn khi đọc cũng như khi nói tên đồ vật, diễn đạt bằng những câu ngắn rời rạc. Bao gồm hoặc mất ngôn ngữ Broca hoặc Wernicke. Người khám phải hỏi đi hỏi lại và khó đoán được ý của bệnh nhân.

3- Câm lặng, mất ngôn ngữ toàn bộ.

XI. Chứng lãng quên một bên: (Neglect, extinction & inattention)

Tìm hiểu khả năng nhận biết kích thích cảm giác da và thị giác hai bên (phải và trái) cùng một lúc của bệnh nhân. Đưa một bức vẽ cho bệnh nhân và yêu cầu mô tả. Nhắc bệnh nhân nhìn chăm chú vào bức vẽ và nhận biết các nét đặc điểm của cả nửa bên phải và bên trái của bức tranh. Nhớ nhắc bệnh nhân cố nhìn bù lại bất kỳ một khiếm khuyết thị giác (mất thị trường nếu có). Nếu bệnh nhân không nhận biết được các phần của bức vẽ ở một bên, thì cần coi là bất thường. Sau đó bác sỹ kiểm tra khả năng nhận biết cảm giác sờ cùng lúc cả hai bên (bệnh nhân phải nhắm mắt). Nếu bệnh nhân không biết đến kích thích ở một bên cơ thể, thì phải coi là bất thường. Nếu bệnh nhân có mất thị lực nặng nề, nhưng kích thích ngoài da bình thường, thì chấm điểm 0. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể mô tả bức vẽ, nhưng nhận biết được cả hai phía, thì chấm điểm 0.

0- Không lãng quên một bên: bệnh nhân có thể nhận biết kích thích ngoài da ở hai bên cơ thể (kích thích cùng một lúc), và có thể nhận biết hình ảnh cả bên phải và trái của bức tranh.

1- Lãng quên một phần: bệnh nhân chỉ nhận biết được hoặc kích thích da hoặc kích thích thị giác ở cả hai bên. Một trong hai loại kích thích hai bên đó vẫn còn nhận biết được.

2- Lãng quên hoàn toàn với cả hai loại kích thích (thị giác và ngoài da) ở một bên (phải hoặc trái), nếu kích thích cùng lúc cả hai bên.

**PROTOCOL NGHIÊN CỨU
(NHÓM BỆNH)**

I. PHẦN HÀNH CHÁNH

1. Họ tên:.....
2. Tuổi :.....
3. Giới: Nam: Nữ :
4. Địa chỉ :.....
5. Nghề nghiệp:
6. Số vào viện:.....
7. Số vào khoa:
8. Chẩn đoán:.....
9. Tai biến lúc:.....giờ.... ngày.....tháng.....năm 201
10. Ngày vào viện:.....giờ.... ngày... ..tháng.....năm 201
11. Ngày điều tra :.....giờ.... ngày.....tháng.....năm 201
12. Chuyển viện : Có: Không:
- Ngày.....tháng.....năm 201
13. Xin về: Có: Không:
- Ngày.....tháng.....năm 201

II. TIỀN SỬ

1. TBMMN (năm): Có: năm Không:
2. THA (năm): Có:năm Không:
3. ĐTĐ (năm): Có:năm Không:
4. Uống rượu: Có: Không:
5. Hút thuốc lá: Có: Không:
6. Bệnh van tim : Có: Không:
7. Bệnh tim mạch khác:

III. LÂM SÀNG

1. Nhiệt độ:⁰C

2. Mạch: lần/phút

3. Huyết áp:

- HATT:.....mmHg

- HATTr:mmHg

4. Đáp ứng mở mắt:

- Mở mắt tự nhiên: Có: Không:

- Mở mắt khi gọi: Có: Không:

- Mở mắt khi kích thích đau: Có: Không:

- Không đáp ứng bất kỳ kích thích: Có: Không:

5. Đáp ứng với lời nói

- Trả lời đúng câu hỏi: Có: Không:

- Trả lời chậm chạp mất định hướng: Có: Không:

- Trả lời không phù hợp với câu hỏi: Có: Không:

- Lời nói vô nghĩa: Có: Không:

- Không đáp ứng lời nói: Có: Không:

6. Đáp ứng với vận động

- Thực hiện vận động theo yêu cầu: Có: Không:

- Đáp ứng vận động phù hợp khi kích thích đau: Có: Không:

- Đáp ứng vận động không phù hợp khi kích thích đau: Có: Không:

- Co cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau: Có: Không:

- Duỗi cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau: Có: Không:

- Không đáp ứng khi kích thích đau: Có: Không:

7. Liệt nửa người: Có: Không:

P: T:

8. Liệt mặt trung ương: P: T:

9. Liệt mặt ngoại biên: P: T:

10. Rối loạn ý thức: Có: Không:

- Tỉnh táo: Có: Không:

- Lơ mơ: Có: Không:

- Sững sờ: Có: Không:

- Hôn mê: Có: Không:

11. Rối loạn ngôn ngữ: Có: Không:

12. Thang điểm Glasgow:điểm (E: V: M:)

13. Thang điểm NIHSS:.....điểm

14. Thang điểm Barthel:.....điểm

IV. CẬN LÂM SÀNG

4.1. Công thức máu:

1. Bạch cầu :..... $10^9/L$

2. Tiểu cầu : $10^9/L$

4.2. Bilan lipid máu:

1. Cholesterol toàn phần: (mmol/L)

2. Triglyceride :..... (mmol/L)

3. HDL-Cholesterol:(mmol/L)

4. LDL-Cholesterol :..... (mmol/L)

4.3. Sinh hóa:

1. Glucose :..... (mmol/L)

2. Ure :.....(mmol/L)

3. Creatinin :.....(μmol/L)

4.4. Các chất chỉ điểm sinh học:

1. vWF :.....Mu/ml

2. VCAM-1 :..... ng/ml

3. MCP-1 :..... pg/ml

3. D-Dimer :..... ng/ml

4.5. Kết quả chụp não cắt lớp vi tính:

1. Thể tích tổn thương: * $< 5 \text{ cm}^3$

* $5 - < 10 \text{ cm}^3$

* $10 - < 20 \text{ cm}^3$

* $20 - < 30 \text{ cm}^3$

* $\geq 30 \text{ cm}^3$

* V: cm^3

V. CÁC THAM SỐ THU THẬP DIỄN TIẾN SAU 48 GIỜ

5.1. Các tham số lâm sàng

1. Có diễn tiến nặng sau 48 giờ (NIHSS tăng ≥ 1 điểm):
2. Không diễn tiến nặng sau 48 giờ:
3. Thang điểm Glasgow:điểm
4. Thang điểm NIHSS:điểm
5. Thang điểm Barthel:điểm

VI. CÁC GHI CHÚ KHÁC

.....
.....
.....

Bông Sơn, ngày tháng năm 201

Người ghi phiếu

BS. PHAN LONG NHƠN

**PROTOCOL NGHIÊN CỨU
(NHÓM CHỨNG)**

1. PHẦN HÀNH CHÁNH

1. Họ tên:.....
2. Tuổi :.....
3. Giới: Nam: Nữ :
4. Địa chỉ :.....
5. Nghề nghiệp:
6. Số vào viện:.....
7. Số vào khoa:
8. Chẩn đoán:.....
9. Ngày vào viện:.....giờ.... ngày.....tháng.....năm 201
10. Ngày điều tra :.....giờ.... ngày.....tháng.....năm 201

2. TIỀN SỬ

1. TBMMN (năm): Có: năm Không:
2. THA (năm): Có: năm Không:
3. ĐTĐ (năm): Có: năm Không:
4. Uống rượu: Có: Không:
5. Hút thuốc lá: Có: Không:
6. Bệnh van tim : Có: Không:
7. Bệnh tim mạch khác:

3. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

1. Các chất chỉ điểm sinh học:

1. vWF :.....Mu/ml
2. VCAM-1 :..... ng/ml
3. MCP-1 :..... pg/ml
3. D-Dimer :..... ng/ml

4. CÁC GHI CHÚ KHÁC

.....

.....

.....

Bồng Sơn, ngày tháng năm 201


Người ghi phiếu

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO
TẠI BỆNH VIỆN ĐKKV BÔNG SƠN BÌNH ĐỊNH**

MÃ NC	STT	Họ tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày V/V	Số V/V	Số V/K
29	1	Võ Minh C	53	Nam	Vạn Hội, Ân Tín - Hoài Ân	22/02/015	3475	530
30	2	Huỳnh Thị X	92	Nữ	Tam Quan-Hoài Nhơn	24/02/015	3636	549
31	3	Nguyễn Thị H	73	Nữ	Bông Sơn- Hoài Nhơn	24/02/015	3626	555
1	4	Ngô Văn H	80	nam	K3-Tam Quan - Hoài nhơn	06/04/015	7121	403
32	5	Tô Thị Ân	65	Nữ	Ân Tín - Hoài Ân	16/04/015	7978	1167
2	6	Võ Thành L	54	Nam	Hoài Hải - Hoài Nhơn	23/04/015	8491	1223
34	7	Nguyễn Kh	79	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	05/05/015	9228	1103
3	8	Võ Tôn Y	70	Nam	Ân Tín - Hoài Ân	06/05/015	9372	1309
4	9	Võ Thành L	51	Nam	Hoài Châu Bắc Hoài Nhơn	09/05/015	9591	1362
36	10	Huỳnh Th	62	Nam	An Hòa - An Lão	17/05/015	10138	1456
37	11	Biện Ngọc L	33	Nam	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	31/05/015	11183	1600
10	12	Châu Văn G	65	Nam	Hoài Tân- Hoài Nhơn	16/06/015	12420	1755
38	13	Thái C	87	Nam	Hoài T Tây - Hoài Nhơn	18/06/015	11802	1776
5	14	Đình Văn Th	57	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	24/06/015	12843	1833
39	15	Bùi Th	84	Nam	Thiệt Đính - Bông Sơn	25/06/015	12941	1848
6	16	Trần Thị C	77	Nữ	Hoài Đức- Hoài Nhơn-	25/06/015	12912	1842
9	17	Phạm Tr	77	Nam	Hoài HươngHoài Nhơn	26/06/015	12991	1857
7	18	Lê văn C	80	Nam	Hoài Tân- Hoài Nhơn	29/06/015	13158	1882
8	19	Mai D	51	Nam	An Hòa - An Lão	10/07/015	14086	2005
11	20	Nguyễn Văn T	85	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	11/07/015	14133	2015
40	21	Nguyễn Thị L	84	Nữ	Tam Quan-Hoài Nhơn	13/07/015	14326	2033
12	22	Nguyễn Thị H	73	Nữ	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	31/08/015	2592	1855
13	23	Huỳnh V	52	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	03/08/015	16093	2262
45	24	Nguyễn Thị T	58	Nữ	Ân Tín - Hoài Ân	03/08/015	18322	2590
43	25	Huỳnh Thị C	63	Nữ	Mỹ Lộc - Phù Mỹ	08/08/015	16592	2326
14	26	Nguyễn Phúc H	55	Nam	Hoài Tân -Hoài Nhơn	10/08/015	16733	2350
41	27	Bùi B	68	Nam	Ân Hữn - Hoài Ân	14/08/015	17166	2412
28	28	Nguyễn Văn T	57	Nam	Ân Mỹ - Hoài Ân	23/08/015	3567	544
17	29	Nguyễn Thị H	73	Nữ	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	31/08/015	18557	2592
15	30	Phan C	85	Nam	An Hòa - An Lão	09/09/015	18599	2888
16	31	Huỳnh Thị Th	83	Nữ	Hoài Hương- Hoài Nhơn	01/09/015	18674	2610
46	32	Lê Thị Xuân L	78	Nữ	Ân Thạnh - Hoài Ân	05/09/015	19020	2643
18	33	Nguyễn Ngọc B	93	Nữ	Hoài T Tây - Hoài Nhơn	15/09/015	19815	2703
20	34	Dương Thị Ch	85	Nữ	Hoài Hương - Hoài Nhơn	23/09/015	20461	2790
48	35	Lê Thị B	75	Nữ	Hoài Hải - Hoài Nhơn	28/09/015	20876	2840
47	36	Nguyễn Thị Q	74	Nữ	Bông Sơn- Hoài Nhơn	29/09/015	21064	913
50	37	Nguyễn Thị L	74	Nữ	Hoài Hương - Hoài Nhơn	01/10/015	21253	2996
44	38	Đoàn Nh	86	Nam	Hoài T Tây - Hoài Nhơn	02/10/015	21312	923


21	39	Hoàng Văn V	67	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	07/10/015	21824	3077
19	40	Trương Thị Đ	84	Nữ	Tam Q Nam- Hoài Nhơn	17/10/015	22664	3183
23	41	Huỳnh Kim T	54	Nam	Bồng Sơn - Hoài Nhơn	18/10/015	22733	2085
22	42	Trương Đình T	36	Nam	An Hòa - An Lão	20/10/015	22933	3223
24	43	Võ Thị H	68	Nữ	Hoài Hương - Hoài Nhơn	28/10/015	23682	3328
42	44	Trương Quang T	57	Nam	Hoài T Tây- Hoài NHơn	29/10/015	23061	3239
49	45	Phan Đ	85	Nam	Hoài Hương-Hoài Nhơn	30/10/015	23960	3351
26	46	Ngô Thị T	78	Nữ	Bồng Sơn - Hoài Nhơn	30/10/015	23996	2162
25	47	Trần Thị L	66	Nữ	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	01/11/015	24084	2166
33	48	Đặng Thị L	59	Nữ	Ân Phong - Hoài Ân	09/11/015	24778	3457
27	49	Trần H	61	Nam	Hoài Hảo-Hoài Nhơn	12/11/015	25194	3509
35	50	Phan Thị Ch	78	Nữ	Tam Quan - Hoài Nhơn	12/11/015	25147	1048

Xác nhận bệnh viện
 KT/ GIÁM ĐỐC
 PHÓ GIÁM ĐỐC



Trần Quốc Việt

Bồng Sơn, ngày 25 tháng 11 năm 2017
 Nghiên cứu sinh




Phan Long Nhon

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHÓM CHỨNG
TẠI BỆNH VIỆN ĐKKV BÔNG SƠN BÌNH ĐỊNH**

MA NC	STT	Họ tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày V/V	Số V/V	Số V/K
1	1	Bùi Văn H	91	Nam	Mỹ Đức - Phù Mỹ	05/03/015	4526	732
2	2	Phạm Lưu H	53	Nam	Ân Tín - Hoài Ân	12/03/015	15136	518
3	3	Thái Quang S	54	Nam	Bông Sơn - Hoài Nhơn	30/08/015	18481	2573
5	4	Nguyễn thị Kh	60	Nữ	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	07/04/015	7235	1069
6	5	Phạm Thị Mai H	52	Nữ	Mỹ Lộc - Phù Mỹ	06/04/015	7216	1069
7	6	Đặng Thị Ng	60	Nữ	Ân Tín - Hoài Ân	21/04/015	8315	1205
8	7	Nguyễn Văn T	45	Nam	An Hòa - An Lão	15/01/015	919	141
25	8	Nguyễn Thị H	88	Nữ	Hoài Tân - Hoài Nhơn	13/10/015	22291	3144
24	9	Lê Thị Kh	80	Nữ	Hoài Xuân - Hoài Nhơn	19/10/015	22973	3204
12	10	Lê Th	51	Nam	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	20/10/015	22973	3229
26	11	Ngô Thị H	86	Nữ	Hoài Đức - Hoài Nhơn	21/10/015	23031	3233
11	12	Ngô Thanh B	85	Nam	Ân Mỹ - Hoài Ân	21/10/015	23009	3234
23	13	Nguyễn Thị M	73	Nữ	Ân Hảo - Hoài Ân	24/10/015	23175	3257
4	14	Trần Văn M	52	Nam	Hoài Đức - Hoài Nhơn	22/10/015	3259	2317
27	15	Lê Thị Ch	82	Nữ	Hoài Tân - Hoài Nhơn	22/10/015	23220	3267
28	16	Trần Thị X	71	Nữ	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	22/10/015	22950	3267
9	17	Trần Đ	85	Nam	Bông Sơn - Hoài Nhơn	22/10/015	22882	3228
13	18	Lê M	83	Nam	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	23/10/015	23280	3276
29	19	Nguyễn Thị Ph	85	Nữ	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	23/10/015	23242	3272
15	20	Trần Th	43	Nam	Hoài Hảo - Hoài Nhơn	26/10/015	23494	3295
10	21	Ngô Th	76	nam	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	27/10/015	23586	3314
16	22	Phan T	41	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	27/10/015	23621	3313
17	23	Trần Tâm T	51	Nam	Hoài Hảo - Hoài Nhơn	27/10/015	23646	3319
14	24	Nguyễn V	77	Nam	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	28/10/015	27314	3339
19	25	Trần Văn Kh	41	Nam	Mỹ Châu - Phù Mỹ	28/10/015	23773	3329
18	26	Võ H	83	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	29/10/015	23853	3345
40	27	Ng Thị Xuân M	78	Nữ	Ân Thạnh - Hoài Ân	28/10/015	23793	3333
35	28	Trần Thị L	74	Nữ	Hoài Tân - Hoài Nhơn	29/10/015	23871	3344
30	29	Ngô Thị Kh	78	Nữ	Phổ Thạnh - Quảng Ngãi	30/10/015	23791	3354
31	30	Nguyễn Thị H	69	Nữ	Hoài Đức - Hoài Nhơn	30/10/015	23480	3301
33	31	Trần Văn Đ	67	Nam	Hoài Mỹ - Hoài Nhơn	01/11/015	24063	3374
22	32	Phan Thanh H	70	Nam	Hoài Xuân - Hoài Nhơn	02/11/015	24167	3380
21	33	Võ Th	85	Nam	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	03/11/015	24225	3391
20	34	Lê Kim T	65	Nam	Hoài Xuân - Hoài Nhơn	03/11/015	24270	3393
34	35	Nguyễn Khắc H	52	Nam	Bông Sơn - Hoài Nhơn	05/11/015	24416	3433
37	36	Nguyễn Thị B	75	Nữ	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	06/11/015	24556	3433
36	37	Lê Thị M	74	Nữ	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	09/11/015	24727	3166
38	38	Nguyễn N	85	Nam	Hoài Tân - Hoài Nhơn	09/11/015	24824	3461
39	39	Hồ Thị H	76	Nữ	Hoài Xuân - Hoài Nhơn	02/11/015	25133	3499

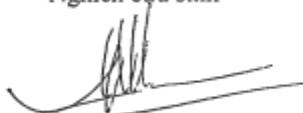
32	40	Nguyễn Thị Đ	78	Nữ	Hoài Thanh - Hoài Nhơn	29/11/015	23878	3341
----	----	--------------	----	----	------------------------	-----------	-------	------

Xác nhận bệnh viện
KT/GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC



Trần Quốc Việt

Bồng Sơn, ngày 25 tháng 11 năm 2017
Nghiên cứu sinh



Phan Long Nhon



**MÁY THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM GLUCOSE, URE, CREATININ, BILAN
LIPID TẠI KHOA XÉT NGHIỆM BỆNH VIỆN ĐKKV BÔNG SƠN**



**MÁY THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM BẠCH CẦU, TIỂU CẦU
TẠI KHOA XÉT NGHIỆM BỆNH VIỆN ĐKKV BÔNG SƠN**



**MÁY CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH SỌ NÃO TẠI BỆNH VIỆN ĐKKV
BÔNG SƠN**



**MÁY THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM MCP1 TẠI KHOA SINH HÓA
BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ**



**MÁY THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM vWF, VCAM-1, D-DIMER
TẠI KHOA HUYẾT HỌC BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ**