

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc Lập – Tự do – Hạnh Phúc

**BẢN GIẢI TRÌNH VỀ VIỆC BỔ SUNG, SỬA CHỮA LUẬN ÁN THEO NGHỊ
QUYẾT CỦA HỘI ĐỒNG CHẤM LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP ĐẠI HỌC HUẾ**

1. Thông tin chung

Họ và tên nghiên cứu sinh: NGUYỄN TRUNG TÍN

Tên đề tài luận án: “*Nghiên cứu nồng độ periostin huyết thanh trong tiên lượng chức năng tim sau nhồi máu cơ tim cấp*”

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9.72.01.07

Người hướng dẫn: Hướng dẫn 1: GS.TS. Huỳnh Văn Minh

Hướng dẫn 2: TS.BS. Đoàn Chí Thắng

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

2. Thành phần Hội đồng đánh giá luận án cấp Đại học Huế

TT	Họ và tên	Chức vụ trong HĐ	Đơn vị công tác
1.	PGS.TS. Nguyễn Anh Vũ	Chủ tịch HĐ	Trường Đại học Y - Dược, ĐHH
2.	PGS.TS. Lê Đình Thanh	Phản biện 1	Bệnh viện Thống Nhất
3.	PGS.TS. Trần Viết An	Phản biện 2	Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
4.	PGS.TS. Cao Trường Sinh	Phản biện 3	Trường Đại học Y khoa Vinh
5.	PGS.TS. Hoàng Anh Tiến	Thư ký HĐ	Trường Đại học Y - Dược, ĐHH
6.	TS. Phạm Như Hùng	Ủy viên	Bệnh viện Tim Hà Nội
7.	PGS.TS. Phan Thị Minh Phương	Ủy viên	Trường Đại học Y - Dược, ĐHH

3. Nội dung chỉnh sửa

Sau khi nhận được ý kiến của Hội đồng chấm luận án tiến sĩ cấp Đại học Huế, Nghiên cứu sinh đã bổ sung và sửa chữa luận án theo các ý kiến cụ thể sau đây:

a. Hình thức:

- Một số lỗi chính tả (VD: trang 64 “nhằm viện”).

NCS đã sửa thành “nằm viện”.

- Lỗi font chữ trong các hình và sơ đồ không đồng nhất (VD sơ đồ 1.1, hình 1.3..)

NCS đã điều chỉnh toàn bộ font chữ trong các hình và sơ đồ thành font Times New Roman cho giống với font chữ viết trong luận án.

b. Nội dung:

- *Đặt vấn đề: Cần bổ sung thêm lý do tại sao chọn periostin thay vì các chỉ điểm sinh học khác đã phổ biến như troponin hay NT-proBNP.*

NT-proBNP có khả năng tiên lượng nguy cơ chức năng tim xấu đi chỉ gấp 2,6 lần khi vượt ngưỡng giá trị điểm cắt trên bệnh nhân trung niên và người cao tuổi còn hs Troponin T dùng tiên lượng chức năng tim trên nhóm đối tượng khá hẹp là bệnh nhân bệnh tim mạch không suy tim hay LVEF thấp [108], [110]. Periostin được dùng để tiên lượng tình trạng tim mạch sau nhồi máu cơ tim cấp với OR là 4,85 [100]. Chính vì vậy mà chúng tôi chọn periostin để đánh giá tiên lượng thay vì các chỉ điểm sinh học đã phổ biến là troponin hay NT-proBNP (trang 2).

- *Tổng quan:*

+ *Cần bổ sung thêm so sánh giữa periostin và các chỉ điểm sinh học khác trong tiên lượng chức năng tim để làm nổi bật tính ưu việt của periostin.*

Nhiều CDSH đã được sử dụng để tiên lượng chức năng tim. NT-proBNP, sST2 hay Galactin-3 có khả năng tiên lượng nguy cơ chức năng tim xấu đi chỉ gấp 2,6 – 3,02 lần so với nhóm dưới ngưỡng điểm cắt [26], [97], [108]. Trong khi đó, periostin khi đạt giá trị điểm cắt trở lên có thể tiên lượng tổng hợp các biến cố tim mạch và tái nhập viện gấp 4,85 lần nhóm còn lại trên bệnh nhân sau NMCT cấp sau 6 tháng [100] (trang 29).

+ *Một số thuật ngữ chuyên ngành cần được giải thích thêm cho người đọc không chuyên, ví dụ: GRACE, MESA, NT-proBNP.*

- Thang điểm GRACE: là phương pháp tốt nhất để dự đoán nguy cơ tử vong hoặc NMCT sau 1 năm nhập viện. Nguy cơ đối với NMCT cấp STCL: thấp: 27-99 điểm, TB: 100-127 điểm, cao: 128-263 điểm, đối với NMCT cấp KSTCL: thấp: 1-88 điểm, TB: 89-118 điểm, cao: 119-263 điểm [51] (trang 36).

- Thang điểm MESA: được xây dựng dựa trên nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm về bệnh xơ vữa động mạch, dùng để tiên lượng nguy cơ suy tim [40]. Phân tầng nguy cơ theo điểm MESA được chia thành 4 mức độ [40]: điểm ≤ 9 : thấp, từ 10 – 12: trung bình, từ 12 – 14: cao, điểm ≥ 15 : rất cao (trang 36).

- Sau khi được tổng hợp, tiền chất proBNP được phân tách thành hormone BNP hoạt động và NT-proBNP, đây là CĐSH quan trọng dùng trong chẩn đoán và tiên lượng tình trạng suy tim (trang 14).

+ *Phân vai trò của periostin nên được mở rộng với các ví dụ nghiên cứu thực tế, nhất là trong bối cảnh Việt Nam.*

NMCT là bệnh lý tim mạch thường gặp tại Việt Nam, bệnh nhân có thể tử vong hoặc gặp nhiều biến chứng nặng nề sau đó, phổ biến nhất là tình trạng suy giảm chức năng tim. Do đó, bác sĩ cần phân tầng nguy cơ để tối ưu hóa việc điều trị trên những đối tượng này nhằm hạn chế các di chứng về sau và periostin là sự lựa chọn phù hợp vì dễ thực hiện và khả thi về mặt chi phí (trang 40).

- *Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*

+ *Tiêu chuẩn loại trừ nên bổ sung thêm các nguyên nhân làm tăng periostin như hen phế quản nặng, ung thư, xơ gan, gãy xương, xơ cứng bì, bệnh da liễu...*

Bệnh nhân nằm trong tiêu chuẩn loại trừ bao gồm [42]:

- Bệnh van tim từ trung bình đến nặng.
- Đang đồng thời có tình trạng viêm.
- Hen phế quản nặng.
- Xơ gan.
- Ung thư.
- Bệnh cơ tim phì đại.
- Bệnh cơ tim giãn nở.
- Gãy xương.
- Xơ cứng bì.
- Bệnh da liễu.
- Creatinin máu ≥ 4 mg/dL (353,6 μ mol/L) (trang 41).

+ *Nên giải thích lý do chọn khoảng thời gian theo dõi 3 tháng và đánh giá thêm giá trị lâu dài (> 6 tháng). Bổ sung thông tin về lý do chọn khoảng thời gian theo dõi là 3 tháng.*

Lựa chọn thời điểm nào thích hợp để đánh giá lại tình trạng chức năng tim sau NMCT cấp là vấn đề cần được lưu ý. Jenča mặc dù không chắc chắn thời điểm nào là tối ưu để đánh giá lại LVEF sau NMCT cấp nhưng cũng lưu ý rằng

siêu âm tim sớm sau NMCT cấp có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của đánh giá LVEF [74]. Chi-Wen Cheng chọn mốc thời gian 3 tháng kể từ khi bệnh nhân bị NMCT làm thời điểm đánh giá, kết quả ghi nhận periostin có tương quan chặt chẽ với một số thông số trên siêu âm tim sau NMCT 3 tháng [42]. Cụ thể, periostin có tương quan nghịch chặt chẽ với LVEF, đồng thời tương quan thuận với LVEDD [42]. Đây cũng là cơ sở để chúng tôi quyết định chọn thời điểm theo dõi đánh giá lại chức năng tim sau NMCT cấp 3 tháng, phù hợp với thời lượng cho phép của chương trình nghiên cứu sinh. Chúng tôi nhận định nếu có điều kiện theo dõi lâu hơn (từ 6 tháng trở lên) thì giá trị của nghiên cứu sẽ còn gia tăng hơn (trang 68).

+ Phần “Phương pháp định lượng periostin” cần nêu rõ hơn về độ tin cậy và giới hạn sai số của phương pháp ELISA.

Theo nhà sản xuất Mybiosource.com, xét nghiệm periostin bằng phương pháp ELISA có mức phát hiện periostin tối thiểu thường < 3 ng/mL, cho phép phát hiện và định lượng mức độ periostin nội sinh của tự nhiên và/hoặc tái tổ hợp trong phạm vi 6,25 - 400 ng/mL. Bên cạnh đó, xét nghiệm này không có phản ứng chéo (trang 52).

- Kết quả:

+ Bảng 3.42 cho thấy periostin lúc nhập viện tăng không có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng LVEF thấp sau NMCT 3 tháng trong nhóm PCI thì liệu có nên khuyến cáo không nên làm xét nghiệm này ở nhóm BN PCI không?

Do số lượng bệnh nhân được PCI trong nghiên cứu này còn ít nên trong tương lai cần thực hiện xét nghiệm periostin với cỡ mẫu lớn hơn trên nhóm bệnh nhân NMCT có PCI để khẳng định vai trò của periostin trong tiên lượng chức năng tâm thu tim trên nhóm đối tượng này (trang 134).

+ Bảng 3.25 (p.86) có phân nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao dựa theo thang điểm GRACE, thang điểm MESA nhưng việc phân nhóm này chưa được đề cập trong phương pháp nghiên cứu, cần bổ sung.

- Thang điểm GRACE: là phương pháp tốt nhất để dự đoán nguy cơ tử vong hoặc NMCT sau 1 năm nhập viện. Nguy cơ đối với NMCT cấp STCL:

thấp: 27-99 điểm, TB: 100-127 điểm, cao: 128-263 điểm, đối với NMCT cấp KSTCL: thấp: 1-88 điểm, TB: 89-118 điểm, cao: 119-263 điểm [51] (trang 36).

- Phân tầng nguy cơ theo điểm MESA được chia thành 4 mức độ [40]: điểm ≤ 9 : thấp, từ 10 – 12: trung bình, từ 12 – 14: cao, điểm ≥ 15 : rất cao (trang 36).

- *Bàn luận: Về giá trị tiên lượng của một số chỉ điểm sinh học (p. 130), tác giả chỉ mới nêu ra một số nghiên cứu liên quan mà chưa bàn luận gì về vấn đề này.*

Về giá trị tiên lượng chức năng tim của một số CĐSH: Nhiều nghiên cứu đã sử dụng các CĐSH khác nhau như NT-proBNP, troponin Ths, sST2, Galactin-3 để tiên lượng chức năng tim như tình trạng suy tim hay nhập viện vì suy tim trên những đối tượng khác nhau (Bảng 4.2). Tuy nhiên kết quả tiên lượng của NT-proBNP, sST2 hay Galactin-3 không mấy ấn tượng khi đều có OR khá thấp, từ 2,6 – 3,02, đồng nghĩa với việc khi xét nghiệm những CĐSH này cao vượt ngưỡng giá trị điểm cắt thì tiên lượng nguy cơ chức năng tim xấu đi chỉ khoảng gấp 3 lần so với nhóm còn lại. Troponin Ths có OR rất tốt là 22,7 nhưng chỉ được áp dụng khu trú trên nhóm đối tượng khá hẹp là bệnh nhân có bệnh tim mạch nhưng không suy tim hay LVEF thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy OR của periostin còn ấn tượng hơn: 22,75. Hay nói cách khác, periostin có thể dự đoán khả năng LVEF thấp sau NMCT cấp 3 tháng gấp 22,75 lần so với nhóm còn lại (trang 135).

- *Kết luận: Nên viết gọn lại để làm nổi bật được 2 mục tiêu:*

Nồng độ periostin huyết thanh ở người bình thường và bệnh nhân nhồi máu cơ tim, diễn biến theo thời gian của nồng độ periostin trong nhồi máu cơ tim;

Nồng độ periostin có giá trị trong tiên lượng chức năng tim sau nhồi máu cơ tim cấp.

NCS xin tiếp thu và viết viết gọn lại như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ periostin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

- Trên đối tượng NMCT cấp phần lớn có Killip I, 3,98% bệnh nhân không đau ngực và 66,01% có RLVĐV trên siêu âm tim.

- Nồng độ periostin huyết thanh của người bình thường là 63,04 ng/mL, tăng khi bệnh nhân bị NMCT cấp, đạt đỉnh 5 – 7 ngày sau tổn thương là 149,37 ng/mL, sau đó giảm dần theo thời gian.

- Nồng độ periostin thay đổi theo Killip, NT-proBNP khi vào viện.

- Nồng độ periostin ở nhóm PCI thấp hơn rõ rệt so với nhóm không PCI.

2. Mối liên quan giữa nồng độ periostin huyết thanh với NT-proBNP, phân suất tống máu thất trái, thang điểm GRACE, thang điểm dự đoán suy tim MESA và giá trị dự đoán chức năng tâm thu của periostin ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp

- Nồng độ periostin có mối tương quan nghịch chặt chẽ với LVEF và tương quan thuận chặt chẽ với LVEDD sau NMCT cấp 3 tháng ($p < 0,001$).

- Nồng độ periostin huyết thanh tương quan thuận chặt chẽ với điểm GRACE, MESA, NT-proBNP cả khi nhập viện và sau NMCT cấp 3 tháng ($p < 0,001$).

- Điểm cắt nồng độ periostin là 183,89 ng/mL, AUC ROC là 0,763.

- Nếu nồng độ periostin $\geq 183,89$ ng/mL thì có thể dự đoán khả năng LVEF thấp sau 3 tháng gấp 22,75 lần so với khi nồng độ periostin $< 183,89$ ng/mL.

- Bệnh nhân nếu có nồng độ periostin huyết thanh tăng từ 183,89 ng/mL trở lên và NT-proBNP tăng từ 1.564,00 pg/mL trở lên thì dự báo khả năng LVEF $< 50\%$ cao gấp 44 lần so với nhóm còn lại (trang 136).

- *Kiến nghị: Nên làm rõ hơn về hạn chế của nghiên cứu và cách khắc phục trong các nghiên cứu tương lai. Bổ sung định hướng nghiên cứu tiếp theo, đặc biệt là các nghiên cứu kéo dài thời gian theo dõi hoặc ở các nhóm bệnh lý khác liên quan đến tim mạch.*

- Đề tài này cũng còn tồn tại một số hạn chế như cỡ mẫu chưa nhiều, tỷ lệ bệnh nhân được chụp ĐMV còn thấp, thời gian theo dõi ngắn. Do đó, để khắc phục những hạn chế này thì định hướng nghiên cứu trong tương lai là nên gia tăng cỡ mẫu, nhất là nhóm đối tượng NMCT có PCI, kéo dài thời gian theo dõi từ 6 tháng trở lên.

- Trên đối tượng NMCT cấp phần lớn có Killip I, 3,98% bệnh nhân không đau ngực và 66,01% có RLVĐV trên siêu âm tim.

- Nồng độ periostin huyết thanh của người bình thường là 63,04 ng/mL, tăng khi bệnh nhân bị NMCT cấp, đạt đỉnh 5 – 7 ngày sau tổn thương là 149,37 ng/mL, sau đó giảm dần theo thời gian.

- Nồng độ periostin thay đổi theo Killip, NT-proBNP khi vào viện.

- Nồng độ periostin ở nhóm PCI thấp hơn rõ rệt so với nhóm không PCI.

2. Mối liên quan giữa nồng độ periostin huyết thanh với NT-proBNP, phân suất tống máu thất trái, thang điểm GRACE, thang điểm dự đoán suy tim MESA và giá trị dự đoán chức năng tâm thu của periostin ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp

- Nồng độ periostin có mối tương quan nghịch chặt chẽ với LVEF và tương quan thuận chặt chẽ với LVEDD sau NMCT cấp 3 tháng ($p < 0,001$).

- Nồng độ periostin huyết thanh tương quan thuận chặt chẽ với điểm GRACE, MESA, NT-proBNP cả khi nhập viện và sau NMCT cấp 3 tháng ($p < 0,001$).

- Điểm cắt nồng độ periostin là 183,89 ng/mL, AUC ROC là 0,763.

- Nếu nồng độ periostin $\geq 183,89$ ng/mL thì có thể dự đoán khả năng LVEF thấp sau 3 tháng gấp 22,75 lần so với khi nồng độ periostin $< 183,89$ ng/mL.

- Bệnh nhân nếu có nồng độ periostin huyết thanh tăng từ 183,89 ng/mL trở lên và NT-proBNP tăng từ 1.564,00 pg/mL trở lên thì dự báo khả năng LVEF $< 50\%$ cao gấp 44 lần so với nhóm còn lại (trang 136).

- *Kiến nghị: Nên làm rõ hơn về hạn chế của nghiên cứu và cách khắc phục trong các nghiên cứu tương lai. Bổ sung định hướng nghiên cứu tiếp theo, đặc biệt là các nghiên cứu kéo dài thời gian theo dõi hoặc ở các nhóm bệnh lý khác liên quan đến tim mạch.*

- Đề tài này cũng còn tồn tại một số hạn chế như cỡ mẫu chưa nhiều, tỷ lệ bệnh nhân được chụp ĐMV còn thấp, thời gian theo dõi ngắn. Do đó, để khắc phục những hạn chế này thì định hướng nghiên cứu trong tương lai là nên gia tăng cỡ mẫu, nhất là nhóm đối tượng NMCT có PCI, kéo dài thời gian theo dõi từ 6 tháng trở lên.

4. Nghiên cứu sinh đề nghị bảo lưu:

Hoàn toàn nhất trí và chỉnh sửa theo ý kiến của Hội đồng. Không xin bảo lưu vấn đề gì.

5. Kết luận:

Nghiên cứu sinh Nguyễn Trung Tín cùng tập thể người hướng dẫn khoa học đã sửa chữa và hoàn chỉnh luận án theo ý kiến Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế.

Thừa Thiên Huế, ngày 24 tháng 12 năm 2024

TẬP THỂ CÁN BỘ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH



GS.TS. Huỳnh Văn Minh TS. Đoàn Chí Thắng



Nguyễn Trung Tín

PHẢN BIỆN 1



PGS.TS. Lê Đình Thanh

PHẢN BIỆN 2

(Vắng)

PGS.TS. Trần Viết An

PHẢN BIỆN 3



PGS.TS. Cao Trường Sinh

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG



PGS.TS. Hoàng Anh Tiến

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG



PGS.TS. Nguyễn Anh Vũ