

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN MINH KHA

TỈ LỆ TĂNG CHOLESTEROL MÁU GIA ĐÌNH
VÀ BIẾN CỐ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN
NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP KHỞI PHÁT SỚM

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2026

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS.BS. HOÀNG VĂN SỸ

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Tăng cholesterol máu gia đình (FH) là rối loạn di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi nồng độ LDL-C tăng cao kéo dài ngay từ sớm, làm gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp khởi phát sớm. Nhiều công cụ chẩn đoán FH đã được phát triển, trong đó thang điểm Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) được sử dụng phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng. Giải trình tự gen vẫn là tiêu chuẩn vàng để xác định FH, nhưng thực tế chỉ khoảng 40–70% các trường hợp nghi ngờ FH được phát hiện đột biến, ngay cả ở các quốc gia phát triển. Tại Việt Nam, dữ liệu về tỉ lệ FH ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm còn rất hạn chế và mối liên quan giữa FH và nguy cơ tái phát biến cố tim mạch sau NMCT vẫn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu.

Làm sáng tỏ hai vấn đề này sẽ giúp nhận diện sớm bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm có FH, từ đó tối ưu chiến lược hạ LDL-C tích cực bằng thuốc và thay đổi lối sống. Bên cạnh đó, việc xác định các đột biến gen gây bệnh FH sẽ tạo cơ sở triển khai sàng lọc phả hệ chủ động, góp phần phòng ngừa biến cố tim mạch sớm ở người thân trực hệ. Vì vậy, nghiên cứu này có ý nghĩa thực tiễn và cần thiết trong bối cảnh quản lý bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm tại Việt Nam hiện nay.

Mục tiêu nghiên cứu

Đề tài này được thực hiện với 2 mục tiêu cụ thể:

- i. Xác định tỉ lệ tăng cholesterol máu gia đình theo thang điểm DLCN và vai trò của xét nghiệm đột biến gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9* ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm.
- ii. Xác định mối liên quan giữa tăng cholesterol máu gia đình và biến cố tim mạch ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm tại thời điểm 6 tháng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Những bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm tại Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01 tháng 12 năm 2023 đến ngày 30 tháng 09 năm 2024.
- **Phương pháp nghiên cứu:** Đoàn hệ tiến cứu

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn:

1. Tỉ lệ tăng cholesterol máu gia đình theo thang điểm DLCN và vai trò của xét nghiệm phát hiện đột biến gen:
 - Tỉ lệ hiện mắc tăng cholesterol máu gia đình theo thang điểm DLCN ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm là 11,9% khi không xét nghiệm đột biến gen và 14,2% khi có xét nghiệm đột biến gen. Xét nghiệm đột biến gen giúp phát hiện thêm 8 trường hợp tăng cholesterol máu gia đình mà tiêu chuẩn DLCN đơn thuần không nhận diện được.
 - Ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm có LDL-C ≥ 155 mg/dL, tỉ lệ tăng cholesterol máu gia đình là 35,0% và tăng lên 73,8% khi LDL-C ≥ 190 mg/dL.
 - Tỉ lệ bệnh nhân mang biến thể gây bệnh ở gen *LDLR/APOB/PCSK9* gây bệnh là 3,6%; trong đó *LDLR* chiếm 92,3% (12/13), *APOB* 7,7% (1/13) và không ghi nhận biến thể gây bệnh ở *PCSK9*.

2. Vai trò tiên lượng của tăng cholesterol máu gia đình đối với biến cố tim mạch chính sau nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm:
 - Trong 6 tháng theo dõi, biến cố tim mạch chính xảy ra ở 53 bệnh nhân (14,7%).
 - FH có liên quan có ý nghĩa với nguy cơ biến cố tim mạch chính (HR = 2,41; KTC 95%: 1,31 – 4,44; p = 0,03).
 - Trong phân tích đa biến, tăng cholesterol máu gia đình vẫn là yếu tố tiên đoán độc lập đối với biến cố tim mạch chính (HR = 2,16; KTC 95%: 1,06 – 4,40; p = 0,03).

Bố cục của luận án

Luận án gồm 121 trang với các phần: Đặt vấn đề: 02 trang; Mục tiêu nghiên cứu: 01 trang; Tổng quan: 32 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 26 trang; Kết quả: 32 trang; Bàn luận: 34 trang; Kết luận và kiến nghị: 02 trang. Luận án có 15 hình, 32 bảng, 17 biểu đồ, 2 sơ đồ và 204 tài liệu tham khảo, trong đó có 07 tài liệu tiếng Việt và 197 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm

1.1.1 Gánh nặng và tần suất lưu hành

Nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm đang dần trở thành là một trong những nguyên nhân quan trọng gây nên gánh nặng cả về bệnh tật và tử vong trên toàn cầu, ngay ở cả các nước đang phát triển và tỉ lệ này gia tăng đều theo thời gian. Về định nghĩa, NMCT cấp khởi phát sớm theo các hiệp hội và nghiên cứu trên thế giới khi độ tuổi lần đầu khởi phát NMCT cấp với nam < 50 tuổi và nữ < 60 tuổi.

Tỉ lệ mắc NMCT trên toàn cầu ở dân số < 60 tuổi được ghi nhận khoảng 3,8%, trong khi đó, tỉ lệ này ghi nhận ở nhóm dân số > 60 tuổi là 9,5%; rõ ràng nếu xét trên phương diện tổng số trường hợp bệnh nhân bị NMCT cấp khởi phát sớm sẽ cao hơn rất nhiều so với số bệnh nhân bị NMCT cấp khởi phát muộn. Trong nghiên cứu ARIC, NMCT cấp ở đối tượng trẻ từ 35 đến 54 tuổi chiếm khoảng 30% tổng số ca nhập viện vì NMCT trong khoảng thời gian 20 năm (từ 1995 đến 2014).

1.1.2 Yếu tố nguy cơ của nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm

Các yếu tố nguy cơ (YTNC) của NMCT cấp khởi phát sớm gồm rối loạn lipid máu, hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, stress và yếu tố di truyền. Hơn 80% bệnh nhân NMCT khởi phát sớm có ít nhất một YTNC có thể điều chỉnh được. Trong đó, rối loạn lipid máu, đặc biệt tăng LDL-C, là yếu tố nổi bật.

Một nguyên nhân quan trọng của tăng LDL-C bẩm sinh là tăng cholesterol máu gia đình, làm nguy cơ NMCT cấp khởi phát sớm tăng gấp 10 – 20 lần so với dân số chung. Một nghiên cứu khác tiến hành trên đối tượng dân số Ý với hơn 5415 BN mắc BĐMV gồm NMCT cấp, được can thiệp mạch vành hoặc mổ bắc cầu động mạch vành từ 82 trung tâm ghi nhận tỉ lệ đột biến gen liên quan đến FH là 1/120. Đối với BN mắc BĐMV có độ tuổi < 50 tuổi, tỉ lệ đột biến gen liên quan FH là 1/50.

1.1.3 Các đột biến gen liên quan nhồi máu cơ tim cấp sớm

Các đột biến gen ảnh hưởng đến chuyển hóa cholesterol, đặc biệt ở *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*, đóng vai trò then chốt trong bệnh sinh NMCT cấp khởi phát sớm. Đột biến mất chức năng của *LDLR* hoặc *APOB* và tăng chức năng của *PCSK9* làm giảm khả năng loại bỏ LDL-C, gây tăng cholesterol máu kéo dài. Rối loạn

này dẫn đến xơ vữa động mạch sớm và là cơ chế di truyền chính của FH – một nguyên nhân quan trọng gây NMCT khởi phát sớm.

1.2 Tổng quan về tăng cholesterol máu gia đình và xét nghiệm đột biến gen

1.2.1 Dịch tễ học

Tăng cholesterol máu gia đình (FH) là bệnh di truyền trội trên NST thường, gây tăng LDL-C từ sớm và làm gia tăng nguy cơ BĐMV. Tần suất lưu hành FH toàn cầu được ước tính khoảng 1:250 – 1:313 cho thể dị hợp tử và 1:160.000 – 1:300.000 cho thể đồng hợp tử, tương đương với 14 – 34 triệu người trên toàn thế giới. Trong một nghiên cứu phân tích gộp (2020) với khoảng 11 triệu BN, kết quả cho thấy tần suất lưu hành FH trong dân số chung là 0,32%. Tuy nhiên, ở nhóm BN bị BĐMV thì tần suất này tăng đáng kể lên 3,2% và ở BN có LDL-C ≥ 190 mg/dL thì tần suất của FH sẽ là 7,2% (tương ứng 1:14). Đáng chú ý, ở BN bị BĐMV khởi phát sớm, tần suất rối loạn di truyền này đạt 6,7%, cao hơn 20 lần so với dân số chung. Tuy nhiên, phần lớn quốc gia, đặc biệt các nước đang phát triển, vẫn thiếu dữ liệu dịch tễ học đầy đủ về FH.

1.2.2 Chẩn đoán

FH được chẩn đoán chủ yếu dựa trên thang điểm lâm sàng như DLCN, Simon Broome hoặc MEDPED, trong đó thang điểm DLCN được sử dụng phổ biến nhất. Các thang điểm chủ yếu dựa vào nồng độ LDL-C và sự kết hợp của một số dấu hiệu trên lâm sàng cùng tiền căn bản thân hoặc gia đình bị tăng lipid máu hoặc xuất hiện các bệnh lý tim mạch do xơ vữa khởi phát sớm.

Các khuyến cáo trên thế giới sử dụng khái niệm khả năng “potential” bị FH gồm nhóm chắc chắn và nhóm có thể với điểm DLCN ≥ 6 . Nhận biết các BN có khả năng bị FH có tầm quan trọng vì hai lý do: thứ nhất, nguy cơ tim mạch tuyệt đối suốt đời tăng mạnh ở bệnh nhân FH dị hợp tử và nhu cầu về các chiến lược phòng ngừa tích cực để giảm thiểu nguy cơ này được coi là rất quan trọng; thứ hai, bằng phương pháp sàng lọc phả hệ, có thể phát hiện những người thân bị ảnh hưởng không xác định được.

1.2.3 Xét nghiệm gen

Giải trình tự gen tìm biến thể gen gây bệnh là tiêu chuẩn vàng xác định FH, giúp phát hiện đột biến tại các gen *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Xét nghiệm gen có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng, cá thể hóa điều trị và sàng lọc phả hệ. Tuy nhiên, việc triển khai vẫn hạn chế do chi phí và hạ tầng kỹ thuật, ngay cả ở các quốc gia phát triển.

Phân loại các biến đổi di truyền, các biến thể phát hiện được phân loại làm 5 nhóm đột biến:

- Gây bệnh (pathogenic)
- Có khả năng gây bệnh (likely pathogenic)
- Chưa rõ chức năng (variant of unknown significance)
- Gần giống lành tính (likely benign)
- Lành tính (benign)

1.2.4 Điều trị

Mục tiêu điều trị FH là giảm gánh nặng tích lũy LDL-C để ngăn ngừa bệnh tim mạch do xơ vữa. Statin liều cao phối hợp ezetimibe là nền tảng, có thể thêm thuốc ức chế PCSK9 hoặc các biện pháp đặc biệt như lọc LDL, ghép gan ở thể đồng hợp tử. Việc khởi trị sớm và điều trị tích cực giúp cải thiện đáng kể tiên lượng lâu dài của bệnh nhân FH.

1.3 Ảnh hưởng của tăng cholesterol máu gia đình đến nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm và biến cố tim mạch

1.3.1 FH tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm

FH là bệnh lý di truyền đặc trưng bởi nồng độ LDL-C tăng cao từ sớm, gây “gánh nặng tích lũy” LDL-C lớn hơn nhiều so với rối loạn lipid mắc phải. Hậu quả là mảng xơ vữa hình thành sớm, dễ vỡ do viêm mạn tính và hoạt hóa cytokine, làm tăng nguy cơ NMCT cấp khởi phát sớm. Dữ liệu từ các nghiên cứu đoàn hệ lớn, như CASCADE-FH Registry, cho thấy tỉ lệ NMCT cấp khởi phát sớm ở BN bị FH dị hợp tử cao gấp 3 – 4 lần so với dân số không FH, với tuổi trung bình khởi phát là 47 tuổi ở nam và 55 tuổi ở nữ [94]. Đối với FH đồng hợp tử, các trường hợp NMCT cấp dưới 20 tuổi đã được ghi nhận nếu không được can thiệp hạ LDL-C kịp thời. Tuy nhiên, dưới 10% BN FH trên toàn cầu được chẩn đoán và điều trị đúng mức.

1.3.2 FH tăng biến cố tim mạch ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm

Nhiều bằng chứng cho thấy FH không chỉ là YTNC gây NMCT cấp khởi phát sớm, mà còn là yếu tố tiên lượng độc lập cho các biến cố tim mạch chính sau NMCT. Trong nghiên cứu theo dõi dài hạn của Wang và cs, những BN trẻ có FH (theo tiêu chí DLCN ≥ 6 điểm) có nguy cơ biến cố tim mạch chính cao gấp hơn 2 lần so với nhóm không mắc FH, độc lập với các YTNC thông thường như tuổi, giới, hút thuốc lá, tăng huyết áp, BMI hay đái tháo đường. Một phân tích gộp khác trên hơn 1,1 triệu đối tượng cũng xác nhận FH làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch ở nhóm BN bị HCVC, với RR = 1,91 (KTC 95% 1,55 – 2,35), đặc biệt ở người châu Á (RR = 1,90; KTC 95% 1,31 – 2,75) [113]. Một nghiên cứu trên 4.871 BN bị FH có đối chứng phù hợp theo độ tuổi và giới tính tại Na Uy cho thấy, nguy cơ NMCT tái phát tăng 2,5 lần (SHR = 2,53; KTC 95% 1,88 – 3,41) và nguy cơ tử vong tăng 45% (HR = 1,45; KTC 95% 1,07 – 1,95) so với nhóm không FH.

1.4 Tình hình nghiên cứu

1.4.1 Nghiên cứu nước ngoài

Trong nghiên cứu đa quốc gia tại châu Âu trên bệnh nhân BDMV, tỉ lệ FH là 8,3% và tăng lên 15,4% ở nhóm HCVC khởi phát sớm (Amor-Salamanca và cs, 2017). Ở Trung Quốc, Cui và cs (2019) báo cáo tỉ lệ FH là 8%, trong đó xét nghiệm gen phát hiện 4,4%, và khi kết hợp DLCN với xét nghiệm di truyền, tỉ lệ chẩn đoán tăng từ 5,3% lên 8,0%. Tại châu Á, Nawaka và cs (2023) tại Thái Lan ghi nhận tỉ lệ FH “chắc chắn/có thể” là 1,36% và “ngghi ngờ” 24,8%, còn Malaysia báo cáo 16%. Zahwo và cs (2025) cho thấy xét nghiệm gen giúp xác định thêm các trường hợp FH mà lâm sàng chưa đủ tiêu chuẩn.

Các nghiên cứu quốc tế đều cho thấy *LDLR* là gen đột biến phổ biến nhất (77–100%), trong khi APOB và PCSK9 dao động tùy quần thể (Amor-Salamanca 2017; Benedek 2018; Lee 2019). Về điều trị, nghiên cứu YOUNG-MI ghi nhận 82,2% bệnh nhân FH vẫn có LDL-C ≥ 70 mg/dL sau 1 năm, cho thấy khó đạt mục tiêu đủ dùng statin.

Liên quan tiên lượng, Wang và cs (2022) cho thấy FH làm tăng biến cố tim mạch chính lên 40% so với 16,6% ở nhóm không FH, trong khi Tscharré và cs (2019) ghi nhận nguy cơ MACE tăng 2,5 lần. Một số nghiên cứu khác (Singh 2019; Auckle 2017) chưa tìm thấy khác biệt rõ, cho thấy cần thêm bằng chứng để khẳng định vai trò tiên lượng của FH trong NMCT cấp khởi phát sớm.

1.4.2 Nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam, chúng tôi tìm thấy tương đối ít các báo cáo về tỉ lệ hiện mắc FH trong dân số BĐMV khởi phát sớm nói chung, cũng như ở bệnh nhân bị NMCT cấp khởi phát sớm nói riêng. Năm 2020, tác giả Trương Thanh Hương và cs đã báo cáo chiến lược về chẩn đoán gen, tầm soát và điều trị FH ở 130 trường hợp lâm sàng gợi ý nhiều đến FH. Trong 130 trường hợp FH ban đầu, 63 trường hợp được khẳng định FH về mặt di truyền với sự hiện diện các đột biến liên quan 3 gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*. Trong đó, 8 BN mang đột biến gen đồng hợp tử và 55 BN mang đột biến gen dị hợp tử. Bệnh động mạch vành khởi phát sớm được ghi nhận ở 33 BN, chiếm 25,4% số trường hợp mắc FH. Trong một nghiên cứu khác trên đối tượng BN mắc BĐMV khởi phát sớm (với độ tuổi nam < 55 và nữ < 60 tuổi), Trương Thanh Hương (2021) ghi nhận tỉ lệ hiện mắc FH là 8,3% (điểm DLCN ≥ 6). Trong nghiên cứu này, tác giả không báo cáo chi tiết về kết quả giải trình tự gen liên quan FH cũng như không theo dõi đánh giá kết cục của BN bị BĐMV khởi phát sớm.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ tiền cứu

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: từ ngày 01/12/2023 đến 30/09/2024 và theo dõi tử vong trong 6 tháng từ ngày nhập viện.
- Địa điểm: Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.3 Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chí chọn mẫu

Tiêu chí chọn vào:

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi trở lên.
- Tuổi: nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi.
- Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp cấp 1 dựa theo Đồng thuận toàn cầu lần thứ 4 về nhồi máu cơ tim cấp có kết quả chụp động mạch vành cản quang qua da [124].
- Đồng ý và ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ:

- Bệnh nhân không được chụp mạch vành cản quang qua da hoặc kết quả chụp mạch vành ghi nhận hẹp < 50% các nhánh động mạch vành chính.
- Hội chứng thận hư.
- Suy thận mạn giai đoạn cuối.
- Suy gan nặng (Child B, C).
- Ung thư đang hoạt động.
- Suy giáp chưa điều trị.
- Nghiện rượu.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Đang sử dụng thuốc gây tăng lipid máu (corticoid, thuốc kháng vi rút, estrogen, cyclosporin, tacrolimus).

2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu

Cỡ mẫu của nghiên cứu là ≥ 245 bệnh nhân.

2.5 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập dữ liệu

2.5.1 Kỹ thuật chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

2.5.2 Cách thu thập dữ liệu

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được ghi nhận thông tin vào phiếu thu thập dữ liệu về các đặc điểm nhân khẩu trắc, các biến số lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm tổn thương động mạch vành và kết quả giải trình tự đột biến gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*.

Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm được theo dõi tình trạng các biến cố tim mạch chính qua tái khám định kỳ, nhập viện tại Bệnh viện Chợ Rẫy hoặc liên lạc qua điện thoại.

2.5.3 Xét nghiệm đột biến gen

Tất cả bệnh nhân đều được giải trình tự gen tìm đột biến gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9* bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) tại Viện di Truyền Y học Gene Solutions.

2.6. Các biến số nghiên cứu

2.6.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm

Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên được chẩn đoán theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 4. Chẩn đoán NMCT cấp không ST chênh lên theo tiêu chuẩn của Hội Tim châu Âu 2020 về quản lý bệnh nhân NMCT cấp không ST chênh lên. Nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm khi độ tuổi lúc nhập viện của bệnh nhân thỏa điều kiện nam < 55 tuổi và nữ < 60 tuổi.

2.6.2 Chẩn đoán tăng cholesterol máu gia đình

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn DLCN chẩn đoán tăng cholesterol máu gia đình

Tiêu chuẩn	Điểm
Tiền căn gia đình	
- Người thân trực hệ (họ hàng bậc 1) mắc bệnh mạch vành hoặc bệnh động mạch khác sớm (nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi), hoặc - Đã từng có kết quả LDL-C cao > 95% phân bố theo tuổi và giới	1
- Họ hàng bậc 1 có hình ảnh u mỡ bám gân và/hoặc vòng giác mạc, hoặc - Trẻ < 18 tuổi có nồng độ LDL-C cao > 95% phân bố theo tuổi và giới	2
Bệnh cảnh lâm sàng	
Bệnh nhân mắc BĐMV sớm (nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi)	2
Bệnh nhân bị bệnh mạch máu não hoặc bệnh động mạch ngoại biên sớm (nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi)	1
Khám lâm sàng	
Có u mỡ bám gân	6
Có vòng giác mạc từ trước 45 tuổi	4

Tiêu chuẩn	Điểm
Nồng độ LDL-C	
LDL-C ≥ 330 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
LDL-C 250 – 329 mg/dL (6,5 – 8,4 mmol/L)	5
LDL-C 190 – 249 mg/dL (5,0 – 6,4 mmol/L)	3
LDL-C 155 – 189 mg/dL (4,0 – 4,9 mmol/L)	1
Xét nghiệm gen	
Phát hiện đột biến gen <i>LDLR</i> hoặc <i>APOB</i> hoặc <i>PCSK9</i>	8
Chẩn đoán tăng cholesterol máu gia đình dựa vào tổng điểm	
- Chắc chắn: > 8 điểm - Có thể: 6 – 8 điểm - Nghi ngờ: 3 – 5 điểm - Không phải: < 3 điểm	

Tăng cholesterol máu gia đình được định nghĩa dựa theo thang điểm DLCN bao gồm bệnh nhân được xếp vào nhóm “chắc chắn” hoặc “có thể” bị FH (điểm DLCN ≥ 6).

2.6.3. Biến số kết cục

Biến cố tim mạch chính gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhập viện vì suy tim, nhồi máu cơ tim tái phát không tử vong hoặc tái thông không theo chương trình. Tiêu chí đánh giá chính: Thời gian đến lúc xuất hiện biến cố tim mạch chính đầu tiên.

2.7 Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân nhập viện Khoa Nội Tim mạch, Khoa Tim mạch Can thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy có độ tuổi nam < 55 và nữ < 60 tuổi, có kết quả chụp mạch vành cản quang qua da, được khai thác tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, cận lâm sàng. Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm đủ tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào danh sách nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân được lấy bệnh phẩm (3 mL máu tĩnh mạch hoặc phết niêm mạc má) để xét nghiệm đột biến gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*. Thu thập các biến số theo phiếu thu thập số liệu. Các đối tượng nghiên cứu được theo dõi biến cố tim mạch chính trong nội viện và mỗi tháng đến tháng thứ 6 từ ngày nhập viện. Phân tích số liệu theo mục tiêu nghiên cứu.

2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2021 và xử lý bằng phần mềm MedCalc phiên bản 23.2.1 và Stata/MP phiên bản 17.0.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý của bệnh nhân và thân nhân. Bệnh nhân không phải chi trả chi phí xét nghiệm đột biến gen. Nghiên cứu đã được xét duyệt và chấp thuận bởi Hội Đồng Đạo Đức trong Nghiên cứu Y Sinh Học của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Quyết định số 903/HĐĐĐ-ĐHYD).

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, có 361 BN NMCT cấp khởi phát sớm tại Khoa Nội Tim Mạch và Khoa Tim Mạch Can Thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy được nhận vào nghiên cứu.

3.1 Đặc điểm chung của dân số

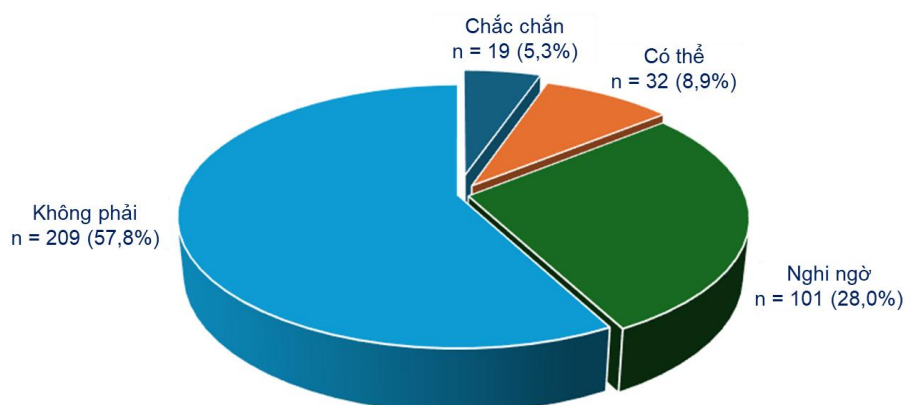
Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $47,4 \pm 6,1$ tuổi, giới nam chiếm tỉ lệ ưu thế 81,2%. YTNC thường gặp nhất là hút thuốc lá và tăng huyết áp. Bệnh nhân nhập viện vì NMCT cấp ST chênh lên chiếm gần 2/3 dân số nghiên cứu. Nồng độ LDL-C trong nghiên cứu có phân bố không chuẩn giá trị trung vị là 137 (102 – 174,3) mg/dL.

3.2 Tỉ lệ hiện mắc của tăng cholesterol máu gia đình

3.2.1 Tỉ lệ FH trong dân số nghiên cứu

Điểm DLCN có phân phối không chuẩn, với giá trị trung vị là 2 điểm và bách phân vị 25 – 75 là 2 – 3 điểm. Điểm thấp nhất là 2 điểm, cao nhất là 26 điểm.

Dựa vào điểm DLCN, bệnh nhân thuộc nhóm không phải FH (DLCN < 3 điểm) chiếm tỉ lệ cao nhất với 57,8%. Bệnh nhân thuộc nhóm nghi ngờ FH có 101 bệnh nhân, chiếm 28,0% dân số nghiên cứu.



Biểu đồ 3.4. Phân bố tỉ lệ các khả năng chẩn đoán tăng cholesterol máu gia đình theo thang điểm DLCN (N = 361)

Bệnh nhân với điểm DLCN ≥ 6 , có 51 trường hợp. Như vậy, tỉ lệ hiện mắc FH trên bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm là 14,2% (chắc chắn 5,3% và có thể 8,9%).

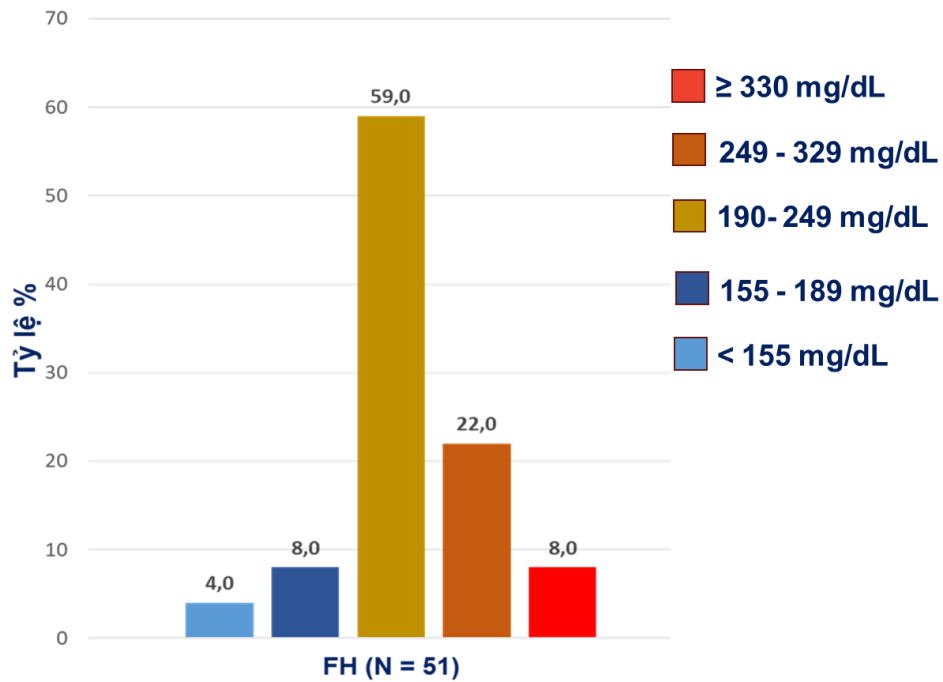
Phân bố tỉ lệ FH theo nồng độ LDL-C

Kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán FH có nồng độ LDL-C cao từ 190 mg/dL với tỉ lệ 59%.

Ở nhóm bệnh nhân có nồng độ LDL-C ≥ 155 mg/dL thì tỉ lệ FH ở BN NMCT cấp khởi phát sớm là 35,0% (49/140 trường hợp).

Tỉ lệ FH ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm sẽ là 73,8% (49/61 trường hợp) ở dân số bệnh nhân có nồng độ LDL-C ≥ 190 mg/dL.

Ở nhóm bệnh nhân có nồng độ LDL-C < 190 mg/dL, có 6 bệnh nhân được chẩn đoán FH, chiếm tỉ lệ 2% (6/300 trường hợp).



Biểu đồ 3.5. Tỉ lệ FH theo phân nhóm nồng độ LDL-C (N = 51)

3.2.2 So sánh các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân có và không có FH

Bảng 3.6. So sánh đặc điểm nhân trắc và yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa giữa 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	FH (n = 51)	Không FH (n = 310)	Giá trị p
Tuổi, năm	46,8 ± 6,5	47,5 ± 6,0	0,48
Giới nam, n (%)	41 (80,4)	252 (81,3)	0,63
BMI, kg/m ²	23,8 (22,4 – 26,5)	23,9 (21,9 – 26,2)	0,83
Béo phì, n (%)	15 (29,5)	112 (36,1)	0,35
Vòng eo, cm	88 (85 – 94)	88 (84 – 95)	0,36
Hút thuốc lá, n (%)	29 (56,9)	199 (64,2)	0,55
Tăng huyết áp, n (%)	27 (52,9)	144 (46,5)	0,39
Rối loạn lipid máu, n (%)	11 (21,6)	39 (12,6)	0,09
Đái tháo đường, n (%)	10 (19,6)	59 (19,0)	0,92
Tiền căn gia đình mắc BDMV sớm, n (%)	28 (54,9)	17 (5,5)	< 0,001

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, giữa sự hiện diện FH với các đặc điểm nhân trắc như giới tính, độ tuổi, BMI, béo phì, vòng eo. Về các YTNC, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm có hoặc không có FH, ngoại trừ tiền căn gia đình mắc BDMV sớm.

Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm có tình trạng FH ghi nhận tỉ lệ có tiền căn gia đình mắc BDMV sớm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với không bị FH, 54,9% so với 5,5% (giá trị $p < 0,05$).

Bảng 3.7. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	FH (n = 51)	Không FH (n = 310)	Giá trị p
NMCT cấp ST chênh lên, n (%)	29 (56,9)	198 (63,9)	0,33
NMCT cấp không ST chênh lên, n (%)	22 (43,1)	112 (36,1)	
Tần số tim lúc nhập viện, lần/phút	83 (74,5 – 94,8)	80 (72 – 94)	0,42
Huyết áp tâm thu lúc nhập viện, mmHg	120 (110 – 133,8)	120 (110 – 140)	0,27
Huyết áp tâm trương lúc nhập viện, mmHg	80 (70 – 80)	80 (70 – 80)	0,65
Dấu hiệu tích lũy lipid máu, n (%)	18 (35,3)	16 (5,2)	< 0,001
Phân độ Killip $\geq$ II, n (%)	15 (29,4)	45 (14,5)	0,02

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể lâm sàng của NMCT cấp cũng như tần số tim, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương lúc nhập viện giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có FH.

Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm kèm FH có phân độ Killip từ độ II trở lên chiếm tỉ lệ 29,4%, cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm không bị FH (14,5%) với $p = 0,02$.

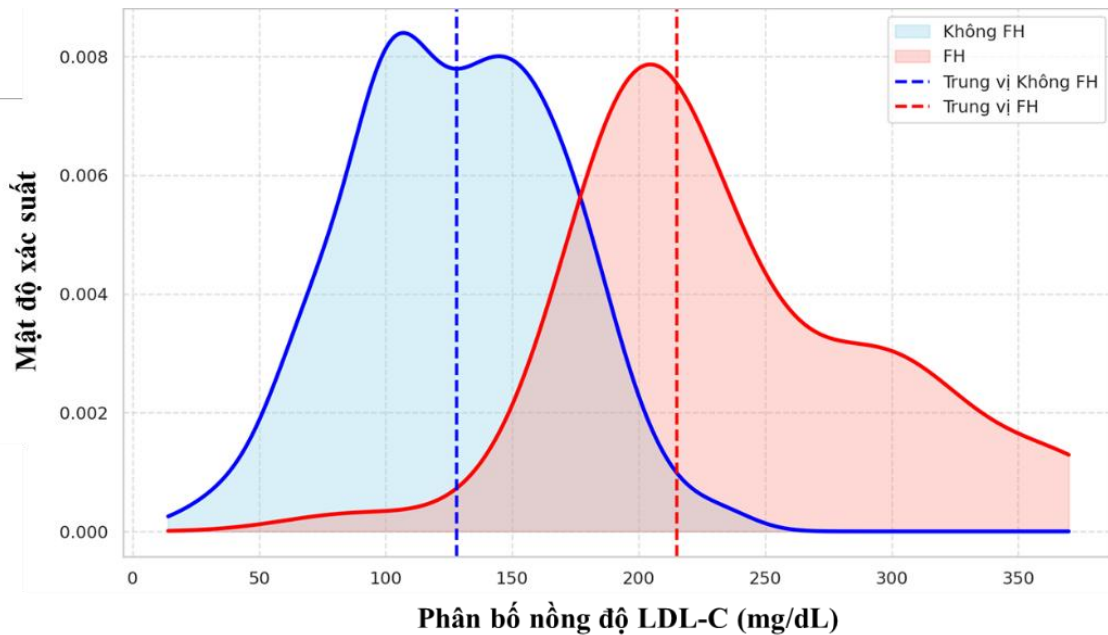
Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm bị FH có dấu hiệu tích lũy lipid máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không bị FH với $p < 0,001$.

Bảng 3.8 So sánh đặc điểm cận lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	FH (n = 51)	Không FH (n = 310)	Giá trị p
Hemoglobin, g/L	140 (134,3 – 147)	140 (131 – 149)	0,85
WBC, G/L	12,2 (10,5 – 15,0)	12,4 (10,1 – 15,4)	0,84
PLT, G/L	283 (232,3 – 332,8)	250,5 (212 – 296)	0,006
Glucose, mg/dL	128 (109 – 149)	127 (110 – 161)	0,74
AST, U/L	98 (46,3 – 166,8)	81,5 (45 – 170,5)	0,51
ALT, U/L	44,5 (32 – 72)	50 (34 – 67)	0,61
BUN, mg/dL	14 (12 – 18)	14 (12 – 18)	0,76
Creatinin huyết thanh, mg/dL	0,89 (0,73 – 1,02)	0,88 (0,77 – 1,03)	0,85

Đặc điểm	FH (n = 51)	Không FH (n = 310)	Giá trị p
Cholesterol toàn phần, mg/dL	280 (234 – 311)	189,5 (163 – 226)	< 0,001
HDL-C, mg/dL	40 (35,3 – 48,5)	37 (31 – 42)	0,02
LDL-C, mg/dL	215 (195,3 – 284,5)	128 (97 – 159)	< 0,001
Triglyceride, mg/dL	185 (136,5 – 323,5)	194,5 (131 – 307)	0,98
hs Troponin I lúc nhập viện, pg/mL	12907 (4671 – 25000)	8002 (1454 – 24323)	0,02
hs Troponin I đỉnh, pg/mL	22835 (7634 – 61023)	18210 (6039 – 48323)	0,17
Đường kính cuối tâm trương thất trái, mm	45 (43 – 48)	44,5 (43 – 47)	0,74
Phân suất tổng máu thất trái, %	44 (33 – 50)	47 (39 – 55)	0,03

Phần lớn các chỉ số cận lâm sàng như Hemoglobin, WBC, Glucose, BUN, Creatinine huyết thanh tại thời điểm nhập viện không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm có và không có FH. Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm kèm FH có nồng độ hs Troponin I lúc nhập viện cao hơn và chức năng co bóp thất trái thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không bị FH (giá trị $p < 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Đường cong mật độ xác suất của LDL-C theo sự hiện diện tăng cholesterol máu gia đình

Trong các chỉ số về rối loạn lipid máu, chỉ số Triglyceride không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN. Nồng độ Cholesterol máu toàn phần và nồng độ LDL-C cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm FH so với không bị FH. Nồng độ HDL-C trong dân số bị FH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không bị FH với $p = 0,02$.

Bảng 3.9. So sánh đặc điểm tổn thương mạch vành giữa 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	FH (n = 51)	Không FH (n = 310)	Giá trị p
<i>Vị trí động mạch vành tổn thương</i>			
Thân chung động mạch vành trái, n (%)	5 (9,8)	12 (3,9)	0,06
Động mạch xuống trước trái, n (%)	47 (92,2)	255 (82,3)	0,08
Động mạch mũ trái, n (%)	28 (54,9)	141 (45,5)	0,21
Động mạch vành phải, n (%)	35 (68,6)	180 (58,1)	0,15
<i>Số nhánh bị tổn thương</i>			
1 nhánh, n (%)	14 (27,5)	125 (40,3)	0,05
2 nhánh, n (%)	15 (29,4)	101 (32,6)	
3 nhánh, n (%)	22 (43,1)	84 (27,1)	
Từ 2 nhánh trở lên, n (%)	37 (72,6)	185 (59,7)	0,08
Bệnh thân chung hoặc 3 nhánh, n (%)	23 (45,1)	88 (28,4)	0,017
<i>Điểm Gensini</i>	95,5 (52,3 – 111,4)	61,8 (39,5 – 76,0)	< 0,001
<i>Điểm GRACE</i>	128 (115 – 136)	120 (108 – 133)	0,07

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân FH và không FH về vị trí tổn thương động mạch, số nhánh tổn thương, tổn thương từ 2 nhánh trở lên. Ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm bị FH có tổn thương ba nhánh hoặc thân chung cao hơn với 45,1% so với 28,4% ở nhóm bệnh nhân không bị FH với $p = 0,017$.

Điểm Gensini ở nhóm FH (giá trị trung vị là 95,5) cao hơn có ý nghĩa thống kê ở so với nhóm không FH (giá trị trung vị 61,8).

Bệnh nhân FH có điểm GRACE cao hơn so với không bị FH: 128 so với 120 điểm, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,07$).

3.3 Vai trò xét nghiệm đột biến gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9* trong chẩn đoán FH

3.3.1 Tỷ lệ và đặc điểm các biến thể gen gây bệnh FH

Tất cả 361 mẫu xét nghiệm gen đều đạt tiêu chuẩn để tiến hành giải trình tự gen, với 356 mẫu máu và 5 mẫu phết niêm mạc má.

Kết quả giải trình tự gen ghi nhận 18 bệnh nhân mang biến thể gen, bao gồm 14 biến thể thuộc gen *LDLR*, 4 biến thể thuộc gen *APOB*. Không phát hiện biến thể nào thuộc gen *PCSK9*. Mỗi bệnh nhân đều chỉ phát hiện 1 biến thể.

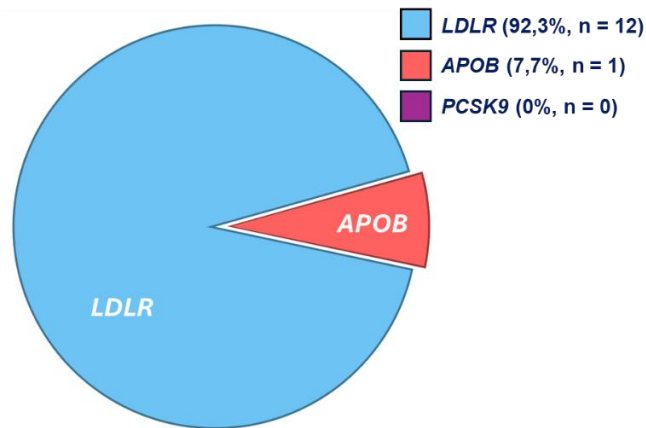
Bảng 3.10. Đặc điểm các biến thể gen của tăng cholesterol máu gia đình (N = 361)

Đặc điểm	Tần suất	Phần trăm
Không có biến thể	343	95,0%
Có biến thể	18	5,0%
Gen <i>LDLR</i>	14	3,9%
Gây bệnh	12	3,3%
Gen <i>APOB</i>	4	1,1%
Gây bệnh	1	0,3%
Gen <i>PCSK9</i>	0	0%

Tỉ lệ phát hiện biến thể gây bệnh FH trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,6% (13/361 trường hợp).

Trong 18 BN phát hiện biến thể liên quan bệnh FH, 13 biến thể được xếp loại là biến thể gây bệnh, chiếm 72,2% (13/18) và 5 biến thể chưa rõ chức năng, chiếm 27,8% (5/18).

Tỉ lệ phân bố của biến thể gây bệnh liên quan gen *LDLR* chiếm tỉ lệ cao nhất với 92,3% (12/13 trường hợp), sau đó đến gen *APOB* chiếm 7,7% (1/13 trường hợp) số biến thể gen gây bệnh FH.

**Biểu đồ 3.7. Tỉ lệ các biến thể gen gây tăng cholesterol máu gia đình (N = 13)**

3.3.2 Đặc điểm của các loại biến thể gen

Bảng 3.11. Đặc điểm đột biến gen *LDLR*

Số	ID	Dạng di truyền	Vị trí DNA	Vị trí protein	Hệ quả chức năng	Phân lớp đột biến
1	DAA61	Dị hợp tử	c.81C>A	p.Cys27Ter	Vô nghĩa	Gây bệnh
2	DAA57	Dị hợp tử	c.311G>A	p.Cys104Tyr	Sai nghĩa	Gây bệnh
3	DAA75	Dị hợp tử	c.311G>A	p.Cys104Tyr	Sai nghĩa	Gây bệnh
4	DAG59	Dị hợp tử	c.664T>C	p.Cys222Arg	Sai nghĩa	Gây bệnh
5	DAD45	Dị hợp tử	c.664T>C	p.Cys222Arg	Sai nghĩa	Gây bệnh
6	DAG42	Dị hợp tử	c.664T>C	p.Cys222Arg	Sai nghĩa	Gây bệnh

Số	ID	Dạng di truyền	Vị trí DNA	Vị trí protein	Hệ quả chức năng	Phân lớp đột biến
7	DAA81	Dị hợp tử	c.682G>A	p.Glu228Lys	Sai nghĩa	Gây bệnh
8	DAB56	Dị hợp tử	c.682G>A	p.Glu228Lys	Sai nghĩa	Gây bệnh
9	DAB21	Dị hợp tử	c.1721G>A	p.Arg574His	Sai nghĩa	Gây bệnh
10	DAE73	Dị hợp tử	c.1864G>C	p.Asp622His	Sai nghĩa	Gây bệnh
11	DAA69	Dị hợp tử	c.2050G>A	p.Ala684Thr	Sai nghĩa	Gần giống gây bệnh
12	AAF19	Dị hợp tử	c.2050G>A	p.Ala684Thr	Sai nghĩa	Gần giống gây bệnh
13	DAG09	Dị hợp tử	c.344G>A	p.Arg115His	Sai nghĩa	Chưa rõ chức năng
14	DAD58	Dị hợp tử	c.344G>A	p.Arg115His	Sai nghĩa	Chưa rõ chức năng

Trong 14 trường hợp mang biến thể gen *LDLR*, có 13 trường hợp thuộc dạng di truyền dị hợp tử với kiểu đột biến gây sai nghĩa và 1 trường hợp dị hợp tử với kiểu đột biến gây vô nghĩa.

Có 12 biến thể được phân loại là biến thể gây bệnh/gần giống gây bệnh và 2 biến thể được xếp loại chưa rõ chức năng.

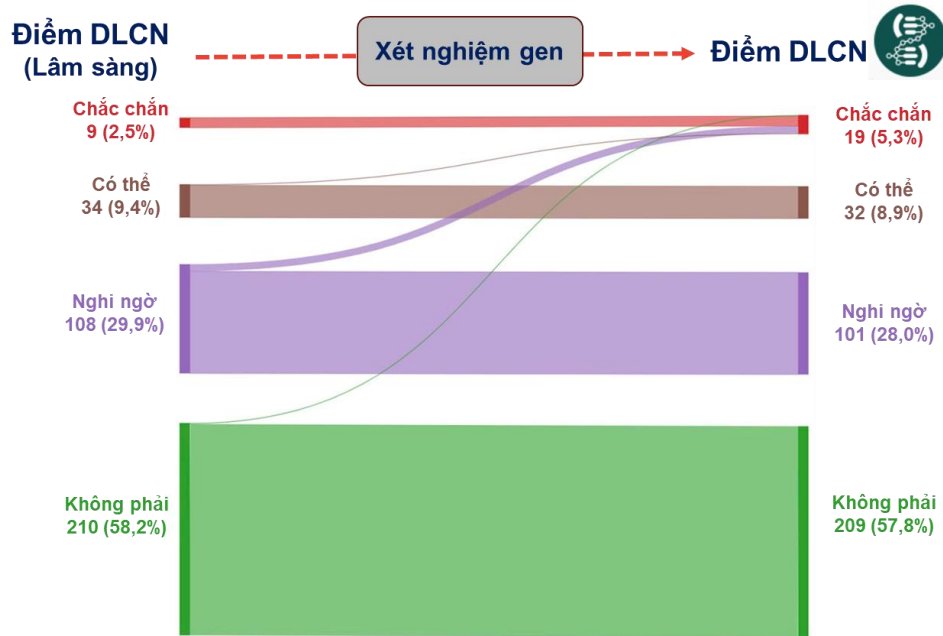
Bảng 3.12. Đặc điểm đột biến gen *APOB*

Số	ID	Dạng di truyền	Vị trí DNA	Vị trí protein	Hệ quả chức năng	Phân lớp đột biến
1	DAG95	Đồng hợp tử	c.44_50del	(p.Pro15fs)	Lệch khung	Gây bệnh
2	DAD40	Dị hợp tử	c.9457T>C	p.Trp3153Arg	Sai nghĩa	Chưa rõ chức năng
3	DAE08	Dị hợp tử	c.9457T>C	p.Trp3153Arg	Sai nghĩa	Chưa rõ chức năng
4	DAA91	Dị hợp tử	c.12890G>A	p.Arg4297His	Sai nghĩa	Chưa rõ chức năng

Trong 4 biến thể thuộc gen *APOB* có 3 trường hợp di truyền dạng dị hợp tử với chức năng đột biến là sai nghĩa và 1 trường hợp di truyền kiểu đồng hợp tử với chức năng là lệch khung.

Cả 3 biến thể dị hợp tử đều được phân loại chưa rõ chức năng. Bệnh nhân mang biến thể đồng hợp tử được xếp loại là gây bệnh.

3.3.3 Vai trò của xét nghiệm gen trong chẩn đoán FH



Biểu đồ 3.8. Biểu đồ Sankey giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán FH

Khi chỉ dựa vào các thông số lâm sàng mà không áp dụng xét nghiệm gen, có 43 BN được chẩn đoán FH dựa theo thang điểm DLCN, chiếm 11,9%.

Khi áp dụng xét nghiệm di truyền tìm đột biến gen, có 2 trường hợp từ chẩn đoán ban đầu là “có thể” FH theo tiêu chí lâm sàng được khẳng định “chắc chắn” FH bằng xét nghiệm gen.

Có thêm 8 bệnh nhân không đủ điểm chẩn đoán FH trên lâm sàng ($DLCN < 6$ điểm) được chẩn đoán “chắc chắn” FH do tìm thấy đột biến gen gây bệnh.

Như vậy, xét nghiệm đột biến gen giúp phát hiện thêm 8 bệnh nhân FH trong dân số nghiên cứu NMCT cấp khởi phát sớm.

3.4 Biến cố tim mạch và yếu tố nguy cơ

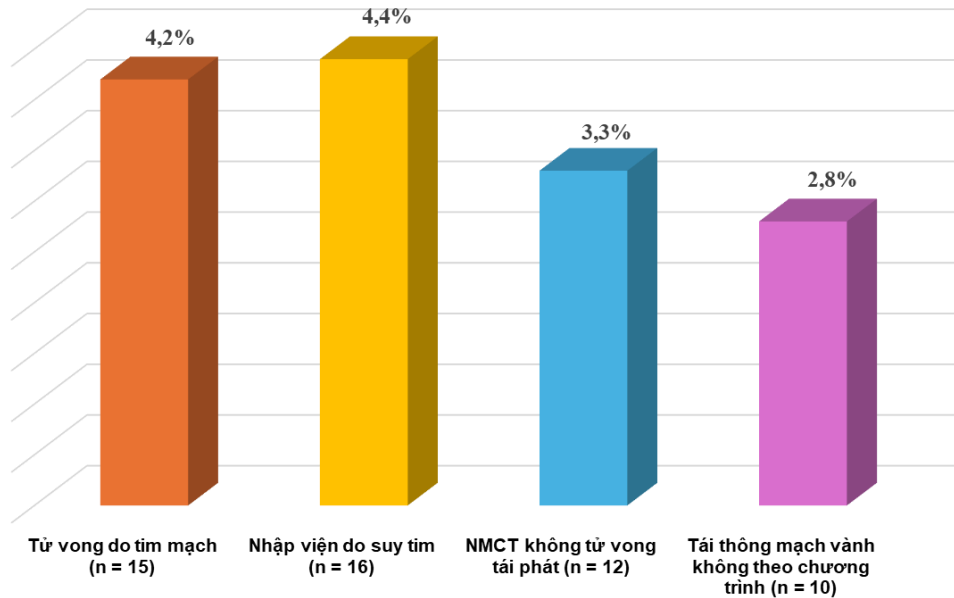
3.4.1 Tỷ lệ biến cố tim mạch chính

Trong thời gian theo dõi 6 tháng, tổng có 57 biến cố xuất hiện, tỷ lệ các loại biến cố được mô tả trong **Bảng 3.14**. Có 6 trường hợp mất dấu, chiếm 1,7%.

Bảng 3.14 Mô tả tỷ lệ các biến cố (N = 361)

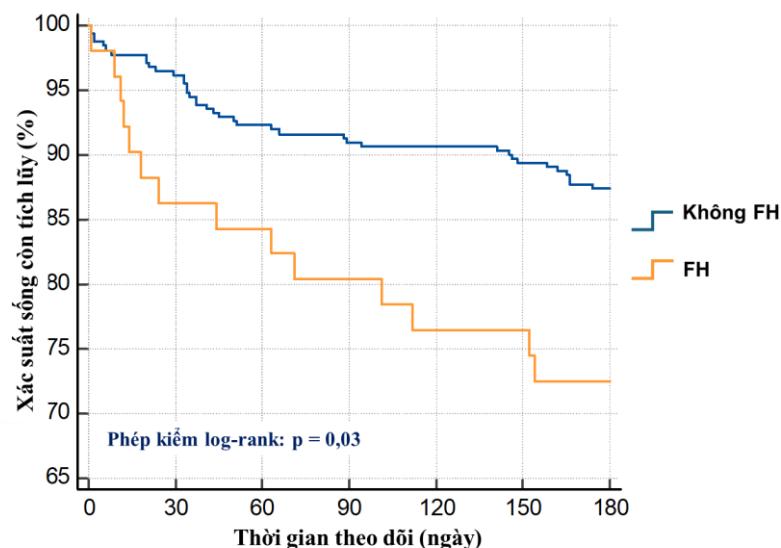
Loại biến cố	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Tử vong do nguyên nhân tim mạch	17	4,7%
Tái nhập viện vì suy tim	17	4,7%
Nhồi máu cơ tim không tử vong tái phát	12	3,3%
Tái thông không theo chương trình	11	3,0%

Có 4 bệnh nhân xuất hiện 2 biến cố phụ trong thời gian theo dõi 6 tháng. Biến cố tim mạch chính gồm các biến cố thành phần xuất hiện lần đầu xảy ra ở 53 bệnh nhân, chiếm 14,7%. Tỷ lệ các biến cố thành phần trong biến cố tim mạch chính được mô tả trong **Biểu đồ 3.9**.



Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ các biến cố thành phần trong biến cố tim mạch chính (N = 361)

3.4.2 Biến cố tim mạch chính và tình trạng FH



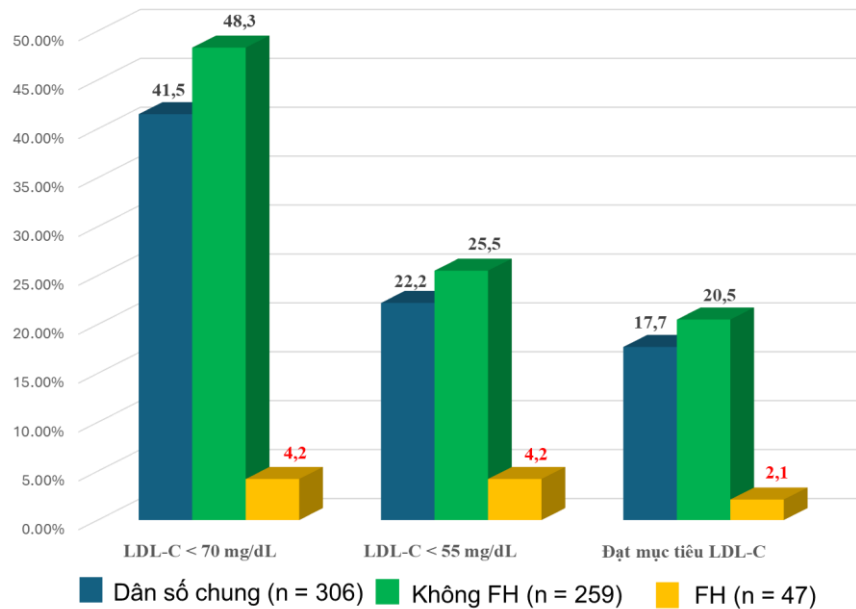
Số bệnh nhân nguy cơ							
Không FH	310	298	286	282	281	277	271
FH	51	44	43	41	39	39	37

Biểu đồ 3.10. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn biến cố tim mạch chính trong 6 tháng ở bệnh nhân có và không có tăng cholesterol máu gia đình

Sau 6 tháng theo dõi, tỉ lệ tích lũy biến cố tim mạch chính ở nhóm bệnh nhân FH và không FH lần lượt là 27,5% (n = 14) và 12,6% (n = 39), chỉ số HR là 2,41 (KTC 95% 1,31 – 4,44). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian xuất hiện biến cố gộp đầu tiên trong 6 tháng giữa bệnh nhân FH và không FH với $p = 0,003$ (Log-rank test).

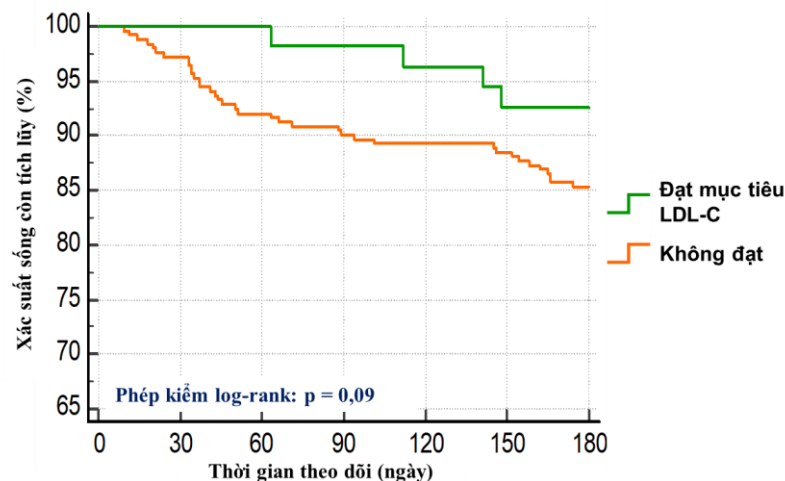
3.4.3 Đặc điểm nồng độ LDL-C ở thời điểm 6 tháng và biến cố tim mạch chính

Tại thời điểm 6 tháng theo dõi, chúng tôi ghi nhận có 306 trường hợp được xét nghiệm nồng độ LDL-C. Nồng độ LDL-C tại thời điểm 6 tháng không có phân bố chuẩn, giá trị trung vị là 76,2 mg/dL, bách phân vị 25 – 75: 58,7 – 97,9 mg/dL. Giá trị nhỏ nhất là 10 mg/dL và giá trị lớn nhất là 254 mg/dL.



Biểu đồ 3.15. Phân bố dân số nghiên cứu theo các ngưỡng LDL-C tại thời điểm 6 tháng theo dõi

Tại thời điểm 6 tháng theo dõi, tỉ lệ bệnh nhân đạt nồng độ LDL-C mục tiêu là 17,7% trong dân số chung bị NMCT cấp khởi phát sớm. Ở nhóm BN NMCT cấp khởi phát sớm không kèm FH, tỉ lệ đạt nồng độ LDL-C mục tiêu là 20,5%. Chỉ 1 bệnh nhân, chiếm 2,1% số bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm kèm FH có nồng độ LDL-C đạt mục tiêu.



Số bệnh nhân nguy cơ							
Không đạt	307	288	275	270	268	266	266
Đạt	54	54	54	53	52	50	50

Biểu đồ 3.16. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn biến cố tim mạch chính trong 6 tháng ở 2 nhóm bệnh nhân đạt và không đạt nồng độ LDL-C hiệu chỉnh

Khi phân tích đường cong sống còn Kaplan-Meier, nhóm bệnh nhân đạt mục tiêu nồng độ LDL-C có xác suất sống còn tích lũy cao hơn so với nhóm bệnh nhân không đạt, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với giá trị của phép kiểm log-rank có $p = 0,09$.

Khi phân tích sống còn Kaplan-Meier, số bệnh nhân đạt hoặc không đạt “mục tiêu nồng độ LDL-C” được hiệu chỉnh theo phương pháp MICE để tổng số bệnh nhân đưa vào phân tích là cỡ mẫu ban đầu với 361 BN và số lượng bệnh nhân đạt và không đạt mục tiêu LDL-C lần lượt là 54 và 307 BN.

3.4.4 Mỗi liên quan biến cố tim mạch chính và các yếu tố nguy cơ khác

Bảng 3.15. Các yếu tố liên quan đến biến cố tim mạch chính trong 6 tháng qua phân tích hồi quy Cox đơn biến

Yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Tuổi	1,032	0,984 – 1,082	0,198
Giới tính (nữ so với nam)	2,353	1,333 – 4,156	0,003
BMI	0,941	0,860 – 1,029	0,185
Béo phì	0,709	0,390 – 1,290	0,261
Vòng eo	0,993	0,959 – 1,027	0,675
Tăng huyết áp	1,259	0,734 – 2,159	0,403
Đái tháo đường	0,864	0,422 – 1,770	0,691
Rối loạn lipid máu	1,653	0,851 – 3,212	0,138
Hút thuốc lá	0,925	0,341 – 1,002	0,051
Huyết áp tâm thu lúc nhập viện	0,972	0,959 – 0,986	< 0,001
Huyết áp tâm trương lúc nhập viện	0,962	0,942 – 0,982	< 0,001
Tần số tim lúc nhập viện	1,028	1,015 – 1,042	< 0,001
Phân độ Killip lúc nhập viện	1,662	1,317 – 2,096	< 0,001
Thẻ lâm sàng NMCT	1,068	0,609 – 1,873	0,817
Hemoglobin lúc nhập viện	0,990	0,973 – 1,007	0,267
Creatinin huyết thanh lúc nhập viện	1,786	1,093 – 2,917	0,020
Cholesterol toàn phần	1,000	0,997 – 1,004	0,893
HDL-C lúc nhập viện	0,971	0,940 – 1,002	0,069
LDL-C lúc nhập viện	1,001	0,997 – 1,006	0,412
Triglyceride lúc nhập viện	0,998	0,997 – 1,000	0,141
hs Troponin I lúc nhập viện	1,104	0,936 – 1,301	0,239
hs troponin I đỉnh	1,13	0,960 – 1,336	0,141

Yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Đường kính cuối tâm trương thất trái	1,080	1,032 – 1,129	0,001
Chức năng co bóp thất trái	0,931	0,908 – 0,956	< 0,001
Bệnh thân chung hoặc 3 nhánh	1,931	1,125 – 3,318	0,017
Từ 2 nhánh trở lên	2,016	1,078 – 3,770	0,028
Điểm GRACE	1,023	1,017 – 1,030	< 0,001
Điểm Gensini	1,014	1,009 – 1,019	< 0,001
Có phát hiện biến thể	1,594	0,575 – 4,412	0,370
Có biến thể gây bệnh	1,069	0,260 – 4,391	0,926
FH	2,409	1,308 – 4,437	0,005
Điều trị tái tưới máu	0,509	0,243 – 1,067	0,074
Ức chế hệ RAA	1,090	0,572 – 2,074	0,793
Chẹn beta	0,800	0,466 – 1,37	0,419
Lợi tiểu kháng aldosteron	1,568	0,890 – 2,733	0,112
Đạt mục tiêu LDL-C	0,478	0,170 – 1,340	0,160

Qua phân tích hồi quy Cox đơn biến trong toàn bộ dân số nghiên cứu, các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến biến cố tim mạch gộp chính là giới nữ, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tần số tim, phân độ Killip từ độ II trở lên, creatinin huyết thanh, đường kính cuối tâm trương thất trái, chức năng co bóp thất trái, bệnh thân chung hoặc 3 nhánh, tổn thương mạch vành từ 2 nhánh trở lên, điểm GRACE, điểm Gensini, FH. Các yếu tố có giá trị $p < 0,05$ trong toàn bộ dân số nghiên cứu được đưa vào mô hình phân tích đa biến.

Bảng 3.16. Các yếu tố liên quan đến biến cố tim mạch chính trong 6 tháng qua phân tích hồi quy Cox đa biến

Yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính (nữ so với nam)	2,603	1,404 – 4,823	0,002
Huyết áp tâm thu lúc nhập viện	1,000	0,976 – 1,033	0,764
Huyết áp tâm trương lúc nhập viện	0,992	0,953 – 1,033	0,726
Tần số tim lúc nhập viện	0,999	0,982 – 1,014	0,862
Phân độ Killip lúc nhập viện	1,458	1,257 – 1,818	0,008
Creatinin huyết thanh lúc nhập viện	1,034	0,482 – 2,217	0,931
Đường kính cuối tâm trương thất trái	1,050	0,996 – 1,107	0,069
Chức năng co bóp thất trái	0,969	0,937 – 1,002	0,067
Bệnh thân chung hoặc 3 nhánh	0,903	0,444 – 1,833	0,778

Từ 2 nhánh trở lên	1,061	0,486 – 2,321	0,881
Điểm GRACE	1,038	1,013 – 1,062	0,002
Điểm Gensini	1,002	0,994 – 1,010	0,616
FH	2,160	1,061 – 4,396	0,034

Khi phân tích hồi quy đa biến Cox, chúng tôi ghi nhận FH là yếu tố nguy cơ độc lập của biến cố tim mạch gộp chính trong vòng 6 tháng với HR = 2,160 (p = 0,034). Các yếu tố tiên lượng độc lập biến cố tim mạch gộp chính khác là giới nữ, phân độ Killip và thang điểm GRACE.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Dân số nghiên cứu gồm các bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm với tuổi trung bình $47,4 \pm 6,1$, tương đồng với báo cáo của Cui và cs (2019) tại Trung Quốc (46,6 tuổi) và Singh và cs (2019) tại Hoa Kỳ (45 tuổi). Nam giới chiếm ưu thế (81,2%), phù hợp với xu hướng dịch tễ học ghi nhận ở các nghiên cứu INTERHEART và Wald (2015), cho thấy nam giới mắc NMCT sớm nhiều hơn nữ khoảng một thập kỷ. Các yếu tố nguy cơ nổi bật gồm hút thuốc lá (63,2%), tăng huyết áp (47,4%), đái tháo đường (19,1%) và rối loạn lipid máu (13,9%), tương tự kết quả của Pinxterhuis và cs (2023). Tiền căn gia đình mắc BĐMV sớm được ghi nhận ở 12,5%, phù hợp với báo cáo của Vũ Hoàng Vũ và cs (2024), củng cố vai trò di truyền trong bệnh sinh NMCT sớm.

4.2. Tỷ lệ hiện mắc FH ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm

4.2.1. Tỷ lệ hiện mắc FH trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, định nghĩa để chẩn đoán FH dựa vào thang điểm DLCN với ngưỡng ≥ 6 điểm. Phần lớn các báo cáo về tần suất lưu hành bệnh FH tại Việt Nam và trên thế giới đều sử dụng định nghĩa có hiện diện FH khi thang điểm DLCN ≥ 6 điểm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ hiện mắc FH ở những BN NMCT cấp khởi phát sớm được xác định là 14,2%, cao hơn mức 8,0% của Cui và cs (2019) và tương đồng với nghiên cứu của Amor-Salamanca và cs (2017) ở Tây Ban Nha (15,4%). Việc kết hợp thang điểm DLCN và xét nghiệm gen giúp tăng phát hiện FH, phản ánh đặc điểm di truyền đáng kể trong nhóm bệnh nhân NMCT sớm.

Như vậy, tổng hợp số liệu hiện có cho thấy tỷ lệ hiện mắc FH tại Việt Nam trên đối tượng bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm nằm trong phổ ghi nhận quốc tế. Sự khác biệt về tần suất lưu hành FH trên bệnh nhân mắc BĐMV sớm nói chung hay NMCT cấp khởi phát sớm nói riêng giữa các nghiên cứu trên thế giới chủ yếu đến từ tiêu chí chẩn đoán FH (DLCN, Simon Broome, hay định nghĩa kiểu hình nặng), ngưỡng tuổi, nồng độ LDL-C ban đầu, thể lâm sàng của BĐMV và xét nghiệm đột biến gen. Trong bối cảnh khả năng tiếp cận xét nghiệm gen – một tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, còn hạn chế ở các quốc gia đang phát triển, một phần nào lý giải nhận định bệnh FH hiện vẫn là bệnh lý di truyền còn chưa được chẩn đoán và điều trị đầy đủ trên thế giới. Số liệu có được từ nghiên cứu của chúng tôi được xem là những số liệu báo cáo đầu tiên về tỷ lệ hiện mắc FH dựa trên xét nghiệm di truyền trên đối tượng dân số NMCT cấp khởi phát sớm tại Việt Nam.

4.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ hiện mắc FH

Tỉ lệ FH thay đổi theo độ tuổi khởi phát, giới tính và ngưỡng LDL-C nền. Khi đánh giá tần suất lưu hành ở BN có BDMV nói chung thì tần suất lưu hành FH cho thấy có sự khác biệt ở nhóm tuổi ≤ 35 tuổi với tỉ lệ trên 20%. Ngoài ra, ở độ tuổi từ 40 – 60 tuổi, không có sự khác biệt rõ rệt về tần suất lưu hành của FH. Trong một phân tích gộp từ 22 nghiên cứu đánh giá tần suất lưu hành của FH ở BN bị HCVC, Kramer và cs (2019) cho thấy tỉ lệ FH ở BN bị HCVC với ngưỡng tuổi < 60 tuổi là 7,33% (KTC 95% 5,34 – 10,0%). Tỉ lệ này sẽ tăng lên 13,7% (KTC 95% 8,19 – 22,1) ở những BN bị HCVC ≤ 45 tuổi. Điều này cho thấy các chương trình sàng lọc có hệ thống cho FH ở những BN trẻ bị HCVC có thể mang lại hiệu quả cao về khả năng phát hiện bệnh FH. Trong nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ hiện mắc FH ở độ tuổi NMCT cấp khởi phát sớm là 14,2% có nghĩa là cứ 7 BN bị NMCT cấp với ngưỡng tuổi nam < 55 tuổi và nữ < 60 tuổi thì sẽ có 1 BN được chẩn đoán là FH.

Với đặc trưng cơ chế sinh lý bệnh qua gia tăng đáng kể gánh nặng mảng xơ vữa liên quan đến quá trình tiếp xúc kéo dài nồng độ cao LDL-C, FH làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh tim mạch do xơ vữa. Theo phân tích gộp từ hơn 7 triệu BN, tần suất lưu hành FH cao nhất ở nhóm bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên với tỉ lệ 1:14 và thấp nhất ở nhóm nhồi máu não/con thoáng thiếu máu não là 1:75 với dữ liệu còn hạn chế (1 nghiên cứu). Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn đối tượng là những bệnh nhân NMCT cấp.

Như vậy, tần suất lưu hành FH ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như ngưỡng tuổi, thể lâm sàng của bệnh tim mạch do xơ vữa, ngưỡng LDL-C ban đầu, thang điểm chẩn đoán và việc sử dụng xét nghiệm di truyền.

4.2.3. So sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân có và không FH

Khi tiến hành so sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa 2 nhóm BN NMCT cấp khởi phát sớm có và không FH, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng. Bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm kèm FH có nồng độ LDL-C cao hơn, mức độ tổn thương động mạch vành nặng hơn (điểm Gensini cao hơn), cùng với tiền căn gia đình mắc BDMV sớm cao hơn, phù hợp với nghiên cứu cấp trước đây.

Những phát hiện này cho thấy gánh nặng cholesterol cao trong FH, bắt đầu từ độ tuổi sớm, cùng với điểm số DLCN cao, có liên quan đến mức độ nặng và phức tạp của tổn thương động mạch vành. Trong một nghiên cứu bệnh chứng, Pang và cs cũng đã chỉ ra trên những bệnh nhân FH chưa có biểu hiện lâm sàng, BN nào mang gen đột biến gây bệnh sẽ có tần suất và mức độ nghiêm trọng của mảng xơ vữa động mạch vành cao hơn, đặc biệt là mảng canxi hóa tiến triển so với BN không phát hiện đột biến gen.

4.3. Vai trò của xét nghiệm đột biến gen trong chẩn đoán FH ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm

4.3.1. Tỉ lệ và đặc điểm biến thể gen gây bệnh FH

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 18 BN có biến thể gen liên quan FH, trong đó 13 BN mang biến thể gây bệnh, chiếm tỉ lệ 3,6%. Một nghiên cứu tại Thụy Điển đánh giá tỉ lệ lưu hành của 3 gen (LDLR, APOB và PCSK9) ở 66 bệnh nhân HCVC khởi phát sớm ghi nhận tỉ lệ đột biến gen là 4,5%. Các công trình nghiên cứu khác cũng cho thấy tần suất đột biến gen gây bệnh dao động từ 1,3 – 5,1%.

Nghiên cứu của chúng tôi trên đối tượng bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm cho thấy phần lớn các biến thể gây bệnh thuộc gen *LDLR* (92,3%), 7,7% liên quan gen *APOB* và không ghi nhận biến thể nào thuộc gen *PCSK9*. Các nghiên cứu trên thế giới ở đối tượng BN NMCT cấp khởi phát sớm cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.2 Vai trò xét nghiệm gen trong chẩn đoán FH

Đầu tiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, xét nghiệm đột biến gen giúp phát hiện thêm 8 trường hợp bị FH, tỉ lệ FH tăng từ 11,9% lên 14,2%. Nghiên cứu của Cui và cs (2019) cũng cho thấy khi bổ sung thêm xét nghiệm gen vào thang điểm DLCN thì giúp phát hiện thêm 6 trường hợp bị FH, tỉ lệ FH tăng từ 5,3% lên 8,0%. Trong nghiên cứu của Wang và cs (2022) khi tiến hành đánh giá tỉ lệ hiện mắc FH ở bệnh nhân HCVC với ngưỡng LDL-C ban đầu $\geq 135,3$ mg/dL bằng xét nghiệm gen thì tỉ lệ của FH lên đến 26,9% (60/223 BN). Như vậy, xét nghiệm tìm đột biến gen trong chẩn đoán FH đóng vai trò khẳng định chẩn đoán ở mức độ phân tử.

Thứ hai, chẩn đoán xác định FH bằng xét nghiệm di truyền giúp phân tầng chính xác nguy cơ tim mạch cho BN và tối ưu hóa điều trị sớm ngay từ đầu. Bản thân sự hiện diện của đột biến gen được xác định là yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập, bất kể nồng độ LDL-C của BN là bao nhiêu.

Cuối cùng, vai trò không thể bàn cãi của xét nghiệm di truyền ở BN NMCT cấp khởi phát sớm đó chính là xác định trường hợp chỉ điểm để từ đó tầm soát phả hệ cho người thân trực hệ (sàng lọc chọn lọc).

4.4. Mối liên quan giữa tăng cholesterol máu gia đình và biến cố tim mạch

4.4.1. Tỉ lệ biến cố tim mạch chính

Trong thời gian 6 tháng theo dõi, 14,7% bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm xuất hiện biến cố tim mạch chính, tương đương nghiên cứu của các tác giả trong nước (Vũ Hoàng Vũ, Trương Phi Hùng, Trần Hòa) và ngoài nước (Wang và cs).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi theo dõi bệnh nhân đến thời điểm 6 tháng sau nhồi máu cơ tim cấp; mốc thời gian này được xem là phù hợp về mặt dịch tễ học, lâm sàng và phương pháp nghiên cứu.

4.4.2. Vai trò tiên lượng của FH đối với biến cố tim mạch

Nghiên cứu này cho thấy FH là yếu tố tiên lượng độc lập cho biến cố tim mạch chính trong phân tích hồi quy Cox đa biến. Những bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm kèm bệnh FH có xác suất sống còn tích lũy thấp hơn so với không kèm FH với HR là 2,4 (KTC 95% 1,31 – 4,44, $p = 0,03$) trong phân tích sống còn Kaplan-Meier.

Tại Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy công trình nghiên cứu đánh giá kết cục của bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm có và không FH được công bố trước đây. Trên thế giới đã có những báo cáo cho thấy FH là yếu tố độc lập tiên đoán kết cục xấu ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm. Các nghiên cứu trên BN mắc BDMV khởi phát sớm nói chung và HCVC khởi phát sớm nói riêng cho thấy FH là yếu tố tiên đoán độc lập của biến cố tim mạch thứ phát khi định nghĩa FH nghiêm ngặt với điểm DLCN ≥ 6 chắc chắn/có thể FH) hoặc chẩn đoán bằng xét nghiệm gen. Ngược lại, khi dùng định nghĩa kiểu hình lỏng lẻo hơn (ví dụ DLCN ≥ 3 mà không xác nhận gen), hiệu ứng tiên lượng bị pha loãng và nhiều nghiên cứu không còn ghi nhận FH như một yếu tố độc lập đối với biến cố tim mạch thứ phát. Khả năng tiên lượng của FH còn phụ thuộc vào loại biến cố được khảo sát: khi xét biến cố tim mạch gộp (tử vong do nguyên nhân tim mạch, NMCT tái phát, tái thông mạch, nhồi máu não, suy tim), nguy cơ tăng rõ rệt (ở nhóm HCVC, RR xấp xỉ 1,91); trái lại, với tử vong chung hay tử vong tim, nhiều nghiên cứu không thấy khác biệt, tạo nên dị hướng giữa các kết cục.

4.4.3. Vấn đề kiểm soát nồng độ LDL-C ở bệnh nhân FH

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ kiểm soát được nồng độ LDL-C tại thời điểm 6 tháng chỉ 17,7%, nhóm BN có kèm FH tỉ lệ này chỉ 2,1%. Các báo cáo trên thế giới cũng cho thấy tỉ lệ kiểm soát LDL-C ở

bệnh nhân FH có hoặc không có bệnh tim mạch do xơ vữa thường rất thấp. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về biến cố tim mạch chính sau 6 tháng theo dõi ở 2 nhóm BN đạt và không đạt nồng độ LDL-C (phép kiểm log-rank $p = 0,09$). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Kou và cs (2024) ở BN bị HCVC kèm FH. Nghiên cứu này cho thấy FH (chắc chắn/có thể) là yếu tố tiên đoán độc lập biến cố tim mạch chính tại thời điểm 12 tháng với HR 1,53 (phép kiểm log-rank $p < 0,05$). Do đó, nhận diện sớm FH và điều trị hạ LDL-C tích cực (statin cường độ cao, ezetimibe, PCSK9i hoặc inclisiran) là chìa khóa cải thiện tiên lượng dài hạn sau NMCT cấp khởi phát sớm.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

1. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu tại một trung tâm có thể không đại diện cho toàn bộ dân số NMCT cấp khởi phát sớm về tần suất lưu hành của FH và tỉ lệ các loại đột biến gen gây bệnh FH tại Việt Nam.
2. Trong thang điểm DLCN, có một số thông tin liên quan đến tiền căn gia đình của bệnh nhân: nồng độ LDL-C, dấu hiệu tích lũy lipid máu ở người thân trực hệ của bệnh nhân có thể không được đánh giá đầy đủ. Do đó, tỉ lệ hiện mắc FH có thể được đánh giá thấp hơn so với thực tế.
3. Đây là nghiên cứu quan sát, không can thiệp vào chiến lược điều trị của bệnh nhân, vấn đề kiểm soát nồng độ LDL-C có thể bị tác động bởi một số yếu tố gây nhiễu, từ đó gián tiếp ảnh hưởng đến khả năng tiên đoán biến cố tim mạch của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Từ 01/12/2023 đến 30/09/2024, chúng tôi đã thu nhận 361 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm tại Khoa Nội Tim mạch và Khoa Tim mạch can thiệp, Bệnh viện Chợ Rẫy và theo dõi trong 6 tháng. Dựa trên mục tiêu nghiên cứu, chúng tôi rút ra các kết luận sau đây:

1. Tỉ lệ tăng cholesterol máu gia đình theo thang điểm DLCN và vai trò của xét nghiệm phát hiện đột biến gen:

- Tỉ lệ hiện mắc tăng cholesterol máu gia đình theo thang điểm DLCN ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm là 11,9% khi không xét nghiệm đột biến gen và 14,2% khi có xét nghiệm đột biến gen. Xét nghiệm đột biến gen giúp phát hiện thêm 8 trường hợp tăng cholesterol máu gia đình mà tiêu chuẩn DLCN đơn thuần không nhận diện được.
- Ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm có LDL-C ≥ 155 mg/dL, tỉ lệ tăng cholesterol máu gia đình là 35,0% và tăng lên 73,8% khi LDL-C ≥ 190 mg/dL.
- Tỉ lệ bệnh nhân mang biến thể gây bệnh ở gen *LDLR/APOB/PCSK9* gây bệnh là 3,6%; trong đó *LDLR* chiếm 92,3% (12/13), *APOB* 7,7% (1/13) và không ghi nhận biến thể gây bệnh ở *PCSK9*.

2. Vai trò tiên lượng của tăng cholesterol máu gia đình đối với biến cố tim mạch chính sau nhồi máu cơ tim cấp khởi phát sớm:

- Trong 6 tháng theo dõi, biến cố tim mạch chính xảy ra ở 53 bệnh nhân (14,7%).
- FH có liên quan có ý nghĩa với nguy cơ biến cố tim mạch chính (HR = 2,41; KTC 95%: 1,31 – 4,44; $p = 0,03$).
- Trong phân tích đa biến, tăng cholesterol máu gia đình vẫn là yếu tố tiên đoán độc lập đối với biến cố tim mạch chính (HR = 2,16; KTC 95%: 1,06 – 4,40; $p = 0,03$).

KIẾN NGHỊ

1. Xem xét sàng lọc FH bằng thang điểm DLCN ở bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm.
2. Cân nhắc xét nghiệm đột biến gen (LDLR/APOB/PCSK9) cho các trường hợp NMCT cấp khởi phát sớm kèm LDL-C ≥ 155 mg/dL.
3. Chuẩn hóa chương trình quản lý bệnh nhân NMCT cấp khởi phát sớm có FH, tập trung kiểm soát LDL-C tích cực (dùng thuốc và không dùng thuốc) và quản lý toàn diện các yếu tố nguy cơ nhằm giảm biến cố tim mạch thứ phát.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyen KM, Hoang SV. Prevalence of genetically diagnosed familial hypercholesterolemia in Vietnamese patients with premature acute myocardial infarction. *Medicine*. 2024;103(39):e39939.
2. Nguyễn Minh Kha, Hoàng Văn Sỹ. Tầm soát ban đầu bệnh tăng cholesterol máu gia đình bằng thang điểm DLCN lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp sớm. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; tập 548(3): 269 – 273.