BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯƠNG MINH CHÂU

GIÁ TRỊ CỦA CA125 TRONG TIÊN ĐOÁN TỬ VONG VÀ TÁI NHẬP VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP

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. CHÂU NGỌC HOA

Phản biện 1: ……

Phản biện 2 ……

Phản biện 3: ……

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

họp 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

1. Lý do và tính cấp thiết của nghiên cứu

Suy tim đang trở thành đại dịch trên toàn cầu, với tỉ lệ hiện mắc của suy tim ngày càng gia tăng, bệnh nhân (BN) suy tim cấp đối diện với nguy cơ tử vong và tái nhập viện cao. Có 18% – 28% BN tử vong và 24% – 26% BN tái nhập viện do suy tim trong 12 tháng. Chính vì vậy, cần có công cụ dự báo biến cố trên BN suy tim cấp.

Có hai công cụ chính là dấu ấn sinh học tim và mô hình tiên lượng. Trong các mô hình tiên lượng, mô hình Atrial fibrillation Hemoglobin Elderly Abnormal renal parameters Diabetes mellitus (AHEAD) là một trong những mô hình có thể ứng dụng trên dân số Việt Nam, mô hình này dễ sử dụng và đã được ngoại kiểm trên dân số Châu Á. Dấu ấn sinh học tim mà đại diện là N- terminal pro- B type natriuretic peptide (NT-proBNP), được coi là dấu ấn sinh học chuẩn trong suy tim cấp. Tuy nhiên, NT-proBNP bị ảnh hưởng với tuổi, chức năng thận và cân nặng. Chính vì vậy, cần phối hợp với các dấu ấn sinh học khác để gia tăng độ chính xác trong tiên lượng trên BN suy tim cấp.

Carbohydrate antigen 125 (CA125) là dấu ấn sinh học tiềm năng ứng dụng trong suy tim cấp. CA125 đang được sử dụng trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng với điều trị hóa trị trong ung thư buồng trứng. Gần đây, CA125 được nghiên cứu trong suy tim, CA125 tăng trong suy tim qua cơ chế viêm và huyết động. Các nghiên cứu chứng minh CA125 là dấu ấn sung huyết và yếu tố tiên lượng tử vong và tái nhập viện trên BN suy tim cấp.

Đa số các nghiên cứu xác định vai trò tiên lượng của CA125 trên BN suy tim cấp được thực hiện tại Châu Âu. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các lý do sau: (1) nồng độ CA125 có sự khác biệt giữa các chủng tộc; (2) tiên lượng trên BN suy tim đã thay đổi với điều trị các nhóm thuốc mới như: ức chế thụ thể kép angiotensin neprilysin và ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose2; (3) CA125 chưa có trong các khuyến cáo. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này xác định khả năng dự báo biến cố tử vong và tái nhập viện trong vòng 12 tháng của CA125 trên BN suy tim cấp tại Việt Nam.

2. Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp.
2. Đánh giá CA125 và động học của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng.
3. Phân tích giá trị của CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: BN suy tim cấp ≥18 tuổi nhập Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ 14/2/2022 đến 30/11/2023
- Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ tiến cứu

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

Nghiên cứu chúng tôi tập trung vào xác định khả năng tiên đoán biến cố của CA125 – dấu ấn sinh học ít được quan tâm trước đây trong suy tim. Đồng thời, kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD để

tiên đoán biến cố trên BN suy tim cấp. Nghiên cứu thể hiện ý nghĩa khoa học và thực tiễn

- Ý nghĩa khoa học: nghiên cứu chứng minh CA125 là dấu ấn sung huyết và có khả năng dự báo biến cố
- Ý nghĩa thực tiễn: CA125 là xét nghiệm dễ làm, rẻ tiền, có thể ứng dụng rộng rãi tại tuyến y tế cơ sở

5. Bố cục của luận án

Luận án dài 137 trang bao gồm các phần: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), Chương 1: Tổng quan tài liệu (33 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (26 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (43 trang), Chương 4: Bàn luận (29 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Luận án có 28 bảng, 3 lưu đồ ,19 biểu đồ, 5 hình, 174 tài liệu tham khảo.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Suy tim cấp

1.1.1. Định nghĩa suy tim cấp

Suy tim cấp là bệnh lý đặc trưng bởi triệu chứng cơ năng và/hoặc thực thể của suy tim, tiến triển nhanh chóng hoặc diễn tiến một cách từ từ, nhưng khiến người bệnh cần hỗ trợ y tế khẩn cấp hoặc cần nhập viện điều trị cấp cứu.

1.1.2. Dịch tễ học của suy tim cấp

Suy tim cấp là nguyên nhân chính cần nhập viện ở BN > 65 tuổi và có tiên lượng xấu. BN suy tim mạn có nguy cơ tử vong cao hơn ung thư. Thậm chí, nguy cơ tử vong cao hơn với BN suy tim cấp, BN suy tim cấp tăng nguy cơ tử vong gấp bốn lần so với suy tim mạn (tử vong trong vòng 12 tháng là 4% ở BN suy tim mạn so với 16% ở

BN suy tim cấp). Tại Việt Nam, số liệu từ nghiên cứu REPORT-HF (2020), tử vong trong vòng 12 tháng sau suy tim cấp là 25,8%, cao hơn so với tử vong chung toàn cầu là 20%. Ngoài biến cố tử vong, BN suy tim cấp còn đối diện với nguy cơ tái nhập viện, có 24%–26% BN suy tim cấp tái nhập viện do suy tim trong 12 tháng.

1.1.3. Tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp

Bệnh nhân suy tim cấp có hai công cụ tiên lượng chính là dấu ấn sinh học tim và mô hình tiên lượng. Theo Trường môn Tim Hoa Kỳ (2022), các mô hình tiên lượng được khuyến cáo với mức IIa và chứng cứ B. Dấu ấn sinh học tim bao gồm B type Natriuretic Peptide (BNP) và NT-proBNP là dấu ấn sinh học được sử dụng trong nghiên cứu và thực hành trên bệnh nhân suy tim. Theo khuyến cáo của Trường môn Tim Hoa Kỳ (2022), NT-proBNP sử dụng trong tiên lượng với mức I và chứng cứ A.

Nồng độ NT-proBNP tăng trong suy tim do tăng áp lực căng thành tim, mà chủ yếu ở thất trái. Do đó, dấu ấn này sẽ giảm chính xác trong xác định BN có sung huyết ngoại biên và tiên lượng trên BN suy tim phải. Nhiều nghiên cứu chứng minh, CA125 là dấu ấn của tim phải và sung huyết ngoại biên trên BN suy tim cấp. Ngoài ra, các nghiên cứu trên chứng minh CA125 có thể dự báo biến cố trên BN suy tim cấp.

1.2. Tổng quan về CA125

CA125 là một glycoprotein thuộc gia đình mucin và có tên khác là mucin 16. Hiện tại, dấu ấn này được ứng dụng trong tiên lượng và theo dõi điều trị hóa trị trên BN ung thư buồng trứng. CA125 được biết đến trong tim mạch với nghiên cứu đầu tiên của Nagele H (1999)

trên BN suy tim được ghép tim, nhiều nghiên cứu sau đó đánh giá vai trò của dấu ấn này ở những phương diện khác nhau trong suy tim.

CA125 nằm trên bề mặt tế bào trung biểu mô của buồng trứng, ống dẫn trứng, khoang của các màng, dạ dày đại tràng, và thận. Trong ung thư buồng trứng, CA125 tăng do sản xuất quá mức của tế bào này. Trong suy tim, CA125 tăng qua hai cơ chế chính bao gồm cơ chế huyết động và cơ chế viêm. Cơ chế huyết động xảy ra do quá tải dịch gây căng giãn mạch máu và mô quanh mạch máu, tiến trình này sẽ hoạt hóa tế bào trung biểu mô và giải phóng CA125. Ngoài ra, viêm là một cơ chế khác gây tăng CA125, phản ứng viêm giải phóng các cytokin tiền viêm, các cytokin tiền viêm này hoạt hóa tế bào trung biểu mô giải phóng CA125 vào trong khoảng gian bào, sau đó vào trong vòng tuần hoàn qua dẫn lưu của hệ thống bạch huyết và khuyếch tán qua mạch máu tổn thương.

1.3. Tình hình nghiên cứu CA125 trong suy tim cấp

1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài

Đa số BN suy tim cấp nhập viện do sung huyết. Các nghiên cứu của Llacer P (2021) và Nunez-Marin G (2021) chứng minh CA125 có tương quan với các yếu tố sung huyết như sung huyết ngoại biên, tràn dịch màng phổi, giãn tĩnh mạch chủ dưới, và sung huyết tĩnh mạch thận. Đặc biệt, nghiên cứu của Nunez J (2020) xác định các yếu tố liên quan với sung huyết (NT-proBNP, chỉ số sung huyết, natri huyết thanh, phổi có ran và gan to) đóng góp 79,4% sự thay đổi của CA125. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu xác định liên quan của CA125 với sung huyết trên BN suy tim cấp được thực hiện tại Châu Âu.

Ngoài vai trò trong sung huyết, CA125 được chứng minh có khả năng dự báo biến cố trên BN suy tim cấp. Nghiên cứu của Nunez J

(2007), Nunez J (2020), và Llacer P (2022) xác định CA125 có khả năng tiên lượng tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim. Bênh cạnh đó, CA125 kết hợp với BNP theo Nunez J (2010) hoặc NT-proBNP theo Yoon JY (2019) được chứng minh tăng độ chính xác trong tiên lượng tử vong. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên chưa chứng minh giá trị của CA125 trong dự báo tử vong do tim mạch – biến cố liên quan trực tiếp với suy tim. Ngoài ra, các nghiên cứu về CA125 trong suy tim cấp được thực hiện trong giai đoạn chưa có khuyến cáo về sử dụng ức chế thụ thể kép angiotensin neprilysin và ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Nghiên cứu về động học của CA125 như Nunez J (2012), Minana Escriva G (2012), và Nunez J (2017) chứng minh sự thay đổi tuyệt đối, tương đối có liên quan với tử vong trên BN suy tim cấp. Nhưng, các nghiên cứu trên chưa xác định được ngưỡng thay đổi có thể ứng dụng trong nghiên cứu và lâm sàng.

1.3.2. Nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam, nghiên cứu pilot của Nguyen Ngoc Dang H trên 80 BN (có 25 BN suy tim cấp). BN suy tim cấp trong nghiên cứu này có CA125 gia tăng sau 7 ngày điều trị sẽ tăng nguy cơ tử vong nội viện so với nhóm có CA125 giảm (HR: 37,50; $P = 0,022$) và nồng độ CA125 liên quan tuyến tính với nguy cơ tử vong nội viện. Tuy nhiên, nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ và nghiên cứu với thời gian ngắn.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ tiến cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu: BN suy tim cấp

2.2.2. Dân số chọn mẫu: BN suy tim cấp ≥18 tuổi, nhập Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định

2.2.3. Tiêu chí chọn vào

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu
- BN suy tim cấp theo tiêu chuẩn Hội Tim Châu Âu (2021)
    - Triệu chứng liên quan đến quá tải dịch và giảm tưới máu: (a) triệu chứng cơ năng: khó thở, ho, khò khè, phù chân, báng bụng, thay đổi tri giác, chóng mặt; (b) triệu chứng thực thể: ran ở phổi, tràn dịch màng phổi, phù ngoại biên, báng bụng, tăng cân, tĩnh mạch cảnh nổi tư thế 45^0, phản hồi gan tĩnh mạch cảnh dương tính, tiếng ngựa phi T3, lạnh chi, da tái nhợt.
    - Bằng chứng sung huyết trên X-quang ngực: tái phân bố tuần hoàn phổi, phù mô kẽ, phù phế nang, tràn dịch màng phổi, và bóng tim to
    - Tăng peptide natri niệu

2.2.4. Tiêu chí loại ra

- Hội chứng vành cấp
- Bệnh thận mạn giai đoạn cuối
- Xơ gan Child-Pugh C
- Bệnh nhân có kỳ vọng sống < 1 năm
- Phụ nữ có thai
- Ung thư
- U nang buồng trứng
- Nhân xơ tử cung
- Viêm vùng chậu

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: từ 14/02/2022 đến 30/11/2023. Trong đó, mỗi BN theo dõi trong vòng 12 tháng từ khi BN nhập viện và tham gia nghiên cứu.

Địa điểm: Khoa Nội tim mạch, Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

2.4. **Cỡ mẫu của nghiên cứu:** cỡ mẫu của nghiên cứu là n ≥ 249 BN.

2.5. Xác định các biến số sử dụng trong nghiên cứu

2.5.1. Suy tim cấp: theo Hội tim Châu Âu (2021)

(1) Triệu chứng liên quan đến quá tải dịch và giảm tưới máu

(2) Bằng chứng sung huyết trên X-quang ngực

(3) Tăng peptide natri niệu với NT-proBNP > 2.000 pg/ml.

Suy tim cấp là chẩn đoán lâm sàng, không có tiêu chuẩn vàng. BN được chẩn đoán suy tim cấp khi thỏa càng nhiều các tiêu chuẩn trên.

2.5.2. Biến số liên quan đến kết cục theo dõi

Tiêu chí đánh giá chính:

Thời gian từ khi tham gia nghiên cứu đến khi xuất hiện biến cố đầu tiên bao gồm tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.

Tiêu chí đánh giá phụ:

- Thời gian từ khi tham gia nghiên cứu đến khi xuất hiện biến cố tử vong do tim mạch
- Tỉ lệ tử vong do tim mạch
- Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân
- Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

2.5.2.1. Tử vong

BN có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) BN tử vong trong bệnh viện do bất kỳ nguyên nhân nào, hoặc (2) giấy chứng tử.

Nguyên nhân tử vong được xác định theo hướng dẫn của Trường môn tim Hoa Kỳ (2014)

2.5.2.2. Nhập viện do suy tim

BN nhập viện do triệu chứng nặng lên của suy tim gồm khó thở hoặc phù, thời gian nằm viện trên 24 giờ, và BN phải điều trị với lợi tiểu, thuốc giãn mạch hoặc thuốc vận mạch đường tĩnh mạch.

2.5.3. Biến số AHEAD

Thang điểm AHEAD được tính mỗi thành phần là một điểm bao gồm: A (atrial fibrillation, rung nhĩ), H (hemoglobin <130 g/L đối với nam và 120 g/L với nữ), E (elderly, cao tuổi >70 tuổi), A (abnormal renal parameters, suy thận, creatinin >130 µmol/l), và D (diabetes mellitus, đái tháo đường).

AHEAD là biến số định tính gồm ba giá trị: (1) nguy cơ thấp, AHEAD = 0 đến 1 điểm, (2) nguy cơ trung bình, AHEAD = 2 đến 3 điểm, (3) nguy cơ cao, AHEAD = 4 đến 5 điểm.

2.5.4. NT-proBNP

NT-proBNP được xét nghiệm trong 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện.

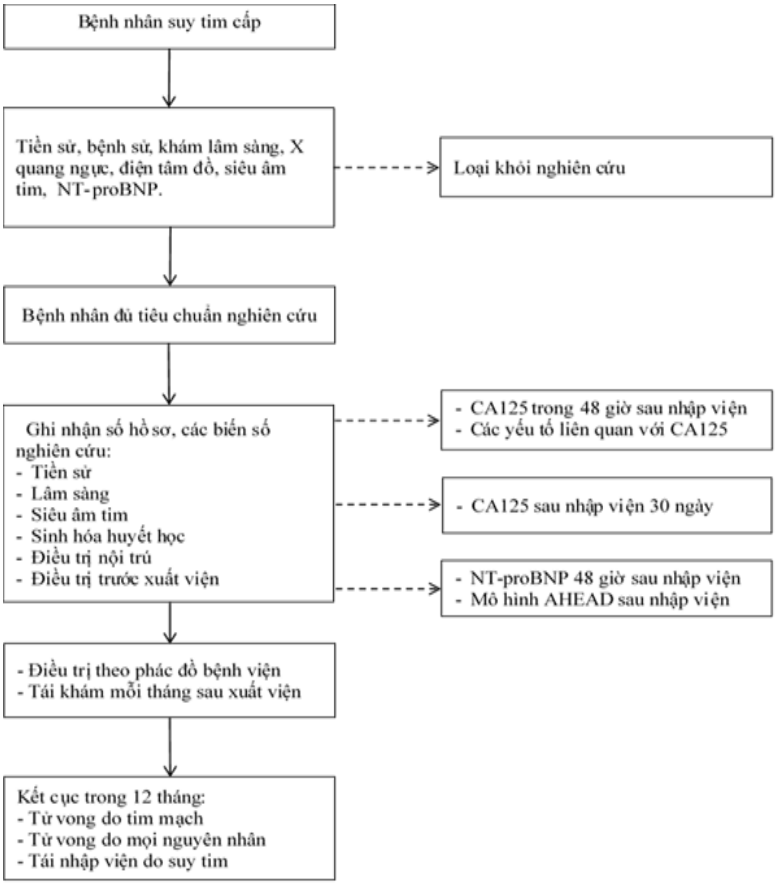
NT-proBNP là biến định tính bao gồm hai giá trị: cao hoặc thấp dựa vào ngưỡng quyết định với tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.

2.5.5. CA125

CA125 được xét nghiệm tại hai thời điểm: (1) CA125 lần thứ nhất trong vòng 48 giờ từ khi BN nhập viện, và (2) CA125 lần thứ hai xét nghiệm sau nhập viện 30 ngày.

CA125 là biến định tính bao gồm hai giá trị: cao hoặc thấp dựa vào ngưỡng quyết định với tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.

2.6. Qui trình nghiên cứu



Lưu đồ 2.1 Tóm tắt qui trình nghiên cứu

2.7. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.7.1. CA125 huyết thanh

- Cách lấy mẫu: lấy 3ml máu tĩnh mạch cho vào trong ống nghiệm sau đó chuyển xuống phòng xét nghiệm.
- Phương pháp xét nghiệm: CA125 huyết thanh sử dụng xét nghiệm Elecsys CA125 II, với phương pháp điện hóa phát quang. Phương pháp này sử dụng kháng thể đơn dòng M11 và OC 125 được cung cấp bởi công ty Fujirebio Diagnostics cho máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 801.
- Xét nghiệm CA125 có độ lập lại với cùng một bệnh nhân (intra-assay) là 1,1% – 2,7%, độ chính xác trung gian giữa các bệnh nhân (inter-assay) là 1,9% – 3,4%, và giá trị phân tích là 0,6 – 5.000 U/mL. CA125 có giá trị bình thường là < 35 U/mL.

2.7.2. NT-proBNP huyết thanh

- Phương pháp xét nghiệm: NT-proBNP huyết thanh sử dụng xét nghiệm Elecsys proBNP II, với phương pháp xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang trên cùng hệ thống máy Cobas e 801.
- Xét nghiệm NT-proBNP có độ lập lại ở cùng bệnh nhân là 1,3%–10,3% và độ chính xác trung gian giữa các bệnh nhân là 2,0% – 12,6%, và giá trị phân tích là 5 – 35.000 pg/mL.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Nhập số liệu bằng phần mềm EpiData 3.1 và xử lý bằng phần mềm R, phiên bản 3.6.2.

Xác định các yếu tố liên quan với CA125 thông qua hệ số xác định bội (R^2) trong mô hình hồi qui tuyến tính đa biến.

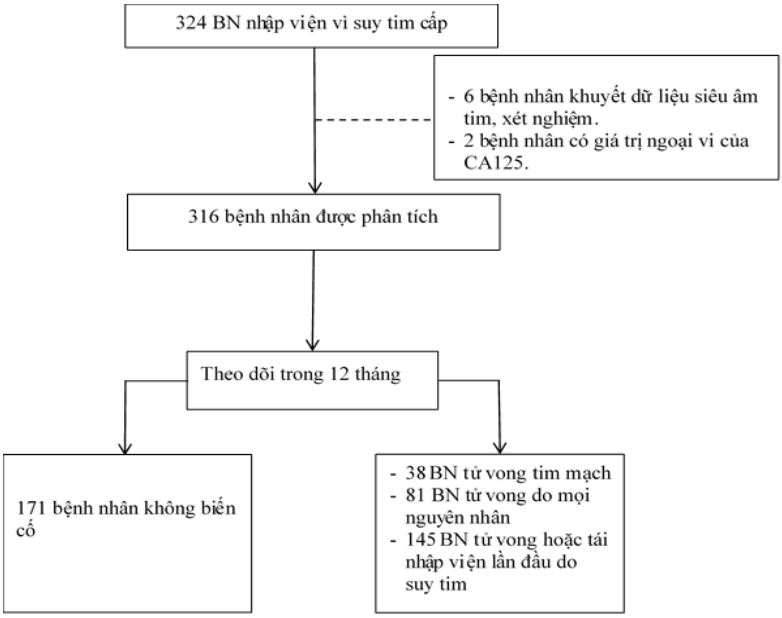
Xác định liên quan CA125, động học CA125, kết hợp CA125 và NT-proBNP với biến cố qua đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier và phân tích hồi qui Cox.

Xác định khả năng phân định biến cố của CA125 + mô hình AHEAD qua AUC, delta thống kê C, chỉ số cải thiện khả năng phân định (IDI), và chỉ số cải thiện khả năng tái phân nhóm (NRI).

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo các nguyên tắc về y đức của tuyên bố Helsinki, nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (21598-DHYD), và Bệnh viện Nhân dân Gia Định (08/NGĐ-HĐĐĐ). Bệnh nhân tự nguyện đồng thuận tham gia nghiên cứu, các chi phí phát sinh do nghiên cứu viên chi trả.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ



Lưu đồ 3.1 Dân số nghiên cứu. BN: bệnh nhân

3.1. Khảo sát nồng độ CA125 và xác định các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

3.1.1. Đặc điểm của quần thể nghiên cứu

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 66,6 năm (độ lệch chuẩn: 14,8 năm). BN nữ có tỉ lệ tương đương với nam (51,9%). Hơn 50% BN nhập viện có một trong các dấu hiệu sung huyết: khó thở khi nằm, tĩnh mạch cảnh nổi, gan to và phù chi dưới. 05 bệnh nền thường gặp bao gồm: tăng huyết áp, bệnh mạch vành, đái tháo đường, rung nhĩ và bệnh thận mạn.

3.1.2. Đặc điểm CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

3.1.2.1. Đặc điểm phân bố nồng độ CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

Nồng độ CA125 trên BN suy tim cấp có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 56,0 U/mL (27,0 đến 140,0) U/mL, và có 66,8% BN có CA125 cao (CA125 ≥35 U/mL)

3.1.3. Các yếu tố liên quan với CA125 ở BN suy tim cấp

Các yếu tố liên quan đến sung huyết (phù chi dưới, chỉ số sung huyết, NT-proBNP, natri huyết thanh, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, áp lực tâm thu động mạch phổi, và hở van ba lá) chiếm 70,4% toàn bộ thay đổi của CA125. Trong đó, các yếu tố đóng góp độc lập cho sự thay đổi CA125 là phù chi dưới, NT-proBNP, độ lọc cầu thận ước đoán, hở van ba lá, và phân suất tống máu thất trái.

3.2. CA125 và động học của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng

3.2.1. Xác định ngưỡng quyết định tiên lượng của CA125 và NT-proBNP ở bệnh nhân suy tim cấp

Bảng 3.7 Ngưỡng quyết định của CA125 và NT-proBNP với tử vong do tim mạch

Biến số	Ngưỡng	Chỉ số Youden	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	(LR+)	(LR-)
CA125	113 U/mL	0,34	0,71	0,61	0,73	2,3	0,53
CA125	35 U/mL	0,26		0,89	0,36	1,4	0,31
NT-proBNP	7.856 pg/mL	0,28	0,64	0,66	0,62	1,7	0,55
NT-proBNP	5.180 pg/mL	0,14		0,74	0,41	1,3	0,63

Area Under the Curve (AUC)

Likehood ratio (LR+), tỉ suất khả năng dương

Likehood ratio (LR-), tỉ suất khả năng âm.

Bảng 3.8 Ngưỡng quyết định của CA125 và NT-proBNP với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim cấp

Biến số	Ngưỡng	Chỉ số Youden	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	(LR+)	(LR-)
CA125	28 U/mL	0,26	0,64	0,88	0,37	1,4	0,32
CA125	35 U/mL	0,23		0,79	0,44	1,4	0,48
NT-proBNP	6.634 pg/mL	0,15	0,57	0,59	0,57	1,4	0,72
NT-proBNP	5.180 pg/mL	0,08		0,66	0,43	1,2	0,79

Area Under the Curve (AUC)

Likehood ratio (LR+), tỉ suất khả năng dương

Likehood ratio (LR-), tỉ suất khả năng âm

3.2.2. CA125 là yếu tố tiên lượng kết cục trên BN suy tim cấp

Bảng 3.9 CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích hồi qui Cox

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị *P*	Phân tích đa biến[a]	Giá trị *P*
	HR (KTC 95%)		HR (KTC 95%)	
CA125 ≥ 113 U/mL so với CA125 < 113 U/mL	3,60 (1,88 – 6,91)	**<0,001**	3,88 (1,99 – 7,57)	**<0,001**

([a]) Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Bảng 3.10 CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim từ phân tích hồi qui Cox

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị *P*	Phân tích đa biến[a]	Giá trị *P*
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
CA125 ≥ 28 U/mL so với CA125 < 28 U/mL	3,31 (2,00 – 5,49)	**<0,001**	3,28 (1,95 – 5,49)	**<0,001**

([a]) Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

3.2.3. Động học CA125 là yếu tố tiên lượng kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Bảng 3.11 Động học CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị *P*	Phân tích đa biến[a]	Giá trị *P*
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
CA125 không giảm	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 giảm < 35%	1,32 (0,22 – 7,88)	0,763	2,05 (0,32 – 13,24)	0,453
35% ≤ CA125 giảm < 70%	3,19 (0,89 – 11,29)	0,073	3,46 (0,94 – 12,77)	0,063
CA125 giảm ≥ 70%	1,08 (0,26 – 4,51)	0,919	1,29 (0,29 – 5,68)	0,732

([a]) Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Bảng 3.12 Động học CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị *P*	Phân tích đa biến[a]	Giá trị *P*
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
CA125 không giảm	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 giảm < 35%	0,71 (0,36 – 1,42)	0,333	0,80 (0,39 – 1,62)	0,538
35% ≤ CA125 giảm < 70%	0,94 (0,58 – 1,52)	0,805	0,92 (0,56 – 1,49)	0,723
CA125 giảm ≥ 70%	0,46 (0,27 – 0,79)	**0,005**	0,51 (0,29 – 0,87)	**0,014**

([a]) Sau khi hiệu chỉnh: tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

3.3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở BN suy tim cấp

Bảng 3.13 CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do tim mạch trong mô hình hồi qui Cox

Yếu tố tiên lượng	Phân tích đơn biến	Giá trị *P*	Phân tích đa biến[a]	Giá trị *P*
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
Không kết hợp				
CA125 cao so với CA125 thấp	3,60 (1,88 – 6,91)	**<0,001**	3,88 (1,99 – 7,57)	**<0,001**
NT-proBNP cao so với NT-proBNP thấp	3,08 (1,58 – 6,02)	**0,001**	2,73 (1,36 – 5,51)	**0,005**
Kết hợp				
CA125 thấp + NT-proBNP thấp	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 thấp + NT-proBNP cao	5,26 (1,68 – 16,52)	**0,004**	4,65 (1,45 – 14,88)	**0,009**
CA125 cao + NT-proBNP thấp	6,69 (2,06 – 21,72)	**0,002**	7,51 (2,27 – 24,84)	**<0,001**
CA125 cao + NT-proBNP cao	11,25 (3,70 – 34,18)	**<0,001**	10,79 (3,44 – 33,82)	**<0,001**

([a]) Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Ngưỡng quyết định của CA125 (113 U/mL)

NT-proBNP (7.856 pg/mL).

Bảng 3.14 CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong mô hình hồi qui Cox

Yếu tố tiên lượng	Phân tích đơn biến	Giá trị *P*	Phân tích đa biến[a]	Giá trị *P*
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
Không kết hợp				
CA125 cao so với CA125 thấp	3,31 (2,00 – 5,49)	**<0,001**	3,28 (1,95 – 5,49)	**<0,001**
NT-proBNP cao so với NT-proBNP thấp	1,64 (1,18 – 2,28)	**0,003**	1,41 (1,00 – 1,99)	**0,048**
Kết hợp				
CA125 thấp + NT-proBNP thấp	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 thấp + NT-proBNP cao	3,02 (1,15 – 7,93)	**0,025**	2,89 (1,09 – 7,65)	**0,033**
CA125 cao + NT-proBNP thấp	4,77 (2,17 – 10,49)	**<0,001**	5,12 (2,31 – 11,35)	**<0,001**
CA125 cao + NT-proBNP cao	6,09 (2,80 – 13,22)	**<0,001**	5,56 (2,53 – 12,22)	**<0,001**

([a]) Sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Ngưỡng quyết định của CA125 (28 U/mL)

NT-proBNP (6.634 pg/mL)

Bảng 3.17 Phân định mô hình AHEAD khi thêm CA125 trong tiên đoán biến cố

Kết cục	Mô hình	Delta-C	IDI	cNRI
Tử vong do tim mạch	AHEAD so với AHEAD + CA125	0,15 (0,03 – 0,27)	0,06 (0,01 – 0,12) ***P* = 0,007**	0,33 (0,15 – 0,47) ***P* = 0,007**
Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim	AHEAD so với AHEAD + CA125	0,08 (0,04 – 0,11)	0,08 (0,03 – 0,14) ***P* < 0,001**	0,26 (0,17 – 0,34) ***P* < 0,001**

Integrated discriminatory improvement index (IDI)

Category-free net reclassification improvement index (cNRI)

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

4.1.1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi có tuổi trung bình là 66,6, có 51,9% là nữ. Kết quả này nhất quán với nghiên cứu ESC-HF-LT (2016) có tuổi trung bình 69,4 và nghiên cứu sổ bộ tại Hàn Quốc (2017) có tuổi trung bình 68,5.

Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy năm bệnh lý nền thường gặp bao gồm: tăng huyết áp, bệnh mạch vành, đái tháo đường, rung nhĩ và bệnh thận mạn. Bệnh van tim trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Phạm Công Hải (2016) thực hiện tại cùng bệnh viện (15,8% so với 62,3%, theo thứ tự), sự khác biệt này do khác biệt về định nghĩa bệnh van tim giữa hai nghiên cứu.

4.1.2. Đặc điểm CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

4.1.2.1. Nồng độ CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng có trung vị (khoảng tứ phân vị) của CA125 là 56 U/mL (27 đến 140). Nghiên cứu chúng tôi nhất quán với nghiên cứu của tác giả Nunez J (2010) (CA125 có trung vị là 59,1 U/mL), Nunez J (2017) (trung vị CA125 là 64,7 U/mL), và Lourenco P (2022) (trung vị CA125 là 56,0 U/mL). Ngoài ra, trung vị CA125 trong nghiên cứu của Joon JY (2019) là 38,3 U/mL thấp hơn so với nghiên cứu chúng tôi, khác biệt này có thể do thời gian xét nghiệm CA125.

4.1.3. Các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi chứng minh CA125 là dấu ấn sung huyết trên BN suy tim cấp tại Việt Nam, các yếu tố liên quan đến sung huyết (phù chi dưới, chỉ số sung huyết, NT-proBNP, natri huyết thanh, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, áp lực tâm thu động mạch phổi, và hở van ba lá) liên quan với 70,4% sự thay đổi CA125. Kết quả này nhất quán với nghiên cứu của tác giả Nunez J (2020) tại Châu Âu, tác giả xác định các yếu tố liên quan với sung huyết (NT-proBNP, chỉ số sung huyết, natri huyết thanh, phổi có ran, và gan to) đóng góp 79,4% sự thay đổi của CA125.

CA125 liên quan với sung huyết là công cụ sử dụng trong chẩn đoán sung huyết và hướng dẫn điều trị lợi tiểu. Sung huyết là dấu hiệu chính trên BN suy tim cấp. Tuy nhiên, chẩn đoán sung huyết còn nhiều khó khăn, triệu chứng cơ năng, thực thể và X quang ngực có độ nhạy và đặc hiệu thấp.

4.2. CA125 và động học CA125 trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

4.2.1. Tử vong và tái nhập viện do suy tim trong 12 tháng

Tử vong và biến cố gộp (tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim) trong nghiên cứu chúng tôi cao, có 3,2% BN tử vong nội viện, 12% tử vong do tim mạch, 25,6% tử vong do mọi nguyên nhân, và 45,9% tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim. Tử vong trong 12 tháng trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn nghiên cứu sổ bộ tại Hàn Quốc (2017) (18,2%) và Report-HF (2020) (20%); tương đương với nghiên cứu sổ bộ tại Châu Âu ESC-HF-LT (2017) (26,7%). Tử vong hoặc tái nhập viện trong nghiên cứu chúng tôi cao với những lý do sau: (1) BN suy tim cấp được nhận vào với NT-proBNP > 2.000 pg/mL, (2) nghiên cứu thực hiện trong giai đoạn Covid-19.

4.2.2. CA125 liên quan với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi xác định CA125 cao tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (aHR: 3,88; KTC 95%: 1,99 đến 7,57; $P < 0,001$) và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 3,28; KTC 95%: 1,95 đến 5,49; $P < 0,001$). Kết quả này nhất quán với các nghiên cứu tại Châu Âu như Nunez J (2007), Nunez J (2020), và Minana G (2022).

Ngoài những điểm tương đồng, nghiên cứu chúng tôi phát hiện những khác biệt sau: (1) CA125 có khả năng tiên đoán biến cố trên BN với phân suất tống máu thất trái giảm, giảm nhẹ và bảo tồn, (2) CA125 có khả năng phân định biến cố có liên quan trực tiếp với suy tim như tử vong do tim mạch (AUC = 0,71), (3) CA125 có khả năng tiên lượng biến cố trên dân số suy tim cấp tại Việt Nam, (4) CA125 có khả năng tiên lượng trên dân số suy tim mới – dân số suy tim có sử dụng ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2

4.2.3. Động học của CA125 liên quan với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi xác định CA125 giảm ≥70% sẽ giảm 49% tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 0,51; KTC 95%: 0,29 đến 0,87; *P* = 0,014) so với nhóm không giảm. Nghiên cứu chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên xác định ngưỡng giảm CA125 ≥70% trong tiên lượng biến cố, phát hiện này phù hợp với cơ chế sinh bệnh học của CA125 trên BN suy tim cấp và qui tắc bốn giảm là CA125 giảm sẽ giảm phản ứng viêm, giảm sung huyết và giảm biến cố. Phát hiện này giúp định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo với mục tiêu là giảm CA125 ≥ 70% trong tiên lượng và hướng dẫn điều trị lợi tiểu.

4.3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam xác định sự kết hợp CA125 và NT-proBNP giúp cá thể hóa tiên lượng biến cố trên BN suy tim cấp. Kết quả này nhất quán với nghiên cứu của tác giả Nunez J (2010), Joon YJ (2019), và Nunez J (2017). Từ kết quả này, chúng tôi khuyến cáo nên kết hợp CA125 và NT-proBNP trong thực hành với các lý do sau: (1) kết hợp hai dấu ấn này phản ánh sinh bệnh học khác biệt trên bệnh nhân suy tim; (2) NT-proBNP có thời gian bán hủy ngắn (120 phút), trong khi CA125 có thời gian bán hủy kéo dài hơn (5–12 ngày); (3) ngược lại với NT-proBNP, CA125 không thay đổi theo tuổi, chức năng thận, cân nặng; (4) CA125 luôn có sẵn tại bệnh viện đặc biệt là tuyến y tế cơ sở.

Ngoài xác định vai trò kết hợp với NT-proNP, nghiên cứu chúng tôi xác định kết hợp CA125 vào mô hình AHEAD cải thiện phân định biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp thông qua 3 chỉ số thống kê: delta thống kê C, IDI và NRI. Từ kết quả này, trong thực hành lâm sàng, chúng tôi khuyến cáo cần kết hợp CA125 với mô hình AHEAD, sự kết hợp này sẽ phù hợp với tuyến y tế cơ sở với NT-proBNP không thể sử dụng do không có hoặc chi phí cao.

4.4. Hạn chế của công trình nghiên cứu

(1) Hạn chế của nghiên cứu đơn trung tâm

(2) Hạn chế của nghiên cứu quan sát

(3) Nghiên cứu thực hiện trong giai đoạn Covid 19, vì vậy có thể ước lượng quá mức biến cố của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 316 BN suy tim cấp tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ 14/02/2022 đến 30/11/2023, có tuổi trung bình 66,6 năm, có tỉ lệ nam tương đương nữ. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

- Đặc điểm CA125 ở BN suy tim cấp: CA125 có trung vị là 56,0 U/mL (khoảng tứ phân vị là 27,0 đến 140,0). Có 66,8% BN với CA125 cao (CA125 ≥35 U/mL)
- CA125 có liên quan với các yếu tố sung huyết (phù chi dưới, chỉ số sung huyết, NT-proBNP, natri huyết thanh, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, áp lực tâm thu động mạch phổi, và hở van ba lá), các yếu tố này liên quan 70,4% sự thay đổi CA125.

2. CA125 và động học CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

- Kết cục trên BN suy tim cấp trong 12 tháng: tử vong do tim mạch là 12%, tử vong do mọi nguyên nhân là 25,6%, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim là 45,9%
- CA125 có khả năng phân định trung bình với tử vong do tim mạch (AUC = 0,71), và không tốt với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (AUC = 0,64)
- CA125 cao liên quan với tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (aHR: 3,88; KTC 95%: 1,99 đến 7,57; $P < 0,001$); và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 3,28; KTC 95%: 1,95 đến 5,49; $P < 0,001$).
- CA125 giảm ≥70% liên quan với giảm 49% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 0,51; KTC 95%: 0,29 đến 0,87; $P = 0,014$).

3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

- CA125 cao hoặc/và NT-proBNP cao liên quan với tăng nguy cơ tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.
- Kết hợp CA125 vào mô hình AHEAD cải thiện khả năng phân định mô hình thông qua ba chỉ số thống kê (detlta thống kê C, IDI, cNRI).

KIẾN NGHỊ

Cần thực hiện nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng để ứng dụng CA125 trong đánh giá sung huyết và tiên lượng trên BN suy tim cấp.

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

1. **Truong Minh Chau, Tran Kim Hoa, Chau Ngoc Hoa**. Differences in clinical characteristics and mortality of de novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure: A prospective cohort study. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam. 2023(107E):73-79.
2. **Truong CM, Do NHN, Chau HN, Thai TT**. Prognostic value of carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure: a prospective cohort study in Vietnam.BMC Cardiovascular Disorders. 2025;25(1):523.
3. **Trương Minh Châu, Châu Ngọc Hoa**. Yếu tố liên quan với CA125 và NT-proBNP trên bệnh nhân suy tim cấp. Tạp chí Y học Việt Nam. 2026; 558(1).