

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN ĐỨC KHÁNH

**VAI TRÒ TIÊN LƯỢNG CỦA
DẤU ÁN SINH HỌC sST2 TRONG SUY TIM**

NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

MÃ SỐ: 62720141

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2022

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI ĐẠI HỌC Y
DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS. TS. BS Đặng Văn Phước

2. TS. BS Lê Thanh Liêm

Phản biện

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường, tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Vào lúc: giờ, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia Việt Nam

Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh

Thư viện trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Nguyễn Đức Khánh, Lê Thanh Liêm, Đặng Vạn Phước (2021), " Đặc điểm lâm sàng và sST2 ở bệnh nhân suy tim nhập viện", Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 25 (số 5), tr. 452- 458.

2. Nguyễn Đức Khánh, Lê Thanh Liêm, Đặng Vạn Phước (2021), " Mối liên hệ giữa sST2, NT-proBNP và phân suất tống máu thất trái ở bệnh nhân suy tim mạn nhập viện", Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 25 (số 6), tr. 244-250

3. Nguyễn Đức Khánh, Lê Thanh Liêm, Đặng Vạn Phước (2022), " Vai trò tiên lượng ngắn hạn của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn nhập viện", Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 26 (số 1), tr. 76-83.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Suy tim mạn là vấn đề sức khỏe phổ biến, đang ngày một gia tăng và có liên quan đến bệnh suất, tử suất, chi phí chăm sóc sức khỏe cao đáng kể trên toàn cầu nói chung và ở Việt Nam nói riêng. Dù có nhiều tiến bộ trong điều trị, tỷ lệ tử vong và tỷ lệ nhập viện và tái nhập viện của bệnh nhân suy tim mạn vẫn còn cao.

sST2 là một dấu ấn sinh học mới có liên quan đến viêm, phì đại, xơ hóa và tái cấu trúc cơ tim. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra viêm, phì đại, xơ hóa và tái cấu trúc cơ tim là những cơ chế đóng vai trò trung tâm trong sự suy giảm chức năng và tiến triển suy tim mạn. sST2 có thể là dấu ấn sinh học tiềm năng trong việc tiên lượng, theo dõi và hướng dẫn điều trị bệnh nhân suy tim mạn.

Các công cụ và yếu tố tiên lượng tử vong và nhập viện ở bệnh nhân suy tim mạn còn hạn chế, NT-proBNP có nhiều ưu điểm và được sử dụng rộng rãi nhưng vai trò chủ yếu vẫn là trong chẩn đoán suy tim mạn. NT-proBNP chỉ thể hiện rõ giá trị tiên lượng khi thực hiện nhiều lần hay phối hợp với yếu tố khác. Vai trò tiên lượng của sST2 trong suy tim mạn cần được nghiên cứu nhiều hơn để có thể đánh giá chính xác về giá trị và tính hiệu quả của chỉ dấu sinh học trong lâm sàng. Xuất phát từ các nhu cầu thực tiễn, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá vai trò tiên lượng các biến cố tử vong và nhập viện do suy tim mạn của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- i. Khảo sát nồng độ và đặc điểm của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn có PSTMTT $\leq 40\%$.
- ii. Khảo sát sự liên quan giữa sST2 và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim mạn có PSTMTT $\leq 40\%$.

iii. Xác định vai trò của sST2 trong tiên lượng ngắn hạn (trong 12 tháng) tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim mạn có PSTMTT $\leq 40\%$.

3. Những đóng góp mới của luận án

(1) Nồng độ sST2 là yếu tố có vai trò tiên lượng độc lập các biến cố nhập viện do suy tim, tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân không phụ thuộc tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể, nồng độ Hgb và ĐLCTUĐ. Giá trị về mặt tiên lượng của sST2 tốt hơn NT-proBNP trong suy tim mạn. (2) sST2 kết hợp với các yếu tố lâm sàng và/hoặc NT-proBNP gia tăng ý nghĩa tiên lượng các kết cục tử vong và nhập viện ở bệnh nhân suy tim mạn so với chỉ dùng các yếu tố lâm sàng, NT-proBNP hay sST2.

4. Bố cục luận án

Luận án dài 122 trang bao gồm các phần: Mở đầu và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), Chương 1: Tổng quan tài liệu (32 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (21 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (32 trang), Chương 4: Bàn luận (34 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Luận án có 45 bảng, 30 biểu đồ, 8 sơ đồ, 6 hình. Sử dụng 258 tài liệu tham khảo (24 tài liệu tiếng Việt, 234 tài liệu tiếng Anh; 103 tài liệu từ năm 2017-2022).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về suy tim mạn

1.1.2 Dịch tễ học của suy tim mạn

Tỷ lệ mắc suy tim mạn trên toàn thế giới đã lên đến 64,34 triệu và là một gánh nặng lớn của cộng đồng. Tại Việt Nam, ước tính khoảng 1,5 đến 3,5 triệu người hiện mắc suy tim.

1.1.5.1 Các kết cục tiên lượng suy tim

Tử vong: tỷ lệ tử vong trong 30 ngày sau chẩn đoán suy tim mạn là 10-20%, sau 1 năm và 5 năm lần lượt là 30% và 70%.

Nhập viện và tái nhập viện: tỷ lệ tái nhập viện tại thời điểm 6 tháng và 5 năm sau khi xuất viện lần lượt là 50% và 80%.

1.1.5.2 Các yếu tố tác động lên tiên lượng suy tim mạn: Tuổi, giới tính, nguyên nhân suy tim mạn, bệnh đồng mắc, phân độ NYHA, phân suất tống máu thất trái, dấu ấn sinh học, thời gian chẩn đoán suy tim, chỉ số khối cơ thể, tần số tim lúc nhập viện, trị số huyết áp tâm thu và tâm trương, dung tích hồng cầu.

1.2 Các dấu ấn sinh học trong tiên lượng suy tim mạn

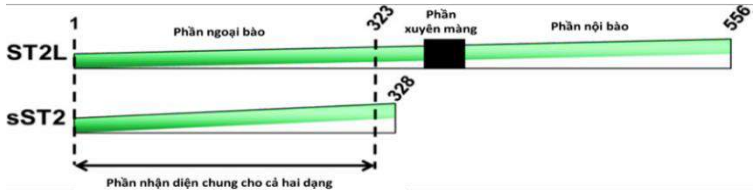
Trong số các dấu ấn sinh học đã được phát triển, các peptide lợi niệu và các Troponin tim đã được đưa vào Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn của Hiệp hội Tim Châu Âu và Hiệp hội Tim Hoa Kỳ. Các dấu ấn sinh học theo cơ chế sinh lý bệnh trong suy tim. Giá trị tiên lượng của NT-proBNP trong suy tim mạn chưa đạt được mong đợi trong thực hành lâm sàng. BNP và NT-proBNP là các dấu ấn sinh học chẩn đoán đáng tin cậy trong suy tim mạn do liên quan đến sức căng cơ học trên tim. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của peptide lợi niệu chỉ được thấy rõ khi sử dụng đồng thời với các chỉ dấu sinh học khác hay theo dõi nối tiếp trong thời gian dài.

1.3 Tổng quan về hệ trục IL-33/ST2 và ST2 hòa tan

ST2 là thành viên của siêu họ thụ thể Toll-like/Interleukin-1 với tên chính thức là Interleukin 1 receptor like 1. Gen *ST2* nằm trên nhiễm sắc thể 2q12 và là một phần của cụm gen *IL-1*. ST2 liên quan đến quá trình viêm, phản ứng dị ứng, các bệnh lý miễn dịch liên quan đến tế bào mast và tế bào T-helper CD41 loại 2. ST2 cũng liên quan đến tác động chống phì đại, xơ hóa tế bào cơ tim hay tái cấu trúc bất lợi.

Hai đồng dạng chính của ST2: (1) ST2L là một thụ thể gắn trên màng. Biểu hiện chủ yếu ở các tế bào Th2 và tế bào mast. (2) sST2 là dạng hòa tan và lưu thông trong huyết thanh khi có yếu tố cảm ứng. sST2 hoạt động như một chất ức chế IL-33. sST2 không có miền

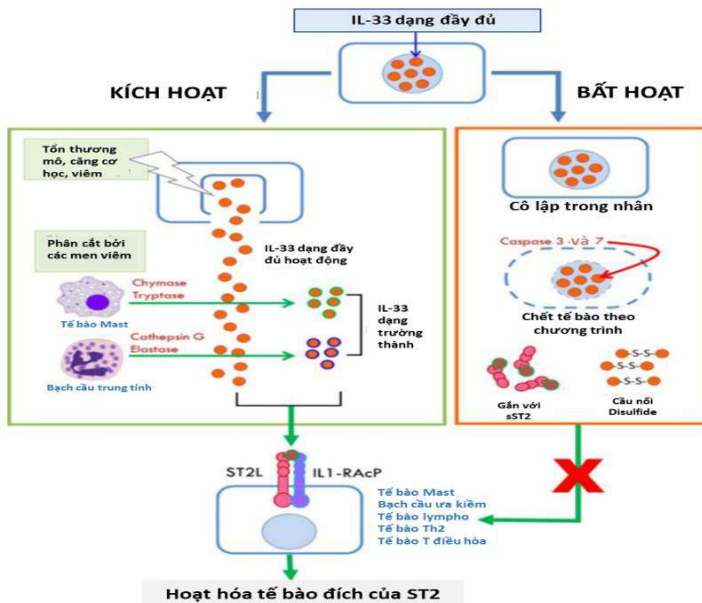
xuyên màng và nội bào tương và có chứa một chuỗi C-terminal có chín amino acid.



Sơ đồ 1.4 Cấu trúc hai đồng dạng ST2 chính: ST2L và sST2

1.3.2 Trục tín hiệu IL-33/ST2

IL-33 được tạo ra để đáp ứng với các kích thích khác nhau trong các tế bào biểu mô, nguyên bào sợi cơ, tế bào mỡ, tế bào nội mô, tế bào cơ trơn và đại thực bào như một cytokine tiền viêm.



Sơ đồ 1.5 Cơ chế điều chỉnh tại chỗ và chức năng cytokine của IL-33

IL-33 có chức năng kép, vừa như một yếu tố nhân giúp phiên mã vừa như một cytokine tiền viêm thông qua 2 tiến trình là kích hoạt hay bất hoạt IL-33. Chức năng hạt nhân của IL-33 như một yếu tố phiên mã điều chỉnh biểu hiện gen cytokine và có liên quan đến quá trình đáp ứng viêm qua chức năng báo động và cytokine của IL-33. IL-33 có chức năng như một cytokine sau khi phân cắt bởi men caspase-1, protease cathepsin G và elastase (từ bạch cầu trung tính) men protease chymase và tryptase (từ tế bào mast đã hoạt hóa) trong điều kiện viêm thành dạng hoạt động sinh học. ST2L là một thụ thể màng có trên bề mặt nguyên bào sợi, tế bào mast, bạch cầu ái toan, tế bào lympho Th2, tế bào đuôi gai, bạch cầu ái kiềm, tế bào giết diệt tự nhiên bất biến (iNKT) và đại thực bào. sST2 tương tác một cách độc lập với IL-33 ở ngoại bào và làm mất chức năng của liên kết IL-33 với ST2L.

1.3.3 Chức năng sinh học của IL-33/ST2 trong suy tim

Chức năng sinh học của hệ IL-33/ST2 trong suy tim mạn: **(1)** đáp ứng viêm và miễn dịch. **(2)** Chống tái cấu trúc bất lợi và xơ hóa cơ tim và **(3)** Tình trạng chức năng hệ thống tim - phổi - mạch máu.

sST2 lưu thông dư thừa gắn kết với NT-proBNP làm mất hiệu quả bảo vệ của IL-33/ST2, dẫn đến xơ hóa, tái cấu trúc tim và rối loạn chức năng tâm thất.

Trong cơ thể, sST2 được sản xuất từ cơ tim, tế bào phế cầu và nội mô mạch máu.

1.3.4.1 Xét nghiệm sST2 trong nghiên cứu và thực hành

Nồng độ sST2 được đo bằng xét nghiệm Presage ST2 là phương pháp duy nhất được Cục Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ cấp phép và được dán nhãn CE.

Ngưỡng được đề xuất để tiên lượng bệnh nhân suy tim mạn là 35 ng/mL.

1.4 Các nghiên cứu của sST2 trong suy tim mạn

1.4.3 Vai trò tiên lượng của sST2 trong suy tim mạn

Bảng 1.1 Các phân tích gộp vai trò tiên lượng của sST2/suy tim mạn

Tác giả	n (N)	Tiêu chí đánh giá	Kết quả
Alberto Aimo	6372 (7)	Tử vong do mọi nguyên nhân và do tim mạch	sST2 tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân và do tim mạch
Michele Emdin	4268 (6)	Tử vong do mọi nguyên nhân và do tim mạch, nhập viện do suy tim	sST2 tiên lượng mạnh mẽ và độc lập tử vong do mọi nguyên nhân và do tim mạch, nhập viện do suy tim
Alberto Aimo	5301 (13)	Tử vong do mọi nguyên nhân và do tim mạch, nhập viện do suy tim	sST2 có giá trị tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân và do tim mạch, nhập viện do suy tim
Guoqi Dong	5121 (11)	Tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim.	sST2 tiên lượng dài hạn tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch kết hợp nhập viện do suy tim, tử vong do mọi nguyên nhân kết hợp tái nhập viện do suy tim

Các nghiên cứu lâm sàng về vai trò tiên lượng của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn có PSTM giảm đều ghi nhận sST2 là yếu tố tiên lượng độc lập biến cố nhập viện do suy tim, tử vong do mọi nguyên nhân hay do tim mạch với thời gian theo dõi 1 năm.

1.4.3.3 Các nghiên cứu so sánh sST2 và các dấu ấn sinh học khác trong tiên lượng bệnh nhân suy tim mạn

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy giá trị tiên lượng của sST2 vượt trội so với Troponin, GDF-15, BNP và NT-proBNP. Giá trị tiên lượng các biến cố của sST2 trong suy tim mạn gia tăng khi phối hợp với NT-proBNP, hs-CRP, Gal-3 hay các yếu tố lâm sàng.

1.4.4 Các nghiên cứu về sST2 tại Việt Nam

Chưa có nghiên cứu về sST2 nào được thực hiện trên đối tượng suy tim mạn tại Việt Nam. Hiện chỉ có 5 nghiên cứu về sST2 đã thực hiện trên các dân số người khỏe mạnh, THA, khó thở, NMCT cấp và

suy tim cấp cũng cho kết quả tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu

2.2.1. Dân số và thời gian nghiên cứu: Những bệnh nhân suy tim mạn đến khám tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 05/2016 đến tháng 05/2017.

2.2.2. Tiêu chuẩn nhận vào: Bệnh nhân đến khám được chẩn đoán suy tim mạn và có $PSTMTT \leq 40\%$

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang có bệnh lý cấp tính hay vừa trải qua phẫu thuật lớn trong vòng 3 tháng, đang bị nhiễm trùng hay bị các bệnh lý nặng về gan, thận tiên lượng sống dưới 1 năm hoặc có bệnh lý ác tính hay đã biết nhiễm HIV, cường giáp mới phát hiện hay chưa ổn định hoặc đang có thai, tràn dịch màng ngoài tim hay đang có hội chứng vành cấp, có bệnh lý hệ thống như lupus hay xơ cứng bì, viêm đa khớp dạng thấp, BPTNMT đã biết hoặc hen phế quản đang điều trị

2.3.2 Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Chợ Rẫy

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Nghiên cứu của Eyal Shahar có tần suất tử vong sau 1 năm theo dõi là 33,6% (37% ở nam và 30% ở nữ). Chọn tiêu chí tử vong do mọi nguyên nhân để tính cỡ mẫu. Với $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2$, $Prev = 33,6\%$ (theo dõi 1 năm). $HR = 1,87$

$$n_{biến\ cố} \geq \left(\frac{1,96 + 0,84}{\frac{1}{2} \log e_{1-1,87}} \right)^2 + 3 = 41$$

$$N_{tổng} \geq n / Prev = 123 \text{ (theo dõi trong 1 năm)}$$

Tính thêm số bệnh nhân bỏ cuộc trong quá trình theo dõi, cần tuyển lựa 149 bệnh nhân (theo dõi trong 1 năm) và cần đạt được 41 biến cố tử vong trong thời gian theo dõi.

Kỹ thuật chọn mẫu: chọn mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim mạn

Tiêu chuẩn xác định suy tim mạn theo Hội Tim Châu Âu (2012). Về thực hành, chẩn đoán xác định suy tim mạn phân suất tống máu giảm khi bệnh nhân có triệu chứng cơ năng và thực thể nghi ngờ suy tim (triệu chứng khởi phát không cấp) và sẽ được xác nhận chẩn đoán khi có NT-proBNP ≥ 125 pg/mL và PSTMTT $\leq 40\%$.

2.5.2 Tiêu chí đánh giá và theo dõi

Tử vong và nguyên nhân tử vong được xác định qua xác nhận tử vong của thân nhân hoặc hồ sơ bệnh án, giấy ra viện hoặc giấy báo tử trong thời gian theo dõi. Cách xác định các biến cố kết cục theo Hướng dẫn “Các yếu tố dữ liệu chính và định nghĩa các biến cố về kết cục và tiêu chí tim mạch trong thử nghiệm lâm sàng” năm 2014 của Hội Tim Hoa Kỳ/ Trường môn Tim Hoa Kỳ.

Tử vong do mọi nguyên nhân: Tình trạng tử vong ghi nhận trong thời gian theo dõi, bao gồm tử vong do tim mạch, tử vong không do tim mạch và tử vong không xác định nguyên nhân.

Tử vong tim mạch: bao gồm tử vong do các nguyên nhân được xác định như: NMCT cấp, đột tử do tim, suy tim, đột quy, thủ thuật tim mạch, các tình trạng xuất huyết liên quan tim mạch và các nguyên nhân tim mạch khác (thuyên tắc phổi hoặc bệnh động mạch ngoại vi). Tử vong do xuất huyết tim mạch là trường hợp tử vong liên quan đến xuất huyết như xuất huyết nội sọ không do đột quy nhồi máu não, vỡ mạch máu không do thủ thuật hay do chấn thương như phình động mạch chủ hoặc xuất huyết phổi sau thuyên tắc phổi.

Nhập viện do suy tim cấp được xác định khi có một trong các tiêu chí sau: (1) Bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng và thực thể mới hoặc gia tăng do suy tim khi nhập viện. (2) Bằng chứng cận lâm sàng về suy tim mới hoặc xấu đi thường trong vòng 24 giờ sau nhập

viện. (3) Bệnh nhân nhập viện với chẩn đoán chính là suy tim cấp và thời gian nằm viện của bệnh nhân kéo dài ít nhất 24 giờ. (4) Bệnh nhân cần thay đổi điều trị: cần sử dụng hay tăng liều thuốc lợi tiểu đường uống, cần phối hợp thuốc lợi tiểu hay chuyển sang thuốc lợi tiểu đường tĩnh mạch, cần dùng thuốc vận mạch hoặc cần can thiệp cơ học hay can phẫu thuật.

2.5.3 Một số tiêu chuẩn chẩn đoán và đánh giá

Nồng độ NT-proBNP định lượng được thực hiện tại Khoa Sinh hóa – Bệnh viện Chợ Rẫy với máy xét nghiệm Roche Cobas 6000.

Các chỉ số siêu âm tim: Phân suất tống máu thất trái, đường kính và thể tích thất trái cuối tâm thu, đường kính và thể tích thất trái cuối tâm trương, đường kính nhĩ trái: được đo bằng siêu âm tim theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ. Máy thực hiện siêu âm là máy Phillip HD7. Siêu âm tim được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa Tim mạch có chứng chỉ hành nghề siêu âm tim và có thâm niên siêu âm tim tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 5 năm trở lên.

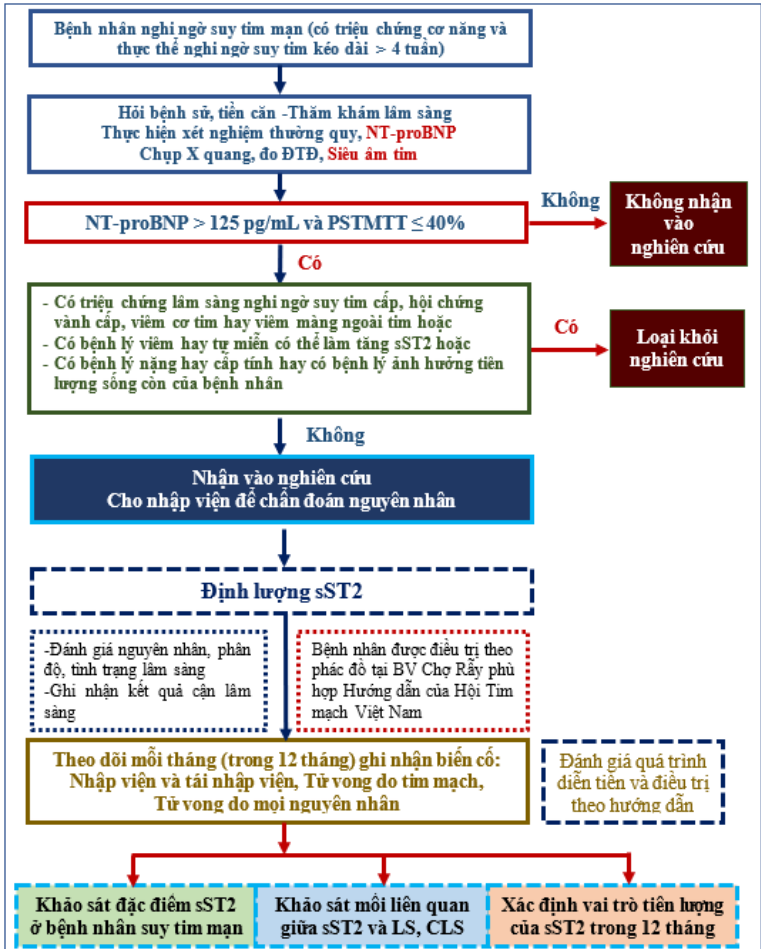
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1 Xét nghiệm định lượng nồng độ sST2: Thực hiện tại Khoa Sinh Hóa, bệnh viện Chợ Rẫy bằng bộ mẫu Presage® ST2 của công ty Critical Diagnostics trên máy ASPECT theo phương pháp ELISA. Giá trị ngưỡng tham chiếu theo Cục Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) khuyến cáo là 35 ng/ml.

2.6.2 Thu thập dữ liệu

Nghiên cứu viên thu thập thông tin cần thiết bằng phỏng vấn trực tiếp qua bảng câu hỏi soạn sẵn, khám lâm sàng và các kết quả xét nghiệm từ hồ sơ bệnh án. Ghi nhận các thông số lâm sàng, cận lâm sàng, phân độ NYHA, nguyên nhân suy tim. Bệnh nhân được chẩn đoán, theo dõi và điều trị theo phác đồ của khoa Tim mạch, bệnh viện Chợ Rẫy phù hợp với Hướng dẫn của Hội Tim mạch Việt Nam.

2.7. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

2.8.1 Nhập liệu và phân tích

Sử dụng phần mềm Excel 16.22 và Stata 15.1.

2.8.2 Phân tích thống kê

Thống kê mô tả và phân tích theo các phép kiểm phù hợp.

– Xác định mối liên quan giữa các biến số định tính bằng phép kiểm Chi-square hoặc Fisher. Xác định mối tương quan giữa 2 biến định lượng bằng tương quan Pearson hoặc Spearman (hệ số tương quan r). Đánh giá khả năng chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào diện tích dưới đường cong (AUC). Phân tích sống còn bằng phương pháp Kaplan-Meier và kiểm định Log-rank. Phân tích hồi quy Cox đa biến xác định giá trị HR hiệu chỉnh cho các yếu tố tiên lượng. Để đáp ứng giả định về độ tuyến tính của các đồng biến sST2 và NT-proBNP, hàm logarit của sST2 và NT-proBNP đã được sử dụng trong các mô hình Cox. Giá trị $p < 0,05$ từ các thử nghiệm hai phía được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua bởi Hội Đồng Y Đức Đại học Y Dược TP.HCM số 454/ĐHYD-HĐ ngày 30 tháng 12 năm 2015.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

Khảo sát 162 trường hợp suy tim mạn tham gia nghiên cứu. Theo dõi 12 tháng ghi nhận có 54 biến cố tử vong (> 41 biến cố).

3.1 Khảo sát đặc điểm dân số nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm cá nhân và lâm sàng của dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình là 66 ± 15 (năm), có 59,3% từ 65 tuổi trở lên. Có 93/162 bệnh nhân nam giới (chiếm 57,4%), tỷ lệ nam nhiều hơn nữ ($p = 0,035$). Chỉ số khối cơ thể trung bình là $20,9 [19,1-23,7]$ kg/m². Có 41 bệnh nhân NYHA II (25,3%), 91 bệnh nhân NYHA III (56,2%) và 30 bệnh nhân NYHA IV (18,5%). Có 119 bệnh nhân do bệnh mạch vành (73,5%). Tần số tim trung bình 86 ± 16 nhịp/phút, HA tâm thu 118 ± 21 mmHg và HA tâm trương 72 ± 11 mmHg. Giảm độ lọc cầu thận (69%), thiếu máu mạn (59%), tăng huyết áp

(54%) và đái tháo đường (42%) là các bệnh đồng mắc thường gặp. 72,8% có từ 2 bệnh đồng mắc trở lên.

3.1.4 Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng

Tỷ lệ thiếu máu là 59,62% với đa phần là mức độ nhẹ và trung bình. Có 69,1% bệnh nhân có ĐLCTUĐ < 60 ml/phút/1,73m², 60,5% có độ lọc cầu thận từ 30-59 ml/phút/1,73m².

Nồng độ NT-proBNP có trung vị là 297,2 [134,5 -625,4] pmol/mL (2518 [1140 - 5300] pg/mL).

PSTMTT 34 (27-37) %, Đường kính thất trái cuối tâm trương 58 (54 – 68) mm, Thể tích thất trái cuối tâm trương 110,6 (91,5 – 152,4) ml/m², Đường kính nhĩ trái 42,5 (40 – 47) mm, Thể tích nhĩ trái 26,3 (21 – 34,6) ml/m²

3.1.7 Tỷ lệ nhập viện do suy tim và tử vong sau 1 năm

Sau 1 năm theo dõi có 82 trường hợp nhập viện, 54 trường hợp tử vong (28 do suy bom, 20 do đột tử và 6 do nguyên nhân khác).

3.2 Khảo sát nồng độ, phân bố và đặc điểm sST2

Nồng độ sST2 của đối tượng nghiên cứu có phân bố lệch phải, trung vị sST2 là 35,3 ng/mL TPV (19,1-57,3 ng/mL). Có 83 bệnh nhân (51,23%) có nồng độ sST2 ≥ 35 ng/ml.

Bảng 3.6 Đặc điểm sST2 trong nghiên cứu

		sST2 ≥ 35 ng/ml (n=83)	sST2 < 35 ng/ml (n=79)	p
Tuổi (năm)		66,4 ± 13,5	65,9±16,0	0,57
Giới	Nam	54,2% (45)	60,8% (48)	0,42
	Nữ	45,8% (38)	39,2% (31)	0,24
Chỉ số khối cơ thể (kg/m ²)		21,4 ± 3,4	21,7 ± 3,5	0,54
Tần số tim (nhịp/ phút)		90,7 ± 15,9	80,7 ± 14,0	<0,0001
Huyết áp tâm thu (mmHg)		116,0 ± 20,1	120,1 ± 21,4	0,21
Huyết áp tâm trương (mmHg)		72,2 ± 11,1	72,4 ± 10,3	0,89
Hút thuốc		6,0% (5)	8,9% (7)	0,49
Bệnh đồng mắc	THA	63,9% (53)	43,0% (34)	0,008
	ĐTĐ	53,0% (44)	30,4% (24)	0,004
	RLLM	27,7% (23)	17,7% (14)	0,13
	NMCT	18,1% (15)	10,1% (8)	0,15

	Rung nhĩ	14,5% (12)	17,7% (14)	0,57
Bệnh đồng mắc trung bình		2,8	2,2	0,009
Nguyên nhân do BMV		77,1% (64)	69,6% (55)	0,28
NYHA	II	2,4% (2)	49,4% (39)	<0,001
	III	61,5% (51)	50,6% (40)	
	IV	36,1% (30)	0,0% (0)	
Hemoglobine (g/L)		117,6 ± 22,4	123,8 ± 23,8	0,08
Thiếu máu		63,9% (53)	54,4% (43)	0,22
Creatinin máu (mg/dL)		1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,5	0,32
Độ lọc cầu thận ước đoán		51,9 ± 17,8	56,3 ± 18,0	0,12
ĐLCTƯĐ < 60 ml/p/1,73m ²		72,3% (60)	65,8% (52)	0,37
Natri (mEq/L)		134,4 ± 5,2	136,4 ± 3,7	0,007
Kali (mEq/L)		3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,5	0,53
Clo (mEq/L)		99,9 ± 5,8	101,4 ± 4,5	0,033
NT-proBNP (pmol/mL)		530,4 [158,6-1223]	159[127,5-441,8]	<0,0001
PSTMTT		28,9 ± 6,6	35,2 ± 4,9	<0,0001
TTTTTg		226,9 ± 67,6	164,5 ± 47,4	<0,0001
Đường kính nhĩ trái		45,7 ± 6,0	42,2 ± 6,3	0,0005
UCMC		50,1% (42)	60,8% (48)	0,19
CTTA		37,4% (31)	29,1% (23)	0,27
Chẹn Beta		18,1% (15)	29,1% (23)	0,10
Verospiron		72,3% (60)	65,8% (52)	0,37
Furosevide		72,3% (60)	57,0% (45)	0,041
Nitrat		47,0% (39)	60,8% (48)	0,08
Tử vong do mọi nguyên nhân		60,2% (50)	5,1% (4)	<0,001
Tử vong do tim mạch		54,2% (45)	3,8% (3)	<0,001
Nhập viện do suy tim		77,1% (64)	20,3% (16)	<0,001

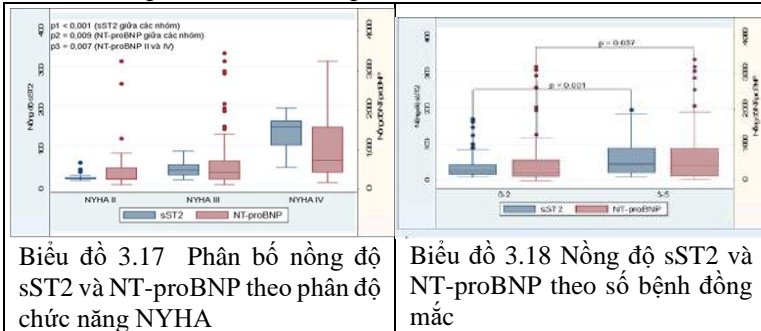
3.3 Khảo sát mối liên quan giữa sST2 và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm điều trị trong suy tim mạn

Không có sự liên quan giữa sST2 với tuổi ($r=-0,04$, $p=0,6$), chỉ số khối cơ thể ($r=-0,05$, $p=0,53$), HA tâm thu ($r=-0,15$, $p=0,054$). Có sự tương quan giữa sST2 và tần số tim ($r=0,46$, $p<0,001$). Nồng độ sST2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nam và nữ ($p=0,4$).

Không có sự khác biệt nồng độ sST2 theo nguyên nhân suy tim giữa nhóm có nguyên nhân do bệnh mạch vành hay hay không do bệnh mạch vành.

Nồng độ sST2 ở nhóm suy tim mạn không có sự khác biệt giữa có hay không có Rung nhĩ ($p = 0,49$), NMCT cũ ($p=0,31$), RLLM ($p=0,29$). Số bệnh đồng mắc có tương quan yếu với nồng độ sST2 ($r=0,29$; $p = 0,007$). Có sự khác biệt nồng độ sST2 giữa nhóm có hay không có THA ($p<0,001$) và ĐTĐ ($p<0,001$)

Nồng độ sST2 và NT-proBNP gia tăng tuyến tính theo mức độ NYHA, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$ với các nhóm sST2, $p = 0,009$ với NT-proBNP).



Biểu đồ 3.17 Phân bố nồng độ sST2 và NT-proBNP theo phân độ chức năng NYHA

Biểu đồ 3.18 Nồng độ sST2 và NT-proBNP theo số bệnh đồng mắc

Không có sự khác biệt nồng độ giữa nhóm suy tim mạn có thiếu máu hay không có thiếu máu ($p = 0,47$), có ĐLCTƯĐ trên hay dưới $60 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$ ($p = 0,22$). Không có sự tương quan giữa Creatinin máu với nồng độ sST2. Có sự tương quan mức độ trung bình giữa nồng độ NT-proBNP với nồng độ sST2 ($p < 0,001$). Có sự tương quan khá chặt giữa sST2 và PSTMTT ($r=-0,59, p<0,001$), TTTTg ($r=-0,66, p<0,001$) ĐKNT ($r=-0,59, p<0,001$) Không có sự khác biệt nồng độ sST2 giữa các nhóm được chỉ định hay không được chỉ định các nhóm thuốc trong suy tim mạn.

3.4 Khảo sát vai trò tiên lượng của sST2 trong suy tim mạn

3.4.1 Giá trị tiên đoán của các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và sST2 với biến cố tử vong do mọi nguyên nhân

Phân tích hồi quy Cox đa biến, có 5 yếu tố tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân trong 1 năm ở bệnh nhân suy tim mạn:

Tần số tim (HR 1,05;p<0,001), ĐTD (HR 2,88;p=0,003), Phân độ NYHA (HR 3,98;p<0,001) PSTMTT (HR 0,95;p=0,046) Log (sST2) (HR 2,33;p<0,001)

3.4.2 Giá trị tiên đoán của các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và sST2 với biến cố tử vong do tim mạch

Phân tích hồi quy Cox đa biến, có 4 yếu tố tiên lượng độc lập tử vong do nguyên nhân tim mạch trong 1 năm ở bệnh nhân suy tim mạn: Tần số tim (HR 1,05;p=0,001), Phân độ NYHA (HR 3,81;p=0,004) PSTMTT (HR 0,88;p=0,02) Log (sST2) (HR 3,21;p<0,001)

3.4.3 Giá trị tiên đoán của các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và sST2 với biến cố nhập viện do suy tim

Sau khi phân tích đa biến, sST2 ≥ 35 ng/mL là yếu tố có vai trò tiên lượng độc lập biến cố nhập viện do suy tim (HR 3,46; p<0,001).

3.4.4 Xác định điểm cắt sST2 tối ưu với biến cố tử vong do mọi nguyên nhân

Trong 162 bệnh nhân suy tim mạn được theo dõi, có 54 trường hợp tử vong (33,3%). Có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ sST2 và thời điểm tử vong. Điểm cắt nồng độ sST2 trong nghiên cứu để tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân tốt nhất là 49,2 ng/ml.

3.4.4.2 Giá trị tiên lượng của sST2 với các biến cố tử vong và nhập viện sau thời gian theo dõi 1 năm với ngưỡng cắt 35 ng/ml và 49,2 ng/ml

Các biến cố tim mạch được theo dõi ở nhóm sST2 cao và thấp (với ngưỡng 49,2 ng/ml) có sự khác biệt đáng kể, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (tất cả với p<0,001).

Dựa trên ngưỡng 35 ng/ml (theo khuyến cáo chung của Cục Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ) và 50 ng/ml (xấp xỉ điểm cắt trong nghiên cứu), chúng tôi khảo sát tiếp tục bằng cách chia 3 phân nhóm theo nồng độ sST2. So với nhóm có nồng độ sST2 < 35 ng/ml, nhóm

có nồng độ sST2 từ 35-49 ng/ml và nhóm có nồng độ sST2 \geq 50 ng/ml gia tăng rõ rệt khả năng tiên đoán nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân ($p=0,01$ và $p<0,001$ theo thứ tự).

3.4.5 Đánh giá mô hình kết hợp tiên lượng trong suy tim mạn

3.4.5.1 So sánh giá trị tiên lượng của sST2 và NT-proBNP

Biến cố	AUC sST2	AUC NT-proBNP	p
Tử vong do mọi nguyên nhân	0,829	0,727	0,042
Tử vong do tim mạch	0,860	0,738	0,022
Nhập viện do suy tim	0,832	0,665	0,0005

Cả hai dấu ấn sinh học NT-proBNP và sST2 đều thể hiện giá trị tiên lượng 3 biến cố khảo sát. Nồng độ sST2 có vai trò tiên lượng tốt hơn NT-proBNP có ý nghĩa thống kê.

3.4.5.2 Phối hợp sST2 và NT-proBNP trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân

Diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP là 0,727 KTC 95% 0,636 - 0,817. Xác định tỷ số nguy cơ với ngưỡng NT-proBNP là 601,4 pg/ml có HR 1,63 KTC 95% 1,26 - 2,12; $p < 0,001$ (theo Log).

Tỷ lệ các biến cố tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim có sự tăng tuyến tính lần lượt ở các nhóm sST2 thấp/NT-proBNP thấp, sST2 thấp/NT-proBNP cao, sST2 cao/NT-proBNP thấp và nhóm sST2 cao/NT-proBNP cao. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (tất cả với $p < 0,001$).

Bảng 3.26 So sánh giá trị thống kê C của giá trị sST2 và NT-proBNP

Dấu ấn sinh học	Giá trị C	P	
NT-proBNP	0,727	<0,001	0,031
sST2 kết hợp với NT-proBNP	0,918		
sST2	0,829		

Sự kết hợp NT-proBNP với sST2 giúp gia tăng giá trị tiên lượng so với khi sử dụng NT-proBNP hay sST2 riêng lẻ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,0001$ và $p = 0,031$ tương ứng).

3.4.5.3 Vai trò tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân của sST2 và NT-proBNP kết hợp các yếu tố lâm sàng, siêu âm tim

Phối hợp sST2 và NT-proBNP cho kết quả tốt hơn khi phối hợp sST2 hoặc NT-proBNP với một biến khác, khi dùng kiểm định thống kê thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Mô hình kết hợp lâm sàng và sST2 tốt hơn so với mô hình chỉ sử dụng các yếu tố lâm sàng ($p = 0,003$). Mô hình kết hợp giữa các yếu tố lâm sàng với sST2 làm gia tăng ý nghĩa tiên lượng khi so sánh với mô hình chỉ có lâm sàng hay lâm sàng kết hợp với NT-proBNP.

3.4.5.4 Đánh giá vai trò tiên lượng tử vong trong các nhóm có đặc tính khác nhau

Sau khi phân tích theo các phân nhóm, sST2 (phân tích theo Đơn vị Log) không thể hiện sự khác biệt giữa các nhóm có hay không có THA và nhóm có 0-2 bệnh đồng mắc hay nhiều hơn. Với phân nhóm theo NYHA và PSTMTT, giá trị tiên lượng cao nhất ở phân nhóm NYHA III và phân nhóm có PSTMTT 31-35%. Với các phân nhóm theo tứ phân vị của nồng độ NT-proBNP thì sST2 chỉ thể hiện ý nghĩa tiên lượng ở nhóm có nồng độ NT-proBNP từ trung vị đến tứ phân vị thứ 3.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu

Trong các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu sổ bộ, bệnh nhân suy tim mạn thường lớn tuổi (tuổi trung bình > 60 tuổi), có nam nhiều hơn nữ. Tần suất suy tim mạn gia tăng theo tuổi ở cả hai giới nam và nữ. Có sự khác biệt về chỉ số khối của cơ thể giữa các nghiên cứu tại Châu Á so với tại Châu Âu và Hoa Kỳ, có thể do sự khác biệt về tạng người Châu Á so với Châu Âu hay Hoa Kỳ.

Nguyên nhân suy tim mạn cũng có những thay đổi với sự gia tăng tỷ lệ do bệnh mạch vành phù hợp theo thay đổi về lối sống, kinh tế và sự phát triển vượt bậc trong điều trị bệnh mạch vành. Mức độ nặng suy tim mạn đánh giá theo phân độ NYHA và số bệnh đồng mắc cũng khác nhau giữa các nghiên cứu, tỷ lệ NYHA III, IV và số bệnh đồng mắc trong các nghiên cứu liên quan đến dân số suy tim mạn nhập viện hay đến khám tại các trung tâm chuyên sâu thường có khuynh hướng cao hơn. ĐTD và THA gia tăng

4.1.4 Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng

Tỷ lệ thiếu máu cao hơn và nồng độ Hgb trong nghiên cứu thấp hơn các nghiên cứu khác phản ánh dân số nghiên cứu này có nhiều bệnh nền hơn, thời gian mắc suy tim. Tỷ lệ và phân bố mức độ suy thận trong các nghiên cứu tùy thuộc vào tình trạng bệnh đồng mắc, tình trạng kèm theo THA và ĐTD cũng như thời gian mắc 2 bệnh lý này hay mức độ nặng của suy tim mạn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dân số nghiên cứu là bệnh nhân đến khám tại bệnh viện tuyến cuối, mức độ suy tim mạn NYHA III – IV nhiều, có nhiều bệnh đồng mắc như THA và ĐTD nên có tỷ lệ suy thận nhiều hơn với mức độ nặng hơn trong một số nghiên cứu khác.

Phân suất tổng máu thất trái vẫn còn là một yếu tố khá khách quan đo lường chức năng thất trái và mức độ nặng trong suy tim mạn có PSTMTT giảm. Các nghiên cứu trên đối tượng phân suất tổng máu thất trái giảm thường chọn mức PSTM $\leq 40\%$, một số nghiên cứu chọn ngưỡng PSTM $\leq 35\%$ hay 45% . Các chỉ số hình thái tim được xác định qua siêu âm tim trong các nghiên cứu có sự khác biệt do chọn lựa đối tượng nghiên cứu khác nhau.

NT-proBNP là dấu ấn sinh học kinh điển và được khuyến cáo để chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và tiên lượng hiện nay trong các hướng dẫn về chẩn đoán và xử trí suy tim mạn. Nồng độ NT-proBNP ở nhóm suy tim cấp thì rất cao và ở nhóm suy tim mạn thì thấp hơn và

thay đổi theo quá trình điều trị, thời gian mắc và độ nặng của suy tim.

4.1.5 Đặc điểm về điều trị

Các thuốc cải thiện tiên lượng đang ngày được quan tâm về tỷ lệ và liều thuốc đang dùng. Tỷ lệ chỉ định các thuốc ức chế men chuyển, chẹn Beta, đối kháng Aldosterone trong các nghiên cứu hiện ở mức đạt 60% trở lên. Sự tương đồng về tỷ lệ chỉ định 3 nhóm thuốc này do có sự khuyến cáo mạnh mẽ về hiệu quả cải thiện tiên lượng của các nhóm thuốc này và sự sử dụng dễ dàng của các nhóm thuốc này trong thực hành (không có nhiều chống chỉ định, tác dụng phụ ít và không cần chỉnh liều nhiều lần như các nhóm khác)

4.2 Nồng độ, phân bố và đặc điểm sST2

Nồng độ sST2 trong các nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim mạn có trung vị từ 24 ng/ml đến 46,36 ng/ml với các nghiên cứu sử dụng bộ mẫu Presage ST2 Assay. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về dân số nghiên cứu, mức độ nặng của dân số suy tim hay mức độ ổn định liên quan đến điều trị.

Nhóm có sST2 ≥ 35 ng/mL có tần số tim, số bệnh đồng mắc trung bình, nồng độ NT-proBNP, thể tích thất trái tâm trương, đường kính nhĩ trái lớn hơn. Nhóm có sST2 ≥ 35 ng/mL có tỷ lệ bệnh nhân THA, ĐTD, có từ 3 bệnh đồng mắc trở lên, phân độ NYHA cao, sử dụng lợi tiểu quai, tử vong do mọi nguyên nhân hay do tim mạch và nhập viện cao hơn có ý nghĩa thống kê. Trong phân tích gộp của Michele Emdin (2018) với 4268 bệnh nhân cũng cho thấy nhóm có nồng độ sST2 ≥ 27 ng/mL có tuổi, tỷ lệ nam giới, chỉ số khối cơ thể cao hơn, nồng độ NT-proBNP cao hơn. Sự khác biệt các đặc điểm trong nhóm sST2 cao và thấp thay đổi theo từng nghiên cứu với dân số nghiên cứu khác nhau, cách chọn mẫu khác nhau và đặc biệt là cỡ mẫu.

4.3 Mối liên quan giữa sST2 và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng trong suy tim

4.3.1 Liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng với sST2

Vấn đề cần lưu ý với một dấu ấn sinh học là sự thay đổi hay ảnh hưởng của các yếu tố tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể và các yếu tố khác. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy sST2 không thay đổi hay thay đổi rất ít liên quan đến tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể.

Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ sST2 cao hơn ở các nhóm có phân độ chức năng suy tim mạn NYHA cao hơn. Tần số tim được xem là yếu tố nguy cơ tiên lượng độc lập ở bệnh nhân suy tim mạn, có sự tương quan trung bình giữa nồng độ sST2 và tần số tim.

Mặc dù có những nghiên cứu cho thấy sST2 có vai trò tiên đoán rối loạn chức năng thất trái hay khởi phát suy tim ở bệnh nhân tăng huyết áp. Tuy nhiên với dân số suy tim mạn, sST2 ở nhóm nguyên nhân do THA không có sự khác biệt với các nhóm suy tim do các nguyên nhân khác. Nồng độ sST2 ở bệnh nhân suy tim có THA hoặc ĐTD cao hơn nhóm suy tim không có THA hay ĐTD, điều này do sST2 phần nào có liên quan đến cơ chế ĐTD và THA. Không có sự khác biệt nồng độ sST2 ở nhóm suy tim mạn có hay không có rung nhĩ, tiền căn NMCT, rối loạn chuyển hóa lipid máu.

Nồng độ sST2 có tương quan yếu với số bệnh đồng mắc và nồng độ sST2 khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có 0-2 và nhóm có 3-5 yếu tố nguy cơ. Sự hiện diện nhiều yếu tố đồng mắc là yếu tố tiên lượng xấu của suy tim mạn và nồng độ sST2 cũng tăng trong mỗi bệnh đồng mắc này.

4.3.2 Liên quan giữa các đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng và sST2

Giảm ĐLCTUĐ và thiếu máu mạn là 2 tình trạng thường gặp và có giá trị tiên lượng của bệnh nhân suy tim, một dấu ấn sinh học cũng nên được xem xét về sự ảnh hưởng và liên quan của 2 yếu tố này.

Nồng độ sST2 không bị ảnh hưởng bởi độ lọc cầu thận và tình trạng thiếu máu mạn trong suy tim mạn.

Trong các yếu tố có liên quan đến tái cấu trúc cơ tim, NT-proBNP và các chỉ số siêu âm tim là các chỉ số quan trọng. NT-proBNP là dấu ấn sinh học kinh điển trong chẩn đoán suy tim mạn nhưng vai trò của NT-proBNP trong tiên lượng suy tim mạn còn hạn chế. Có sự tương quan giữa NT-proBNP với sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn, mặc dù cơ chế biểu hiện của hai dấu ấn sinh học này có phần khác nhau. Sự giãn lớn thất trái và giảm phân suất tống máu là những chỉ số phản ánh mức độ nặng của tổn thương cơ tim. Có sự tương quan khá rõ rệt giữa sST2 với PSTMTT, thể tích thất trái tâm trương và đường kính nhĩ trái.

4.4 Vai trò tiên lượng của sST2 với các biến cố nhập viện do suy tim, tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị suy tim, tỷ lệ tử vong và tái nhập viện còn cao. Nguyên nhân tử vong chủ yếu trong suy tim là do suy tim diễn tiến nặng (theo cơ chế suy bơm). Điều này cũng phù hợp với khuynh hướng chung các nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu lâm sàng cũng xác định một số yếu tố có vai trò tiên lượng các biến cố trong suy tim mạn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số yếu tố có vai trò tiên lượng kinh điển như tần số tim, bệnh đồng mắc ĐTD, phân độ NYHA, PSTMTT. Bên cạnh đó, sST2 cũng là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân cũng như nhập viện và tái nhập viện do suy tim. Kết quả về vai trò tiên lượng của sST2 trong nghiên cứu cũng tương đồng với các phân tích gộp hay các nghiên cứu trên thế giới.

Điểm cắt giá trị sST2 tối ưu để tiên lượng khác nhau giữa các nghiên cứu lâm sàng, điều này tùy thuộc vào đặc điểm của dân số nghiên cứu. Ngưỡng nồng độ sST2 xác định tiên lượng suy tim mạn 35 ng/ml được chấp nhận bởi Cục Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa

Kỳ là có giá trị ứng dụng cao. Tuy vậy, cần lưu ý về đặc điểm dân số và nồng độ NT-proBNP ở từng bệnh nhân cụ thể.

4.4.3 Đánh giá mô hình kết hợp tiên lượng của sST2

NT-proBNP là một dấu ấn sinh học kinh điển trong chẩn đoán suy tim mạn nhưng giá trị tiên lượng của NT-proBNP vẫn còn hạn chế do giá trị tại một thời điểm không cao. Trong nghiên cứu, sST2 có vai trò tiên lượng các biến cố tử vong do tim mạch hay do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim mạn tốt hơn NT-proBNP và giá trị tiên lượng của sST2 trong suy tim mạn là độc lập không phụ thuộc vào các yếu tố khác. Với biến cố nhập viện do suy tim, chỉ có giá trị sST2 $\geq 35\text{ng/mL}$ là yếu tố tiên lượng độc lập và tốt hơn NT-proBNP.

Phối hợp nhiều yếu tố, đặc biệt là các dấu ấn sinh học để tiên lượng tốt hơn các biến cố trong suy tim mạn là vấn đề đáng quan tâm. Các nghiên cứu lâm sàng và phân tích gộp cho thấy mô hình phối hợp 2 dấu ấn sinh học này tốt hơn so với khi sử dụng riêng lẻ NT-proBNP hay sST2 hoặc khi phối hợp sST2 hoặc NT-proBNP với các yếu tố phân độ NYHA, PSTMTT và TTTTg ($p < 0,05$).

Mô hình kết hợp lâm sàng và sST2 tốt hơn so với mô hình chỉ sử dụng các yếu tố lâm sàng ($p = 0,003$).

Với những phân nhóm có mức độ quá nặng hay quá nhẹ thường có tiên lượng khá rõ ràng. Bổ sung thêm giá trị tiên lượng sẽ hữu ích ở nhóm có thể có tiên lượng nặng hay nhóm có tiên lượng thay đổi, giá trị tiên lượng của sST2 cao đáng kể ở nhóm có NYHA III hoặc PSTMTT 31-35% và nhóm có nồng độ NT-proBNP trong khoảng giữa trung vị và tứ phân vị thứ 3.

HẠN CHẾ ĐỀ TÀI

Nghiên cứu thực hiện trên những bệnh nhân suy tim mạn tại bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh nặng (chủ yếu NYHA III và IV) và có nhiều bệnh đồng mắc. Do vậy, tính đại diện trong chọn mẫu không cao. Nghiên cứu chỉ được thực hiện ở một trung tâm nên không thể đại

diện cho dân số suy tim mạn của TP. Hồ Chí Minh hay của Việt Nam, nên giá trị ngoại suy bị hạn chế.

Do là nghiên cứu đoàn hệ nên chưa kiểm soát được hoàn toàn các yếu tố có khả năng gây nhiễu như các thông tin thu thập được hay mất dấu trong quá trình theo dõi.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu thực hiện trên 162 trường hợp suy tim mạn tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 5/2016 đến 10/2016, theo dõi 1 năm.

1. Đặc điểm sST2 trong suy tim mạn: có phân phối không chuẩn, giá trị trung vị 35,3, khoảng tứ phân vị [19,1-57,25] ng/mL, có 83 bệnh nhân (51,23%) có nồng độ sST2 \geq 35 ng/ml. Nhóm suy tim mạn có nồng độ sST2 \geq 35 ng/mL có tần số tim, nồng độ NT-proBNP, thể tích thất trái tâm trương, đường kính nhĩ trái lớn hơn, số bệnh đồng mắc nhiều hơn, tỷ lệ bệnh nhân THA, ĐTD nhiều hơn, phân độ NYHA cao, cần sử dụng lợi tiểu quai nhiều hơn, tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do tim mạch và tái nhập viện cao hơn. Nhóm có sST2 \geq 35ng/mL có phân suất tổng máu thấp hơn.

2. Mối liên quan của sST2 với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng trong suy tim mạn:

- Nồng độ sST2 **không tương quan** với tuổi ($p=0,6$), giới ($p=0,4$), chỉ số khối cơ thể ($p=0,53$), nguyên nhân suy tim ($p=0,57$), tiền căn NMCT cũ ($p=0,31$), rung nhĩ ($p=0,49$), nồng độ Hemoglobine ($p=0,14$) và độ lọc cầu thận ước tính ($p=0,22$). Nồng độ sST2 có **tương quan thuận** với số bệnh đồng mắc ($r=0,28, p=0,007$), tần số tim lúc nhập viện ($r=0,46, p<0,0001$), đường kính và thể tích thất trái ($p<0,001$), NT-proBNP ($r=0,38, p<0,001$). Nồng độ sST2 có **tương quan nghịch** với phân suất tổng máu thất trái ($r=-0,59, p<0,001$).

- Nồng độ sST2 cao hơn ở nhóm có phân độ chức năng NYHA cao ($p<0,001$), có THA ($p<0,001$), có ĐTD ($p<0,001$) và có nhiều bệnh đồng mắc ($p=0,007$).

3. Vai trò tiên lượng của sST2 trong suy tim mạn:

- sST2 là yếu tố có vai trò **tiên lượng độc lập biến cố tử vong do mọi nguyên nhân** (HR 2,33; KTC 95% 1,08 – 5,02; $p < 0,001$), **tiên lượng độc lập tử vong do tim mạch** (HR 3,21; KTC 95% (1,24 – 8,34); $p < 0,001$). Nồng độ sST2 tăng ≥ 35 ng/ml là yếu tố **tiên lượng độc lập nhập viện do suy tim** (HR 3.46; KTC 95% (1.77 - 6.77); $p < 0.001$).

- sST2 có vai trò tiên lượng nhập viện do suy tim, tử vong do tim mạch và do mọi nguyên nhân tốt hơn NT-proBNP ($p < 0,05$). sST2 kết hợp các yếu tố lâm sàng và / hoặc NT-proBNP giúp gia tăng ý nghĩa tiên lượng so với chỉ sử dụng các yếu tố lâm sàng, NT-proBNP hay sST2 riêng lẻ ($p < 0,05$). Kết hợp sST2 và NT-proBNP cho giá trị tiên lượng tốt hơn kết hợp NT-proBNP hay sST2 với các yếu tố khác.

- Phân tích theo các phân nhóm: Vai trò tiên lượng của sST2 có giá trị tiên lượng biến cố tử vong cao với phân nhóm suy tim có PSTMTT 31-35% NYHA III và nồng độ NT-proBNP trong khoảng trung vị đến tứ phân vị thứ 3 (297,2 - 625,4 pmol/mL).

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên về vai trò tiên lượng của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn. Qua kết quả ghi nhận từ nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị cần tiếp tục nghiên cứu về sST2 trên bệnh nhân suy tim mạn theo các định hướng sau: (1) Thực hiện đa trung tâm, ngẫu nhiên có đối chứng. (2) Thực hiện nghiên cứu giá trị xét nghiệm chuỗi nối tiếp (xét nghiệm hàng loạt theo chuỗi) hay lúc xuất viện của sST2 và so sánh với giá trị tương ứng của NT-proBNP. (3) Nghiên cứu ảnh hưởng của các thuốc, phương thức điều trị lên nồng độ sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn, đánh giá vai trò hướng dẫn điều trị của sST2. (4) Đánh giá giá trị giữa hiệu quả - kinh tế khi sử dụng sST2 để tiên lượng ở bệnh nhân suy tim mạn.