

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ MEN TIM (TROPONIN T VÀ NT-proBNP) Ở BỆNH NHÂN THẨM TÁCH MÁU

*Tô Nhuận Thủ, Châu Hữu Hậu
BV đa khoa tư nhân Nhật Tân*

TÓM TẮT: Khảo sát nồng độ men tim (troponin T và NT-proBNP) ở bệnh nhân thẩm tách máu. Trong số 451 BN được nghiên cứu, có 102 BN không có bệnh tim mạch, 303 có bệnh tim và/hoặc bệnh mạch vành, 46 BN thẩm tách máu vì suy thận. Tuổi của người thẩm tách máu thấp hơn BN có bệnh tim mạch. Nồng độ troponin ở BN thẩm tách máu cao hơn các BN không có bệnh tim mạch nhưng thấp hơn BN bệnh tim mạch. Nồng độ NT-proBNP ở BN thẩm tách máu luôn cao hơn cả các BN bệnh tim mạch.

SUMMARY: *Survey of cardiac enzyme levels (troponin T and NT-proBNP) in hemodialysis patients. Of the 451 patients studied, there were 102 patients without cardiovascular disease, 303 with heart and/or coronary artery disease, 46 hemodialyzed patients with kidney failure. The age of hemodialysis patients often have lower than that of patients with cardiovascular disease. Troponin levels in hemodialysis patients are higher than those in patients without cardiovascular disease but lower than those in cardiovascular patients. NT-proBNP levels in hemodialysis patients are higher than those in the patients with cardiovascular diseases.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự ra đời của các dấu ấn sinh học đã giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm phương tiện chẩn đoán bệnh, nhất là nhóm bệnh tim mạch, trong đó có NT-proBNP và troponin hiện là các xét nghiệm đang được sử dụng rộng rãi. Vào khoảng 55% các BN (BN) bệnh thận giai đoạn cuối (BTGĐC) bị suy tim ứ huyết và các bệnh tim mạch lý giải cho đa số các trường hợp tử vong ở các BN này⁽¹⁾. Vậy NT-proBNP và troponin có vai trò như thế nào trong việc chẩn đoán và tiên lượng trong nhóm BN BTGĐC và liệu có mối liên hệ nào giữa GFR và NT-proBNP hay không? Đó là mục tiêu của nghiên cứu này.

TỔNG QUAN

Bệnh tim mạch sớm bắt đầu trong quá trình BTGĐC và cần được chẩn đoán sớm để phân tầng nguy cơ nhằm giảm thiểu tỷ lệ tử vong⁽²⁾. Gần đây, troponin và NT-proBNP là 2 xét nghiệm khá tốt trong chẩn đoán bệnh tim mạch: Các troponin tim được phóng thích vào hệ tuần hoàn trong đáp ứng với tình trạng hoại tử cơ tim và được thanh thải bởi thận. Giá trị dự báo của troponin tim về tử vong đã được xác định trong BTGĐC. NT-proBNP là hormone

được phóng thích nhằm đáp ứng với việc căng thành của tâm thất. NT-proBNP là một đoạn bất hoạt được phóng thích cùng với BNP theo tỷ lệ 1:1, được thanh thải bởi thận và được thận lọc với số lượng khá ít. Nồng độ của BNP và NT-proBNP tăng ở các BN BTGĐC. Giá trị tiên lượng của 2 xét nghiệm này trong BTGĐC chưa được xác định⁽³⁾.

Hai chỉ dấu sinh học trên gia tăng không làm cải thiện tỷ lệ tử vong chung cũng như tỷ lệ tử vong về tim mạch so với NT-proBNP đơn thuần ở BN BTGĐC. NT-proBNP tương quan khá mạnh với rối loạn chức năng tâm thu thất trái và tương quan mạnh hơn với tỷ lệ tử vong so với troponin ở các BN lọc thận không có triệu chứng. NT-proBNP có thể là chỉ dấu sinh học có thể tiên lượng các kết cục tốt hơn troponin tim^(3,4).

Thận nhân tạo là tổng hợp của nhiều thay đổi bất thường về sinh lý tuần hoàn: tăng áp lực thất trái, rối loạn chuyển hóa muối nước, quá tải thể tích tuần hoàn, xơ vữa mạch máu trong đó có mạch vành. Hơn nữa, hơn 75% BN BTGĐC khi bắt đầu lọc thận đã có phì đại thất trái, và suy tâm thu thất trái chiếm khoảng 16%. Ngoài ra, BN BTGĐC thường bị phù phổi cấp, đây cũng một bằng chứng liên quan đến biến đổi về cấu trúc và chức năng thất trái.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các BN thẩm tách máu (n=46), các BN được xét nghiệm Troponin T hs và NT-proBNP trong chẩn đoán bệnh tim mạch (n=303) bao gồm các BN có bệnh tim và/hoặc mạch vành, các BN không có bệnh tim mạch (n=102).

Đối tượng loại trừ: các BN không đồng ý xét nghiệm máu.

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu, mô tả.

Thời gian nghiên cứu: Hồi cứu kết quả xét nghiệm của nhóm BN có hay không có bệnh tim mạch từ tháng 1/2011 đến tháng 8/2013 và các BN đang lọc thận tại bộ phận thận nhân tạo tại thời điểm nghiên cứu.

Cách tiến hành nghiên cứu: Xét nghiệm: dùng máy miễn dịch Cobas e411 của Roche-Hitachi. Các kit Troponin T hs và NT-ProBNP của chính hãng. Chia các BN ra làm 3 nhóm: Nhóm 1, (n=102): BN không bị bệnh tim mạch với troponin T <14 ng/l và NT-proBNP dưới nồng độ đã được xác định theo lứa tuổi.

Nhóm 2, (n=303): Troponin T \geq 14 ng/l. NT-proBNP: Được xác định có suy tim khi: <50 tuổi: >450 ng/l; 50-75: >900 ng/l; >75 tuổi >1.800 ng/l.

Nhóm 3 (n=46); Suy thận đang lọc thận: Chẩn đoán suy thận mạn giai đoạn cuối bằng ước tính mức lọc cầu thận theo công thức MDRD sẵn có trên mạng.

Xử lý thống kê: thu thập số liệu bằng excel và xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0. Dùng Independent-Samples T test để phân tích các yếu tố cần nghiên cứu. Hồi qui tuyến tính đơn giản được dùng để tìm mối liên hệ giữa 2 biến liên tục. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Giới tính trong 3 nhóm BN

Giới	Phân loại			Cộng chung
	Không có bệnh tim mạch	Có bệnh mạch vành hoặc suy tim	Suy thận đang lọc thận	
Nữ	67	162	24	253
Nam	35	141	22	198
Cộng chung	102	303	46	451

So sánh nữ và nam trong các nhóm BN, không khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P=0,084$

Bảng 2. So sánh các yếu tố tuổi, GFR, troponin T và NT-proBNP giữa nhóm có bệnh tim mạch và BN thẩm tách máu.

	Phân loại	N	Trung bình	Độ lệch chuẩn	t	p
Tuổi	Bệnh tim mạch	303	71,3	14,5	7,04	0,000
	BN thẩm tách máu	46	53,9	15,4		
GFR	Bệnh tim mạch	303	67,5	33,3	30,21	0,000
	BN thẩm tách máu	46	7,9	3,3		
Troponin	Bệnh tim mạch	303	315,7	923,6	3,17	0,002
	BN thẩm tách máu	46	128,8	172,2		
NT-proBNP	Bệnh tim mạch	303	6.000,0	9.161,6	-8,61	0,000
	BN thẩm tách máu	46	23.163,9	13.026,1		

Bảng 3. So sánh các yếu tố tuổi, GFR (MDRD), troponin T và NT-proBNP giữa nhóm không có bệnh tim mạch và BN lọc thận

	Phân loại	N	Trung bình	Độ lệch chuẩn	t	p
Tuổi	BN bình thường	102	63,8	13,3	4.02	0.000
	BN thẩm tách máu	46	53,9	15,4		
GFR	BN bình thường	102	85,5	28,9	26.71	0.000
	BN thẩm tách máu	46	7,9	3,3		
Troponin	BN bình thường	102	8,2	3,5	-7.09	0.000
	BN thẩm tách máu	46	128,8	172,2		
NT-proBNP	BN bình thường	102	173,9	177,4	-17.89	0.000
	BN thẩm tách máu	46	23.163,9	13.026,1		

Mối liên quan giữa GFR (MDRD) và NT-proBNP bằng cách dùng hồi qui tuyến tính

Bảng 4. Tóm tắt mô hình

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
-------	---	----------	-------------------	----------------------------

1	.495 ^a	.245	.243	9162.45141
---	-------------------	------	------	------------

a. Predictors: (Constant), MDRD

Hệ số tương quan $R=0.495$ và $R^2=0.245$

Bảng 5. Phân tích ANOVA với biến phụ thuộc là NT-proBNP

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1.222E10	1	1.222E10	145.574	.000 ^a
	Residual	3.769E10	449	8.395E7		
	Total	4.991E10	450			

a. Predictors: (Constant), mdrd

b. Dependent Variable: ntprobnp

Bảng 6. Hệ số tương quan β và chặn α , biến phụ thuộc là NT-proBNP

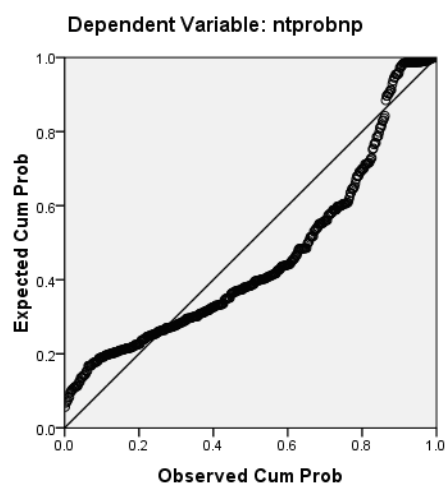
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	15671.030	878.860		17.831	.000
	GFR (MDRD)	-141.019	11.688	-.495	-12.065	.000

Kết quả ở bảng 6 cho thấy hệ số tương quan β (độ dốc) = -141,019 và điểm cắt tại trục tung là $\alpha = 15.671,030$

Như vậy, đường thẳng hồi qui có thể được viết:

$$NT\text{-proBNP} = 15.671 - 141 \times GFR$$

Tiếp tục phân tích về thống kê phần dư thì thấy phần dư có trung bình = 0 và độ lệch chuẩn 9.152.



Hình 1. Đường thẳng hồi qui diễn tả mối quan hệ giữa GFR và NT-proBNP

BÀN LUẬN

Trong số 451 BN được nghiên cứu có 102 BN không có bệnh tim mạch, 303 có bệnh tim và/hoặc bệnh mạch vành, 46 BN suy thận đang lọc thận. Nữ và nam trong nghiên cứu không khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,084$.

So sánh các yếu tố tuổi, GFR, troponin T và NT-proBNP giữa nhóm có bệnh tim mạch và BN lọc thận thì thấy:

Tuổi trung bình của BN bệnh tim mạch là $71,3 \pm 14,5$ với GFR trung bình là $67,5 \pm 33,3$ ml/phút và nhóm BN BTGĐC là $53,9 \pm 15,4$ tuổi và $7,9 \pm 3,3$ ml/phút. Tuổi trung bình của BN bệnh tim mạch cao hơn nhóm BN thẩm tách máu với $p=0,000$.

Troponin nhóm bệnh tim mạch ($315 \pm 923,6$) cao hơn nhóm thẩm tách máu ($128,8 \pm 172,2$) với $p=0,002$. Theo nhiều tác giả, nồng độ troponin tim có thể tăng cao mà không có tổn thương hoặc triệu chứng lâm sàng ở tim rõ ràng ở BN BTGĐC⁽¹⁾. Troponin tăng phản ánh tổn thương

cơ tim và cũng là chỉ dấu sinh học tim mạnh đối với tỷ lệ tử vong và phân tầng nguy cơ tim mạch ở các BN BTGĐC. Sự thay đổi nồng độ của troponin giúp chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp ở các BN này⁽⁵⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi, troponin tim tăng cao ở các BN BTGĐC và đang lọc thận, nhưng nồng độ troponin tim ở các BN này vẫn thấp hơn nhóm BN có bệnh tim mạch. Sezer và cs đã nghiên cứu cho thấy troponin tăng lên không chỉ cho thấy quá trình viêm đang xảy ra nhưng cũng còn là một chỉ dấu nhạy của khối thận chức năng và cũng có thể được dùng như một thông số nguy cơ thận⁽²⁾.

NT-pro BNP nhóm thẩm tách máu (23.163,9±13.026,1) cao hơn hẳn so với nhóm BN mắc bệnh tim mạch (6.000±9.161,6) với sự khác biệt có ý nghĩa với p=0,000. Điều này đã được phản ánh trong nhiều nghiên cứu⁽¹⁾. Mok và cs cho rằng NT-proBNP cũng như BNP được dùng trong dự đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái như là nguyên nhân của khó thở. Nhưng ở các BN BTGĐC đã làm thay đổi giá trị tiên đoán của NT-proBNP với các điểm cắt cao hơn tùy theo các mức độ tổn thương thận. Các BN bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc thận, xét nghiệm NT-proBNP không có ích lợi trong quyết định nguyên nhân của khó thở cấp. Nguyên nhân này có thể được xác định qua siêu âm tim và qua các thông số điều trị⁽⁶⁾. Theo Codognotto và cs nồng độ NT-proBNP tăng lên là yếu tố tiên lượng quan trọng ngay cả khi không có rối loạn chức năng tim và bệnh cơ tim nặng, không có bất cứ mối liên quan với rối loạn chức năng nội mạc, hoặc các chỉ dấu sinh học. Giá trị ngưỡng của NT-proBNP là 10.000 pg/ml được dùng để xác định các BN thẩm tách máu có nguy cơ tử vong cao⁽¹⁾.

So sánh các yếu tố tuổi, GFR (MDRD), troponin T và NT-proBNP giữa nhóm không có bệnh tim mạch và BN lọc thận thì thấy:

Trong nghiên cứu này, BN không có bệnh tim mạch có tuổi (63,8±13,3) và GFR (85,5±28,9) cao hơn nhóm thẩm tách máu (53,9±15,4 và 7,9±3,3 ml/phút) với p =0,000. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Vũ Hoàng Vũ và Đặng Vạn Phước trên nhóm BN suy tim thì nồng độ NT-proBNP không liên quan với tuổi và creatinin máu⁽⁸⁾.

Nồng độ troponin T cao hơn đáng kể ở BN BTGĐC so với nồng độ ở BN không có bệnh tim mạch (8,2±3,5 và 128,8±172,2) với p=0,000.

NT-proBNP ở BN thẩm tách máu (23.163,9 ±13.026,1) cũng cao hơn các BN không có bệnh tim mạch (173,9±177,4, p=0,000). Theo nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo và cs, nồng độ NT-ProBNP huyết tương ở BN đang lọc máu rất cao và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (10964±12504 pg/mL so với 59,86 ± 47,29 pg/mL; p<0,0001)⁽⁹⁾. Theo nghiên cứu của Vũ Hoàng Vũ và Đặng Vạn Phước, nồng độ NT-proBNP máu ở nhóm BN suy tim (2677 ± 957 pg/ml) cao hơn nhóm BN không có triệu chứng suy tim (778 ± 397 pg/ml) có ý

nghĩa thống kê ($p < 0,0001$)⁽⁸⁾. Như vậy các số liệu của chúng tôi về NT-proBNP ở 2 nhóm BN này đều cao hơn nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo và cs, nhưng thấp hơn cộng đồng BN không có triệu chứng suy tim. Có thể là do cộng đồng nghiên cứu khác nhau, tuổi tác khác nhau.

So sánh giữa nhóm không có bệnh tim mạch và nhóm BN thẩm tách máu, chúng tôi thấy ở nhóm bệnh BTGĐC thì cả NT-proBNP và troponin T cao hơn so với cộng đồng BN không có bệnh tim mạch với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$. kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Sommerer và cs⁽⁴⁾.

Liên quan giữa GFR (MDRD) và NT-proBNP bằng cách dùng hồi qui tuyến tính⁽¹⁰⁾.

GFR (MDRD) có hệ số tương quan tốt đối với NT-proBNP với hệ số $R = 0,495$ và $R^2 = 0,245$ và được thẳng hồi qui là $NT\text{-}proBNP = 15.671 - 141 \times GFR$.

KẾT LUẬN

Trong số 451 BN được nghiên cứu, có 102 BN không có bệnh tim mạch, 303 có bệnh tim và/hoặc bệnh mạch vành, 46 BN thẩm tách máu vì suy thận. Tuổi của người thẩm tách máu thấp hơn BN có bệnh tim mạch. Nồng độ troponin ở BN thẩm tách máu cao hơn các BN không có bệnh tim mạch nhưng thấp hơn BN bệnh tim mạch. Nồng độ NT-proBNP ở BN thẩm tách máu luôn cao hơn cả các BN bệnh tim mạch.

THAM KHẢO

1. **Jacobs L, Mingels A, van Dieijen-Visser M.** Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease. www.intechopen.com.
2. **Sezer S, Karakan S, Ozdemir N.** Increased cardiac troponin T levels are related to inflammatory markers and various indices of renal function in chronic renal disease patients. *Ren Fail.* 2012;34(4):454-9. doi: 10.3109/0886022X.2012.656562. Epub 2012 Feb 10.
3. **Satyan S, Light RP, Agarwal R.** Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007 Dec;50(6):1009-19.
4. **Sommerer C, Hecke S, Schwenger V, Katus HA, Giannitsis E, Zeier M.** Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics. *Clin Nephrol.* 2007 Dec;68(6):392-400.
5. **Wang A Y-M, Lai KN.** Use of Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep; 19(9):1643-52. Epub 2008 Mar 5.
6. **Mok SR, Avila J, Milcarek B, Kasama R.** The NT-proBNP Test in Subjects with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis Presenting with Acute Dyspnea: Is Knowing Worth the Cost?
7. **Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Mion MM, Ruzza L, Barchita A, Naso A, Plebani M.** Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins, endothelial damage and inflammation biomarkers. *J Nephrol.* 2010 Jul-Aug;23(4):465-71.
8. **Vũ Hoàng Vũ, Đặng Văn Phước.** Giá trị của NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 2009, tập 13 phụ bản số 1, tr 67-71.
9. **Hoàng Bùi Bảo, Huỳnh Văn Minh.** Nghiên cứu tình trạng suy tim và nồng độ NT-proBNP ở BN đang lọc máu chu kỳ. ĐHYD Huế.
10. **Nguyễn Ngọc Rạng.** Thiết kế nghiên cứu và thống kê y học. NXBYH TP. HCM, 2012.