

VAI TRÒ TIỀN LƯỢNG NGẮN HẠN CỦA sST2 Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN NHẬP VIỆN.

Nguyễn Đức Khánh¹, Lê Thanh Liêm², Đặng Vạn Phước³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề. Tỷ lệ tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim vẫn còn cao. ST2 hòa tan (sST2) là dấu ấn sinh học tiềm năng trong tiên lượng suy tim nhưng dữ liệu trên bệnh nhân Việt Nam còn hạn chế.

Mục tiêu. Khảo sát giá trị tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn nhập viện mới được chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, trên bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm, nhập viện khoa Tim mạch bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 06 năm 2016 đến tháng 9 năm 2016. Tiêu chí đánh giá là tái nhập viện do suy tim và tử vong, thời gian theo dõi là 1 năm.

Kết quả. Có 162 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu (tuổi trung bình 66,15 tuổi, 57,41% nam, BMI trung bình là 20,95 kg/m²). Sau 1 năm theo dõi, có 54 bệnh nhân (33,3%) tử vong do mọi nguyên nhân. Nồng độ sST2 ở nhóm tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn so với nhóm sống sót [73,8 (52,25-147,25) so với 23,55 (16,95-36,85) ng/mL, $p < 0,0001$]. Ngưỡng sST2 tối ưu để dự đoán tử vong do mọi nguyên nhân là $>46,2$ ng/mL với độ nhạy 79,63% và độ đặc hiệu là 84,26% (AUC = 0,906, KTC 95%=0,861 - 0,951) Nồng độ sST2 tương quan nghịch với phân suất tống máu thất trái, Natri và Clorid máu. sST2 tương quan thuận với NT-proBNP, số bệnh đồng mắc, tần số tim, kích thước nhĩ trái và sự giãn thất trái. Trong phân tích hồi quy Cox đa biến, sST2 (HR=1,033, $p < 0,001$, 95% CI=1,023-1,043), nồng độ hemoglobin (HR=0,980, $p=0,022$, 95% CI=0,963-0,997), phân suất tống máu (HR=0,944, $p=0,026$, KTC 95%=0,897-0,993) và tần số tim (HR=1,042, $p=0,001$, KTC 95%=1,017-1,068) là các yếu tố tiên lượng độc lập.

Kết luận. sST2 là yếu tố tiên lượng độc lập ngắn hạn biến cố tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm nhập viện.

Từ khóa: suy tim phân suất tống máu giảm, ST2

ABSTRACT

SOLUBLE ST2 IN THE SHORT-TERM PROGNOSIS AFTER HOSPITALISATION IN CHRONIC HEART FAILURE

Nguyen Duc Khanh, Le Thanh Liem, Dang Van Phuoc

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 76-83

Background: Mortality in patients with heart failure remains high and re-hospitalizations due to worsening chronic heart failure are common. Soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) is a novel biomarker shown to be useful for prognostic assessment in heart failure. However, very limited data exists about its prognostic utility in patients with HF in Vietnam.

Objectives: The aim of this study to investigate the relationship between sST2 levels and all-cause mortality in newly diagnosed chronic heart failure patients.

Methods: This study used a prospective observational cohort design on patients diagnosed with heart failure with reduced ejection fraction was performed in patients admitted to the Cardiology Department of Cho Ray Hospital, from June 2016 to September 2016.

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy

³Đại học Quốc Gia TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: ThS.BS. Nguyễn Đức Khánh

ĐT: 0983590679

Email: khanh.nguyen@ump.edu.vn

Results: The study involved 162 consecutive patients (mean age 66.15 years, 57.41% males, median BMI was 20.95 kg/m²). After 1-year follow-up, 54 of 162 patients (33,3%) experienced all-cause death. sST2 levels were higher among those who died compared with among those who survived [73.8 (52.25-147.25) vs. 23.55 (16.,95-36.85) ng/mL, $p < 0.0001$]. Optimal cut-off sST2 level to predict cardiovascular mortality was found to be >46.2 ng/mL with a sensitivity of 79,63% and a specificity of 84,26% (AUC=0.906, 95% CI=0.861 to 0.951). sST2 levels were negatively correlated with left ventricular ejection fraction, Sodium and Chloride and were positively correlated with NT-proBNP, number of comorbidity, heart rates, left atrium size and the presence of left ventricular dilatation. In multiple Cox regression analysis, sST2 (HR=1,033, $p < 0.001$, 95% CI=1,023-1,043), hemoglobin level (HR=0.980, $p=0.022$, 95% CI=0.963-0.997), ejection fraction (HR=0,944, $p=0.026$, 95% CI=0,897-0,993), and heart rates (HR=1,042, $p=0.001$, 95% CI=1,017-1,068) remained to be associated with an increased risk of mortality.

CONCLUSION. In patients hospitalized with heart failure with reduced ejection fraction, sST2 was an independent variable in a short-term for all-cause mortality.

Keywords: heart failure reduced ejection fraction, sST2

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam đang đối mặt với tình trạng gia tăng các bệnh lý mạn tính, trong đó có suy tim mạn. Tần suất suy tim mạn trong dân số gia tăng do tuổi thọ dân số gia tăng và tần suất các bệnh lý nguy cơ của suy tim cũng gia tăng. Với tần suất suy tim chung trên thế giới là 2-3%⁽¹⁾, số người mắc suy tim ước tính tại Việt Nam khoảng 1,9 đến 2,9 triệu. Nhập viện do suy tim tại Bệnh viện Tim Hà Nội chiếm 15% tổng số bệnh nhân nhập viện⁽²⁾. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong các phương thức điều trị cả về nội khoa và can thiệp tích cực nhưng tỷ lệ tử vong và nhập viện trong suy tim vẫn còn cao, đặc biệt là ở các bệnh nhân đã nhập viện do suy tim⁽³⁾. Tỷ lệ tử vong trong 1, 5 và 10 năm còn cao ở mức lên đến 20-30%, trên 50% và 70-80% tương ứng⁽⁴⁾. Việc xác định bệnh nhân có nguy cơ cao và phân tầng nguy cơ sẽ giúp thay đổi các phương thức điều trị nhằm làm giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện tần suất nhập viện của bệnh nhân suy tim mạn. Chiến lược tiếp cận tiên lượng đa yếu tố đang là xu hướng chung trong các bệnh lý mạn tính nhằm làm giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện tần suất nhập viện của bệnh nhân trong đó có bệnh lý suy tim mạn.

Các yếu tố giúp tiên lượng bệnh nhân suy tim hiện vẫn chưa đáp ứng được nhu cầu trong thực hành lâm sàng, tỷ lệ nhập viện, tái nhập

viện và tử vong trong suy tim vẫn còn cao. sST2 (growth stimulation expressed gene 2) là thành viên của họ thụ thể interleukin IL -1. sST2 là một dấu ấn sinh học mới, liên quan đến quá trình phì đại, xơ hóa và tái cấu trúc cơ tim, cơ chế đóng vai trò trung tâm trong sự suy giảm chức năng và tiến triển suy tim. Tín hiệu của hệ IL-33/ST2L đã được xác định là một cơ chế giúp bảo vệ tim mạch, trong khi sST2 hoạt động như một mối nhủ gắn với IL-33 và dẫn đến phì đại, xơ hóa tim và tái cấu trúc tâm thất⁽⁵⁾. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ sST2 tăng cao liên quan đến kết cục bất lợi ở bệnh nhân suy tim⁽⁶⁾. sST2 là dấu ấn sinh học tiềm năng trong việc tiên lượng, theo dõi và hướng dẫn điều trị suy tim. Mô hình tiếp cận đa dấu ấn sinh học và kết hợp với các chỉ số siêu âm tim cũng hứa hẹn sẽ mang lại sự chính xác và hữu ích trong việc phân tầng nguy cơ bệnh nhân suy tim. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận mức sST2 cao hơn giá trị giới hạn (>35 ng/mL) có liên quan có ý nghĩa với các biến cố kết cục suy tim⁽⁷⁾.

sST2 được chấp nhận dùng như một dấu ấn tiên lượng trong các Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí suy tim của các hiệp hội tim mạch trên thế giới cũng như tại Việt Nam^(8,9). Mặc dù có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới xác định giá trị tiên lượng của sST2, việc sử dụng dấu ấn sST2 trong thực hành lâm sàng vẫn còn hạn chế và có nhiều ý kiến trái chiều do thiếu dữ liệu nghiên

cứu sST2 trên bệnh nhân suy tim mạn trong các dân số khác nhau. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát vai trò tiên lượng của dấu ấn sST2 trên bệnh nhân suy tim mạn.

Mục tiêu

Khảo sát vai trò tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân của sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn nhập viện mới được chẩn đoán.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi khảo sát liên tiếp 162 bệnh nhân suy tim nhập viện lần đầu khoa Tim mạch- Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6/2016 đến tháng 12/2016.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân trên 18 tuổi nhập khoa Nội Tim mạch bệnh viện Chợ Rẫy mới được chẩn đoán suy tim phân suất tống máu giảm lần đầu trong thời gian từ tháng 06/2016 đến tháng 12/2016.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc có các nguyên nhân khác làm tăng sST2 như nhiễm trùng, hen, bệnh lý mô liên kết, viêm khớp dạng thấp hay có tình trạng bệnh lý cấp tính như xuất huyết đang tiến triển, nhồi máu cơ tim cấp hay có bệnh lý ác tính đã biết.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh, không có tiêu chuẩn loại trừ và tự nguyện đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Các dữ liệu về tiền sử, triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể được ghi nhận thông qua phiếu thu thập số liệu có sẵn. Bệnh nhân được thực hiện các cận lâm sàng thường quy theo quy trình điều trị của khoa phòng bao gồm cả siêu âm tim và xét nghiệm NT-proBNP. Bệnh nhân cũng được thực hiện xét nghiệm định lượng sST2 tại thời điểm sau nhập viện và trước khi xuất viện.

Bảng thu thập số liệu ghi nhận các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân, các kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa bao gồm NT-proBNP, sST2. Nếu có nhiều kết quả của cùng một xét nghiệm, xét nghiệm thực hiện sớm nhất sẽ được chọn. Bảng thu thập số liệu sẽ được bổ sung dần trong quá trình nằm viện và hoàn tất khi bệnh nhân xuất viện.

Các biến số chính trong nghiên cứu

Tử vong do mọi nguyên nhân là 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 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 (ACC/AHA). Tử vong được xác định qua xác nhận tử vong của thân nhân hoặc của hồ sơ bệnh viện.

Suy tim phân suất tống máu giảm được xác định khi thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim của Hội tim mạch Việt Nam năm 2015 và có phân suất tống máu thất trái giảm (PSTMTT $\leq 40\%$) được xác định qua siêu âm tim qua thành ngực. Nguyên nhân suy tim và phân độ chức năng NYHA được xác định theo quy trình chẩn đoán tại bệnh viện Chợ Rẫy và ghi nhận theo hồ sơ và giấy ra viện.

sST2 là nồng độ sST2 trong máu bệnh nhân được định lượng bằng bộ công cụ Presage® ST2 của công ty Critical Diagnostics, sử dụng phương pháp ELISA vào sáng ngày nhập viện và trước khi xuất viện.

Một số biến số khác

Chỉ số khối cơ thể (BMI) theo tiêu chuẩn phân loại chỉ số khối cơ thể dành cho người Châu Á.

Thiếu máu được xác định và phân loại theo tiêu chuẩn thiếu máu theo nồng độ Hemoglobin của Tổ chức Y tế thế giới năm 2011. Thiếu máu khi nồng độ Hemoglobin (Hb) <120 g/L (với nữ) và <130 g/L (với nam).

Độ lọc cầu thận ước đoán tính theo công thức MDRD, được xác định giảm khi <60 ml/phút/1,73m².

Xét nghiệm sST2

Định lượng nồng độ sST2 bằng bộ công cụ Presage® ST2 của công ty Critical Diagnostics, sử dụng phương pháp ELISA.

Thực hiện lấy máu trong khoảng 5g00 -7g00 sáng ngay sau khi nhập viện và trước ngày xuất viện. Nơi thực hiện xét nghiệm: khoa Sinh hoá, bệnh viện Chợ Rẫy.

Siêu âm tim

Siêu âm tim được thực hiện lúc nhập viện và được đánh giá lại trong quá trình nằm viện. Các chỉ số được đo theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và 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 từ 5 năm trở lên. Các chỉ số siêu âm tim được đo theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ, PSTM được xác định giảm khi ≤40%.

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập thô bằng phần mềm Excel và được xử lý bằng phần mềm Stata 15.1.

Dữ liệu các biến định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn với các biến số phân phối chuẩn hoặc dạng trung vị (tứ phân vị 1, tứ phân vị 3) đối với các biến số không phân phối chuẩn, dạng tỷ lệ phần trăm với các biến danh định hay nhị phân.

Phép kiểm được sử dụng bao gồm ANOVA một chiều, chi bình phương, hoặc Fisher tùy trường hợp. Phép kiểm t-test hay Mann-Whitney được sử dụng để so sánh biến định lượng ở hai nhóm độc lập.

Đánh giá sự tương quan. Tương quan Pearson (với phân phối chuẩn) hoặc Spearman (với phân phối không chuẩn) được dùng để xác định mối tương quan giữa 2 biến định lượng với hệ số tương quan r.

Các phép kiểm đều là 2 đuôi và có ý nghĩa thống kê khi p <0,05.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 454/ĐHYD-HĐ, ngày 30/12/2015.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 06 năm 2016 đến tháng 09 năm 2016, chúng tôi khảo sát 162 bệnh nhân suy tim nhập viện lần đầu vào khoa Tim mạch - bệnh viện Chợ Rẫy. Các đặc điểm về dịch tễ học, nguyên nhân suy tim, bệnh đi kèm và đặc điểm cận lâm sàng được trình bày trong *Bảng 1* đến *Bảng 4*. Tuổi trung bình 66,15 ± 14,7, Nam giới chiếm 57,41%. Khoảng gần 20% dân số có phân loại BMI gầy, trên 30% là thừa cân và béo phì.

Bảng 1. Các đặc điểm dịch tễ học (N=162)

Đặc điểm dịch tễ	Tần suất	Tỉ lệ (%)
Tuổi (năm)		66,15 ± 14,7
Nam	93	57,41%
Thời gian nằm viện (ngày)		8,7 ± 5,1
Chiều cao (m)		1,61 ± 0,07
Cân nặng (kg)		55,8 ± 10,6
BMI (kg/m ²)		20,95(19,10-23,71)
Gầy	32	19,75%
Bình thường	78	48,15%
Thừa cân	27	16,67%
Béo phì	25	15,43%

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng (N=162)

Đặc điểm	Tần suất	Tỉ lệ (%)
Mạch (nhịp/phút)		86 ± 16
HA tâm thu (mmHg)		118 ± 21
HA tâm trương (mmHg)		72 ± 11
Triệu chứng		
Khó thở	149	91,98
Mệt	115	70,99
Ho	42	25,93
Đau ngực	66	40,74
Phù	53	32,72
Tiếng tim T3	40	24,69
Mờm tim lệch	21	12,96
Âm thổi	24	14,81
Ran ở phổi	38	23,46
Bệnh đồng mắc		
Hút thuốc lá	12	7,41
THA	68	41,98
ĐTĐ	47	29,01

Đặc điểm	Tần suất	Tỉ lệ (%)
RLLM	36	22,22
NMCT	23	14,20
Đặt stent	18	11,11
CABG	4	2,47
Máy tạo nhịp	4	2,47
Rung nhĩ	26	16,05
Suy thận	112	69,14
COPD/Hen	6	3,70
TBMMN	6	3,70
Thiếu máu mạn	96	59,26
Số bệnh đồng mắc		
0	5	3,09
1	39	24,07
2	61	37,65
3	33	20,37
4	22	13,58
5	2	1,23
Nguyên nhân		
Bệnh mạch vành	119	73,46
Bệnh cơ tim dẫn nỡ	14	8,64
Bệnh van tim	22	13,58
Bệnh tim bẩm sinh	2	1,23
Tăng huyết áp	5	3,09
Phân độ NYHA		
NYHA II	38	23,46
NYHA III	85	52,47
NYHA IV	39	24,07

Bảng 3. Các đặc điểm cận lâm sàng (N=162)

Chỉ số	Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn
Huyết học	
Hgb	120,61 ± 23,21 g/L
BC	9,12 ± 3,95 G/L
NEU	68,49 ± 13,98 %
TC	222,24 ± 94,34 G/L
PT	15,82 ± 6,68 giây
Sinh hóa	
Đường huyết	138,16 ± 66,39 mg/dL
BUN	22,41 ± 12,33mg/dL
Cre	1,43 ± 0,54 mg/dL
eGFR	54,04 ± 17,95 ml/phút/1,73m ²
Na	135,36 ± 4,57 mmol/L
K	3,69 ± 0,65 mmol/L
Cl	100,64 ± 5,22 mmol/L
sST2-1	35,3 (19,1-57,3) ng/ml
sST2-2	22,1 (15,1-37,8) ng/ml
NT-proBNP-1	297,2 (134,5-625,4) pmol/L
NT-proBNP-2	146,8 (72,6-434,8) pmol/L
Siêu âm tim	

Chỉ số	Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn
Phân suất tổng máu thất trái	32,09 ± 6,60 %
Thể tích thất trái tâm trương	196,5 ± 66,25 ml
Thể tích thất trái tâm thu	137,53 ± 60,92 ml
Đường kính nhĩ trái	44 ± 6,37 mm

Triệu chứng thường gặp nhất trong suy tim là khó thở (có tỷ lệ 92%), tiếp đến là mệt (71%). Tỷ lệ phát hiện các dấu hiệu thực thể thấp, dấu hiệu thực thể có tỷ lệ cao nhất là tiếng tim T3 (25%), tiếp theo là ran ở phổi (23%). Dân số nghiên cứu có 73% có từ 2 bệnh đồng mắc trở lên, trong đó suy thận chiếm tỉ lệ cao nhất 69,14%, tiếp đến là thiếu máu 59,26% và theo sau là THA và ĐTĐ (42% và 29%). Tỷ lệ bệnh nhân NMCT cũ chiếm 14,2%, có 18 bệnh nhân đã đặt stent động mạch vành. Đa phần nguyên nhân suy tim là bệnh mạch vành (chiếm 73,46%), phần còn lại do các nguyên nhân ít gặp hơn như bệnh cơ tim dẫn nỡ, bệnh van tim, tim bẩm sinh... Dân số nghiên cứu có ¾ là NYHA III và NYHA IV, trong đó hơn 1/2 là NYHA III (52,47%). Trong dân số nghiên cứu không có bệnh nhân phân độ NYHA I (Bảng 3).

Bảng 4. Tỷ lệ bệnh nhân suy tim có thiếu máu mạn và giảm độ lọc cầu thận (N=162)

	n	Tỉ lệ (%)
Thiếu máu		
Nhẹ:		
Hb: 110-119g/L (nữ)	44	27,16%
Hb: 110-129g/L (nam)		
Trung bình: Hb: 80-109 g/L	47	29,01%
Nặng: Hb <80 g/L	5	3,09%
Giảm độ lọc cầu thận		
30-59 ml/phút/1,73m ²	98	60,49%
15-29 ml/phút/1,73m ²	12	7,41%
< 15 ml/phút/1,73m ²	2	1,23%

Độ lọc cầu thận eGFR trung bình 54,04 ± 17,95 ml/phút/1,73m², tỷ lệ bệnh nhân có giảm độ lọc cầu thận <60 ml/phút/1,73m² là 69,14% và đa phần có độ lọc cầu thận ở mức 30-59 ml/phút/1,73m². Nồng độ sST2 và NT-proBNP được ghi nhận vào 2 thời điểm lúc nhập viện và xuất viện, sST2 lúc nhập viện có trung vị 36,6 pg/ml, NT-proBNP lúc nhập viện có trung vị 297,15 pmol/L. Nồng độ sST2 và NT-proBNP có khuynh hướng giảm ở thời điểm xuất viện so

với nhập viện. Trong nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm ($EF \leq 40\%$). PXTS trung bình của dân số nghiên cứu là $32,09 \pm 6,60\%$, thể tích thất

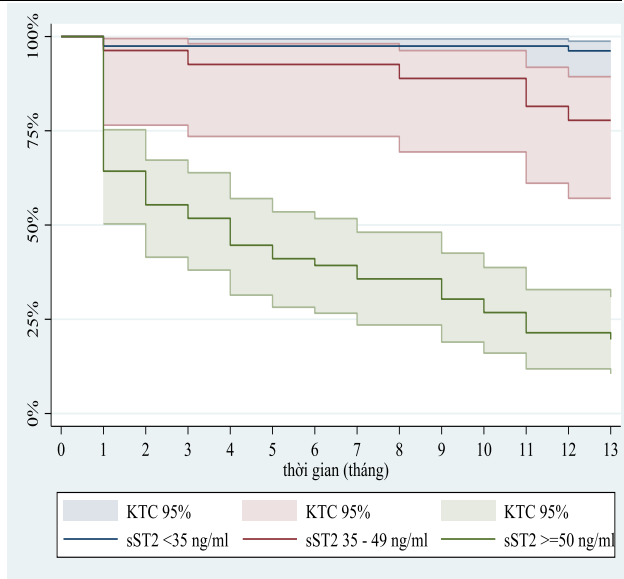
trái cuối tâm thu và tâm trương lần lượt là $196,5 \pm 66,25$ ml và $137,53 \pm 60,92$ ml, đường kính nhĩ trái là $44 \pm 6,37$ mm (Bảng 54).

Bảng 5. Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến tử vong do mọi nguyên nhân

Biến số	Hồi quy đơn biến			Hồi quy đa biến		
	HR	KTC 95%	p	HR	KTC 95%	p
Tần số tim	1,05	1,02 – 1,08	0,001*	1,04	1,02 - 1,08	0,001
THA	2,46	0,69 – 8,45	0,164			
ĐTĐ	4,03	0,87 – 18,5	0,074			
Số bệnh đồng mắc	0,77	0,31 – 1,92	0,572			
RN	0,56	0,11 – 2,72	0,470			
NYHA	1,31	0,48 – 3,58	0,594			
Hgb	0,97	0,95 – 0,99	0,040	0,98	0,96 - 0,99	0,022
eGFR	1,01	0,99 – 1,04	0,349			
Phân suất tống máu thất trái	0,82	0,69 – 0,98	0,026*	0,94	0,90 – 0,99	0,026
Thể tích thất trái tâm trương	1,04	0,98 – 1,11	0,187			
Thể tích thất trái tâm thu	0,94	0,87 – 1,02	0,127			
NT-proBNP nhập viện	1,00	0,99 – 1,00	0,088			
NT-proBNP xuất viện	0,99	0,99 - 1,00	0,208			
sST2 nhập viện	1,02	1,00 - 1,04	0,046*	1,03	1,02 - 1,04	<0,001
sST2 xuất viện	1,02	0,99 - 1,04	0,127			

Phân tích hồi quy Cox đã chứng minh rằng nồng độ sST2 ban đầu có liên quan đến kết quả bất lợi trong mô hình đơn biến và đa biến sau khi điều chỉnh theo các yếu tố khác. Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy có 15 yếu tố có vai trò tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim mạn nhập viện. Phân tích hồi quy Cox đa biến tiếp theo cho thấy có 4 yếu tố có vai trò tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân là tần số tim, nồng độ Hemoglobine, PSTMTT và nồng độ sST2 lúc nhập viện. Như vậy, sST2 lúc nhập viện là yếu tố nguy cơ độc lập tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim. Nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân sẽ tăng 3% với mỗi sST2 nhập viện tăng 1 ng/ml (Bảng 5).

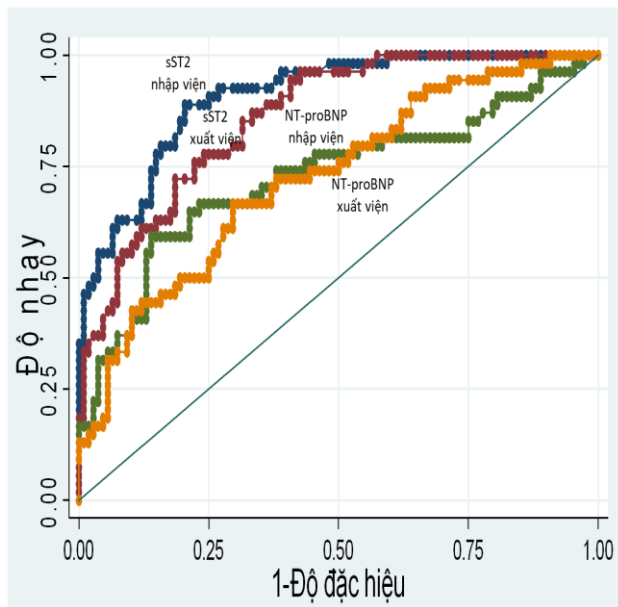
Phân tích đường cong Kaplan-Meier (Hình 1) chứng minh rằng những bệnh nhân có nồng độ sST2 từ 35 – 49 ng/ml và nồng độ sST2 >49 ng/ml có khả năng xảy ra các kết cục bất lợi cao hơn so với nhóm có nồng độ sST2 <35 ng/ml với HR lần lượt tương ứng là 6,21 [1,55 – 24,83] (với $p=0,010$) và 38,95 [11,99 – 126,47] (với $p < 0,001$).



Hình 1. Hàm sống còn tử vong do mọi nguyên nhân theo nồng độ sST2 nhập viện

So sánh vai trò tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân của sST2 và NT-proBNP ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sST2 lúc nhập viện và xuất viện có vai trò tiên lượng tốt hơn NT-proBNP (Hình 2). Diện tích dưới đường cong

C của sST2 và NT-pro-BNP lúc nhập viện lần lượt là 0,90 (0,86 – 0,95) và 0,72 (0,64 – 0,82), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Tại thời điểm xuất viện, diện tích dưới đường cong C của sST2 và NT-pro-BNP lần lượt là 0,86 (0,80 – 0,91) và 0,72 (0,64 – 0,81), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,049$.



Hình 2. So sánh diện tích dưới đường cong C của sST2 và NT-proBNP lúc nhập viện và xuất viện với kết cục tử vong do mọi nguyên nhân

BÀN LUẬN

sST2 được coi là dấu hiệu của quá trình tái cấu trúc bất lợi và xơ hóa cơ tim. Các nghiên cứu và phân tích gộp gần đây cho thấy sST2 là một yếu tố tiên đoán mạnh mẽ các kết cục tim mạch ở bệnh nhân suy tim. Chúng tôi đã khảo sát vai trò tiên lượng của sST2 trên 162 bệnh nhân mới được chẩn đoán suy tim có phân suất tống máu giảm (PSTMTT $\leq 40\%$).

Đặc điểm dân số nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu gần đây trong nước và ở Châu Á như của Nguyễn Ngọc Thanh Vân (Việt Nam)⁽¹⁰⁾, Bahuleyan CG (Ấn Độ)⁽¹¹⁾. Nồng độ sST2 trong nghiên cứu của chúng tôi có trung vị là 35,3 ng/ml, tương đương với các nghiên cứu khác như của Bahuleyan CG, Gül Ğ^(11,12), nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Vương Anh Tuấn.

Giá trị sST2 >35 ng/ml đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp nhận như một yếu tố dự báo tiên lượng ở bệnh nhân suy tim⁽⁷⁾. Trong nghiên cứu HF-ACTION, mức sST2 trung bình là 23,7 ng/ml và chỉ 19,6% bệnh nhân có mức sST2 trên ngưỡng tiên lượng là 35 ng/ml⁽⁸⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung vị của sST2 là 35,3 (19,1-57,3) ng/ml và điểm cắt tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân là 46,2 ng/ml. Sự khác biệt này có thể do dân số nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân có phân độ NYHA cao và tỉ lệ có nhiều bệnh đồng mắc cao. Giá trị điểm cắt này cũng tương đồng với một số nghiên cứu có đặc điểm dân số tương tự như của Bahuleyan CG (Ấn Độ, điểm cắt 49 ng/ml)⁽¹¹⁾ hay của Gaggin HK (Hoa Kỳ, điểm cắt 42 ng/ml)⁽¹⁴⁾.

Phân tích gộp của các tác giả Aimo A (2020)⁽¹⁵⁾, Emdin M (2018)⁽¹⁶⁾ và Dong G (2021)⁽¹⁷⁾ cho thấy vai trò tiên lượng độc lập của sST2 với các kết cục tim mạch. Các phân tích gộp chỉ ra sST2 có vai trò tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân ở các thời điểm khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra sST2 có vai trò tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân với điểm cắt tiên đoán tốt nhất là 46,2 ng/ml. Phân tích đường cong Kaplan-Meier với các ngưỡng tham chiếu 35 ng/ml và 50 ng/ml cũng cho thấy nồng độ sST2 càng cao thì tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân càng cao.

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nồng độ sST2 cao ở những dân số suy tim có phân độ NYHA cao, nhiều bệnh đồng mắc và có PSTMTT thấp gợi ý sST2 liên quan đến cơ chế sinh lý bệnh nền tảng của suy tim và phản ánh mức độ nghiêm trọng của suy tim. Nồng độ sST2 có vai trò tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân cho thấy quá trình tái cấu trúc và xơ hóa mà sST2 là dấu ấn đại diện có vai trò quan trọng trong sự tiến triển và kết cục suy tim.

So sánh sST2 với NT-proBNP là dấu ấn sinh học được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán tiên lượng suy tim. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận vai trò tiên lượng tử vong do mọi

nguyên nhân của sST2 tốt hơn NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân mới chẩn đoán suy tim. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Dalal JJ, Huang A^(18,19).

KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi được thực hiện nhằm khảo sát vai trò tiên lượng của dấu ấn sinh học sST2 ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm. Đây là nghiên cứu đầu tiên khảo sát sST2 trên nhóm đối tượng này tại Việt Nam. Chúng tôi ghi nhận nồng độ sST2 trong máu của bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm có trung vị 35,3 ng/ml (19,1 ng/ml-57,25 ng/ml). sST2 lúc nhập viện có vai trò tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân ở thời điểm 1 năm sau chẩn đoán. Việc áp dụng thực hành tiên lượng suy tim dựa các dấu ấn sinh học nên được xem xét để giúp phân tầng nguy cơ suy tim được chính xác và hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 8(1):30-41.
2. Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, et al (2016). Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol*, 223:163-167
3. Gheorghiadu M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO (2013). Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 61(4):391-403.
4. Taylor CJ, Ryan R, Nichols L, Gale N, et al (2017). Survival following a diagnosis of heart failure in primary care. *Fam Pract*, 34(2):161-168.
5. Weinberg EO (2009). ST2 protein in heart disease: from discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark Med*, 3:495-511.
6. Ky B, French B, McCloskey K, et al (2011). High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 4:180-7.
7. Measurand C (2017). k111452. B. Purpose for Submission: New device. C. Measurand: Soluble ST2. D. Type of Test: Quantitative sandwich monoclonal ELISA. URL: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k111452.pdf.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of

the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136(6):e137-e161.

9. Bộ Y Tế (2020). "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính".
10. Nguyễn Ngọc Thanh Vân, Nguyễn Đình Quốc Anh, Hoàng Văn Sỹ, Châu Ngọc Hoa (2021). Khảo sát điều trị suy tim theo khuyến cáo của hội tim Châu Âu 2016. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 25(2):35-41.
11. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, et al (2018). Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction - A multicenter study. *Indian Heart J*, 70(Suppl 1):S79-s84.
12. Gül İ, Yücel O, Zararsız A, Demirpençe Ö, et al (2017). Prognostic role of soluble suppression of tumorigenicity-2 on cardiovascular mortality in outpatients with heart failure". *Anatol J Cardiol*, 18(3):200-205.
13. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V (2013). Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*, 6:1172-1179.
14. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al (2014). Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*, 2(1):65-72.
15. Aimo A, Januzzi J Jr, Vergaro G, Richards AM, et al (2020). Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. *Eur J Heart Fail*, 22(11):2078-2088.
16. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, et al (2018). sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 72(19):2309-2320.
17. Dong G, Chen H, Zhang H, Gu Y (2021). Long-Term and Short-Term Prognostic Value of Circulating Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Concentration in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology*, pp.1-8.
18. Dalal JJ, Digrajkar A, Das B, Bansal M, et al (2018). ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. *Indian Heart J*, 70(6):822-827.
19. Huang A, Qi X, Hou W, Qi Y, et al (2018). Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiol*, 73(1):41-48.

Ngày nhận bài báo:	08/12/2021
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	10/02/2022
Ngày bài báo được đăng:	15/03/2022