

## NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ NT – pro BNP HUYẾT TƯƠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN MÁT BÙ

*Trương Ngọc Dương, Bệnh viện đa khoa tỉnh Ninh Bình*

*Vũ Thanh Bình, Trường Đại học Y dược Thái Bình*

### TÓM TẮT

Nghiên cứu nồng độ NT- proBNP huyết tương ở 80 bệnh nhân xơ gan mất bù cho kết quả: tuổi trung bình là  $52,6 \pm 8,8$  tuổi, nguyên nhân chủ yếu gây xơ gan là do rượu (75,0%), nồng độ NT- proBNP huyết tương trung bình là  $257,3 \pm 96,5$ pg/ml. Nồng độ NT - proBNP huyết tương tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân xơ gan Child – Pugh C, có dịch ổ chướng so với nhóm bệnh nhân xơ gan Child – Pugh B, không có dịch ổ chướng,  $282,6 \pm 91,2$ pg/ml so với  $226,3 \pm 94,9$ pg/ml,  $p < 0,01$  và  $270,5 \pm 90,0$ pg/ml so với  $195,1 \pm 105,0$ pg/ml,  $p < 0,01$ , theo thứ tự. Những bệnh nhân có tỷ lệ E/A  $< 1$ , khối lượng cơ thất trái  $> 215$ g, đường kính nhĩ trái  $> 35$ mm đều có nồng độ NT – proBNP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân còn lại ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$  tương ứng). Nồng độ NT - proBNP huyết tương có mối tương quan thuận với điểm số Child – Pugh ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ), đường kính nhĩ trái ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ) và khoảng QTc ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,01$ ). Như vậy, nồng độ NT – proBNP huyết tương ở bệnh nhân xơ gan mất bù có thể là một chỉ số hữu ích để đánh giá, tiên lượng bệnh lý tim mạch trong xơ gan.

Key words: xơ gan mất bù, nồng độ NT- proBNP huyết tương, mối tương quan.

### SUMMARY

The studing on plasma NT- proBNP level of 80 patients with decompensated cirrhosis. The results showed that: the mean of age was  $52.6 \pm 8.8$  years, the most common cause of cirrhosis was alcohol (75.0%), The mean of concentration of NT- proBNP in plasma was  $257.3 \pm 96.5$ pg/ml. The plasma NT-proBNP level was significantly higher in Child - Pugh C cirrhotic patients, with ascites compared with Child - Pugh B cirrhotic patients, without ascites,  $282.6 \pm 91.2$ pg/ml vs  $226.3 \pm 94.9$ pg/ml,  $p < 0.01$  and  $270.5 \pm 90.0$ pg/ml vs  $195.1 \pm 105.0$ pg/ml,  $p < 0.01$ . In patients with E/A ratio  $< 1$ , left ventricular mass  $> 215$ g, left atrial diameter  $>$

35mm, the level of NT- proBNP was significantly higher than that in the remaining patients ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ , respectively). Plasma concentration of NT - proBNP was positively correlated with Child - Pugh score ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.01$ ), left atrial diameter ( $r = 0.78$ ,  $p < 0.01$ ) and QTc interval ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.01$ ). Thus, plasma NT - proBNP concentration in patients with decompensated cirrhosis may be a useful indicator to assess and predict cardiovascular disease in the patients with cirrhosis.

Key words: decompensated cirrhosis, plasma NT - proBNP concentration, correlation.

### **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Xơ gan là bệnh khá phổ biến ở Việt Nam và nhiều quốc gia trên thế giới, xu hướng bệnh ngày càng cao do tình trạng sử dụng rượu, bia ngày càng gia tăng. Quá trình tiến triển của bệnh xơ gan luôn song hành với tiến trình bệnh lý tim mạch. Những rối loạn của hệ tim mạch do xơ gan đã được đề cập từ năm 1953 bởi Kowalski và Albemann cùng hàng loạt các nghiên cứu sau đó. Với đặc điểm của hệ tuần hoàn tăng động (tăng tần số tim, tăng cung lượng tim, giảm sức cản thành mạch), rối loạn chức năng tâm thu, rối loạn chức năng tâm trương và kéo dài khoảng QTc trên điện tâm đồ [3]. Hiện nay, các peptide bài niệu nhóm B, đặc biệt là NT- proBNP đã được xác định là có vai trò chẩn đoán, ước lượng độ nặng và tiên lượng suy tim. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ NT – proBNP ở bệnh nhân xơ gan. Nghiên cứu của Metwaly A. (2016) cho thấy nồng độ NT – proBNP máu ở bệnh nhân xơ gan tăng cao hơn so với người bình thường và tăng cao dần theo mức độ nặng của xơ gan,  $p < 0,001$  [5]. Nghiên cứu của Shi LY. (2015) cho thấy nồng độ NT – proBNP tăng cao liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân xơ gan (HR: 2,92,  $p < 0,05$ ) [6]. Tại Việt Nam, dấu ấn sinh học này khá mới mẻ và cũng đã được nghiên cứu khảo sát trên một số một số bệnh như suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xuất huyết não giai đoạn cấp... Tuy nhiên chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu nào trên bệnh nhân xơ gan mất bù. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

*Khảo sát sự biến đổi nồng độ NT – proBNP huyết tương và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân xơ gan mất bù.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 80 bệnh nhân được chẩn đoán là xơ gan mất bù (Child B;C) điều trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Ninh Bình từ tháng 11 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019.

#### **\* Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân xơ gan do rượu, virus, hóa chất, tự miễn.
- Bệnh nhân được chẩn đoán là xơ gan Child-Pugh B;C: theo thang điểm Child – Pugh.
- Tuổi từ 18 trở lên, không phân biệt giới tính.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **\* Tiêu chuẩn loại trừ**

- Xơ gan Child A
- Xơ gan do tim
- Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch: nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim, bệnh tim bẩm sinh, bệnh van tim, bệnh màng tim, bệnh mạch vành...
- Mắc các bệnh lý khác: THA, basedow, bệnh phổi, đái tháo đường

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

#### **\* Thiết kế nghiên cứu**

- Nghiên cứu tiến cứu cắt ngang, mô tả
- Cách chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

#### **\* Nội dung nghiên cứu**

- Tiền sử: các bệnh lý tim mạch, viêm gan, dùng thuốc, nghiện rượu...
- Khám lâm sàng: các triệu chứng chẩn đoán và phân loại xơ gan.
- Xét nghiệm máu: CTM, SHM, HCV, HBsAg, NT – proBNP (thực hiện trên máy miễn dịch COBAS 6000 của hãng Roche).

- Siêu âm tim: đo các thông số: khối lượng cơ thất trái (LVM), phân suất tống máu thất trái (EF%), tỷ lệ E/A, đường kính nhĩ trái (LAD).

- Siêu âm ổ bụng: đánh giá dịch cổ chướng, đường kính tĩnh mạch cửa, lách to, gan to

- Điện tâm đồ: đo khoảng QT và tính khoảng QTc theo công thức Bazett  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ .

**\* Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Epi-info 3.5.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

**\* Đặc điểm về tuổi và giới**

**Bảng 1. Tuổi trung bình và tỷ lệ giới**

Tuổi trung bình	Tỷ lệ giới	
	Nam	Nữ
52,6 ± 8,8	93,8	6,2

Nhận xét: Tuổi trung bình của các BN nghiên cứu là 52,6 ± 8,8 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 93,8%.

**\* Nguyên nhân xơ gan**

**Bảng 2. Các nguyên nhân xơ gan**

Các nguyên nhân	n	Tỷ lệ %
Do rượu	60	75,0
Virus viêm gan B/C	13	16,2
Rượu + Virus viêm gan B/C	2	2,5
Nguyên nhân khác	5	6,3
Tổng	80	100

Nhận xét: Nguyên nhân gây xơ gan chủ yếu là do rượu, chiếm tỷ lệ 75,0%, do virus viêm gan B,C chiếm tỷ lệ 16,2%.

**2. Nồng độ NT – proBNP huyết tương và các yếu tố liên quan**

**Bảng 3. Nồng độ NT – proBNP theo mức độ xơ gan và dịch cổ chướng**

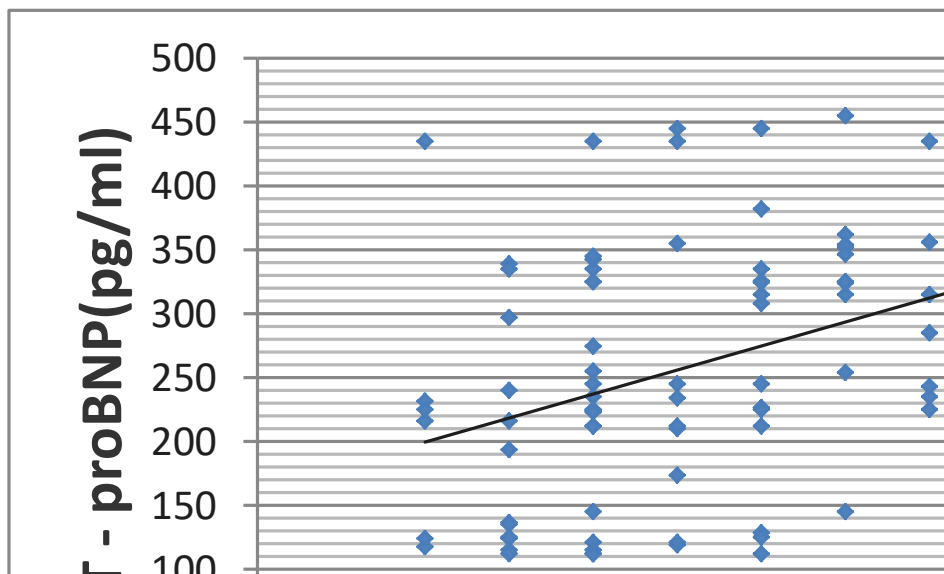
Mức độ xơ gan	NT – proBNP (pg/ml)	p
Child B (n = 36)	226,3 ± 94,9	p < 0,01
Child C (n = 44)	282,6 ± 91,2	
Cổ chướng (+) (n = 66)	270,5 ± 90,0	p < 0,01
Cổ chướng (-) (n = 14)	195,1 ± 105,0	
Chung	257,3 ± 96,5	

Nhận xét: nồng độ NT – proBNP ở nhóm BN xơ gan Child C cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm BN xơ gan Child B, 282,6 ± 91,2pg/ml so với 226,3 ± 94,9pg/ml, p < 0,01. Nồng độ NT – proBNP ở nhóm BN có cổ chướng cao hơn ở nhóm BN không có cổ chướng, 270,5 ± 90,0pg/ml so với 195,1 ± 105,0pg/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,01.

**Bảng 4. Nồng độ NT – proBNP theo các chỉ số siêu âm tim**

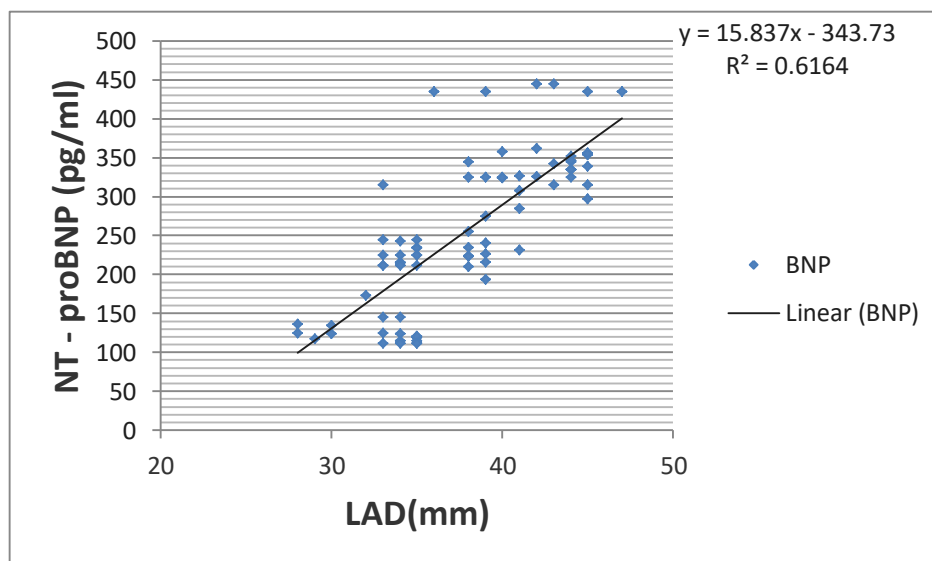
Các chỉ số siêu âm tim	NT – proBNP (pg/ml)	p
E/A < 1 (n = 57)	272,1 ± 100,5	p < 0,05
E/A ≥ 1 (n = 23)	220,5 ± 75,9	
LVM(g) > 215 (n = 23)	302,7 ± 91,0	p < 0,01
LVM(g) ≤ 215 (n = 57)	241,6 ± 95,5	
LAD > 35mm (n = 43)	323,9 ± 66,2	p < 0,01
LAD ≤ 35mm (n = 37)	179,8 ± 62,0	

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ E/A < 1, nồng độ NT – proBNP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ E/A ≥ 1, 272,1 ± 100,5 so với 220,5 ± 75,9, p < 0,05. Nồng độ NT – proBNP ở các bệnh nhân có khối lượng cơ thất trái (LVM) > 215g và đường kính nhĩ trái (LAD) > 35mm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại, 302,7 ± 91,0pg/ml so với 241,6 ± 95,5pg/ml, p < 0,01 và 323,9 ± 66,2pg/ml so với 179,8 ± 62,0pg/ml, p < 0,01.



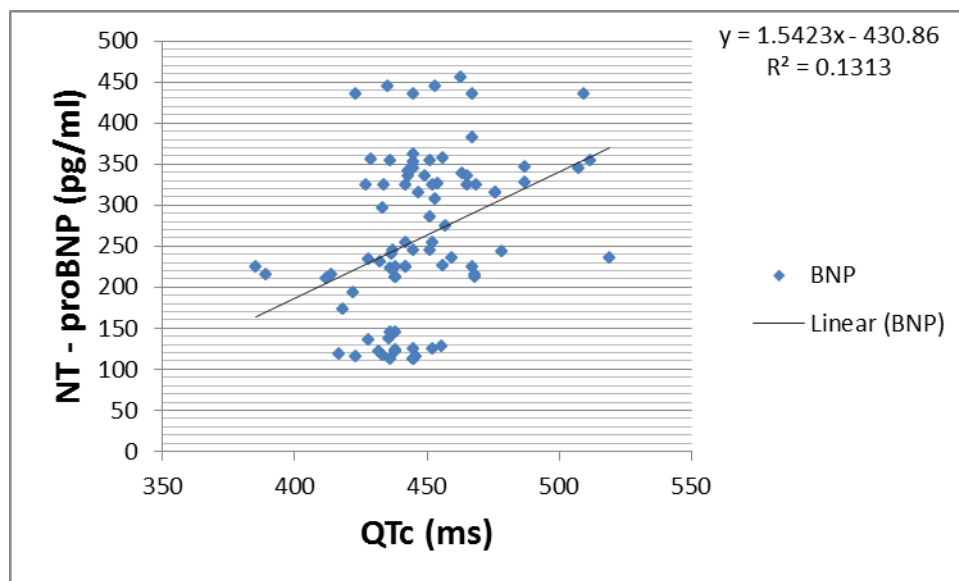
**Đồ thị 1. Tương quan giữa NT – proBNP với điểm số Child – Pugh**

Nhận xét: Nồng độ NT – proBNP có mối tương quan thuận mức độ vừa với điểm Child – Pugh,  $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ .



**Đồ thị 2. Tương quan giữa NT – proBNP với LAD**

Nhận xét: Nồng độ NT – proBNP có mối tương quan thuận rất chặt chẽ với LAD,  $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ .



**Đồ thị 3. Tương quan giữa NT – proBNP với khoảng QTc**

Nhận xét: Nồng độ NT – proBNP có mối tương quan thuận mức độ vừa với QTc,  $r = 0,36$ ,  $p < 0,01$ .

## BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ giới tương tự các nghiên cứu khác cả trong và ngoài nước. Kết quả về tuổi tương tự các nghiên cứu ở Việt Nam nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu ở nước ngoài. Nghiên cứu của Hajiaghamohammadi AA. (2018) và Tieranu E. (2018) cho kết quả tuổi trung bình là  $58,75 \pm 11,47$  tuổi và  $59,40 \pm 7,34$  tuổi [4], [7]. Sự khác biệt này có thể do cách chọn mẫu hay do đặc điểm địa dư vùng miền. Nhưng theo chúng tôi còn có thể do ở Việt Nam các BN xơ gan không được phát hiện sớm và chăm sóc y tế tốt nên bệnh chuyển sang giai đoạn nặng khi tuổi còn trẻ hơn so với các nước phát triển.

Nguyên nhân xơ gan thường gặp nhất là do rượu, chiếm tỷ lệ 75,0%. Điều này cho thấy tình trạng lạm dụng rượu ở Việt Nam trong những năm gần đây và sự hiệu quả của biện pháp tiêm phòng virus viêm gan B đang làm thay đổi cơ cấu các tác nhân gây xơ gan. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước của các tác giả khác như nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tuyển (2015), tỷ lệ xơ gan do rượu là 60,0% [1].

## 2. Các yếu tố liên quan đến nồng độ NT - proBNP

Tiến triển của xơ gan luôn song hành với các rối loạn về tim mạch. Chúng tôi nhận thấy rằng nồng độ NT – proBNP huyết tương tăng cao hơn ở các bệnh nhân xơ gan Child C và các bệnh nhân có dịch ổ chướng,  $282,6 \pm 91,2\text{pg/ml}$  và  $270,5 \pm 90,0\text{pg/ml}$ . Trong khi ở các bệnh nhân xơ gan Child B và bệnh nhân không có ổ chướng nồng độ NT – proBNP thấp hơn,  $226,3 \pm 94,9\text{pg/ml}$  và  $195,1 \pm 105,0\text{pg/ml}$ ,  $p < 0,01$  (Bảng 3). Kết quả này cũng đã được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu ở nước ngoài. Nghiên cứu của Metwaly A. (2016), nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân xơ gan Child C và Child B là  $221,2 \pm 21,7\text{pg/ml}$  và  $156,6 \pm 14,8\text{pg/ml}$ ,  $p < 0,001$ . Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân có dịch ổ chướng và không có dịch ổ chướng là  $184,2 \pm 13,2\text{pg/ml}$  và  $125,4 \pm 12,1\text{pg/ml}$ ,  $p < 0,001$  [5]. Ngoài ra, chúng tôi còn nhận thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ NT-proBNP với điểm số Child - Pugh,  $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$  (Đồ thị 1). Nghiên cứu của Cavasi A. (2014) cũng cho thấy mối tương quan này,  $r = 0,5$ ,  $p < 0,01$  [2].

Sự thay đổi hình thái và chức năng tim trong bệnh xơ gan đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu. Sự thay đổi này có ảnh hưởng đến mức độ tăng nồng độ NT- proBNP huyết thanh của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ E/A  $< 1$ , LVM  $> 215\text{g}$  và LAD  $> 35\text{mm}$  thì nồng độ NT-proBNP đều tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm còn lại,  $272,1 \pm 100,5\text{pg/ml}$ ,  $302,7 \pm 91,0\text{pg/ml}$  và  $323,9 \pm 66,2\text{pg/ml}$  so với  $220,5 \pm 75,9\text{pg/ml}$ ,  $241,6 \pm 95,5\text{pg/ml}$  và  $179,8 \pm 62,0\text{pg/ml}$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,01$  theo thứ tự (Bảng 4). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Metwaly A. (2016), nồng độ NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ E/A  $< 1$  và LAD  $> 40\text{mm}$  hơn so với nhóm còn lại,  $168,7 \pm 8,6\text{pg/ml}$  và  $157,4 \pm 7,5\text{pg/ml}$  so với  $93,2 \pm 3,4\text{pg/ml}$  và  $94,9 \pm 7,4\text{pg/ml}$ ,  $p < 0,01$  [5]. Nồng độ NT- proBNP có mối tương quan thuận rất chặt chẽ với LAD,  $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$  và có mối tương quan vừa với khoảng QTc,  $r = 0,36$ ,  $p < 0,01$ . Nghiên cứu của Cavasi A. (2014) cũng cho thấy mối tương quan này,  $r = 0,540$ ;  $p < 0,001$  [2]. Sự căng giãn các buồng tim, phì đại tâm thất trái, chênh áp dòng ra thất trái, rối loạn chức năng tâm trương thất trái, và suy yếu chức năng tâm thu thất trái đi kèm với tăng nồng độ NT – proBNP. Ở bệnh nhân xơ gan, do nhiều



cơ chế khác nhau mà dẫn đến các rối loạn tim mạch ngay từ rất sớm, mức độ rối loạn này tăng dần theo tiến triển của xơ gan. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ NT – proBNP huyết thanh là một chỉ số để phát hiện sớm và theo dõi bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân xơ gan đồng thời còn là yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ chết ở các bệnh nhân này. Nghiên cứu của Shi LY. (2015) cho thấy với giá trị NT-proBNP > 167pg/ml có nguy cơ tử vong gấp 2,95 lần (95%CI 1,13-7,24) [6].

### KẾT LUẬN

Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân xơ gan mất bù tăng cao hơn so với mức sinh lý bình thường và mức độ tăng liên quan đến mức độ nặng của xơ gan, dịch ổ chướng, sự thay đổi hình thái, chức năng tim. Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ NT-proBNP với điểm số Child – Pugh ( $r = 0,37, p < 0,01$ ), và khoảng QTc ( $r = 0,36, p < 0,01$ ), có mối tương quan thuận rất chặt chẽ giữa nồng độ NT-proBNP với đường kính nhĩ trái - LAD, ( $r = 0,78, p < 0,01$ ).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trọng Tuyển, (2015)**, *Nghiên cứu hiệu quả điều trị hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan bằng phương pháp tạo shunt cửa-chủ trong gan*, Luận án tiến sĩ y học, Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108.
2. **Cavasi A., Cavasi E. et al. (2014)**, "Relationship between NT-proBNP and cardio-renal dysfunction in patients with advanced liver cirrhosis", *J Gastrointestin Liver Dis.* 23(1), pp. 51-6.
3. **Coskun Celtik, Nelgin Gerenli (2017)**, *Cirrhotic Cardiomyopathy*, InTech open science, Turkey, tr. 2-3.
4. **Hajiaghahmohammadi A.A., Daei M.M. et al. (2018)**, "Q-T interval prolongation in cirrhosis: Relationship and severity", *Caspian J Intern Med.* 9(3), pp. 239-243.
5. **Metwaly A., Khalik A.A. et al. (2016)**, "Brain Natriuretic Peptide in Liver Cirrhosis and Fatty Liver: Correlation with Cardiac Performance", *Electron Physician.* 8(2), pp. 1984-93.

**6. Shi L.Y., Jin R. et al. (2015), "B-type natriuretic peptide and cirrhosis progression", *Genet Mol Res.* 14(2), pp. 5188-96.**

**7. Tieranu E., Donoiu I. et al. (2018), "Q-T Interval Prolongation in Patients with Liver Cirrhosis", *Curr Health Sci J.* 44(3), pp. 274-279.**

(Nguồn từ: Tạp chí Y học thực hành (1118) – số 11/2019 )