

BIẾN ĐỔI MỘT SỐ YẾU TỐ ĐÔNG MÁU Ở BỆNH NHÂN HẸP HỖ VAN HAI LÁ DO THẤP CÓ HUYẾT KHỐI NHĨ TRÁI TRÊN SIÊU ÂM DOPPLER TIM

*Phạm Thi Hồng Thi**

*Vũ Thanh Bình***

TÓM TẮT

Nghiên cứu 94 bệnh nhân (BN) hẹp hở van hai lá, trong đó 44 BN có huyết khối trong nhĩ trái, 50 BN không có huyết khối và 35 người bình thường tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 7 - 2007 đến 2 - 2008, kết quả cho thấy: có sự tăng đông ở nhóm BN hẹp hở hai lá biểu hiện bằng tăng nồng độ fibrinogen huyết tương. Độ ngưng tập tiểu cầu nhóm BN có huyết khối cao hơn nhóm không huyết khối ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu và các chỉ số đông máu khác ở BN hẹp hở hai lá có và không có huyết khối.

* Từ khóa: Hẹp hở hai lá; Huyết khối; Yếu tố đông máu.

CHANGES OF COAGULANT FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATIC VALVULAR DISEASE AND LEFT ATRIAL THROMBUS DETECTED IN ECHOCARDIOGRAPHY

SUMMARY

Ninety four patients with mitral stenosis and regurgitation underwent echocardiography. The patients were divided into two groups: 44 patients with left atrial thrombus and 50 patients without left atrial thrombus. The control group included 35 healthy subjects.

The results showed: The plasma fibrinogen level in patients with mitral stenosis and regurgitation was higher than that in control group.

The platelet aggregation in patients with left atrial thrombus was higher than that in patients without left atrial thrombus ($p < 0.05$).

* *Key words: Rheumatic valvular heart disease; Thrombus; Coagulant factor.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hẹp hở van hai lá hay gặp ở nước ta. Bệnh diễn biến mạn tính và ảnh hưởng đáng kể đến sức lao động, sinh hoạt và tuổi thọ của người bệnh. Một trong những biến chứng của bệnh là tắc mạch do huyết khối làm BN bị tàn phế, thậm chí tử vong. Vì vậy, điều trị dự phòng huyết khối cho BN hẹp hở hai lá là vô cùng quan trọng trong đó kháng vitamin K được chứng minh là thuốc có tác dụng rất tốt. Một số nơi đã dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu thay thế cho kháng vitamin K. Tuy nhiên, cơ chế

* Viện Tim mạch Việt Nam

** Trường Đại học Y Thái Bình

Phán biện khoa học: PGS. TS. Trần Cẩm Vinh

hình thành huyết khối ở BN hẹp hở van hai lá (HHoHL) có liên quan đến đặc tính ngưng tập của tiểu cầu hay không còn chưa sáng tỏ, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm: *Tìm hiểu biến đổi một số yếu tố đông máu có huyết khối nhĩ trái và/hoặc tiểu nhĩ trái ở BN hẹp hở van hai lá.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm BN:*

94 BN được chẩn đoán HHoHL theo tiêu chuẩn của ACC/AHA, điều trị tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 7 - 2007 đến 2 - 2008. Trong đó 26 nam và 68 nữ, tuổi thấp nhất 21 và cao nhất 78, trung bình là $48,9 \pm 11,9$ tuổi, chia BN làm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: gồm 44 BN HHoHL có huyết khối nhĩ trái (HKNT) và tiểu nhĩ trái.

- Nhóm chứng bệnh: gồm 50 BN HHoHL có độ tuổi và tỷ lệ giới tính tương đương với nhóm bệnh nhưng không có huyết khối (HK).

* *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm đối chứng:*

35 người đến khám tại phòng khám Bệnh viện Bạch Mai, được xác định là không có bệnh, có độ tuổi và tỷ lệ giới tính tương đương 2 nhóm BN trên.

* *Tiêu chuẩn loại trừ nhóm BN:*

- HHoHL có kèm bệnh van động mạch chủ mức độ nhẹ đến vừa trở lên.

- Đang trong quá trình dùng thuốc chống đông.

- BN có bệnh máu kèm theo hoặc có rối loạn chức năng gan, thận... ảnh hưởng đến quá trình cầm - đông máu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ nhóm đối chứng:* mắc bệnh thực thể.

2. Phương pháp nghiên cứu.

* *Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu cắt ngang, tiến cứu, mô tả và phân tích, có đối chứng, so sánh.

* *Nội dung nghiên cứu:*

- Đối với BN HHoHL:

+ Tiếp nhận BN, đo chỉ số nhân trắc: cân nặng, chiều cao. Hỏi tiền sử, bệnh sử. Khám lâm sàng toàn diện.

+ Xét nghiệm:

. Điện tâm đồ, X quang tim phổi.

. Siêu âm tim: sử dụng máy siêu âm Doppler màu ALOKA 4000 hoặc 5000 (Nhật Bản) với đầu dò thành ngực 3,5 MHz và đầu dò thực quản 5 MHz. Đánh giá các thông số siêu âm theo tiêu chuẩn của Hội Siêu âm Tim mạch Hoa Kỳ. Siêu âm tim qua thành ngực và qua thực quản để đánh giá tình trạng tổn thương van hai lá (mức độ hẹp, hở van) và sự có mặt cũng như mức độ âm cuộn tự nhiên trong nhĩ trái và tiểu nhĩ trái.

Nhận định kết quả: âm cuộn tự nhiên mức độ nhẹ: ở mức gain chuẩn không thấy, hình ảnh âm cuộn tự nhiên chỉ thấy khi đã tăng gain. Âm cuộn tự nhiên mức độ vừa: ở mức gain chuẩn thấy âm cuộn tự nhiên nhưng còn thưa thớt. Âm cuộn tự nhiên mức độ nhiều: ở mức gain chuẩn thấy âm cuộn tự nhiên dày đặc như khói.

. Đánh giá sự có mặt của HK trong nhĩ trái và tiểu nhĩ trái: HK được xác định khi khối tăng âm nằm bám vào thành cơ nhĩ. Đo kích thước HK theo 2 chiều dọc và ngang.

- Các xét nghiệm về đông máu: thực hiện trên máy ACL 200 (Italy).

. Tỷ lệ prothrombin, INR (International Normalized Ratio), APTT.

. Định lượng fibrinogen trên máy ACL 200.

Cho huyết tương vào ống đặc hiệu sau đó để vào bể ấm $56^{\circ}/10$ phút, ly tâm 3000 vòng/10 phút. Tính kết quả. Bình thường: 200 - 400 g/l; tăng: > 400 g/l; giảm: < 200 g/l.

. Đếm số lượng tiểu cầu: thực hiện trên máy huyết học tự động 18 thông số (Cell - Dyn 3200 của hãng ABOTT, Mỹ). Bình thường: 150 - 300 G/l; tăng: > 300 G/l; giảm: < 150 G/l.

. Đo độ ngưng tập tiểu cầu: độ ngưng tập tiểu cầu khảo sát in vitro bằng máy PAT - 2M (Nhật Bản) với phương pháp ghi quang học dưới lắc liên tục. Bình thường: 60 - 75%.

. Nghiệm pháp rượu: thực hiện trong huyết tương ngay sau khi lấy khoảng 1 giờ.

* *Đối với nhóm người bình thường:* hỏi tiền sử bệnh, lý do đến khám bệnh. Khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cơ bản xác định là người khoẻ mạnh. Ghi xét nghiệm các chỉ số đông máu.

* *Phương pháp xử lý số liệu:* bằng phần mềm Epi.info 6.04 của WHO.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

- Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới:

Nhóm có HK: 13 nam (29,5%), 31 nữ (70,5%). Nhóm không có HK: 13 nam (26%), 37 nữ (74%). Tỷ lệ giới giữa 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh có HK: $47,0 \pm 11,0$, nhóm bệnh không có HK: $50,3 \pm 12,0$, khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

2. Cơ cấu tổn thương van hai lá ở nhóm BN nghiên cứu.

52 BN (55,3%) hẹp hai lá khít + hở van hai lá nhẹ; 26 BN (27,7%) hẹp hai lá khít + hở van hai lá vừa, nhiều; 8 BN (8,5%) hẹp hai lá khít nhẹ, vừa + hở van hai lá nhẹ; 8 BN (8,5%) hẹp hai lá nhẹ, vừa + hở van hai lá vừa, nhiều. 83% BN có tổn thương hẹp hai lá khít.

3. Biến đổi một số yếu tố đông máu ở nhóm BN hẹp hở hai lá với nhóm người bình thường.

Bảng 1: So sánh giá trị trung bình một số chỉ số đông máu ở các nhóm nghiên cứu.

CÁC CHỈ TIÊU	NHÓM CÓ HK (n = 40)	p	NHÓM NGƯỜI BÌNH THƯỜNG (n = 35)	p	NHÓM KHÔNG CÓ HK (n = 50)	p
rAPTT	$1,03 \pm 0,37$	> 0,05	$1,08 \pm 0,02$	> 0,05	$1,01 \pm 0,11$	> 0,05
Prothrombin (%)	$83,81 \pm 22,63$	> 0,05	$94,02 \pm 3,03$	> 0,05	$85,80 \pm 20,15$	> 0,05
INR	$1,04 \pm 0,32$	> 0,05	$1,06 \pm 0,02$	> 0,05	$1,12 \pm 0,15$	> 0,05
Fibrinogen (g/l)	$3,62 \pm 1,06$	< 0,05	$2,85 \pm 0,17$	< 0,05	$3,53 \pm 0,75$	> 0,05
Độ ngưng tập tiểu cầu (%)	$71,32 \pm 13,27$	> 0,05	$65,3 \pm 15,7$	> 0,05	$60,31 \pm 20,97$	< 0,05
Nghiệm pháp	Âm tính	> 0,05	Âm tính	> 0,05	Âm tính	> 0,05

- Nồng độ fibrinogen huyết tương nhóm có HK cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Lượng fibrinogen ở nhóm BN không có HK cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Độ ngưng tập tiểu cầu ở nhóm có HK cao hơn nhóm không có HK. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Các chỉ số rAPTT, tỷ lệ prothrombin, INR, lượng fibrinogen giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu.

Trong 94 BN nghiên cứu, nữ chiếm 72,3% gấp 2,6 lần nam. Điều này phù hợp với phần lớn các nghiên cứu và y văn: bệnh hẹp hai lá chủ yếu gặp ở nữ.

Độ tuổi trung bình của BN là $48,6 \pm 12,0$. Kết quả này cao hơn hầu hết các nghiên cứu khác là do phát minh ra thuốc kháng sinh và tiến bộ của y học hiện đại đã tạo những bước tiến lớn trong phác đồ dự phòng và điều trị thấp tim và bệnh van tim do thấp. Chúng ta có đơn vị phòng thấp cấp II, làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh trong cộng đồng và làm chậm quá trình tiến triển của bệnh van tim do thấp. Việc thường xuyên cập nhật và áp dụng những nghiên cứu mới về thuốc điều trị và dự phòng suy tim như chẹn beta giao cảm làm cho BN kéo dài thời kỳ ổn định chức năng tim, thuốc chống suy tim và rối loạn chức năng thất trái như ức chế men chuyển, digitalis... đã làm cải thiện mức độ suy tim, mức độ loạn nhịp, giúp kéo dài thời kỳ ổn định bệnh.

2. Các đặc điểm về xét nghiệm huyết học của nhóm đối tượng nghiên cứu.

Giá trị trung bình số lượng, chất lượng hồng cầu và bạch cầu trong các nhóm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường. Vì vậy, xét nghiệm đông máu sẽ không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu như quá trình viêm, bệnh về máu kèm theo...

Hồng cầu và bạch cầu không phải là yếu tố nguy cơ trong hình thành HK ở BN HHoHL thể hiện bằng sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Độ ngưng tập tiểu cầu của BN có HK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không HK ($p < 0,05$). Nhiều tác giả cho thấy tăng độ ngưng tập tiểu cầu là nguy cơ của nhiều bệnh tim mạch. Trương Thị Minh Nguyệt thấy độ ngưng tập tiểu cầu của BN thiếu máu cơ tim cục bộ ($71,76 \pm 8,83$) cao hơn so với nhóm người khoẻ mạnh ($61,17 \pm 9,36$) có ý nghĩa ($p < 0,001$). Hà Thị Thanh Tâm thấy độ ngưng tập tiểu cầu của BN đái tháo đường týp 2 có biến chứng thiếu máu cơ tim cục bộ ($74,56 \pm 8,45$) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm người khoẻ mạnh ($61,20 \pm 10,73$) với $p < 0,001$. Các tác giả còn thấy tăng độ ngưng tập tiểu cầu liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ như: tình trạng béo phì, tăng huyết áp, thói quen hút thuốc lá, ít vận động thể lực... Một nguyên nhân quan trọng là tình trạng rối loạn huyết động. Có lẽ đây là cơ chế chính dẫn đến tăng độ ngưng tập tiểu cầu ở BN hẹp hai lá có biến chứng HK. Đó là hậu quả của van hai lá bị hẹp, nhĩ trái giãn, giảm chức năng và tổn thương nội mạc, rung nhĩ và tăng áp lực các buồng tim.

Nồng độ fibrinogen huyết tương ở 2 nhóm gần tương đương nhau và đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Khi tiến hành siêu âm tim cho 94 BN thấy tỷ lệ âm cuộn tự nhiên của 2 nhóm đều rất cao, nhóm có HK là 100%, nhóm không có HK là 84%. Theo A.Agarwal, âm cuộn tự nhiên tiêu biểu cho tình trạng chuyển tiếp để hình thành cục HK có mạng fibrin xen kẽ hồng cầu hay nói cách khác âm cuộn tự nhiên chính là giai đoạn tiền HK. Vì vậy có tình trạng tăng đông ở cả 2 nhóm BN biểu hiện bằng tăng nồng độ fibrinogen huyết tương so với nhóm người bình thường cùng độ tuổi là hoàn toàn hợp lý. Như vậy, nồng độ fibrinogen huyết tương ít biến đổi từ giai đoạn tiền HK đến khi HK đã thực sự hình thành.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 94 BN hẹp hở van hai lá và 35 người bình thường chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Tăng nồng độ fibrinogen ở cả hai nhóm BN hẹp hai lá biểu hiện bằng tăng nồng độ fibrinogen huyết tương so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- Độ ngưng tập tiểu cầu nhóm BN có HK cao hơn nhóm không HK ($p < 0,05$).
- Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu và các chỉ số đông máu khác như rAPTT, tỷ lệ prothrombin, INR ở BN hẹp hai lá có và không có HK.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tuấn Khải, Nguyễn Thị Thu Hà, Vương Thị Trường. Nghiên cứu độ ngưng tập tiểu cầu với ADP và collagen ở người bình thường. Tạp chí Y học Việt Nam. Hội nghị Khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu toàn quốc. Hà Nội. 2004, tập 302, tr.286-291.
2. Trương Thị Minh Nguyệt, Nguyễn Anh Trí, Phạm Gia Khải. Ngưng tập tiểu cầu với ADP ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ. Tạp chí Y học Việt Nam. Hội nghị khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu toàn quốc. Hà Nội. 2004, tập 302, tr.280-284.
3. Nguyễn Thị Nữ, Cung Thị Tý, Đỗ Trung Phấn. Chỉ số ngưng tập tiểu cầu ở người trưởng thành Việt Nam bình thường. Tạp chí Y học Việt Nam. Hà Nội. 1997, tr.66-68.
4. Phạm Nguyễn Vinh. Siêu âm tim và bệnh lý tim mạch. Tập II. Viện Tim TPHCM. NXB Y học. 1997, tr.53-61.
5. A. Agarwal. Left atrial spontaneous echo contrast in patient with rheumatic mitral valve and left atrial measure. International Journal of Cardiology. 2003, Vol 77, Issue 1, pp.63-68.
6. Conrade C. et al. Left atrial size - A risk factor for left atrial thrombosis in mitral stenosis. Clin. Cardiol. 1995, Sep 18 (9), pp.18-20.
7. Karatasakis. G. T. et al. Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patient with rheumatic mitral valve disease. Am. J. Cardiol. 1995, Aug 1 - 76 (4), pp.279-281.
8. Saihari Sadanandan, MDa and Mark V. Sheroid, MD, FACCa. Clinical and echocardiography characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. J Am Coll Cardiol. 2000, Vol 35, pp.1932-1938.