

# NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ N-TERMINAL PRO B- NATRIURETIC PEPTIDE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN XUẤT HUYẾT NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

NGUYỄN VIỆT QUANG

Khoa Gây mê Hồi sức A bệnh viện Trung ương Huế

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nồng độ BNP và NT-proBNP được biết là gia tăng và có ý nghĩa chẩn đoán, tiên lượng trong suy tim. Ngoài ra chúng còn tăng trong bệnh lý xuất huyết não giai đoạn cấp. **Mục tiêu:** Xác định liệu nồng độ NT-proBNP huyết tương có tăng ở những bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp và mối liên quan của nó với mức độ nặng của bệnh hay không.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Trung ương Huế. Các bệnh nhân này được chẩn đoán xác định dựa trên triệu chứng lâm sàng và hình ảnh trên CT scan sọ não, làm xét nghiệm NT-proBNP từ 24-36 giờ sau vào viện, độ nặng của bệnh dựa trên thang điểm Glasgow và tổn thương trên CT scan sọ não. **Kết quả:** Nồng độ NT-proBNP huyết tương trung bình của nhóm nghiên cứu là  $485,36 \pm 396,87$  pg/ml, nồng độ này gia tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân có liên quan với độ nặng của tình trạng xuất huyết não. Nồng độ NT-proBNP huyết tương có mối tương quan thuận với trị số huyết áp tâm thu ( $r=0,31$ ) và huyết áp tâm trương ( $r=0,21$ ). Nồng độ NT-proBNP huyết tương có mối tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ( $r=-0,49$ ) và nồng độ Natri máu ( $r=-0,15$ ). **Kết luận:** Nồng độ NT-proBNP huyết tương tăng cao ở bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp. Nó có liên quan với một số yếu tố như tuổi, giới, thang điểm Glasgow, số lượng hồng cầu, Hb, Hct, Creatinine máu, Glucose máu. Tuy nhiên giá trị tiên lượng của nó cần được nghiên cứu thêm.

**Từ khóa:** NT-proBNP, xuất huyết não, hạ Natri máu, thang điểm Glasgow.

## SUMMARY

### STUDY OF THE PLASMA N-TERMINAL PRO B-NATRIURETIC PEPTID LEVEL IN ACUTE HEMORRHAGE STROKE PATIENTS

**Background:** The concentration of BNP and NT-proBNP are known and significant increase in diagnosis, prognosis in heart failure. They also increased the pathologic stage of cerebral hemorrhage. **Objectives:** To determine whether NT-proBNP concentrations are increased in patients's plasma during acute cerebral hemorrhage and its relationship with the severity of the disease. **Subjects and Methods:** The study on 30 patients with acute

phase cerebral hemorrhage at the Department of reanimatio and emergency, Hue Central Hospital. Patients were diagnosed based on clinical symptoms and CT scan's images of the brain, NT-proBNP testing for 24-36h after admission, severity of illness based on the Glasgow scale and injury on brain's CT scan. **Results:** The concentration average of NT-proBNP plasma of research group was  $485.36 \pm 396.87$  pg / ml. It has increased significantly compared with the control group. Level of plasma NT-proBNP associate with severe state of cerebral hemorrhage. Plasma NT-proBNP have positive correlation with systolic blood pressure ( $r=0,31$ ) and diatolic blood pressure ( $r=0,21$ ), negative correlation with Glasgow coma scale ( $r=-0.49$ ) and blood sodium ( $r=-0,15$ ). **Conclusion:** NT-proBNP concentrations increased in plasma of patients during the acute cerebral hemorrhage. It is related to a number of factors such as age, sex, Glasgow scale, the number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, blood creatinine, blood glucose. However, the prognostic value of it should be studied further.

**Keywords:** NT-proBNP, cerebral hemorrhage, hyponatremia, Glasgow coma scale.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh lý về não hiện nay rất phổ biến trên thế giới. Diễn hình như tai biến mạch máu não, theo tổ chức y tế thế giới (WHO), tử vong do bệnh này chiếm hàng thứ 2 sau bệnh tim, ở Hoa Kỳ đứng hàng thứ ba, sau bệnh tim và bệnh ung thư.

Hiện nay nền y học rất phát triển, có nhiều phương pháp áp dụng vào điều trị tai biến mạch máu não nhưng trong thực tế, tỷ lệ tử vong sau tai biến mạch máu não nói chung cũng như sau xuất huyết não nói riêng vẫn còn cao.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị các bệnh trên. Bên cạnh các yếu tố kinh điển người ta nhận thấy có một yếu tố mới cũng biến đổi trong bệnh nhân Xuất huyết não là BNP(B-Type Natriuretic Peptid). Một số nghiên cứu của EF Wijdicks và cs năm 1997 [7], Gil E. Sviri và cs năm 2000 và 2007 [10], [11] cũng chỉ ra rằng NT-proBNP tăng trong bệnh cảnh xuất huyết não. Trong nghiên cứu năm 2000 của Gil E. Sviri và cs, BNP nồng độ trong huyết tương được đánh giá ở 4 thời điểm khác nhau (ngày 1-3, ngày 4-6, ngày 7-9 và ngày 10-12) trên 9 bệnh nhân có xuất huyết dưới màng nhện tự phát.

Nồng độ BNP tìm thấy có tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân xuất huyết dưới màng nhện so với nhóm chứng ( $p = 0,024$ ) [11].

Sự theo dõi và đánh giá đúng các biến đổi của nồng độ NT-proBNP huyết tương có thể giúp đánh giá, tiên lượng và đề ra hướng xử trí thích hợp cho các bệnh nhân bị bệnh lý về não nói chung và xuất huyết não nói riêng đặc biệt là trong giai đoạn cấp. Vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện luận văn này với mục tiêu:

1- Khảo sát nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp tại bệnh viện Trung ương Huế.

2- Nghiên cứu sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp với: Huyết áp, thang điểm Glasgow, độ nặng của bệnh, Natri máu.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. **Đối tượng nghiên cứu:** 30 bệnh nhân bị XHN giai đoạn cấp được điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Trung Ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Tất cả bệnh nhân đều được chẩn đoán xác định xuất huyết não giai đoạn cấp dựa vào: bệnh sử, triệu chứng lâm sàng, thời gian xuất hiện triệu chứng: từ ngày đầu tiên cho đến 2 tuần sau khi xuất hiện triệu chứng khởi đầu được xem là giai đoạn cấp, phim CT sọ não: có hình ảnh xuất huyết não.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Suy tim, suy thận, bệnh tim thiếu máu cục bộ, tăng áp phổi, <18 tuổi, mang thai, u não, dị dạng mạch máu não, đa chấn thương.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Dùng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

### 3. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả các dữ liệu nhập vào đều được xử lý bằng máy vi tính, dựa vào chương trình phần mềm thống kê SPSS, phiên bản 15.0 và Medcalc 11.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. **Nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp tại bệnh viện Trung ương Huế**

1.1. **Tuổi trung bình và giới của nhóm bệnh nhân XHN giai đoạn cấp với nhóm chứng**

Bảng 1: Tỷ lệ nam nữ

	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Nam	21 (70%)	52 (52%)	<0,01
Nữ	9 (30%)	48 (48%)	
p	p>0,05	p>0,05	

Kết luận: Trong số 30 bệnh nhân có 21 bệnh nhân nam, 9 bệnh nhân nữ, so với nhóm chứng là 52 bệnh nhân nam và 48 bệnh nhân nữ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

## 1.2. Giá trị trung bình nồng độ NT-proBNP của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng

Bảng 2: Giá trị trung bình nồng độ NT-proBNP huyết tương

	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	P
Số lượng	50	30	<0,01
NT-proBNP (pg/ml)	48,24 ± 23,12	485,36 ± 396,87	

Kết luận: Có sự tăng nồng độ proBNP huyết tương ở bệnh nhân XHN giai đoạn cấp so với nhóm chứng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

## 1.3. Nồng độ NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân XNH giai đoạn cấp ở hai giới

Bảng 3: Nồng độ NT-proBNP huyết tương theo giới tính

	n	proBNP	p
Nam	21	530,93±433,03	p<0,05
Nữ	9	332,36±254,07	

Kết luận: Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) về nồng độ NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân XHN giai đoạn cấp ở hai giới.

## 1.4. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu

Bảng 4: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu

	n	Tuổi	p
Nam	21	64,10±15,42	>0,05
Nữ	9	66,33±12,11	
Chung	30	64,77±14,34	

Kết luận: Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa hai giới trong mẫu nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

## 1.5. Giá trị trung bình của NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp ở nhóm có thang điểm Glasgow ≤8 và Glasgow>8

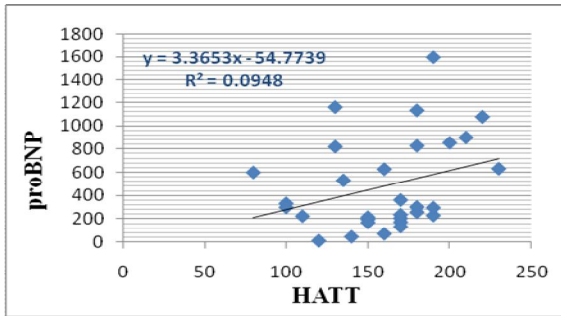
Bảng 5: Nồng độ NT-proBNP theo thang điểm Glasgow

	n	proBNP	p
Glasgow ≤8	15	616,64±421,08	<0,05
Glasgow>8	15	354,08±334,71	

Kết luận: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) về giá trị trung bình nồng độ NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp ở nhóm có thang điểm Glasgow ≤8 và Glasgow>8

## 2. Sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp với các yếu tố tiên lượng khác

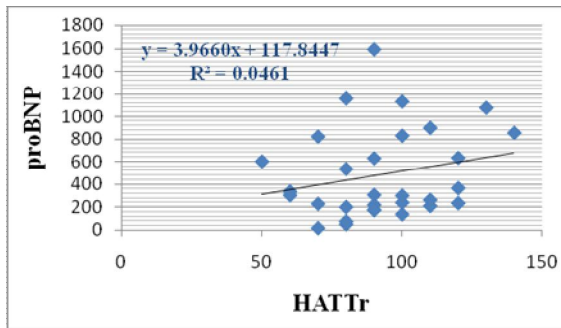
### 2.1. Trị số huyết áp tâm thu



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương với trị số huyết áp tâm thu

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân xuất huyết não với HATT của bệnh nhân ( $r=0,31$ ).

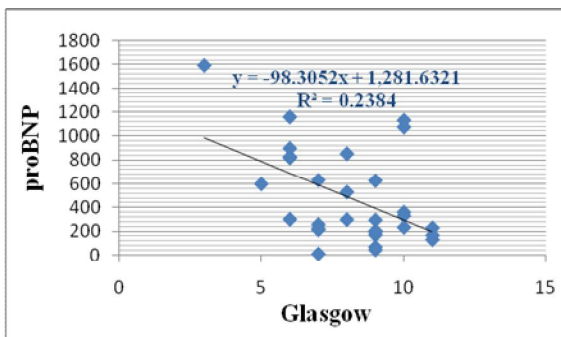
### 2.2. Trị số huyết áp tâm trương



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương với trị số huyết áp tâm trương

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ yếu ( $r=0,21$ ) giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân xuất huyết não với HATT của bệnh nhân.

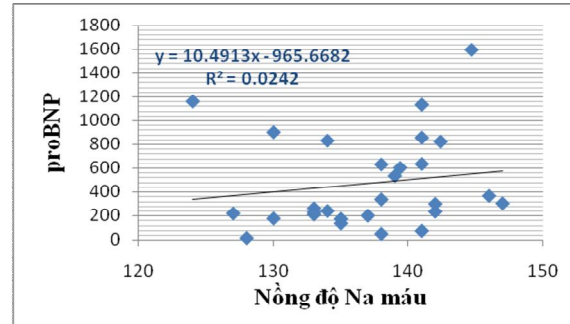
### 2.3. Thang điểm Glasgow



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương với thang điểm Glasgow

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ vừa ( $r=-0,49$ ) giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân xuất huyết não với thang điểm Glasgow của bệnh nhân

### 3.2.4. Nồng độ Natri máu



Biểu đồ 4. Mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương với nồng độ Natri máu

Nhận xét: Có sự tương quan thuận mức độ yếu ( $r=-0,16$ ) giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân xuất huyết não với nồng độ Natri máu của bệnh nhân.

### BÀN LUẬN

#### 1. Nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân bị Xuất huyết não giai đoạn cấp tại bệnh viện Trung ương Huế

Một số tác giả trong và ngoài nước cũng nghiên cứu và nhận thấy có sự gia tăng nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân XHN giai đoạn cấp. Theo như Spatenkova và cộng sự (2008) thì giá trị NTproBNP:  $316,0 \pm 250,3$  pg/ml và Trần Thị Phước Yên, Hoàng Khánh (2010):  $554,34 \pm 805,32$ .

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy sự gia tăng NT-proBNP ở bệnh nhân tai biến mạch máu não ngay cả khi tất cả những bệnh nhân này chức năng tim vẫn được bảo tồn. Điều này chứng tỏ rằng sự gia tăng NT- proBNP huyết thanh không chỉ giới hạn ở những trường hợp có bệnh lý tim mạch tiên phát, mà có thể do những nguyên nhân khác.

Các natriuretic peptide được tổng hợp chủ yếu từ tâm nhĩ (ANP) và tâm thất (BNP). Chúng cũng được biết là còn được tiết ra từ mô não, chủ yếu từ vùng dưới đồi, đặc biệt, sự gia tăng nồng độ catecholamin có thể gây độc cơ tim, dẫn đến rối loạn chức năng cơ cơ, hoại tử tế bào cơ tim, và tự tiêu tế bào. Trong xuất huyết não, thì sự gia tăng nồng độ BNP vẫn chưa được hiểu hoàn toàn. Tomida và cộng sự nhận thấy rằng có sự gia tăng nồng độ noradrenaline trong

xuất huyết dưới nhện, và sự gia tăng này có thể gây ra sự quá tải thể tích tâm thất và điều này có thể kích thích tiết BNP. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp còn tăng cao ở những bệnh nhân nặng và nguy cơ tử vong cao. Thật vậy, theo Sharma và cộng sự (2006) và Iskandar Idris và cộng sự (2010), NT-proBNP huyết tương tăng cao có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) ở các bệnh nhân bị tử vong sau xuất huyết não lần nhồi máu não. Còn theo A.M.Makikallio và cộng sự (2005), sự tăng cao nồng độ NT-proBNP có thể dự báo trước tỷ lệ tử vong của bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp (RR 3.9,  $p < 0,01$ ) [4].

## **2. Sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp với các yếu tố tiên lượng khác**

Yuanyuan Bao và cộng sự (2012) trong nghiên cứu của mình đã chứng minh có mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương với giá trị huyết áp tâm thu, giá trị huyết áp tâm trương. Elena N Libhaber và cộng sự (2005) cũng nhận thấy rằng nồng độ NT-proBNP huyết tương tăng lên ở những bệnh nhân có giá trị huyết áp tăng và ghi nhận có mối tương quan thuận giữa giá trị huyết áp tâm thu của bệnh nhân với nồng độ NT-proBNP huyết tương [8]. Nhiều nghiên cứu khác chẳng hạn nghiên cứu của Talwar S và cộng sự (2000), Miguale Rivera và cộng sự (2004) cũng cho kết luận tương tự.

Theo Chen Na và cộng sự (2012), nồng độ NT-proBNP cao hơn ở những bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp có thang điểm Glasgow <8 điểm so với những bệnh nhân có thang điểm Glasgow >8 điểm [6]. Điều này cũng được nói rõ hơn trong nghiên cứu của Ayca Acikalin và cộng sự (2013). Nghiên cứu chỉ rõ có mối tương quan nghịch ( $r = -0,461$ ) giữa nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân TBMMN giai đoạn cấp với thang điểm Glasgow [5].

Chúng tôi chưa ghi nhận một nghiên cứu nào rõ ràng về mối tương quan giữa nồng độ Natri máu với nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân XHN giai đoạn cấp. Tuy nhiên một số tác giả khi nghiên cứu cũng nhận thấy rằng có sự gia tăng nồng độ NT-proBNP ở các bệnh nhân xuất huyết dưới nhện khi những bệnh nhân này có tình trạng giảm natri máu. Ellen Dooling và cộng sự trong nghiên cứu của mình cũng chỉ ra có mối liên quan với nồng độ NT-proBNP huyết tương và tình trạng hạ Natri máu. Tương tự Tomida và cộng sự (1998) đã nghiên cứu 18 bệnh nhân bị xuất huyết dưới nhện và thấy rằng hạ natri

máu xảy ra ở 11 bệnh nhân với mức tăng tương ứng trong BNP. Sviri và cộng sự (2000) cũng cho thấy mức độ cao của BNP sau SAH. Cơ chế thần kinh thể dịch liên quan đến vai trò của yếu tố Natri niệu, đặc biệt là BNP, như một cơ chế của hiện tượng mất muối do não (cerebral salt-wasting), bên cạnh vai trò của digoxin-like peptide và kích thích hệ thần kinh giao cảm cũng như sự tương tác giữa chúng được xem là cơ chế của hiện tượng trên.

## **KẾT LUẬN**

- Nồng độ NT-proBNP huyết tương tăng ở những bệnh nhân bị xuất huyết não giai đoạn cấp.

- Nồng độ NT-proBNP huyết tương có mối tương quan thuận với trị số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương.

- Nồng độ NT-proBNP huyết tương có mối tương quan nghịch với thang điểm Glasgow và nồng độ Natri máu.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Nguyễn Văn Chương (2011), "Xuất huyết não", Giáo trình thần kinh học học viện quân y, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr145-149.

2. Hoàng Khánh(2008), "Xuất huyết nội sọ", Giáo trình sau đại học Thần kinh học, Nhà xuất bản đại học Huế, tr 260-262.

3. Hoàng Anh Tiến(2006), Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của nồng độ NT-proBNP ở đợt cấp của suy tim mạn, Luận văn Thạc sĩ y học trường Đại học Y Dược Huế.

4. A.M. Makikalko và cs (2005), "Natriuretic peptides and mortality after stroke", Stroke, 36:1016-1020.

5. Ayca Acikalin và cs (2013), "NT-proBNP levels and QT changes in acute ischemic stroke", Neurology Asia 2013, 18 (1): 1-8.

6. Chen Na và cs (2012), "Plasma concentration of N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage", Journal of Apoplexy and Nervous diseases, 2012-01.

7. EF Wijdicks và cs(1991), Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Stroke, Vol 22, 1519-1524.

8. Elena N. Libhaber và cs (2005), "Plasma NT-proBNP concentrations correlate with systolic ambulatory blood pressure and ejection fraction in black hypertensive patients", Am J Hypertens, 18 (S4): 37A.