

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

HOÀNG ĐÌNH TUẤN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ NỒNG ĐỘ NT-proBNP
VỚI TIÊN LƯỢNG TỬ VONG SAU ĐỘT QUY NÃO**

**Chuyên ngành: Thần kinh
Mã số: 62720147**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI VIỆN NGHIÊN CỨU
KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Nguyễn Huy Ngọc
2. TS. Nguyễn Hồng Quân

Phản biện:

1. PGS. TS Mai Duy Tôn
2. PGS. TS Nguyễn Hoàng Ngọc

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não đã và đang là vấn đề thời sự của y học, là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ hai sau bệnh tim mạch, đứng hàng đầu trong các bệnh thần kinh, bệnh thường để lại những di chứng nặng nề về thể chất, tâm thần cho người bệnh, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Bệnh đang có xu hướng gia tăng và trẻ hóa nhất là ở các nước đang phát triển.

Trong những thập kỷ qua, đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, cấp cứu, điều trị, tiên lượng và dự phòng đột quy, đặc biệt là việc áp dụng các phương pháp điều trị mới như: Tiêu sợi huyết, lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học, can thiệp nội mạch... làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và khuyết tật cho người bệnh đột quy.

Tuy nhiên, việc nghiên cứu nhằm đưa ra các mô hình dự báo tử vong sau đột quy, bao gồm các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, biện pháp điều trị... nhằm tiên lượng kết cục phục hồi thần kinh và tiên lượng tử vong do đột quy còn gặp nhiều khó khăn.

Trên thế giới, có nhiều nghiên cứu cho thấy NT-proBNP là yếu tố độc lập có giá trị trong tiên lượng mức độ nặng cũng như tử vong sau đột quy não, Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với tử vong sau đột quy. Với mục đích tìm hiểu vai trò của dấu ấn sinh học này trong tiên lượng tử vong sau đột quy não ra sao, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu sau:

1. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ NT- ở bệnh nhân đột quy não.
2. Xác định vai trò nồng độ NT-proBNP và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng trong tiên lượng tử vong sau đột quy não.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Đột quỵ não

1.1.1 Tóm tắt giải phẫu, sinh lý tuần hoàn não

Não bộ là cơ quan có nhu cầu chuyển hóa cao, nhưng không có dự trữ năng lượng vì vậy cần có lưu lượng tuần hoàn lớn và liên tục. Não bộ chỉ chiếm 2% trọng lượng cơ thể nhưng cần tới 15% cung lượng tim và 20% tổng mức tiêu thụ oxy trong cơ thể. Não được cấp máu bởi hệ động mạch cảnh trong và động mạch đốt sống. Hai hệ động mạch này tiếp nối với nhau qua đa giác Willis và tưới máu cho nhiều vùng khác nhau của não.

1.1.2 Định nghĩa đột quỵ não

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): Đột quỵ não là một hội chứng lâm sàng được đặc trưng bởi sự khởi phát đột ngột của các triệu chứng biểu hiện tổn thương khu trú của não tồn tại trên 24 giờ hoặc tử vong trước 24 giờ. Những triệu chứng thần kinh khu trú phù hợp với vùng não do động mạch bị tổn thương phân bố, loại trừ nguyên nhân chấn thương.

1.1.3 Nhồi máu não

1.1.4 Chảy máu não

1.1.5 Các yếu tố nguy cơ của đột quỵ não

1.1.5.1. Các yếu tố nguy cơ không thay đổi được: Tuổi, giới...

1.1.5.2. Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi

- Tăng huyết áp, Rối loạn chuyển hóa lipid máu, Béo phì, Đái tháo đường...

1.1.6 Triệu chứng lâm sàng

1.1.6.1. Đặc điểm lâm sàng chung của đột quỵ não

* Bệnh thường khởi phát đột ngột, tùy theo chức năng của vùng não bị tổn thương sẽ biểu hiện các triệu chứng thần kinh khu

trú như: Triệu chứng cảm giác, Các triệu chứng vận động, Liệt dây các dây thần kinh sọ, Rối loạn ngôn ngữ...

1.1.6.2. Đặc điểm lâm sàng theo loại đột quỵ

1.1.7 Cận lâm sàng

* **Chụp cắt lớp vi tính (CT.Scan)**

* **Chụp cộng hưởng từ (MRI)**

* **Chụp mạch não:**

1.1.8 Các yếu tố tiên lượng đột quỵ não

1.1.8.1 Các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

- **Tuổi:** Tuổi vừa là yếu tố nguy cơ đồng thời là yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong, tuổi càng cao tỷ lệ tử vong và kết cục lâu dài của đột quỵ, càng tăng.

- **Tình trạng ý thức:** Ý thức người bệnh lúc nhập viện được đánh giá bằng thang điểm Glasgow, điểm Glasgow càng thấp (mức độ hôn mê càng sâu) tiên lượng càng xấu, nguy cơ tử vong cao. Đã có nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khẳng định Glasgow khi nhập viện có giá trị tiên lượng độc lập tử vong sau đột quỵ.

- **Mức độ tổn thương thần kinh (Điểm NIHSS):** Điểm NIHSS là một trong những yếu tố quan trọng trong tiên lượng mức độ nặng cũng như tử vong ở người bệnh đột quỵ não.

- **Kích thước vùng tổn thương:** Kích thước của vùng mô não bị tổn thương hoại tử là một yếu tố rất quan trọng trong tiên lượng đột quỵ.

- **Vị trí tổn thương:** Nhìn chung các tổn thương dưới lều thường tiên lượng xấu hơn so với tổn thương trên lều

- **Tràn máu não thất:** Tràn máu não thất theo nhiều nghiên cứu cũng là yếu tố tiên lượng nặng.

1.1.8.2. Các yếu tố liên quan tiên triển của bệnh

Tổn thương thần kinh nặng lên trong vòng 48 giờ sau khi khởi phát có liên quan tới tiên lượng nặng nếu không được điều trị. Một

số nguyên nhân được cho là do sự gia tăng kích thước ổ máu tụ, nhồi máu chảy máu, phù não hoặc giãn não thất...

1.1.8.3 Các bệnh lý kèm theo

Người bệnh đột quỵ não có các bệnh lý kèm theo, đặc biệt là các bệnh lý mạn tính nặng sẽ làm cho tình trạng bệnh trở nên nặng nề hơn, khó điều trị, thời gian nằm viện cũng thường dài hơn và đặc biệt là tỷ lệ tử vong cao hơn:

1.1.8.4 Chất chỉ điểm sinh học trong tiên lượng đột quỵ não

Ngoài các yếu tố tiên lượng như đã nêu trên hiện nay chất chỉ điểm sinh học đã được nghiên cứu và ứng dụng trong chẩn đoán và tiên lượng ở người bệnh đột quỵ não như: (MMP)-9, S100 β , Lp-PLA2, Protein C, copeptin, BNP và NT-proBNP...

1.1.8.5 Các yếu tố liên quan đến can thiệp điều trị

1.2. NT-proBNP

1.2.1 Đại cương

1.2.2. Cấu trúc phân tử và tác dụng sinh học của BNP và NT-proBNP

1.2.3. Cơ chế phóng thích BNP và NT-proBNP

Nồng độ NT-proBNP được tiết 70% từ cơ thất và một lượng nhỏ ở nhĩ. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP còn được tiết ra ở não, phổi, thận, động mạch chủ và tuyến thượng thận với nồng độ thấp hơn ở nhĩ. Sự phóng thích của nồng độ NT-proBNP huyết thanh được điều tiết bởi cả áp lực và thể tích thất trái.

1.2.4. Sự thanh thải BNP và NT-proBNP

1.2.5. Giá trị NT-proBNP huyết thanh bình thường

1.2.6. Yếu tố ảnh hưởng đến bài tiết BNP và NT-proBNP

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng nồng độ NT-proBNP tương quan nghịch với phân suất tống máu thất trái và tương quan thuận với khối lượng cơ thất trái. Ngoài ra, các yếu tố khác liên quan đến nồng độ NT-proBNP huyết thanh là tuổi, giới và béo phì...

1.2.7. Vai trò NT- proBNP trong Tim mạch và Đột quy não

1.2.7.1. Đối với bệnh lý tim mạch

1.2.7.2. Đối với Đột quy não

Nồng độ NT- proBNP thường tăng cao hơn bình thường ở người bệnh đột quy cả ở hai thể nhồi máu não và chảy máu não.

Mức độ gia tăng của dấu ấn sinh học này có liên quan đến mức độ tổn thương, diện tích vùng tổn thương và thường tăng cao hơn ở nhóm đột quy nhồi máu não, đặc biệt là các đột quy có nguồn gốc từ tim.

Có nhiều nghiên cứu chứng minh sự gia tăng của dấu ấn sinh học này là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập tử vong sau đột quy.

Chẩn đoán nguyên nhân đột quy nhồi máu não do tim mạch. Dự đoán sự phát triển của rung nhĩ sau khi nhập viện và phân tầng nguy cơ.

Nồng độ BNP và NT-proBNP cũng có thể dự báo tái phát đột quy lần thứ hai, đột quy sau TIA.

Một trong những lý do được cho là làm tăng nồng độ BNP ở bệnh nhân đột quy là do rối loạn chức năng tim: Bao gồm khả năng thích ứng giãn mạch trong nhồi máu não hoặc do hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm dẫn đến tăng huyết áp động mạch và căng thành thất trái. Đột quy là một phản ứng căng thẳng cấp tính liên quan đến phản ứng viêm tế bào thần kinh và hệ thống có thể làm tăng nồng độ BNP, NT-proBNP. Tăng do kích hoạt trực dưới đồi-tuyến yên-thượng thận trong đột quy do thiếu máu cục bộ. Cũng có giả thiết cho rằng có thể do não bị tổn thương làm tăng tiết.

1.2.8. Một số nghiên cứu về mối liên quan NT- proBNP và đột quy

- Teresa García và cộng sự đã phân tích nghiên cứu tổng hợp bao gồm 3498 người bệnh đột quy não từ 16 nghiên cứu để tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ BNP và tỷ lệ tử vong sau đột quy não.

Các tác giả kết luận: BNP/NT-proBNP có vai trò như những nhân tố tiên lượng độc lập tử vong sau đột quỵ

- Tác giả Joan Montaner trong một nghiên cứu kết hợp hai chất dấu ấn sinh học là BNP và D-dimer để chẩn đoán nhồi máu não do lấp mạch từ tim cho thấy BNP và D-dimer tăng rất cao trong nhóm người bệnh nhồi máu não do nguyên nhân tim mạch và tác giả cũng ghi nhận giá trị chẩn đoán dương tính cao khi phối hợp cả hai yếu tố với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,5% và 91,3%.

- Để đánh giá vai trò của NT-proBNP và điểm NHISS trong đột quỵ nhồi máu não, Xing Yong Chen và cộng sự nghiên cứu trên 122 người bệnh nhồi máu não thấy: Mức NT-proBNP > 1,583,50 pg và điểm NIHSS > 12,5 là yếu tố độc lập liên quan đến tử vong trong bệnh viện.

- Kensaku Shibazaki và cộng sự đã nghiên cứu trên 335 người bệnh bị đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính vào viện trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát: Sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến thấy rằng điểm NIHSS > 13 và nồng độ BNP huyết tương > 240 pg/mL là hai yếu tố độc lập liên quan đến tử vong trong bệnh viện.

- Gregorio T và cộng sự nghiên cứu trên 201 người bệnh bị chảy máu não nhóm nghiên cứu đã kết luận: Nồng độ NT-proBNP nhập viện liên quan độc lập với kích thước khối máu tụ. NT-proBNP là một yếu tố tiên lượng độc lập mức độ nghiêm trọng của bệnh ở người bệnh chảy máu não.

- Để đánh giá vai trò của NT-proBNP trong dự báo nguy cơ đột quỵ sau khi bị cơn thiếu máu não thoáng qua, Rodríguez-Castro E và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 381 người bệnh đã bị TIA. Tác giả kết luận “Việc xác định sớm nồng độ NT-proBNP là một giải pháp thay thế đơn giản và rất hữu ích để dự đoán, tiên lượng đột quỵ não xảy ra sau TIA.

- Trong nghiên cứu của Hoàng Khánh và Trần Thị Phước Yên, năm 2011: Nồng độ NT- proBNP trung bình gia tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng ở cả chảy máu não và nhồi máu não và Nồng độ NT-proBNP huyết thanh trung bình cao nhất ở nhóm người bệnh có thang điểm NIHSS > 20. Trong nghiên cứu của Huỳnh Thị Thanh Thủy và Nguyễn Thị Minh Đức: Nồng độ NT-proBNP tăng ở cả 2 thể NMN, CMN. Có mối liên quan thuận giữa nồng độ NT-proBNP với mức độ nặng của tổn thương thần kinh với NIHSS >20 điểm .

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 300 người bệnh được chẩn đoán đột quỵ não, nằm điều trị tại đơn vị Đột quỵ, Trung tâm đột quỵ Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 10/2015 đến tháng 8/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn người bệnh

- Tuổi: Người bệnh trên 18 tuổi
- Được chẩn đoán đột quỵ não cấp dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng:
 - Vào viện trong vòng 72 giờ kể từ khi khởi phát.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các người bệnh u não, chấn thương sọ não, viêm não, nhiễm trùng, bệnh miễn dịch.
- Người bệnh thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA).
- Người bệnh có tiền sử hoặc hiện tại mắc các bệnh tim mạch như: Suy tim, bệnh van tim, rung nhĩ, bệnh cơ tim giãn, bệnh tim thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim.
- Người bệnh mắc các bệnh lý nặng: Suy gan, suy thận nặng
- Người bệnh đột quỵ nhồi máu não đã được can thiệp điều trị lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học thành công.

- Người bệnh tử vong sau 30 ngày nhập viện điều trị, người bệnh tử vong không phải nguyên nhân đột quy
- Phụ nữ có thai
- Các người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả, nhóm nghiên cứu được chia làm 02: Nhóm Tử vong và nhóm không tử vong (sống) để so sánh.

2.2.2. Tính cỡ mẫu

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 p(1-p)}{z^2}$$

Với:

- P: Tỷ lệ tử vong do đột quy não ước tính: P = 0,2
- $Z_{(1-\alpha/2)}$: Với độ tin cậy 95% $\Rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$
- z: Sai số tương đối, chọn 5% $\Rightarrow z = 0,05$

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

2.2.3.1 Thu thập số liệu

Tất cả người bệnh đột quy nhập Trung tâm Đột quy Bệnh viện đa khoa Phú Thọ trong 72 giờ từ khởi phát đều được hỏi bệnh, khai thác tiền sử, thăm khám lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất. Người bệnh được áp dụng phác đồ điều trị chung, chuẩn theo hướng dẫn của Guideline.

* Các biến dùng trong nghiên cứu:

- Tuổi, giới tính, mạch, huyết áp, cân nặng khi nhập viện.
- Thời gian từ khi khởi phát đến khi bắt đầu được điều trị.
- Tình trạng tăng huyết áp
- Tiền sử đột quy, THA, hút thuốc, uống rượu...
- Công thức máu 18 thông số, các chỉ số sinh hóa máu:
- Xét nghiệm đánh giá chức năng đông máu (PT, APTT...)

- Định lượng nồng độ NT-proBNP:
- Chụp X quang tim phổi thẳng, nghiêng (viêm phổi)
- Điện tâm đồ (rối loạn nhịp, rung nhĩ...)
- Siêu âm doppler tim hoặc siêu âm tim 4D (EF, %D)
- Chụp CLVT sọ não hoặc chụp Cộng hưởng từ sọ não

*** Một số trang thiết bị dùng trong nghiên cứu:**

- + Máy xét nghiệm huyết học tự động, Máy xét nghiệm sinh hóa máu Cobas e 601, Máy xét nghiệm công thức máu.
- + Máy X quang kỹ thuật số của hãng Hitachi (Nhật Bản).
- + Máy chụp cắt lớp vi tính SOMATOM sensation 32 dãy, 64 dãy hoặc 128 dãy, Máy chụp cộng hưởng từ 1.5 Testla
- + Máy siêu âm 4D có đầu dò tim của hãng Siemens - Đức.
- + Máy điện tâm đồ 3 cần và 6 cần gồm 12 chuyển đạo

2.2.3.2 Tiêu chuẩn đánh giá các số liệu dùng trong nghiên cứu

- Tăng huyết áp: Chẩn đoán và phân độ tăng huyết áp theo tiêu chuẩn JNC VII:
 - Rối loạn lipid máu: Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam và NCEP ATP III (2001)
 - Nhịp tim nhanh, khi tần số tim > 100ck/phút
 - Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim: Áp dụng theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và mạn tính của ESC năm 2021:
 - Điện tâm đồ: Chẩn đoán suy mạch vành
 - Siêu âm Doppler tim: Những trường hợp siêu âm phát hiện các bệnh lý tim như: rối loạn vận động vùng, hẹp hở van tim, có dấu hiệu của suy tim sẽ loại ra khỏi nhóm nghiên cứu.
 - Nhịp nhanh: Nhịp tim bình thường nằm trong khoảng 60 - 100 nhịp/phút, nhịp tim >100CK/p gọi là nhịp nhanh.
 - Đánh giá ý thức người bệnh theo Thang điểm Glasgow
 - Đánh giá kích thước khối máu tụ trên phim chụp cắt lớp vi tính theo công thức của Broderick : $V(\text{cm}^3) = A.B.C/2$

- Chẩn đoán nhồi máu não diện rộng khi vùng nhồi máu $> 2/3$ diện tích tưới máu của động mạch não giữa, thể tích $> 145\text{ml}$.

- Đánh giá mức độ nặng theo Thang điểm đánh giá đột quỵ NIHSS của Viện sức khỏe Quốc gia Mỹ

- Đánh giá sức cơ: Theo thang điểm sức cơ của Hội đồng nghiên cứu Y khoa Anh MRC

- Đánh giá mức độ khuyết tật theo Thang điểm Rankin sửa đổi (Modified Rankin Scale)

2.2.3.3 Phương pháp phân tích, đánh giá số liệu

Đánh giá tổng quát đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, Xác định mối liên quan của NT - proBNP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Phân nhóm đối tượng nghiên cứu thành: Nhồi máu não, chảy máu não. Từ đó đánh giá, so sánh và tìm hiểu đặc điểm một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng chung của nhóm nghiên cứu và xác định mối liên quan của NT - proBNP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Xác định mối liên quan của NT - proBNP và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ

Phân nhóm đối tượng nghiên cứu thành 2 nhóm: Nhóm tử vong và không tử vong từ đó: Dung thuật toán phân tích Logistic đơn biến và đa biến để tìm mối liên quan giữa nồng độ NT - proBNP và một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ.

2.2.4. Xử lý số liệu

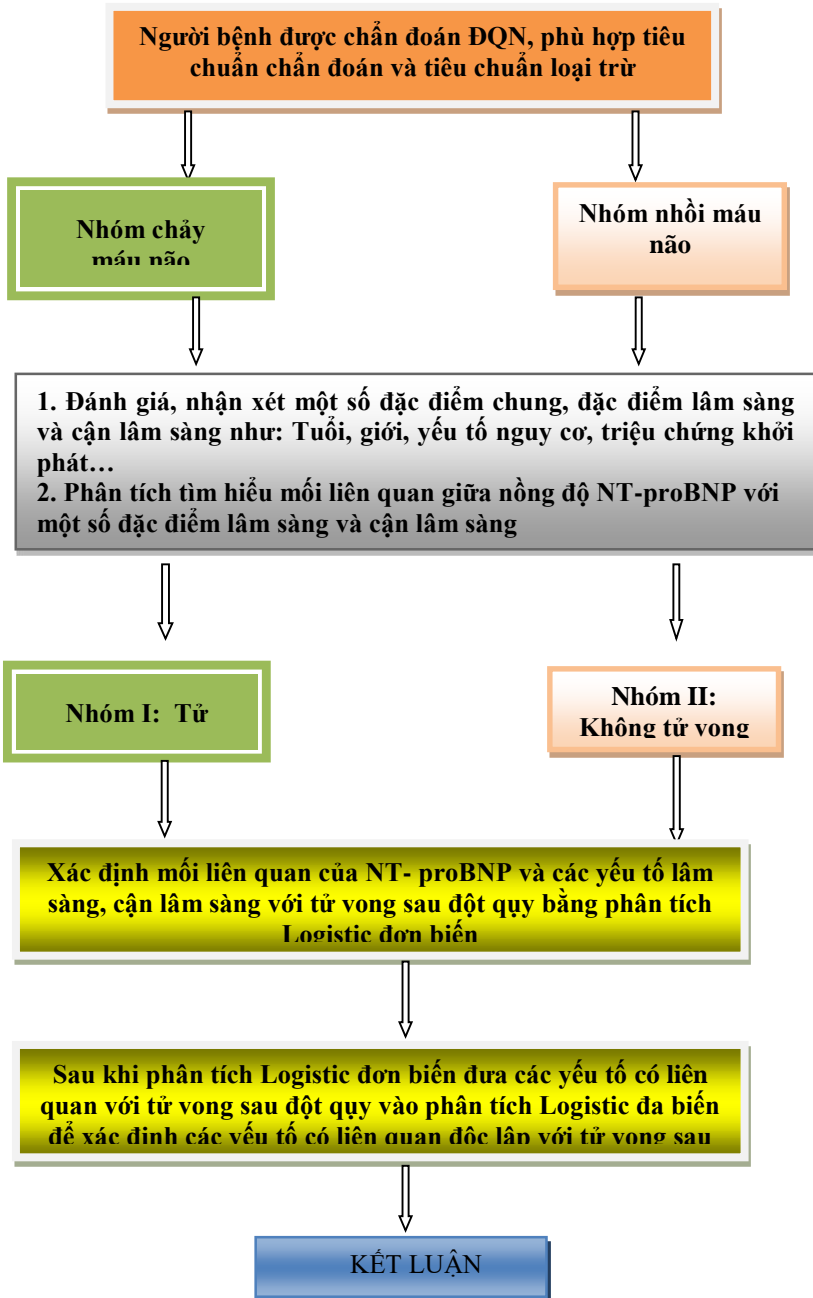
- Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

- Sử dụng các thuật toán thống kê như: So sánh giá trị trung bình, kiểm định Anova, kiểm định đơn biến và đa biến...

- Sử dụng phân tích hồi qui binary logistic đơn biến, đa biến để xác định các yếu tố có liên quan đến tiên lượng nặng và tử vong của NMN, CMN.

2.2.5. Đạo đức của nghiên cứu

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ NT-proBNP ở người bệnh đột quỵ não

Người bệnh đột quỵ chủ yếu là trên 60 tuổi, độ tuổi trung bình chung của nhóm nghiên cứu là $70,2 \pm 13,2$ tuổi. Tỷ lệ đột quỵ ở Nam giới (62,3%) cao hơn ở Nữ giới (37,7%). Đột quỵ nhồi máu não chiếm tỷ lệ (63,3%) cao hơn chảy máu não (36,7%). Liệt nửa người là triệu chứng khởi phát hay gặp nhất (92%), tiếp theo là nói khó/thất ngôn (72,3%). Yếu tố nguy cơ hay gặp nhất là tăng HA chiếm tỷ lệ 79,3%, tiếp theo là rối loạn chuyển hóa Lipid. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là: Liệt nửa người (95,3%); Đau đầu (87,7%) Liệt dây VII trung ương (68%). Có 67 người bệnh suy hô hấp phải thở máy.

Tỷ lệ tử vong ở nhóm Chảy máu não (28,1%) cao hơn so với nhóm nhồi máu não (9,5%), ($p < 0,001$). Tỷ lệ tử vong chung của người bệnh nghiên cứu là 16,3%.

3.1.6 Mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng trong đột quỵ não

Bảng 3. 14 Nồng độ NT-proBNP ở người bệnh đột quỵ

Loại đột quỵ	Số lượng (n)	NT-proBNP	p
Chảy máu não	110	$422,63 \pm 567,53$	0,932
Nhồi máu não	190	$429,87 \pm 780,97$	
Chung	300	$422,21 \pm 709,20$	

Không có sự khác biệt về nồng độ NT-proBNP với loại đột quỵ

Bảng 3. 15 Mối liên quan nồng độ NT-proBNP với tuổi và giới

Đặc điểm		Tần số	NT-proBNP	P (Anova)
Tuổi	Dưới 60 tuổi	67	$353,23 \pm 605,01$	0,334
	≥ 60 tuổi	233	$448,47 \pm 736,24$	
Giới	Nam	187	$371,93 \pm 623,03$	0,082
	Nữ	113	$518,70 \pm 827,37$	

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nồng độ NT-proBNP ở những người < 60 tuổi, nữ và người > 60 tuổi, nam giới.

Bảng 3. 17 Mối liên quan nồng độ NT-proBNP với một số triệu chứng lâm sàng

Đặc điểm		Số lượng (n)	NT-proBNP	p
Glasgow	15 điểm	89	184,59 ± 277,29	0,001
	Từ 9 - 14 điểm	187	527,34 ± 837,47	
	≤ 8 điểm	24	546,78 ± 498,28	
NIHSS	1 - 6 điểm	101	169,19 ± 251,02	<0,001
	Từ 7 - 15 điểm	119	449,91 ± 831,51	
	> 15 điểm	80	719,19 ± 786,68	
Mức độ liệt	Liệt nhẹ, vừa	104	209,28 ± 303,30	< 0,001
	Liệt nặng	143	507,96 ± 833,97	
	Liệt hoàn toàn	53	636,98 ± 807,95	
Nhịp tim	Nhanh	46	563,06 ± 686,20	0,158
	Bình thường	254	402,61 ± 711,82	
Viêm Phổi	Có	81	637,71 ± 401,49	0,002
	Không	219	349,36 ± 519,61	
Thở máy	Có	67	800,78 ± 1106,98	< 0,001
	Không	233	319,79 ± 497,71	

Nồng độ NT-proBNP có mối liên quan với mức độ nặng của đột quy, đột quy càng nặng nồng độ NT-proBNP càng cao

Bảng 3.18 Mối liên quan nồng độ NT-proBNP với một số yếu tố CLS

Đặc điểm		Số lượng (n)	NT-proBNP	P
Thể tích khối máu tụ	< 30 cm ³	83	394,34 ± 592,70	0,362
	≥ 30 cm ³	27	509,59 ± 481,60	

Diện tích vùng nhồi máu	Diện rộng	21	1144,86±1646,99	0,001
	Còn lại	169	341,02 ± 529,80	

Nồng độ NT-proBNP ở người bệnh nhồi máu não diện rộng cao hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2. Mỗi liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ

3.2.1 So sánh nồng độ NT-proBNP giữa 2 nhóm sống và tử vong

Bảng 3. 19 Nồng độ NT-proBNP giữa 2 nhóm sống và tử vong

Đối tượng	Kết cục	Số lượng (n)	NT-proBNP	P
CMN	Sống	79	300,59 ± 391,43	< 0,001
	Tử vong	31	733,64 ± 795,43	
NMN	Sống	172	316,65± 512,79	< 0,001
	Tử vong	18	1511,74 ± 1663,37	
Chung	Sống	251	311,59± 477,20	< 0,001
	Tử vong	49	1019,47 ± 1232,47	

Nồng độ NT-proBNP ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống. Sự khác biệt có ý nghĩa khi phân tích chung cho cả nhóm cũng như khi phân tích riêng từng nhóm nhồi máu não và chảy máu não:

Bảng 3. 20 Mỗi liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với kết cục sau đột quỵ theo các nhóm khác nhau

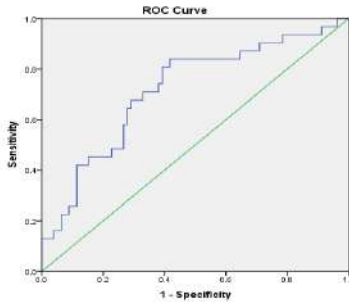
Đối tượng (n)		Tử vong	Sống	P
Tuổi	≥ 60 tuổi(233)	1236,95±1341,53	318,38±471,62	<0,001
	< 60 tuổi (67)	570,94 ±838,30	284,98±520,43	0,099
Giới	Nam (187)	931,33±1074,13	285,60±469,42	<0,001
	Nữ (113)	1111,29±1396,03	358,90±490,18	<0,001
THA	Có (238)	977,21±1286,78	309,76±483,73	0,001
	Không (62)	1207,29±996,64	318,42±456,35	<0,001

ĐTĐ	Có (44)	1875,68±2741,87	168,88±260,25	<0,001
	Không (256)	922,18±949,38	337,84±503,15	<0,001
Rối loạn Lipid	Có (193)	1138,33±1565,72	301,37±521,58	<0,001
	Không (107)	895,66±762,00	332,27±373,60	<0,001
NIHSS	Trên 15 (80)	797,01±822,03	648,78±756,28	0,430
	≤15điểm (120)	1787,96±1988,28	243,83±365,22	<0,001
Glasgow w	≤ 8 điểm (24)	511,03±501,25	618,29±518,28	0,630
	> 8 điểm (276)	1266,00±1430,13	301,49±473,57	<0,001

Khi phân tích theo các nhóm nhỏ khác nhau (tuổi, giới, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu...) thì nồng độ NT-proBNP ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Xác định điểm cut-off của giá trị nồng độ NT-proBNP trong dự báo tử vong sau đột quỵ (phân tích đường cong ROC và xác định điểm cắt nồng độ NT-proBNP)

3.2.2.1 Giá trị tiên lượng của nồng độ NT-proBNP với tử vong sau CMN.



Biểu đồ 3. 1 Đường cong ROC giá trị NT-proBNP trong tiên lượng tử vong chảy máu não

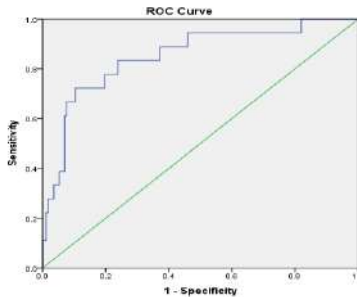
Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết tương trong tiên lượng tử vong ở người bệnh CMN ở mức trung bình với diện tích dưới đường cong là 0,717

Bảng 3. 22 Xác định điểm cắt của NT-proBNP trong tiên lượng tử vong sau đột quỵ chảy máu não

NT-proBNP	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số J
2,50	1,000	0,013	0,013
...
184,60	0,806	0,582	0,389
187,40	0,806	0,595	0,401
196,90	0,806	0,608	0,414
205,50	0,774	0,608	0,382
206,90	0,742	0,608	0,350
...
3,421,00	0,000	1,000	0

Điểm cut-off của giá trị NT-proBNP trong phân tách giữa nhóm sống với nhóm tử vong là 196,9 pmol/L. Điểm cắt này tương ứng với độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu nhất, lần lượt là 80,6% và 60,8%.

3.2.2.2 Giá trị tiên lượng của nồng độ NT-proBNP với tử vong sau NMN



Biểu đồ 3. 2 Đường cong ROC giá trị NT-proBNP trong tiên lượng tử vong ở người bệnh nhồi máu não

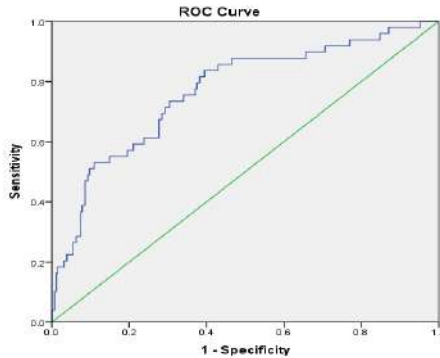
Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết tương trong tiên lượng tử vong ở người bệnh nhồi máu não là tốt với diện tích dưới đường cong là 0,851.

Bảng 3. 24 Xác định điểm cắt của NT-proBNP trong tiên lượng tử vong sau đột quỵ nhồi máu não

NT-proBNP	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số J
4,0	1,000	0,000	0,000
...
371,75	0,833	0,750	0,583
379,10	0,833	0,756	0,589
384,10	0,833	0,762	0,595
680,15	0,722	0,878	0,600
....
6752,00	0,000	1,000	0

Điểm cut-off của giá trị NT-proBNP trong phân tách giữa nhóm sống còn với nhóm tử vong là 384,1 pmol/L. Điểm cắt này tương ứng với độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 83,3% và 76,2%.

3.2.2.3 Giá trị tiên lượng của nồng độ NT-proBNP với tử vong sau đột quỵ



Biểu đồ 3. 3 Đường cong ROC giá trị NT-proBNP trong tiên lượng tử vong

Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết tương trong tiên lượng tử vong của nghiên cứu này là trung bình với diện tích dưới đường cong là 0,766.

Bảng 3. 26 Xác định điểm cắt của NT-proBNP trong tiên lượng tử vong sau đột quỵ (nhóm chung)

NT-proBNP	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số J
2,50	1,000	0,004	0,004
...
293,40	0,714	0,705	0,419
296,50	0,694	0,705	0,399
301,65	0,694	0,709	0,403
...
6752,00	0,000	1,000	0

Điểm cut-off của giá trị NT-proBNP trong phân tách giữa nhóm sống với nhóm tử vong là 293,4 pmol/L. Điểm cắt này tương ứng với độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu nhất là 71,4% và 70,5%.

3.2.3 Liên quan của NT-proBNP và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ

Sau khi phân tích logistic đơn biến những yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng có mối liên quan đến tử vong sau đột quỵ, chúng tôi đưa các yếu tố này vào phân tích đa biến để xác định các yếu tố có giá trị dự báo độc lập với tử vong sau đột quỵ.

Bảng 3. 33 Mối liên quan một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ ở người bệnh chảy máu não (n=110).

Đặc điểm	p	OR	95% CI	
Giới tính	0,092	3,077	0,834	11,356
Viêm phổi	0,491	1,603	0,419	6,125
Điểm NIHSS >15 điểm	0,725	1,423	0,199	10,192
Glasgow \leq 8 điểm	0,031	8,189	1,210	55,433
Rối loạn cơ tròn	0,761	1,238	0,313	4,895
Thở máy	0,206	3,673	0,490	27,550

Tràn máu não thất	0,089	3,298	0,835	13,019
Chảy máu đa ổ	0,387	1,945	0,430	8,788
Kích thước máu tụ >30 cm ³	0,206	,313	0,052	1,891
Lệch đường giữa \geq 5mm	0,162	3,953	0,576	27,148
Nồng độ NT-proBNP >196,9	0,036	4,556	1,102	18,839

Có 2 yếu tố: Điểm Glasgow \leq 8 điểm, nồng độ NT-proBNP >196,9 là những yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quỵ chảy máu não ở nhóm nghiên cứu.

Bảng 3. 34 Mọi liên quan một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ ở người bệnh nhồi máu não (n=190)

Đặc điểm	p	OR	95%CI	
Điểm NIHSS >15	0,023	4,995	1,252	19,933
Điểm Glasgow \leq 8 điểm	0,416	0,419	0,051	3,414
Rối loạn cơ tròn	0,322	2,101	0,483	9,131
Thở máy	0,686	1,409	0,267	7,429
Nhồi máu não diện rộng	0,049	4,158	1,008	17,148
Bạch cầu > 10.000	0,045	4,088	1,035	16,155
Nồng độ NT-proBNP >348,1	0,024	5,297	1,243	22,576

Điểm NIHSS > 15 điểm, nhồi máu não diện rộng, nồng độ NT-proBNP >348,1 và Bạch cầu > 10.000 là những yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quỵ nhồi máu não.

Bảng 3. 35 Mọi liên quan một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với tử vong sau đột quỵ.

Đặc điểm	p	OR	95%CI	
Viêm phổi	0,113	1,950	0,855	4,448
Điểm NIHSS >15 điểm	0,001	4,959	1,861	13,209
Điểm Glasgow \leq 8 điểm	0,115	2,474	0,803	7,621
Rối loạn cơ tròn	0,308	1,609	0,645	4,016
Thở máy	0,128	2,414	0,776	7,513

Bạch cầu > 10.000	0,612	1,254	0,524	3,002
Nồng độ NT-proBNP>293,4	0,001	4,220	1,864	9,554

Kết quả khi phân tích logistic đa biến có 2 yếu tố: Điểm NIHSS > 15 điểm, nồng độ NT-proBNP >293,4 là những yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quy não với $p = 0,001$.

CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ NT-proBNP của đối tượng nghiên cứu

Qua nghiên cứu 300 người bệnh đột quy não chúng tôi thấy: Tỷ lệ người bệnh bị đột quy nhồi máu não là chủ yếu chiếm 63,3%, xuất huyết não 36,7% trong đó có 7 (6,4%) trường hợp chảy máu màng não. Tỷ lệ người bệnh nặng cũng như tử vong ở nhóm chảy máu não cao hơn so với nhóm người bệnh nhồi máu não. Tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu là 16,3%, trong đó nhóm chảy máu não có 31 (28,1%) trường hợp người bệnh tử vong cao hơn so với nhóm nhồi máu não 18 (9,5%)

Vũ Anh Nhị, Châu Nam Huân tỷ lệ tử vong chung của đột quy não là: 20,8%. Nguyễn Tiến Đoàn tỷ lệ tử vong và nặng xin về là 17,8%. Theo chúng tôi, tỷ lệ tử vong giữa các nghiên cứu trong nước, ngoài nước có sự khác biệt do các nghiên cứu này ở các thời điểm khác nhau, đối tượng khác nhau và phụ thuộc vào khả năng chẩn đoán, điều trị của các cơ sở y tế lấy số liệu.

Nồng độ NT-proBNP trung bình của nhóm nghiên cứu là $422,21 \pm 709,20$, như vậy so sánh với nồng độ NT-proBNP trung bình của người khỏe mạnh theo nghiên cứu của một số tác giả thì nồng độ NT-proBNP trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu khác: Nghiên cứu của Hoàng Khánh Huỳnh Thị Thanh Thủy, Bindu Menon, Chaudhuri JR...Từ nhiều nghiên cứu trong và

ngoài nước đã chứng minh được rằng, BNP tăng cao trong các trường hợp đột quy não, kể cả nhồi máu não và chảy máu não, nhiều giả thiết được đưa ra, bao gồm khả năng thích ứng giãn mạch trong nhồi máu não hoặc do hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm dẫn đến tăng huyết áp động mạch và căng thành thất trái, cũng có thể do não bị tổn thương làm tăng tiết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Nồng độ NT-proBNP trong máu có liên quan thuận đến tình trạng nặng của đột quy đánh giá thông qua: Điểm NHISS, Glasgow, mức độ liệt, diện tích tổn thương...bệnh càng nặng nồng độ NT-proBNP càng cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước khác.

4.2. Mối liên quan của nồng độ NT-proBNP và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với tử vong sau đột quy não

Đối với người bệnh chảy máu não: Phân tích Logistic đa biến thì chỉ có 02 yếu tố: Điểm Glasgow ≤ 8 điểm và nồng độ NT-proBNP $>196,9$ là những yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quy chảy máu não.

Đối với người bệnh nhồi máu não: Khi phân tích đa biến có 04 yếu tố: Điểm NIHSS > 15 điểm, nhồi máu diện rộng, nồng độ NT-proBNP $>384,1$ và Bạch cầu > 10.000 là những yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quy nhồi máu não.

Tuy nhiên khi đưa những yếu tố chung nhất cho cả đột quy nhồi máu và chảy máu huyết vào phân tích chung thì chỉ có 2 các yếu tố: Điểm NIHSS > 15 điểm và nồng độ NT-proBNP > 293 , là những yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quy não.

Cũng tương tự một số nghiên cứu khác, trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn đáng kể so với nhóm sống sót. Sau khi phân tích đa biến thì nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố độc lập có liên quan đến tử vong

sau đột quy ở CMN, NMN và cả khi phân tích chung cho cả nhóm đột quy, qua đó có thể kết luận được rằng nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố độc lập có giá trị dự báo tử vong sau đột quy, kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự các kết quả nghiên cứu ở ngoài nước.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 300 người bệnh đột quy não nằm điều trị tại Đơn vị Đột quy, Trung tâm Đột quy - Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ từ 10/2015 đến 8/2019 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

5.1 Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nồng độ NT-proBNP của đối tượng nghiên cứu

- Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $70,2 \pm 13,2$ tuổi, tỷ lệ đột quy ở Nam (62,2%) cao hơn so với Nữ (37,7%).

- Yếu tố nguy cơ hay gặp nhất là tăng huyết áp chiếm 79,3%, tiếp theo là rối loạn chuyển hóa lipid chiếm 64,3%, đột quy não cũ 24,7% và đái tháo đường là 14,7%.

- Đột quy nhồi máu não chiếm 63,3%, chảy máu não 36,7%. Tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu là 16,3%, nhóm chảy máu não: 28,1% cao hơn nhóm nhồi máu não: 9,5%, với $p < 0,001$.

- Nồng độ NT-proBNP trung bình của nhóm nghiên cứu là $422,21 \pm 709,20$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ NT-proBNP giữa nam và nữ, ở những người trên 60 tuổi và dưới 60 tuổi, nhồi máu não và chảy máu não, giữa các mức huyết áp, có và không có rối loạn lipid máu, tăng và không tăng glucose máu ($p > 0,05$)

- Nồng độ NT-proBNP ở người bệnh nhồi máu não diện rộng cao hơn nhóm còn lại với $p < 0,001$.

- Có mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và tình trạng nặng của bệnh: Tình trạng bệnh càng nặng (điểm Glasgow càng thấp, điểm NIHSS càng cao), thì nồng độ NT-proBNP huyết thanh càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

5.2 Vai trò của nồng độ NT-proBNP và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng trong dự báo nguy cơ tử vong sau đột quỵ

- Nồng độ NT-proBNP ở nhóm tử vong ($1019,47 \pm 1232,47$) cao hơn so với nhóm sống còn ($311,59 \pm 477,20$), $p < 0,001$.

- Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết tương trong tiên lượng tử vong ở người bệnh chảy máu não là trung bình (ROC là 0,717) và nhồi máu não là tốt (ROC là 0,851) với $p < 0,001$.

- Phân tích đơn biến:

+ Các yếu tố có liên quan đến tử vong sau chảy máu não là: Thở máy, rối loạn cơ tròn, Glasgow ≤ 8 điểm, điểm NIHSS >15 , viêm phổi, nam giới, tràn máu não thất, ổ chảy máu trên 30 cm^3 , chảy máu đa ổ, lệch đường giữa $\geq 5\text{mm}$ và Nồng độ NT-proBNP $> 196,9$.

+ Các yếu tố có liên quan đến tử vong sau nhồi máu não là: Thở máy, rối loạn cơ tròn, mức độ liệt, điểm Glasgow ≤ 8 điểm, điểm NIHSS >15 , nồng độ NT-proBNP $> 348,1$, nhồi máu não diện rộng, tăng bạch cầu.

+ Khi phân tích chung cho cả nhóm, có 07 yếu tố liên quan tử vong sau đột quỵ là: Thở máy, rối loạn cơ tròn, Glasgow ≤ 8 điểm, điểm NIHSS >15 , viêm phổi, nồng độ NT-proBNP $> 293,4 \text{ pg/mL}$ và bạch cầu >10.000 .

- Phân tích đa biến:

+ Glasgow ≤ 8 điểm và nồng độ NT-proBNP $> 196,9$ là những yếu tố độc lập trong tiên lượng tử vong sau đột quỵ chảy máu não.

+ Điểm NIHSS > 15 , nhồi máu diện rộng, nồng độ NT-proBNP $> 384,1 \text{ pg/mL}$ và bạch cầu > 10.000 là những yếu tố độc lập tiên lượng tử vong sau nhồi máu não.

+ NIHSS > 15 điểm và nồng độ NT-proBNP $> 293,4 \text{ pg/mL}$ huyết thanh là những yếu tố độc lập trong tiên lượng tử vong sau đột quỵ não chung.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ NT-proBNP huyết thanh khi nhập viện là yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong cũng như đánh giá mức độ nặng ở người bệnh đột quỵ não cấp. Cần có thêm những nghiên cứu để khác với số lượng người bệnh lớn hơn tại nhiều trung tâm để khẳng định kết quả này, cũng như chỉ định xét nghiệm NT-proBNP thường quy cho người bệnh đột quỵ não khi nhập viện, giúp Bác sỹ lâm sàng có thêm dữ liệu trong tiên lượng tình trạng nặng cũng như tử vong người bệnh đột quỵ não.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Hoàng Đình Tuấn, Nguyễn Huy Ngọc, Nguyễn Hồng Quân, Nguyễn Văn Thông (2018). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng bước đầu đánh giá mối liên quan giữa nồng độ nt-probnp với một số yếu tố lâm sàng và tình trạng tử vong sau đột quỵ não cấp tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 13 (số đặc biệt): 189-193.

2. Hoàng Đình Tuấn, Nguyễn Huy Ngọc, Nguyễn Hồng Quân, Nguyễn Văn Thông (2018). Khảo sát nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân đột quỵ não cấp tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 471(số đặc biệt): 273-278

3. Hoàng Đình Tuấn, Nguyễn Huy Ngọc, Nguyễn Hồng Quân (2022). Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đột quỵ não cấp. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 4: 14-18