

Vai trò tiên lượng tái nhập viện và tử vong của nồng độ sST2 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim mạn tính

Prognostic role of serum sST2 level in predicting re-hospitalization and mortality rate of patients with chronic heart failure

Dương Hồng Niên*,
Nguyễn Xuân Tiệp**,
Lưu Quang Minh***, Vũ Xuân Nghĩa***,
Lương Công Thức****

*Bệnh viện 19-8, Bộ Công an,
**Viện Y học Dự phòng Quân đội,
***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
****Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân Y

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát giá trị tiên lượng tái nhập viện - tử vong của nồng độ sST2 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** Tổng số 116 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim mạn tính điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện 19-8 được thu thập từ tháng 11/2019 đến tháng 10/2022. Nồng độ sST2 huyết thanh được định lượng tại thời điểm nhập viện bằng phương pháp ELISA. Thông tin tử vong và tái nhập viện do suy tim của bệnh nhân được thu thập trong thời gian theo dõi 6 tháng. **Kết quả:** Tỷ lệ tái nhập viện - tử vong trong thời gian theo dõi 6 tháng là 37,9%. Diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ sST2 huyết thanh trong tiên lượng tỉ lệ tái nhập viện - tử vong ở nhóm có EF ≤ 40% là 0,718, p=0,006. Trong phân tích hồi quy Cox đa biến, Log (sST2) (HR = 4,33, p=0,044), Log (NT-proBNP) (HR = 2,90, p=0,011), BMI (HR = 1,4, p=0,004), là các yếu tố có giá trị tiên lượng nhóm bệnh nhân suy tim có EF giảm. Trong phân tích hồi quy Cox đơn biến, sST2 (HR = 2,52, p=0,028), là yếu tố tiên lượng độc lập ở nhóm bệnh nhân suy tim EF giảm. **Kết luận:** sST2 là yếu tố có vai trò tiên lượng ngắn hạn biến cố tái nhập viện - tử vong ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm.

Từ khóa: Nồng độ sST2 huyết thanh, suy tim mạn tính, giá trị tiên đoán, tái nhập viện và tử vong.

Summary

Objective: To investigate the prognostic value of serum sST2 level at the time of hospital admission in predicting re-hospitalization - mortality in patients with chronic heart failure. **Subject and method:** A total of 116 patients diagnosed as chronic heart failure treated at 103 Military Hospital and 19-8 Hospital were collected from November 2019 to October 2022. Serum sST2 were quantified by ELISA at the time of hospital admission. Information for mortality and re-hospitalization from the patients were collected during a 6-month follow-up period. **Result:** The rate of re-hospitalization - mortality during the 6-month follow-up period was 37.9%. The area under the curve (AUC) of serum sST2 level in the prognosis of rehospitalization/mortality in the group with EF ≤ 40% was 0.718, p=0.006. In multivariable Cox regression analysis, Log (sST2) (HR = 4.33, p=0.044), Log (NT-proBNP) (HR = 2.90, p=0.011), BMI (HR = 1.4, p=0.004), were prognostic factors in heart failure patients with reduced EF. In univariate Cox regression analysis, sST2 (HR = 2.52, p=0.028), was an independent prognostic factor in heart failure

Ngày nhận bài: 03/7/2023, ngày chấp nhận đăng: 30/7/2023

Người phản hồi: Lương Công Thức, Email: lcthuc@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân Y

patients with reduced EF. *Conclusion:* sST2 is a short-term predictor of re-hospitalization/mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Keywords: Serum sST2 level, chronic heart failure, prognostic value, re-hospitalization and mortality.

1. Đặt vấn đề

Suy tim là một hội chứng lâm sàng phức tạp do bất thường về cấu trúc và/hoặc chức năng của tim dẫn đến tăng áp lực trong tim và/hoặc cung lượng tim không đủ khi nghỉ và/hoặc khi gắng sức [1]. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh, biện pháp dự phòng, điều trị và tiên lượng nhưng tỉ lệ bệnh nhân suy tim thường xuyên phải nhập viện cao. Điều này đặt ra sự cần thiết tìm có các công cụ hay dấu ấn sinh học mới giúp tăng cường khả năng chẩn đoán, theo dõi hiệu quả điều trị và tiên lượng bệnh nhân suy tim.

Chất ức chế hòa tan khối u-2 (Soluble suppression of tumorigenicity 2 - sST2) là một protein được tìm thấy trong máu, tăng lên gắn với tổn thương quá tải cơ học, xơ hóa, tái cấu trúc, tình trạng viêm cơ tim được chứng minh có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh suy tim và là một yếu tố dự đoán độc lập về tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim [2]. Năm 2017, Hội Tim mạch học Hoa Kỳ (ACC) đã đưa vào khuyến cáo sST2 huyết thanh là một dấu ấn sinh học có ý nghĩa để bổ sung tiên lượng bệnh nhân suy tim [3]. Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về nồng độ sST2 huyết thanh trên người khỏe mạnh, bệnh nhân suy tim cấp hay suy tim mạn nhập viện. Tuy nhiên, các nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ sST2 huyết thanh và biến cố tiên lượng tái nhập viện và tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân suy tim mạn tính còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá giá trị tiên lượng tái nhập viện và tử vong của nồng độ sST2 ở bệnh nhân suy tim mạn tính.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tổng số 116 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim mạn tính đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện 19-8, Bộ Công an từ tháng 11/2019

đến tháng 10/2022, khảo sát và theo dõi dọc sau một đợt điều trị, các biến cố tái nhập viện và tử vong trong thời gian 6 tháng.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân đến khám có triệu chứng lâm sàng cơ năng và thực thể suy tim và được chẩn đoán xác định suy tim mạn khi có nồng độ NT-proBNP > 125pg/mL và/hoặc có phân suất tống máu thất trái (PSTMTT) < 50% (theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch châu Âu 2016 và Hội Tim mạch Việt Nam 2015). Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có triệu chứng hay dấu hiệu lâm sàng của hội chứng vành cấp, viêm cơ tim cấp. Bệnh nhân đang bị nhiễm trùng nặng. Bệnh nhân có bệnh lý hệ thống như lupus hay viêm đa khớp dạng thấp, BPTNMT đợt cấp, hen phế quản đang điều trị. Có bệnh lý nặng về gan, thận, bệnh lý ác tính tiên lượng sống dưới 6 tháng. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu theo dõi.

Các chỉ số chính trong nghiên cứu

Định lượng nồng độ sST2 bằng bộ mẫu Human ST2 (IL-33R) ELISA kit (BMS2231) của Invitrogen Thermo Fisher Scientific trên máy ASPECT theo phương pháp ELISA tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

Nồng độ NT-proBNP định lượng bằng máy Roche Cobas 6000 với thuốc thử của Hãng Roche thực hiện tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Sinh hóa - Bệnh viện 19-8.

Phân loại suy tim dựa trên phân suất tống máu thất trái (EF) được xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim của Hội Tim mạch châu Âu 2016 và Hội Tim mạch Việt Nam năm 2015.

Thông tin về tử vong và tái nhập viện được thu thập trong thời gian theo dõi. Định kỳ mỗi tháng,

thông tin về nhập viện và tử vong của bệnh nhân được ghi nhận thông qua việc tái khám hoặc thông qua gọi điện thoại cho bệnh nhân hoặc người nhà. Trong đó, tử vong bao gồm: Tình trạng tử vong ghi nhận trong thời gian theo dõi, tử vong do tim mạch, tử vong không do tim mạch và tử vong không xác định nguyên nhân. Thông tin tái nhập viện được xác định khi: Bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng và thực thể mới hoặc gia tăng do suy tim khi nhập viện; bằng chứng cận lâm sàng về suy tim mới hoặc các bằng chứng rối loạn chức năng tim trên siêu âm; bệnh nhân được đưa vào bệnh viện với chẩn đoán chính là đợt suy tim cấp mất bù và thời gian nằm viện của bệnh nhân kéo dài ít nhất 24 giờ; bệnh nhân cần thay đổi điều trị.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân suy tim mạn tính

Đặc điểm		Số lượng (n = 116)	Tỉ lệ %
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$) (năm)		68,3 $\pm$ 15,9	
Nam giới		67	57,8
BMI ($\bar{X} \pm SD$) (kg/m ²)		22,27 $\pm$ 3,0	
Phân loại NYHA	II	20	17,2
	III	63	54,3
	IV	33	28,5
Phân loại suy tim theo PSTMTT	$\leq 40\%$	43	37,1
	41-49%	46	39,7
	$\geq 50\%$	27	23,3
Tần số tim ($\bar{X} \pm SD$) (chu kỳ/phút)		94,5 $\pm$ 22,4	
Bệnh đồng mắc	Bệnh động mạch vành	49	42,2
	Tăng huyết áp	84	72,6
	Đái tháo đường type 2	24	20,7
sST2 (TV[IQ1; IQ3]) (ng/mL)		5,89 (3,97, 11,47)	
NT-proBNP (TV[IQ1; IQ3]) (pg/mL)		3181 (1793,5, 6476,7)	
Biến cố	Tái nhập viện	41	35,3
	Tử vong	3	2,6
	Tái nhập viện/tử vong	44	37,9

Bảng 1 thể hiện tỉ lệ bệnh nhân tái nhập viện - tử vong trong thời gian 6 tháng theo dõi. Trong 116 bệnh nhân suy tim mạn tính được theo dõi, có 44 trường hợp tái nhập viện chiếm tỉ lệ 37,9%, trong đó có 3 trường hợp tử vong sau khi tái nhập viện (Bảng 1).

2.3. Phân tích số liệu

Để khảo sát giá trị tiên lượng biến cố tái nhập viện - tử vong chúng tôi sử dụng đường cong ROC để xác định diện tích dưới đường cong của nồng độ sST2 huyết thanh. Phân tích hồi quy Cox đa biến và đơn biến được sử dụng để đánh giá mô hình tiên lượng của sST2 huyết thanh và các yếu tố khác với biến cố tái nhập viện - tử vong. Giá trị $p < 0,05$ được xác định có ý nghĩa thống kê.

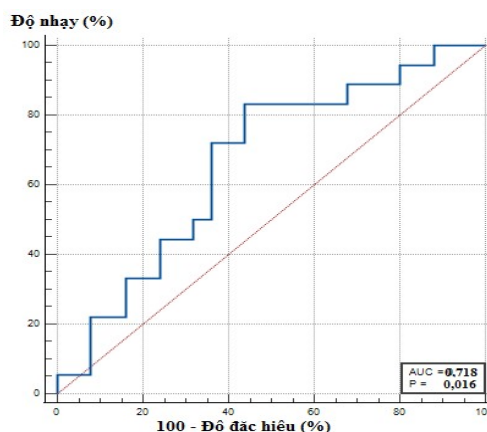
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Bệnh nhân được giải thích trước khi tham gia nghiên cứu và tự nguyện tham gia khảo sát. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Bệnh viện Quân y 103, Bộ Quốc phòng và Bệnh viện 19-8 Bộ Công an.

Bảng 2. Khảo sát giá trị tiên lượng tái nhập viện/tử vong của nồng độ sST2 huyết thanh lúc nhập viện với các phân nhóm phân suất tổng máu

Nhóm bệnh nhân	Tỉ lệ tái nhập viện/tử vong	AUC	p
Chung	44/116	0,57	0,21
EF giảm ($\leq 40\%$)	18/43	0,718	0,006
EF giảm nhẹ (41-49%)	17/46	0,515	0,865
EF bảo tồn ($\geq 50\%$)	9/27	0,505	0,975

Bảng 2 thể hiện tỉ lệ bệnh nhân tái nhập viện - tử vong trong mỗi phân nhóm phân suất tổng máu thất trái, kết quả so sánh diện tích dưới đường cong AUC trong tiên lượng biến cố tái nhập viện - tử vong của sST2 huyết thanh trong mỗi nhóm. Diện tích dưới đường cong AUC của nồng độ sST2 huyết thanh trong tiên lượng tái nhập viện - tử vong ở nhóm bệnh nhân có EF giảm là AUC = 0,718 với $p=0,006$ (Hình 1). AUC của nồng độ sST2 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có EF giảm nhẹ và bảo tồn là 0,515 và 0,505 với $p>0,05$ (Bảng 2).

**Hình 1.** Đường cong ROC biểu diễn giá trị tiên đoán tái nhập viện - tử vong của nồng độ sST2 vào viện ở nhóm bệnh nhân EF $\leq 40\%$ **Bảng 3. Phân tích hồi quy Cox đa biến biến cố tái nhập viện/tử vong trong nhóm bệnh nhân suy tim giảm phân suất tổng máu thất trái**

Biến số	HR (KTC 95%)	p
Log (sST2)	4,33 (1,04-18,05)	0,044
Log (NT-proBNP)	2,90 (1,28-6,59)	0,011
Tuổi	0,95 (0,90-1,00)	0,055
BMI	1,40 (1,12-1,77)	0,004
Bệnh mạch vành	1,44 (0,44-4,80)	0,549
Đái tháo đường type 2	2,66 (0,85-8,31)	0,093
Tăng huyết áp	1,09 (0,13-8,87)	0,932
NYHA	1,08 (0,33-3,59)	0,895
Tần số tim	1,01 (0,98-1,05)	0,472
p chung của mô hình	0,003	

Bảng 3 thể hiện vai trò tiên lượng tỉ lệ tái nhập viện - tử vong của các yếu tố bao gồm Log (sST2), Log (NT-proBNP), tuổi, BMI, bệnh động mạch vành, đái tháo đường type 2, tăng huyết áp, phân độ suy tim theo NYHA, tần số tim bằng phương pháp phân tích sử dụng mô hình hồi quy Cox đa biến. Kết quả chỉ ra có 3 yếu tố được xác định có giá trị tiên lượng gồm sST2, NT-proBNP huyết thanh và BMI với $p<0,05$ (Bảng 3).

Bảng 4. Phân tích hồi quy Cox đơn biến biến cố tái nhập viện - tử vong trong nhóm bệnh nhân suy tim giảm phân suất tống máu thất trái

Biến số	HR (KTC 95%)	-2Log Likelihood	p
Log (sST2)	2,52 (1,10-5,74)	122,388	0,028
Log (NT-proBNP)	1,47 (0,85-2,54)	126,480	0,173
BMI	1,13 (0,96-1,33)	126,149	0,135

Phân tích hồi quy Cox đơn biến được tiến với 3 yếu tố sST2 huyết thanh, NT-proBNP và BMI với biến cố tái nhập viện - tử vong. Kết quả thể hiện ở bảng 4. Trong 3 yếu tố, chỉ có Log(sST2) có giá trị tiên lượng độc lập cho biến cố tái nhập viện - tử vong ở bệnh nhân suy tim mạn tính có EF giảm với HR 2,52 và $p=0,028$ (Bảng 4).

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 116 bệnh nhân suy tim mạn tính được theo dõi dọc trong thời gian 6 tháng tính tại thời điểm xuất viện, có 44 trường hợp tái nhập viện chiếm tỉ lệ là 37,9%, trong đó 3 trường hợp tử vong sau khi tái nhập viện. Giá trị này cao hơn so với nghiên cứu của Miller và cộng sự (2016). Tác giả báo cáo trên 118 bệnh nhân suy tim mạn tính thấy rằng tỉ lệ tái nhập viện và tử vong chiếm 28,9% trong 6 tháng đầu tiên [4]. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 3 bệnh nhân tử vong trong vòng 6 tháng theo dõi, kết quả này thấp hơn so với kết quả một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới [5], [6]. Sự khác nhau về đặc điểm của quần thể nghiên cứu như cỡ mẫu, chủng tộc, bệnh kết hợp, phân độ suy tim hay thời gian theo dõi dọc giữa các nghiên cứu có thể dẫn đến sự khác nhau về tỉ lệ tái nhập viện và tử vong giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trước đây.

Nghiên cứu trước đây đã chứng minh nồng độ sST2 trong máu tăng cao và liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng, biến chứng của suy tim như các biến cố tim mạch, nhập viện do suy tim, tăng nguy cơ tử vong hoặc ghép tim và đột tử do tim [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy sST2 là một dấu ấn sinh học tiên lượng trong bệnh suy tim mạn tính khi phân tích trên nhóm bệnh

nhân suy tim EF giảm. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây của tác giả Aimò và cộng sự (2020) [7]. Theo tác giả Aimò và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 5301 bệnh nhân suy tim mạn tính cũng chỉ ra sST2 là yếu tố tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân suy tim mạn tính điều trị ngoại trú. Qua đó, tác giả đánh giá nồng độ sST2 trong máu được gợi ý để tiên lượng ở bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định [7]. Tác giả Yo-Song (2020), cũng đã đánh giá nồng độ sST2 huyết thanh thời điểm nhập viện cao hơn có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và tái nhập viện do suy tim không phụ thuộc vào phân suất tống máu. Việc sử dụng kết hợp sST2 huyết thanh và NT-proBNP có thể cải thiện giá trị tiên lượng so với chỉ sử dụng hai giá trị này, đặc biệt đối với bệnh nhân suy tim EF giảm [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra nồng độ sST2 huyết thanh chỉ có vai trò độc lập trong tiên lượng tỉ lệ tái nhập viện - tử vong ở bệnh nhân suy tim mạn tính ở nhóm bệnh nhân suy tim EF giảm. Do vậy, chúng tôi gợi ý đánh giá nồng độ của sST2 huyết thanh tại thời điểm nhập viện để góp phần vào tiên lượng bệnh nhân suy tim mạn tính, đặc biệt là nhóm bệnh nhân suy tim có EF giảm. Bên cạnh đó, việc nghiên cứu giá trị nồng độ sST2 huyết thanh đối với người Việt Nam còn hạn chế. Do vậy, nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đưa ra giá trị trung bình của người khỏe mạnh và ở bệnh nhân suy tim mạn tính đối với người Việt Nam là cần thiết trong tương lai.

5. Kết luận

Tỉ lệ tái nhập viện - tử vong sau 6 tháng ở bệnh nhân suy tim mạn tính trong nghiên cứu này là

37,9%. Nồng độ sST2 chỉ có giá trị tiên lượng độc lập biến cố tái nhập viện - tử vong trong thời gian 6 tháng sau khi xuất viện ở bệnh nhân suy tim mạn tính có EF giảm.

Tài liệu tham khảo

1. Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group (2021) *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European journal of heart failure 24(1): 4-131.
2. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J, Zamora E, Urrutia A, Lupón J (2014) *Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3*. J Am Coll Cardiol 63(2): 158-166.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C (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): 137-161.
4. Miller WL, Saenger AK, Grill DE, Slusser JP, Bayes-Genis A, Jaffe AS (2016) *Prognostic value of serial measurements of soluble suppression of tumorigenicity 2 and galectin-3 in ambulatory patients with chronic heart failure*. J Card Fail 22(4): 249-255.
5. Chăng Thành Chung và Nguyễn Thị Thu Hoài (2021) *Nghiên cứu giá trị tiên lượng tử vong và nhập viện của nghiệm pháp đi bộ 6 phút ở bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm*. Tạp chí Y học Việt Nam, 509, tr. 223-227.
6. Song Y, Li F, Xu Y, Liu Y, Wang Y, Han X, Fan Y, Cao J, Luo J, Sun A, Hu K, Zhou J, Ge J (2020) *Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction*. International Journal of Cardiology 304: 95-100.
7. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Richards AM, Lam CSP, Latini R, Anand IS, Cohn JN, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P, Brunner-La Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupón J, de Boer RA, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Gamble GD, Ling LH, Leong KTG, Yeo PSD, Ong HY, Jaufeerally F, Ng TP, Troughton R, Doughty RN, Passino C, Emdin M (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.