

NGHIÊN CỨU TIỀN LƯỢNG CỦA NỒNG ĐỘ ACID URIC HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

Nguyễn Đình Toàn, Tổng Viết Hoàn
Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Acid uric là một chất chống oxy hóa thường tăng cao trong giai đoạn cấp của nhồi máu não. Tuy nhiên liệu có sự kết hợp nào giữa tăng nồng độ acid uric máu và dự hậu lâm sàng của nhồi máu não thì cũng chưa được sáng tỏ. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm tìm hiểu giá trị tiên lượng của acid uric trong nhồi máu não cấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên 84 bệnh nhân nhồi máu não cấp vào điều trị tại khoa Nội Tim mạch bệnh viện trung ương Huế từ tháng 5/2015 đến tháng 10/2016. Nồng độ acid uric được đánh giá khi vào viện, ngày thứ 3 và ngày thứ 7. Phương trình tương quan được xây dựng để đánh giá sự kết hợp giữa acid uric với dự hậu lâm sàng theo thang điểm Rankin hiệu chỉnh tại thời điểm 30 ngày sau khi vào viện. **Kết quả:** - Nồng độ acid uric trung bình giảm dần theo thứ tự từ ngày 1 đến ngày 7: ngày 1 ($344,86 \pm 64,84$), ngày 2 ($323,76 \pm 57,47$), ngày 3 ($308,57 \pm 42,50$). - Nồng độ acid uric trong nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê: của nhóm chứng là $304,93 \pm 38,29$. Nồng độ acid uric tương quan thuận với độ nặng lâm sàng và với dự hậu lâm sàng tại thời điểm 30 ngày. **Kết luận:** Nồng độ acid uric tương quan chặt chẽ với độ nặng lâm sàng hơn là yếu tố độc lập cho dự hậu lâm sàng

Từ khóa: acid uric, nhồi máu não, tiên lượng

Abstract

STUDY ON PROGNOSIS OF SERUM ACID URIC IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Nguyen Dinh Toan, Tong Viet Hoan
Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: Current evidence shows that uric acid is a potent antioxidant whose serum concentration increases rapidly after acute ischemic stroke (AIS). Nevertheless, the relationship between serum uric acid (SUA) levels and AIS outcome remains debatable. We aimed to describe the prognostic significance of SUA in AIS. **Methods:** We studied 84 patients with AIS admitted to the cardiology, Hue Central Hospital from May, 2015 to October 2016. Acid uric concentration was measured at hospital arrival, day 3 and day 7. Correlated equation was constructed to analyze the association of SUA with functional outcome as assessed by the modified Rankin scale (mRS) at 30-day follow-up. **Results:** Mean SUA concentration at hospital arrival was ($344.86 \pm 64.84 \mu\text{mol/l}$), day 2 ($323.76 \pm 57.47 \mu\text{mol/l}$), day 3 ($308.57 \pm 42.50 \mu\text{mol/l}$) and higher than those of control group significantly ($304.93 \pm 38.29 \mu\text{mol/l}$). SUA was correlated positively with severity assessed by NIHSS and the functional dependence (mRS >2) at 30 days. **Conclusions:** Our findings support the hypothesis that SUA is more a marker of the magnitude of the cerebral infarction than an independent predictor of stroke outcome.

Key words: acute ischemic stroke (AIS), uric acid, prognosis

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não đặc biệt là nhồi máu não là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 3 sau ung thư và bệnh tim mạch và là nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỉ lệ tai biến mạch máu não còn cao, chỉ khoảng 26% các bệnh nhân đột quỵ trở lại được công việc ban đầu, số còn lại tử vong hoặc tàn phế.

Có rất nhiều yếu tố liên quan đến tiên lượng nhồi máu não cấp, trong đó acid uric là một yếu tố được nói nhiều trong những năm gần đây. Acid uric máu còn tham gia vào các phản ứng viêm là cơ sở cho quá trình xơ vữa động mạch như hoạt hóa và hóa ứng động bạch cầu, kích hoạt và kích thích trực tiếp đến sự tăng sinh của các tế bào cơ trơn mạch máu. Do vậy acid uric máu cũng được xem là yếu tố thúc đẩy

cho quá trình xơ vữa động mạch, là nguyên nhân gây nhồi máu trong TBMMN. Ngoài ra acid uric máu còn làm kết tụ và kết dính tiểu cầu, tăng nguy cơ tạo huyết khối, làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch cũng như dẫn đến TBMMN. Tại Việt Nam chưa có nhiều công trình nghiên cứu về mối liên quan giữa acid uric máu và nhồi máu não, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “*Nghiên cứu giá trị tiên lượng của nồng độ acid uric huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*” với 2 mục tiêu sau:

1. Khảo sát nồng độ acid uric trong huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp
2. Xác định mối tương quan giữa nồng độ này với thang điểm NIHSS, kích thước tổn thương não trên chụp cắt lớp vi tính, thang điểm Rankin sửa đổi

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 84 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính (7 ngày đầu) từ 18 tuổi trở lên, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp vào điều trị nội trú tại khoa Nội Tim mạch bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 5/2015 – 10/2016

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có tiền sử chấn thương sọ não,

TBMMN thoáng qua

- Bệnh nhân bị đột quỵ đến viện sau 7 ngày
- Bệnh nhân có bệnh lý hay sử dụng các thuốc gây tăng acid uric máu

Nhóm chứng: gồm 30 bệnh nhân khỏe mạnh không TBMMN

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Chúng tôi sử dụng phương pháp nghiên cứu tiến cứu

- Lấy mẫu phi xác suất theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện, mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 84 bệnh nhân

- Bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm CTM, Glucose, Bilan lipid, hsCRP, acid uric ngày 1, ngày 3, ngày 7

- Lâm sàng: yếu tố nguy cơ.

+ Điểm Glasgow: 13-15 bình thường, 9-12 có rối loạn ý thức, 3-8: hôn mê, 3: hôn mê sâu

+ NIHSS: 1-4: TBMMN nhẹ, 5-14: TBMMN vừa, 15-20: TBMMN nặng, >20: TBMMN rất nặng

+ Thang điểm Rankin hiệu chỉnh vào thời điểm sau 30 ngày: 0-1: không tàn tật, 2 tàn tật nhẹ, 3: tàn tật vừa, 4 tàn tật nặng, 5: tàn tật rất nặng, 6: tử vong.

- Chụp não cắt lớp vi tính với thể tích tổn thương được chia làm 3 mức: <1,5cm³, 1,5-30 cm³, >30 cm³

3. KẾT QUẢ

3.1. Nồng độ acid uric trong huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp

Bảng 3.1. Nồng độ trung bình của acid uric so với nhóm chứng

Acid uric (μmol/l)	N	X±SD	P
Acid uric N1	84	344,86±64,84	<0,05
Nhóm chứng	30	304,93±38,29	
Acid uric N3	84	323,76±57,47	>0,05
Nhóm chứng	30	304,93±38,29	
Acid uric N7	84	308,57±42,50	>0,05
Nhóm chứng	30	304,93±38,29	

Nhận xét: Nồng độ trung bình acid uric giảm dần từ ngày đầu nhập viện đến ngày thứ 7, nồng độ trung bình acid uric cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở ngày thứ nhất.

Bảng 3.2. Nồng độ acid uric với NIHSS

Điểm NIHSS (Điểm)		N	X±SD	%	P
N1	0-6	46	334,72±54,57	54,8	<0,05
	7-15	32	337,38±59,44	38,1	
	≥16	6	462,50±56,89	7,1	
N2	0-6	46	317,39±49,33	54,8	<0,05
	7-15	32	318,00±46,44	38,1	
	≥16	6	403,33±70,61	7,1	
N3	0-6	46	305,70±42,32	54,8	>0,05
	7-15	32	308,00±42,17	38,1	
	≥16	6	326,67±48,54	7,1	

Nhận xét: - Nồng độ acid uric tăng cao ở nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS cao ở cả 3 thời điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở lần 1 và 2

Bảng 3.3. Nồng độ acid uric với mRankin

Điểm mRankin	mRS	N	X±SD	%	P
N1	≤2	53	317,91±44,15	60,71	<0,05
	>2	31	390,94±69,18	39,29	
N2	≤2	53	307,21±46,09	60,71	>0,05
	>2	31	352,06±64,37	39,29	
N3	≤2	53	300,45±41,17	60,71	>0,05
	>2	31	322,45±41,17	39,29	

Nhận xét: Nồng độ acid uric tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có kết cục xấu (mRankin > 2) so với nhóm có kết cục tốt (mRankin ≤ 2), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 1

Bảng 3.4. Nồng độ acid uric với thể tích tổn thương não trên CLVT

Ngày	Thể tích	N	X±SD	%	P
N1	<1,5 cm ³	52	340,17±58,04	61,9	>0,05
	1,5-30 cm ³	25	348,24±79,76	29,8	
	>30 cm ³	7	367,57±57,40	8,3	
N2	<1,5 cm ³	52	320,79±49,04	61,9	>0,05
	1,5-30 cm ³	25	326,32±75,08	29,8	
	>30 cm ³	7	336,71±48,97	8,3	
N3	1,5 cm ³	52	307,69±37,62	61,9	>0,05
	1,5-30 cm ³	25	307,88±53,95	29,8	
	>30 cm ³	7	317,57±34,56	8,3	

Nhận xét: Nồng độ acid uric tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có thể tích tổn thương não lớn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2. Tương quan giữa nồng độ acid uric với các thang điểm

Bảng 3.5. Tương quan giữa acid uric với điểm NIHSS

Thông số	r	p	Phương trình tương quan
Acid uric 1	0,35	<0,05	y=35,57x+290,64
Acid uric 2	0,256	<0,05	y=23,38x+288,13
Acid uric 3	0,046	>0,05	y=3,12x+303,81

Nhận xét: Có mối tương quan thuận ở mức độ yếu giữa nồng độ acid uric lần 1 và lần 2 với mức độ nặng theo thang điểm NIHSS

Bảng 3.6. Tương quan giữa nồng độ acid uric với điểm mRankin

Thông số	r	P	Phương trình tương quan
Acid uric 1	0,546	<0,01	y=73,03x+244,87
Acid uric 2	0,379	<0,01	y=44,85x+262,35
Acid uric 3	0,251	>0,05	y=21,99x+278,45

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ acid uric lần 1 với thang điểm mRankin, tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ acid uric lần 2 và 3 với kết cục theo mRankin

Bảng 3.7. Tương quan giữa acid uric với thể tích tổn thương

Thông số	r	p	Phương trình tương quan
Acid uric lần 1	0,190	>0,05	$y=1,384x+335,5$
Acid uric lần 2	0,168	>0,05	$y=1,213x+316,1$
Acid uric lần 3	0,154	>0,05	$y=0,585x+303,5$

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa nồng độ acid uric ở cả 3 thời điểm với thể tích tổn thương

4. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ acid uric ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng 3.1 trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ acid uric máu trung bình ở nhóm bệnh vào 3 thời điểm nghiên cứu lần lượt là: lần 1: $344,86 \pm 64,84 \mu\text{mol/l}$, lần 2 là: $323,76 \pm 57,47 \mu\text{mol/l}$, lần 3 là: $308,57 \pm 42,50 \mu\text{mol/l}$ so với nhóm chứng chung là: $304,93 \pm 38,29 \mu\text{mol/l}$. Như vậy nồng độ acid uric ở bệnh nhân NMN cả 3 thời điểm đều cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở lần 1 và lần 2. Chúng tôi cũng dễ dàng nhận thấy nồng độ acid có xu hướng giảm dần theo thời gian tính từ khi khởi phát đột quy.

Nghiên cứu của tác giả Rareswar Koppula trên 550 bệnh nhân NMN cấp nhập viện, nồng độ acid uric tăng có ý nghĩa ở nhóm bệnh là 54,9% so với nhóm chứng là 24,7% [4]

Cũng theo nghiên cứu của Milionis.H.J và cộng sự nghiên cứu trên 163 bệnh nhân NMN cấp nồng độ acid uric cao hơn có ý nghĩa thống kê của nhóm bệnh: $331,1 \pm 101,1 \mu\text{mol/l}$ so với nhóm chứng là: $285,5 \pm 83,3 \mu\text{mol/l}$ [3]

Nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò của acid uric trong việc góp phần hình thành mảng xơ vữa thông qua việc tham gia vào phản ứng viêm như hoạt hóa và hóa ứng động bạch cầu, kích hoạt và kích thích trực tiếp sự tăng sinh tế bào cơ trơn của mạch máu, do vậy acid uric máu là yếu tố thúc đẩy cho quá trình xơ động mạch, hơn nữa acid uric máu còn làm tăng kết hợp và kết dính tiểu cầu, tăng khuynh hướng tạo huyết khối làm tăng nguy cơ nhồi máu não.

4.2. Tương quan giữa nồng độ acid uric với các thang điểm

4.2.1. Acid uric máu và thang điểm NIHSS

Bảng 3.5 cho thấy nồng độ acid uric lần 1 tương quan thuận với mức độ nặng của thang điểm NIHSS ($r=0,35$ với $p<0,05$), ngày thứ 2 là ($r=0,256$, $p<0,05$)

Một nghiên cứu khác của Rong Li và cộng sự cũng chỉ ra rằng sự khác biệt về nồng độ acid uric có ý nghĩa khi so sánh giữa 2 nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn và nhỏ hơn 7 điểm. [5]

Cũng theo Rong Li và cộng sự, nồng độ acid uric giảm dần có ý nghĩa vào ngày thứ 7 và trở về bình thường khoảng 1 tháng sau khởi phát đột quy não cấp, có lẽ đây là lí do giải thích tại sao nồng độ acid uric vào ngày thứ 7 lại không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh theo thang điểm NIHSS

Nghiên cứu của Xia Zhang trên 330 bệnh nhân đột quy não, những bệnh nhân này được chia làm 4 nhóm theo nồng độ acid uric từ thấp đến cao theo tứ phân vị, kết quả không có sự khác biệt về điểm NIHSS giữa 4 nhóm. [8] Nghiên cứu này có sự khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi do đối tượng bao gồm cả những bệnh nhân xuất huyết não và bệnh nhân NMN cấp khi vào viện được điều trị ngay với thuốc tiêu sợi huyết.

4.2.2. Acid uric máu và thang điểm Rankin hiệu chỉnh

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đa phần có kết cục tốt (điểm mRankin ≤ 2 điểm) chiếm 63,1%, có 2 bệnh nhân tử vong trong nhóm nghiên cứu chiếm tỉ lệ 2,4%.

Theo kết quả của bảng 3.6 nhận thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ acid uric lần 1 và 2 với kết cục xấu của bệnh nhân theo thang điểm mRankin, lần 1 ($r=0,546$, $p<0,01$), lần 2 ($r=0,279$, $p<0,01$).

Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tăng nồng độ acid uric huyết thanh sau khởi phát đột quy NMN cấp có kết cục xấu tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Ioana Mozos nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ acid uric trên 65 bệnh nhân đột quy não kết quả nồng độ acid uric cao có ý nghĩa ở những bệnh nhân tử vong ($5,9 \pm 3 \text{ mg/dl}$) khi so sánh với những bệnh nhân còn sống ($6,9 \pm 4 \text{ mg/dl}$) với $p=0,03$ [2]. Jajiv Sharma và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân NMN cấp kết quả tăng acid uric có ý nghĩa ở những bệnh nhân THA, ĐTĐ, hội chứng chuyển hóa, BMI $>25 \text{ kg/m}^2$, nghiện thuốc lá... Jajeshwar Koppula nghiên cứu trên 550 bệnh nhân NMN, đánh giá kết cục bằng thang điểm mRankin sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Kết quả nhóm bệnh nhân có nồng độ acid uric cao có kết cục xấu