

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGÔ ANH VINH

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN
CỦA CHỈ SỐ B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE
TRONG SUY TIM Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGÔ ANH VINH

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN
CỦA CHỈ SỐ B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE
TRONG SUY TIM Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành: Nhi Khoa

Mã số: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Lê Thanh Hải
2. PGS.TS. Phạm Hữu Hòa

HÀ NỘI – 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Ngô Anh Vinh**, nghiên cứu sinh khóa 31, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa. Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Lê Thanh Hải và PGS.TS. Phạm Hữu Hòa.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 12 tháng 08 năm 2019

Người viết cam đoan

Ngô Anh Vinh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACCF	American College of Cardiology Foundation Trường Môn Tim Mạch Hoa Kỳ
AHA	American Heart Association Hội Tim Mạch Hoa Kỳ
AUC	Area under the curve Diện tích dưới đường cong
ECG	Electrocardiogram Điện tâm đồ
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation Oxy hoá màng ngoài cơ thể
EF	Ejection Fraction Phân suất tổng máu
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen Phần trăm oxy khí thở vào
FS	Fractional Shortening Chỉ số co ngắn sợi cơ
ISHLT	International Society for Heart Lung Transplantation Hiệp hội ghép tim phổi Quốc tế
IVIG	Intravenous immune globulin Globulin miễn dịch tĩnh mạch
LVDd	Left Ventricular End Diastolic Dimension Đường kính thất trái cuối tâm trương
OR	Odds ratio Tỷ suất chênh

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Đại cương về suy tim trẻ em	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Nguyên nhân	3
1.1.3. Sinh lý bệnh suy tim	4
1.1.4. Cơ chế bù trừ trong suy tim	6
1.1.5. Phân loại suy tim	7
1.2. Chẩn đoán suy tim trẻ em	9
1.2.1. Lâm sàng	10
1.2.2. Cận lâm sàng	12
1.2.3. Chẩn đoán suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi	14
1.2.4. Phân độ suy tim trẻ em	16
1.2.5. Cập nhật về các tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim ở trẻ em	18
1.3. Điều trị suy tim trẻ em	20
1.3.1. Mục tiêu điều trị	20
1.3.2. Điều trị cụ thể	20
1.4. Tổng quan về peptide lợi niệu natri typ B	23
1.4.1. Nguồn gốc, cấu trúc, cơ chế phóng thích và thanh thải peptide lợi niệu natri typ B	23
1.4.2. Phương pháp định lượng NT-ProBNP huyết thanh	26
1.4.3. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở trẻ em và các yếu tố ảnh hưởng .	27
1.4.4. Vai trò của NT-ProBNP trong các bệnh lý tim mạch ở trẻ em	31
1.5. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài	36
1.5.1. Vai trò của NT-ProBNP trong đánh giá suy tim ở người lớn	36
1.5.2. Vai trò của NT-ProBNP trong đánh giá suy tim ở trẻ em	36

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	39
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	40
2.2.1. Thời gian nghiên cứu	40
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu.....	40
2.3. Phương pháp nghiên cứu	41
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	41
2.3.2. Cỡ mẫu	41
2.3.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	42
2.4. Nội dung và các biến số nghiên cứu	45
2.4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	45
2.4.2. Xác định nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong suy tim	45
2.4.3. Giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim .	50
2.5. Xử lý và phân tích số liệu	51
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	55
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	55
3.1.1. Phân bố theo tuổi, giới.....	55
3.1.2. Phân bố theo nguyên nhân gây suy tim.....	56
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng	58
3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng.....	60
3.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu	61
3.2.1. Đặc điểm chung và nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng	61
3.2.2. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh của nhóm suy tim.....	63
3.3. Giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim	69
3.3.1. Giá trị nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim	69

3.3.2. Giá trị NT-ProBNP huyết thanh trong theo dõi tiên lượng điều trị suy tim.....	75
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	85
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	85
4.1.1. Tuổi, giới.....	85
4.1.2. Phân bố các nguyên nhân gây suy tim	85
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	86
4.1.4. Các đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	88
4.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu	89
4.2.1. Đặc điểm chung và nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng... ..	89
4.2.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim	94
4.3. Giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim	100
4.3.1. Giá trị nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim ..	100
4.3.2. Giá trị của NT-ProBNPhuyết thanh trong theo dõi tiên lượng điều trị suy tim	108
NHỮNG HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	119
KẾT LUẬN.....	121
KIẾN NGHỊ.....	123
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại suy tim theo phân suất tổng máu	9
Bảng 1.2.	Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân độ suy tim theo Ross sửa đổi	15
Bảng 1.3.	Phân độ theo ACCF/AHA	17
Bảng 1.4.	Nồng độ NT-proBNP bình thường ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ	29
Bảng 1.5.	Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em theo các lứa tuổi	29
Bảng 3.1.	Phân bố về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu	55
Bảng 3.2.	Phân bố nhóm tim bẩm sinh	57
Bảng 3.3.	Phân bố nguyên nhân suy tim theo tuổi	57
Bảng 3.4.	Phân bố các mức độ suy tim theo bệnh lý gây suy tim.....	59
Bảng 3.5.	Hình ảnh X-Quang tim phổi và điện tâm đồ	60
Bảng 3.6.	Các bệnh lý của nhóm chứng.....	61
Bảng 3.7.	Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với bệnh lý của nhóm chứng .	62
Bảng 3.8.	Phân bố nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng theo giới tính.....	63
Bảng 3.9.	Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh theo mức độ suy tim	64
Bảng 3.10.	Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh theo nguyên nhân suy tim.....	66
Bảng 3.11.	So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim và chứng.....	69
Bảng 3.12.	Giá trị các điểm cắt của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim	71
Bảng 3.13.	Giá trị chẩn đoán của NT-ProBNP theo mức độ suy tim	72
Bảng 3.14.	Giá trị điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP trong chẩn đoán bệnh lý gây suy tim	74
Bảng 3.15.	Các phương pháp điều trị và tiến triển suy tim sau điều trị	75
Bảng 3.16.	Nguyên nhân và tỷ lệ tử vong của bệnh lý gây suy tim.....	77
Bảng 3.17.	So sánh nồng độ NT-ProBNP trước và sau điều trị trong các bệnh lý gây suy tim.....	78

Bảng 3.18. Nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim ra viện với nhóm chứng theo tuổi	78
Bảng 3.19. Một số yếu tố tiên lượng tử vong qua phân tích hồi quy đơn biến....	82
Bảng 3.20. Mô hình hồi qui đa biến xác định yếu tố tiên lượng tử vong.....	83
Bảng 4.1. Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ nhóm chứng của các nghiên cứu.....	91
Bảng 4.2. Giá trị nồng độ NT-ProBNP trong suy tim của các nghiên cứu ..	95
Bảng 4.3. Các giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim trẻ em của các nghiên cứu.....	102

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Tương quan của nồng độ NT-ProBNP theo tuổi	28
Biểu đồ 1.2.	Nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng, bệnh phổi và suy tim .	32
Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo nguyên nhân suy tim.....	56
Biểu đồ 3.2.	Phân bố các triệu chứng lâm sàng suy tim	58
Biểu đồ 3.3.	Phân bố các mức độ suy tim	58
Biểu đồ 3.4.	Phân bố theo tiến triển suy tim lúc vào viện.....	59
Biểu đồ 3.5.	Phân bố theo phân suất tống máu thất trái.....	60
Biểu đồ 3.6.	Phân bố nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng ...	61
Biểu đồ 3.7.	Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP nhóm chứng với tuổi ...	62
Biểu đồ 3.8.	Nồng độ NT-ProBNP nhóm chứng theo nhóm tuổi	63
Biểu đồ 3.9.	Phân bố nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim .	64
Biểu đồ 3.10.	Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với điểm suy tim	65
Biểu đồ 3.11.	Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tiến triển suy tim...	66
Biểu đồ 3.12.	Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chỉ số EF.....	67
Biểu đồ 3.13.	Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chỉ số LVDd	68
Biểu đồ 3.14.	So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim với nhóm chứng.....	70
Biểu đồ 3.15.	Đường cong ROC trong chẩn đoán suy tim	70
Biểu đồ 3.16.	Đường cong ROC trong chẩn đoán mức độ suy tim.....	71
Biểu đồ 3.17.	Đường cong ROC trong chẩn đoán nguyên nhân suy tim.....	73
Biểu đồ 3.18.	Liên quan giữa NT-ProBNP với phân suất tống máu thất trái ...	74
Biểu đồ 3.19.	Đường cong ROC trong chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái	75
Biểu đồ 3.20.	Phân bố tử vong theo nguyên nhân suy tim.....	77
Biểu đồ 3.21.	So sánh nồng độ NT-ProBNP theo nguyên nhân suy tim lúc ra viện với nhóm chứng	79

Biểu đồ 3.22. So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim ra viện với nhóm chứng.....	80
Biểu đồ 3.23. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với kết quả điều trị ..	81
Biểu đồ 3.24. Đường cong ROC của NT-proBNP trong dự đoán kết quả điều trị	81
Biểu đồ 3.25. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng điều trị.....	84
Biểu đồ 3.26. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng điều trị	84

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến cung lượng tim	4
Hình 1.2. Cấu trúc của các peptide lợi niệu natri	24
Hình 1.3. Tác dụng sinh học của peptide lợi niệu natri typ B	24
Hình 1.4. Cơ chế tổng hợp và phóng thích NT-proBNP và BNP	25
Hình 1.5. Phương pháp định lượng NT-proBNP huyết thanh	27
Hình 1.6. NT-ProBNP trong tiếp cận chẩn đoán suy tim trẻ em	33

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim được định nghĩa là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi các triệu chứng điển hình như khó thở, phù chân, mệt mỏi và có thể đi kèm với các dấu hiệu như tĩnh mạch cổ nổi, ran ở phổi, phù ngoại vi gây ra bởi các bất thường về cấu trúc hoặc chức năng tim mạch. Hậu quả là giảm cung lượng tim hoặc áp lực trong tim cao khi nghỉ ngơi hoặc gắng sức [1].

Suy tim là bệnh lý thường gặp ở trẻ em và do nhiều nguyên nhân gây nên. Theo Massin M và cộng sự, suy tim chiếm khoảng 10,4% các bệnh lý tim mạch ở trẻ em bao gồm cả tim bẩm sinh và mắc phải [2]. Trong khi đó, Deipanjan Nandi cho rằng nguyên nhân hàng đầu gây suy tim ở trẻ em là tim bẩm sinh sau đó là các bệnh lý về cơ tim [3]. Tuy nhiên cho đến nay, chưa có một thống kê đầy đủ về tỷ lệ suy tim ở trẻ em Việt Nam [4].

Suy tim có thể gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm, thậm chí tử vong nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Ở Mỹ hàng năm, theo thống kê có khoảng 12000 đến 35000 trẻ bị suy tim trong đó ước tính khoảng 11000 đến 14000 trẻ phải nhập viện và tỷ lệ tử vong khoảng 7% [5].

Ở trẻ em, chẩn đoán suy tim chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng. Các biểu hiện lâm sàng chung của suy tim là tình trạng giảm cung lượng tim và ứ máu ở hệ thống tuần hoàn (tuần hoàn chủ và phổi) [6]. Trên thực tế, ở trẻ em đặc biệt là trẻ sơ sinh và bú mẹ, các triệu chứng lâm sàng thường kín đáo và không đặc hiệu nên chẩn đoán suy tim thường khó khăn [4]. Ngoài đánh giá lâm sàng, các phương pháp thăm dò cận lâm sàng thường quy như điện tâm đồ, X-Quang tim phổi đặc biệt là siêu âm tim cũng có vai trò hỗ trợ chẩn đoán suy tim. Tuy nhiên, các phương pháp cận lâm sàng chủ yếu có giá trị trong đánh giá chức năng tim và xác định nguyên nhân suy tim [7]. Bởi vậy, việc tìm ra một phương pháp chẩn đoán sớm, dễ thực hiện và cho kết quả chính xác là rất cần thiết đối với các bác sỹ nhi khoa.

Trong những năm gần đây, vai trò của các dấu ấn sinh học như peptid lợi niệu natri typ B (BNP, NT-ProBP) trong đánh giá suy tim ở người lớn đã được khẳng định [8],[9],[10]. Về cơ chế, NT-ProBNP được phóng thích do sự gia tăng về áp lực cũng như thể tích của tâm thất đặc biệt là thất trái. Bởi vậy, đây là chất chỉ điểm nhạy và đặc hiệu phản ánh các rối loạn huyết động cũng như bất thường về cấu trúc của tim [11], [12].

Ở trẻ em, hiện nay trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng NT-ProBNP là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy trong chẩn đoán suy tim. Ngoài ra, đây cũng là một chỉ số quan trọng trong đánh giá hiệu quả cũng như tiên lượng điều trị suy tim. Các nghiên cứu đã cho thấy ở trẻ em, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh có tương quan chặt chẽ với chức năng tim và mức độ suy tim [13], [14], [15], [16].

Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ và mang tính hệ thống đánh giá về vai trò của NT-proBNP trong suy tim ở trẻ em. Để hiểu rõ hơn vấn đề này, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của chỉ số B type Natriuretic Peptide trong suy tim ở trẻ em” với 2 mục tiêu:

- 1. Xác định nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong suy tim ở trẻ em.*
- 2. Nghiên cứu giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim ở trẻ em.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về suy tim trẻ em

1.1.1. Định nghĩa

Suy tim là một hội chứng lâm sàng do cơ tim không có khả năng đáp ứng được cung lượng tim để duy trì chuyển hóa theo nhu cầu hoạt động và tăng trưởng của cơ thể. Suy tim là hậu quả cuối cùng của tổn thương cấu trúc hoặc chức năng tim dẫn đến tình trạng giảm khả năng nhận máu hoặc tổng máu của tâm thất [6].

1.1.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân gây suy tim ở trẻ em khác biệt rõ rệt so với ở người lớn. Ở trẻ em, nguyên nhân hàng đầu là các dị tật tim bẩm sinh, các bệnh lý cơ tim, các bệnh tim mắc phải và rối loạn nhịp tim [3], [17], [18].

1.1.2.1. Dị tật tim bẩm sinh

- Tim bẩm sinh có luồng shunt: thông liên thất, còn ống động mạch, thông sàn nhĩ - thất, chuyển gốc động mạch, thân chung động mạch, thông liên nhĩ, cửa sổ phế chủ,...

- Cản trở tổng máu: hẹp van động mạch chủ, hẹp eo động mạch chủ, hẹp động mạch phổi, hẹp hai lá,...

- Các dị tật tim bẩm sinh khác: tĩnh mạch phổi đổ về bất thường, bệnh lý động mạch vành, hở van hai lá, hở van động mạch chủ...

1.1.2.2. Các bệnh cơ tim (mắc phải hoặc bẩm sinh)

- Bệnh cơ tim do chuyển hoá: bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế...

- Viêm cơ tim do nhiễm trùng: vi khuẩn, virus, nấm,...

1.1.2.3. Bệnh tim mắc phải

- Bệnh van tim do thấp:

- . Bệnh van hai lá: hở van hai lá, hẹp van hai lá, hở hẹp van hai lá.

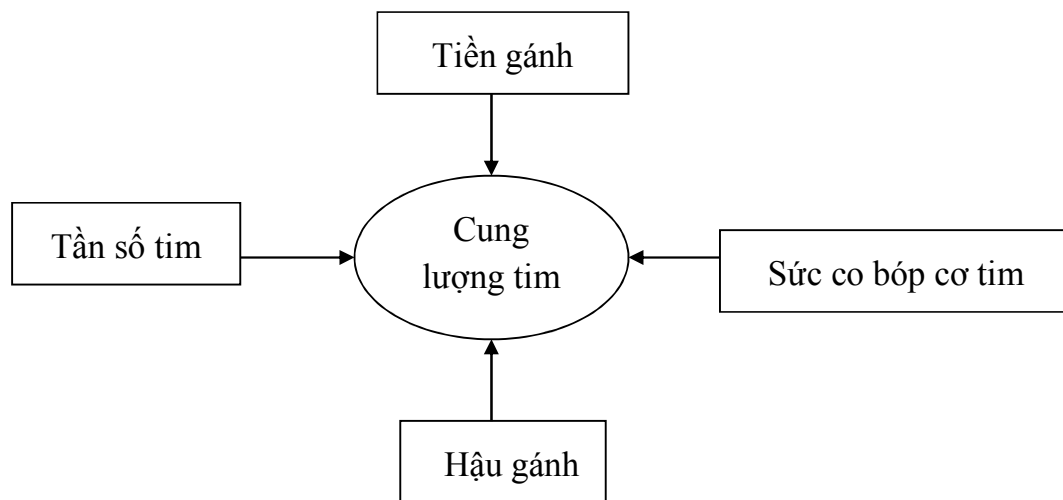
- . Bệnh van động mạch chủ: hở van động mạch chủ.
- Viêm màng ngoài tim co thắt, tràn dịch màng ngoài tim.
- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.
- Bệnh Kawasaki.
- Rối loạn dẫn truyền:
 - . Con nhịp nhanh thất, trên thất, rung nhĩ.
 - . Bloc nhĩ thất cấp 3: đặc biệt khi nhịp tim < 50 lần/ phút.

1.1.2.4. Các bệnh ngoài tim

- Các bệnh thận gây tăng huyết áp.
- Bệnh nội tiết (cường giáp, u tuỷ thượng thận, tiểu đường, suy giáp).
- Thiếu máu, nhiễm khuẩn huyết.
- Các nguyên nhân khác: viêm phổi, thiếu dinh dưỡng (thiếu vitamin B1, thiếu Carnitine, Selenium...) u trung thất chèn ép...

1.1.3. Sinh lý bệnh suy tim

Có 4 yếu tố ảnh hưởng đến cung lượng tim:



Hình 1.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến cung lượng tim [19]

1.1.3.1. Tiền gánh:

Tiền gánh là yếu tố quyết định mức độ kéo dài sợi cơ tim trong kỳ tâm trương trước lúc thất co bóp. Tiền gánh được đánh giá bằng thể tích hoặc áp lực cuối tâm trương. Tiền gánh phụ thuộc vào áp lực đổ đầy thất tức là lượng máu trở về tâm thất và độ giãn cơ tâm thất [19].

1.1.3.2. Sức co bóp cơ tim (Định luật Frank – Starling):

Khi áp lực hoặc thể tích cuối tâm trương trong tâm thất tăng lên thì sẽ làm tăng sức co bóp cơ tim và thể tích nhát bóp sẽ tăng lên. Nhưng đến một lúc nào đó, dù áp lực hay thể tích cuối tâm trương của tâm thất có tăng lên hơn nữa thì thể tích của nhát bóp cũng không tăng tương ứng, mà thậm chí còn giảm, mức đó gọi là “mức dự trữ tiền gánh tới hạn”.

Đây là cơ chế quan trọng trong suy tim, nghĩa là áp lực hoặc thể tích cuối tâm trương trong tâm thất gia tăng do nguyên nhân khác nhau thì làm cho thể tích nhát bóp tăng theo. Nhưng sau một thời gian dài chịu đựng, sức co bóp của cơ tim sẽ yếu dần, thể tích nhát bóp giảm dần và xuất hiện suy tim. Tim càng suy thì thể tích nhát bóp càng giảm [19].

1.1.3.3. Hậu gánh:

Hậu gánh là sức cản của mạch máu đối với sự co bóp của cơ tim. Sức cản càng cao thì sự co bóp của cơ tim càng phải lớn. Lúc đó công của tim sẽ tăng lên và tăng mức tiêu thụ oxy cơ tim, sức co bóp cơ tim giảm dần và giảm lưu lượng tim [20].

1.1.3.4. Tần số tim:

Trong suy tim lúc đầu nhịp tim tăng lên có tác dụng bù trừ tốt cho tình trạng giảm thể tích nhát bóp và duy trì cung lượng tim. Nhưng nếu nhịp tim tăng quá nhiều sẽ làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim, làm tăng công của tim và làm tim suy yếu nhanh chóng [20].

1.1.4. Cơ chế bù trừ trong suy tim

1.1.4.1. Bù trừ tại tim:

- Giãn tâm thất: là cơ chế thích ứng đầu tiên để tránh quá tăng áp lực cuối tâm trương của tâm thất. Khi tâm thất giãn ra sẽ làm kéo dài các sợi cơ tim và theo định luật Frank - Starling sẽ làm tăng sức co bóp các sợi cơ tim nếu dự trữ co cơ vẫn còn [4].

- Phì đại tâm thất: tim cũng có thể thích ứng bằng cách tăng bề dày các thành tim nhất là trong các trường hợp tăng áp lực trong buồng tim. Việc tăng bề dày các thành tim chủ yếu để đối phó với tình trạng tăng hậu gánh và cải thiện thể tích tổng máu bị giảm trong suy tim [19], [20].

1.1.4.2. Bù trừ ngoài tim:

- Kích thích hệ thần kinh giao cảm: khi có suy tim hệ thần kinh giao cảm được kích thích, lượng catecholamine từ các đầu tận cùng các sợi giao cảm hậu hạch được tiết ra nhiều làm tăng sức co bóp của cơ tim và tăng tần số tim. Cường giao cảm sẽ co mạch ngoại vi như da, cơ thận và các tạng bụng để ưu tiên tưới máu cho não và tim.

- Kích thích hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron: tăng hoạt hóa giao cảm và tưới máu tới thận sẽ kích thích bộ máy cận cầu thận chế tiết nhiều renin và làm tăng nồng độ renin trong máu. Renin sẽ hoạt hóa Angiotensinogen và các phản ứng tiếp theo để tăng tổng hợp Angiotensin II. Chính Angiotensin II là chất co mạch mạnh, đồng thời lại tham gia kích thích tổng hợp Noradrenalin ở đầu tận cùng các sợi thần kinh giao cảm hậu hạch và Adrenalin từ tủy thượng thận. Angiotensin II cũng kích thích vỏ thượng thận tiết Aldosteron làm tăng tái hấp thu Natri và nước ở ống thận.

- Hệ Arginin - Vasopressin: ở suy tim giai đoạn muộn, vùng dưới đồi - tuyến yên được kích thích để tiết ra hóc môn chống bài niệu (ADH). ADH làm tăng thêm tác dụng co mạch ngoại vi của Angiotensin II và làm giảm bài tiết nước ở ống thận.

Cả 3 hệ thống co mạch bù trừ này nhằm duy trì cung lượng tim, nhưng lâu ngày chúng lại làm tăng tiền gánh và hậu gánh, tăng ứ nước và natri, tăng công và mức tiêu thụ oxy cơ tim, tạo nên vòng xoắn bệnh lý làm tim càng suy thêm.

Ở trẻ em đặc điểm giải phẫu sinh lý của tim có sự khác biệt so với người lớn. Cơ tim của trẻ em có ít sợi cơ để tạo lực và co cơ khi co bóp và khả năng co bóp của từng sợi cơ cũng kém hơn người lớn. Khả năng giãn nở của tâm thất cũng kém hơn và đáp ứng của cơ tim với Catecholamin còn yếu. Vì thế, suy tim ở trẻ em thường tiến triển nhanh chóng và nặng nề dẫn tới suy tim toàn bộ.

1.1.5. Phân loại suy tim

Có nhiều cách phân loại suy tim khác nhau gồm có:

- Dựa trên hình thái, định khu: suy tim trái, suy tim phải và suy tim toàn bộ.
- Dựa theo tiến triển: suy tim cấp và mạn tính.
- Dựa theo chức năng: suy tim tâm thu và suy tim tâm trương.
- Dựa theo lưu lượng tim: suy tim giảm lưu lượng và suy tim tăng lưu lượng.
- Dựa vào phân suất tống máu: Suy tim có EF giảm, suy tim có EF khoảng giữa, suy tim có EF bảo tồn [4].

1.1.5.1. Suy tim phải, suy tim trái và suy tim toàn bộ

- Suy tim phải: suy chức năng các buồng tim phải (nhĩ phải hoặc thất phải), chủ yếu là suy thất phải làm tăng áp lực trung bình nhĩ phải gây tăng áp lực và ứ máu hệ tĩnh mạch ngoại vi.

- Suy tim trái: suy chức năng các buồng tim trái (nhĩ trái hoặc thất trái), chủ yếu là suy thất trái làm tăng áp lực trung bình nhĩ trái gây thiếu ôxy so với nhu cầu chuyển hóa của tổ chức.

- Suy tim toàn bộ: tim bị suy chức năng cả tim phải và tim trái [20],[21].

1.1.5.2. Suy tim cấp tính và suy tim mạn tính

- Suy tim cấp tính: suy tim xuất hiện sớm ngay khi có những nguyên nhân gây suy tim, diễn biến nhanh, thường xảy ra trong hai tuần đầu của bệnh như viêm cơ tim, tắc động mạch phổi, hẹp eo động mạch chủ,...

- Suy tim mạn tính: suy tim diễn biến từ từ, trải qua giai đoạn bù trừ trong một thời gian dài như bệnh tim bẩm sinh, sau bệnh van tim do thấp, bệnh cơ tim, suy tim do bệnh tăng huyết áp,... [20].

1.1.5.3. Suy tim tâm thu và suy tim tâm trương

- Suy tim tâm thu: suy tim do giảm khả năng tổng máu, phân số tổng máu thất trái (EF) trên siêu âm $\leq 40 - 45\%$.

- Suy tim tâm trương (suy tim với chức năng tâm thu thất trái được bảo tồn): suy tim do giảm khả năng nhận máu của các buồng tim, do tăng áp lực nhĩ trái và/hoặc tăng áp lực cuối tâm trương thất trái. Phân số tổng máu EF bình thường hay chỉ giảm nhẹ ($EF \geq 45\%$), giảm thể tích đổ đầy thất trái dẫn đến giảm thể tích nhát bóp và giảm cung lượng tim [21].

1.1.5.4. Suy tim tăng lưu lượng và suy tim giảm lưu lượng

- Suy tim tăng lưu lượng là suy tim có cung lượng tim cao hơn so với cung lượng tim bình thường, thường gặp trong các bệnh như: thiếu máu, thông động mạch-tĩnh mạch, thiếu vitamin B1 (beri-beri)...

- Suy tim giảm lưu lượng là suy tim có cung lượng tim giảm thấp hơn so với bình thường, thường gặp trong các bệnh hẹp khít lỗ van 2 lá, hẹp khít lỗ van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại, bệnh các khối u của tim...

1.1.5.5. Phân loại suy tim dựa vào phân suất tổng máu (EF)

Đây là phân loại mới theo Hiệp hội Tim mạch châu Âu đưa ra năm 2016. Theo phân loại này, suy tim được chia thành các mức độ: suy tim có EF giảm, suy tim có EF khoảng giữa và suy tim có EF bảo tồn. Sự khác biệt giữa các nhóm trong phân loại này là rất quan trọng, thể hiện trên nhiều cơ chế bệnh

sinh tiềm ẩn, bệnh cảnh lâm sàng, bệnh kèm theo và đáp ứng với điều trị [21]. Theo phân loại này, phân số tổng máu (EF) sẽ chia thành 3 loại suy tim và khi bệnh nhân có EF < 40% cùng với triệu chứng và/hoặc dấu hiệu suy tim thì không cần các tiêu chuẩn khác.

Bảng 1.1. Phân loại suy tim theo phân suất tổng máu [21]

Tiêu chuẩn	Suy tim EF giảm	Suy tim EF khoảng giữa	Suy tim EF bảo tồn
1	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những bệnh nhân đã điều trị lợi tiểu)	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những bệnh nhân đã điều trị lợi tiểu)	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những bệnh nhân đã điều trị lợi tiểu)
2	EF < 40%	EF 40-49%	EF ≥ 50%
3		1. Peptide lợi niệu Na tăng (BNP > 35 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml) 2. Có thêm ít nhất một trong các tiêu chuẩn: a. Dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái b. Rối loạn chức năng tâm trương	1. Peptide lợi niệu Na tăng (BNP > 35 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml) 2. Có thêm ít nhất một trong các tiêu chuẩn: a. Dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái b. Rối loạn chức năng tâm trương

1.2. Chẩn đoán suy tim trẻ em

Chẩn đoán suy tim ở trẻ em chủ yếu dựa vào thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh sử và các phương pháp thăm dò cận lâm sàng. Các thăm dò cận lâm

sàng có giá trị trong đánh giá các rối loạn huyết động của tim và xác định nguyên nhân suy tim [7], [22].

1.2.1. Lâm sàng

Triệu chứng suy tim ở trẻ em khác nhau ở các lứa tuổi, biểu hiện lâm sàng thường rất kín đáo đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và khi mức độ suy tim còn nhẹ. Ở trẻ nhỏ, suy tim thường diễn ra cấp tính, tiến triển nhanh dễ dẫn đến suy tim toàn bộ và có thể tử vong nếu không phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Vì thế, để chẩn đoán chính xác suy tim ở trẻ em cần phải thăm khám tỉ mỉ, toàn diện và khai thác kỹ bệnh sử [23].

Triệu chứng chung của suy tim là những biểu hiện của tình trạng *cung lượng tim thấp* và *ứ máu ở các cơ quan* (phổi và đại tuần hoàn). Các triệu chứng điển hình là: nhịp tim nhanh, khó thở, gan to và giảm hoạt động của trẻ. Các dấu hiệu này thường thấy ở tất cả trường hợp suy tim do các nguyên nhân khác nhau [6].

❖ Đáp ứng bù trừ và dấu hiệu của cung lượng tim thấp

- *Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ*: các triệu chứng thường không đặc hiệu. Các dấu hiệu thường gặp là: nhịp tim nhanh, thở nhanh, ăn bú kém, vã mồ hôi, quấy khóc... Dấu hiệu ăn bú kém thể hiện bằng thời gian cho ăn hoặc bú kéo dài (>20 phút) và số lượng bữa ăn giảm [6],[7].

- *Ở trẻ lớn*: các dấu hiệu suy tim thường gặp là: mệt mỏi, giảm vận động, khó thở khi nằm và gắng sức, tức ngực, chóng mặt, phù,... Đây là những triệu chứng kín đáo đòi hỏi phải khai thác kỹ.

- *Triệu chứng suy tim cấp*: là tình trạng suy tim diễn ra cấp tính và nặng nề với biểu hiện: da tái, chi lạnh ẩm, thời gian đổ đầy mao mạch kéo dài, khó thở, rút lõm lồng ngực, nhịp tim nhanh và có nhịp ngựa phi, gan to tĩnh mạch cổ nổi rõ, đái ít hoặc vô niệu.

- *Triệu chứng của sốc tim*: là tình trạng suy tuần hoàn cấp do giảm cung lượng tim nặng nề. Trên lâm sàng, các triệu chứng bao gồm: khó thở, kích

thích vật vã, tím tái, mạch nhanh nhỏ khó bắt, thời gian đổ đầy mạch kéo dài. Ngoài ra, có thể có các dấu hiệu khác như: huyết áp tụt kẹt, gan to, tiếng tim mờ và có thể nghe thấy các tiếng thổi bất thường của tim [24].

- *Các triệu chứng khác:*

+) Chân tay lạnh ẩm, da tái: đây là triệu chứng của tình trạng giảm tưới máu ngoại vi.

+) Số lượng nước tiểu giảm (do giảm tưới máu thận).

+) Giảm áp lực tưới máu não (do cung lượng tim thấp) gây triệu chứng chậm chạp, lú lẫn.

❖ *Triệu chứng của tình trạng ứ huyết*

- *Ứ máu ở phổi:*

Các triệu chứng chính là khó thở và nặng hơn là phù phổi cấp. Khó thở với các dấu hiệu thở nhanh, thở gắng sức biểu hiện là bở bú hoặc bú kém ở trẻ nhỏ.

- *Ứ máu ở đại tuần hoàn:*

Các triệu chứng chính là: phù, gan to, tĩnh mạch cổ nổi và phản hồi gan tĩnh mạch cổ dương tính ở trẻ lớn. Ngoài ra có thể thấy dấu hiệu tím môi và niêm mạc chi do giảm độ bão hòa oxy ở các mạch máu ngoại vi [6].

❖ *Các hạn chế của chẩn đoán suy tim trên lâm sàng*

Ở trẻ em, triệu chứng lâm sàng suy tim thường không đặc hiệu. Độ chính xác của các triệu chứng trong chẩn đoán suy tim không cao và không đồng nhất cho mọi lứa tuổi cũng như các loại suy tim. Do đó không thể lấy một triệu chứng lâm sàng đơn lẻ để chẩn đoán hoặc loại trừ suy tim. Vì thế, để chẩn đoán chính xác suy tim ở trẻ em, nên kết hợp thăm khám lâm sàng cùng với các phương pháp cận lâm sàng và khai thác bệnh sử [7],[25].

1.2.2. Cận lâm sàng

Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng không những giúp chẩn đoán và xác định nguyên nhân suy tim mà còn đánh giá được các mức độ nặng cũng như các rối loạn huyết động của tim. Các phương pháp kinh điển như X-quang tim phổi, điện tâm đồ và siêu âm tim được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân nghi ngờ suy tim [20], [26]. Hiện nay, vai trò của các dấu ấn sinh học đặc biệt là peptide lợi niệu natri typ B (BNP, NT-ProBNP) trong chẩn đoán suy tim ngày càng được khẳng định [15], [27], [28]. Tuy nhiên, không có phương pháp cận lâm sàng đơn độc nào có thể chẩn đoán được suy tim ở trẻ em [7].

1.2.2.1. X quang tim phổi

- Đánh giá được tình trạng tim to, ứ huyết phổi, phù phổi. Dấu hiệu tim to được xác định khi: chỉ số tim ngực > 50% ở trẻ trên 2 tuổi, > 55% ở trẻ dưới 2 tuổi.

- Hình ảnh bóng tim to là một chỉ số có giá trị gợi ý tình trạng giãn tâm thất. Ngoài ra, hình ảnh thân và nhánh động mạch phổi giãn, ứ máu phổi thể hiện tình trạng tăng lưu lượng máu lên phổi [29].

1.2.2.2. Điện tâm đồ

Ở trẻ em, dấu hiệu gợi ý suy tim trên điện tâm đồ thường gặp nhất là nhịp nhanh xoang thể hiện đáp ứng bù trừ của cơ thể đối với tình trạng giảm cung lượng tim. Ngoài ra, điện tâm đồ có thể thấy dấu hiệu dày thất, giảm điện thế ở các chuyển đạo, thay đổi ST-T hoặc block dẫn truyền. Điện tâm đồ giúp định hướng tới một số nguyên nhân gây suy tim như: rối loạn nhịp tim, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim [30].

1.2.2.3. Siêu âm tim

Siêu âm tim là phương pháp cận lâm sàng không xâm lấn chính trong đánh giá tim mạch, có vai trò rất quan trọng chẩn đoán suy tim ở trẻ em. Siêu

âm tim cung cấp các thông tin chính xác về cấu trúc, kích thước các buồng tim nên có thể đưa ra chẩn đoán chính xác nguyên nhân gây suy tim đặc biệt là tim bẩm sinh. Ngoài ra vai trò quan trọng của siêu âm tim là đánh giá được chức năng tim đặc biệt là chức năng thất trái bằng 2 thông số chính: chỉ số co ngắn sợi cơ (FS), phân số tổng máu thất trái (EF). Trên siêu âm tim, rối loạn chức năng tâm thu ở trẻ em được xác định khi phân suất tổng máu (EF) <50% hoặc chỉ số co ngắn sợi cơ (FS) <25%. Ngoài ra, siêu âm tim còn đánh giá được các rối loạn huyết động khác của tim như áp lực động mạch phổi, cung lượng tim [31], [32].

1.2.2.4. Thông tim

Thông tim đánh giá chính xác được các huyết động của tim gồm: áp lực buồng tim, áp lực động mạch phổi và cung lượng tim. Thông tim có thể giúp chẩn đoán xác định nguyên nhân gây suy tim mà siêu âm tim đánh giá không chính xác. Trong bệnh tim bẩm sinh, thông tim đóng một vai trò quan trọng đánh giá huyết động để xác định chỉ định can thiệp điều trị [7].

1.2.2.5. Chụp cộng hưởng từ tim

Cộng hưởng từ tim có thể cung cấp thông tin chi tiết về giải phẫu, chức năng thất, tình trạng viêm và thâm nhiễm của cơ tim. Cộng hưởng từ có thể đo được thể tích, khối lượng buồng tim và đánh giá được vận động vùng bất thường của cơ tim. Cộng hưởng từ tim có giá trị chẩn đoán trong bệnh cơ tim nguyên phát và các bệnh mắc phải như viêm cơ tim. Đây cũng là phương pháp chẩn đoán viêm cơ tim ít xâm lấn và ít tác dụng phụ hơn so với sinh thiết tim [32].

1.2.2.6. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính bao gồm nhiều phương thức dựng hình ảnh, là một công cụ mới trong chẩn đoán suy tim. Chụp mạch vành cắt lớp là một can thiệp không xâm lấn có giá trị để đánh giá giải phẫu động mạch vành và có

thể đo chức năng và thể tích thất trái. Những lợi ích cơ bản của chụp cắt lớp vi tính hơn siêu âm tim chính là sự phân biệt tốt hơn các mạch máu lớn, tĩnh mạch phổi và động mạch vành [33].

1.2.2.7. Sinh thiết tim

Sinh thiết nội mạc cơ tim được chỉ định trong một số trường hợp chẩn đoán các bệnh lý cơ tim đặc biệt là viêm cơ tim. Tuy nhiên, đây là phương pháp can thiệp xâm lấn không thường quy có độ chính xác không cao do những sai số trong quá trình lấy mẫu và có thể có những nguy cơ trong quá trình tiến hành thủ thuật. Vì thế, để tăng hiệu quả chẩn đoán sinh thiết cơ tim thường được tiến hành dưới hướng dẫn của thông tim hoặc cộng hưởng từ [7].

1.2.2.8. Các dấu sinh học (biomarker)

Những nghiên cứu gần đây đã cho thấy suy tim không phải chỉ là hậu quả của quá tải hay tổn thương cơ tim mà còn là hậu quả của những thay đổi về thần kinh- nội tiết, viêm, các thay đổi về sinh hóa... tác động lên tế bào cơ tim và mô kẽ. Các yếu tố như men, kích thích tố, chất sinh học, các dấu của stress và rối loạn chức năng cơ tim cũng như tế bào cơ tim gọi chung là dấu sinh học ngày càng trở nên quan trọng. Hiện nay, ứng dụng nhiều hơn cả trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị suy tim là peptide lợi niệu natri tít B (BNP, NT-ProBNP) [34], [35], [36].

1.2.3. Chẩn đoán suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi

Tiêu chuẩn Ross sửa đổi được đưa ra năm 2002 nhằm áp dụng chẩn đoán và phân độ suy tim trẻ em cho mọi lứa tuổi. Tiêu chuẩn dựa vào các triệu chứng lâm sàng suy tim kết hợp với khai thác bệnh sử. Các triệu chứng để đánh giá gồm: vã mồ hôi nhiều, thở nhanh, kiểu thở, tần số thở, tần số tim và mức độ gan to. Chẩn đoán suy tim khi có từ 3 điểm trở lên với các mức độ từ nhẹ đến nặng (3 đến 12 điểm) (Bảng 1.2) [25].

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân độ suy tim theo Ross sửa đổi [25]

Điểm	0	1	2
Tiền sử			
Ra mồ hôi	Chỉ ở đầu	Đầu và thân khi gắng sức	Đầu và thân khi nghỉ ngơi
Thở nhanh	Hiếm khi	Thỉnh thoảng	Liên tục
Lâm sàng			
Kiểu thở	Bình thường	Co rút cơ hô hấp	Khó thở
Tần số thở (lần/phút)			
0 - 1 tuổi	< 50	50 - 60	> 60
1 - 6 tuổi	< 35	35 - 45	> 45
7 - 10 tuổi	< 25	25 - 35	> 35
11 - 14 tuổi	< 18	18 - 28	> 28
Tần số tim (lần/phút)			
0 - 1 tuổi	< 160	160 - 170	> 170
1 - 6 tuổi	< 105	105 - 115	> 115
7 - 10 tuổi	< 90	90 - 100	> 100
11 - 14 tuổi	< 80	80 - 90	> 90
Gan to dưới bờ sườn phải (cm)	< 2	2 - 3	> 3

- Ưu điểm của tiêu chuẩn Ross sửa đổi:

Các triệu chứng đơn giản, dễ xác định và có thể đánh giá chính xác được suy tim ở mọi lứa tuổi của trẻ em. Ngoài giá trị chẩn đoán, tiêu chuẩn Ross sửa đổi còn có giá trị phân loại các mức độ nặng của suy tim [37].

1.2.4. Phân độ suy tim trẻ em

Phân loại các mức độ nặng suy tim chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng. Hiện nay, có nhiều cách phân độ suy tim:

- Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng (kính điện)
- Dựa theo mức độ suy tim: phân loại theo NYHA
- Dựa theo giai đoạn suy tim: phân loại AHA/ACCF
- Dựa vào thang điểm PHFI
- Phân độ của Ross và Ross sửa đổi

1.2.4.1. Phân độ suy tim dựa vào các dấu hiệu lâm sàng (kính điện)

Phân độ suy tim kính điện dựa vào các triệu chứng lâm sàng: khó thở, gan to, số lượng nước tiểu. Ưu điểm của phân độ này là đơn giản vì các triệu chứng đánh giá ít có thể đánh giá được ở trẻ em. Tuy nhiên phân độ này cũng có hạn chế là các triệu chứng có thể lẫn với những bệnh lý ngoài tim [6], [20].

1.2.4.2. Phân độ theo NYHA (New York Heart Association)

Phân độ NYHA được hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ xây dựng từ 1964 để xác định mức độ suy tim ở người lớn và trẻ lớn trên 5 tuổi. Phân độ NYHA gồm có 4 mức độ từ độ I đến IV. Cơ sở của phân loại này là dựa vào cung lượng chức năng, khả năng hoạt động thể lực của bệnh nhân và không liên quan tới tổn thương cấu trúc tim, điều trị và tiên lượng bệnh. Phân độ NYHA lượng giá được mức độ nặng của các triệu chứng đặc biệt là các triệu chứng suy tim trái và còn có thể dùng để đánh giá kết quả điều trị. Tuy nhiên, phân độ này chỉ phù hợp với trẻ lớn và người lớn, áp dụng chủ yếu cho suy tim mạn tính. Phân độ này khó áp dụng cho trẻ nhỏ do khó xác định mức độ hoạt động thể lực ở lứa tuổi này và do trẻ không có khả năng mô tả chính xác các rối loạn cơ năng [20].

1.2.4.3. Phân độ suy tim theo giai đoạn bệnh của ACCF/AHA

Đây là phân loại được Hiệp hội quốc tế về ghép tim phổi (ISHLT) đưa ra năm 2013 nhằm điều chỉnh phù hợp cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dựa trên phân độ bốn giai đoạn (A, B, C, D) của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACCF/AHA) [38].

Bảng 1.3. Phân độ suy tim theo ACCF/AHA [38]

Độ suy tim theo ACCF/AHA		Độ NYHA tương ứng
A	Có nguy cơ cao bị suy tim nhưng chưa có bệnh lý về cấu trúc tim hoặc triệu chứng của suy tim	Không
B	Có bệnh lý về cấu trúc của tim nhưng chưa có dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy tim	I
C	Có bệnh lý về cấu trúc và chức năng tim kèm theo các triệu chứng suy tim trước đây hoặc hiện tại	I
D	Suy tim kháng trị cần có những biện pháp can thiệp đặc hiệu	IV

Phân độ suy tim của ACCF/AHA có giá trị trong thực hành lâm sàng giúp lựa chọn phương pháp điều trị và can thiệp phù hợp tuy nhiên phân độ này ít có giá trị trong nghiên cứu do không có thang điểm cụ thể và rõ ràng.

1.2.4.4. Phân độ suy tim theo PHFI (New York University Pediatric Heart Failure Index)

Năm 2001, tác giả Connolly cũng đưa ra thang điểm PHFI bao gồm các dấu hiệu lâm sàng, tiêu chuẩn siêu âm tim, Xquang ngực và các thuốc điều trị suy tim. Phân độ này được xây dựng dựa vào 11 tiêu chí lâm sàng, 2 tiêu chí cận lâm sàng và 6 tiêu chí về thuốc được sử dụng cho bệnh nhân để đánh giá tình trạng suy tim. Mức độ suy tim được đánh giá dựa vào tổng điểm các tiêu chí: 0 điểm là không có suy tim và 30 điểm là suy tim nặng nhất.

Ưu điểm của phân độ PHFI: các tiêu chí dễ dàng được xác định trên lâm sàng và cận lâm sàng nên phân độ này có thể áp dụng cho mọi lứa tuổi. Vì thế, thang điểm này có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn so với các tiêu chuẩn trước đây. Tuy nhiên thang điểm này ít được sử dụng do có quá nhiều tiêu chuẩn và các tiêu chuẩn phức tạp khó đánh giá, chủ yếu áp dụng trong suy tim mạn tính. Do đó, mặc dù đây là một thang điểm chính xác và khách quan nhưng lại khó áp dụng trong các trường hợp cấp cứu [39],[40].

1.2.4.4. Phân độ của Ross sửa đổi

Phân độ Ross đã sửa đổi chia các mức độ suy tim ở trẻ em từ nhẹ đến nặng. Theo tiêu chuẩn này, suy tim gồm có 4 độ [25]:

- Độ I: 0-2 điểm: không có suy tim
- Độ II: 3-6 điểm: suy tim mức độ nhẹ
- Độ III: 7-9 điểm: suy tim mức độ vừa
- Độ IV: 10-12 điểm: suy tim mức độ nặng

❖ Vai trò của phân độ suy tim

Phân độ suy tim có vai trò rất quan trọng nhằm giúp theo dõi tiến triển của bệnh và giúp lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Tuy nhiên ở trẻ em, hiện nay phân độ suy tim chưa có nhiều giá trị trong tiên lượng tiến triển của suy tim. Trên thực tế có rất nhiều trẻ chỉ có một vài triệu chứng suy tim nhưng lại đột ngột nhanh chóng tiến triển thành suy tim mất bù. Đây chính là bằng chứng cho thấy còn có những hạn chế của các phân độ trong tiên lượng suy tim ở trẻ em [37].

1.2.5. Cập nhật về các tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim ở trẻ em

Trên lâm sàng, đánh giá chính xác mức độ các triệu chứng suy tim ở trẻ em đặc biệt là trẻ nhỏ vẫn còn nhiều khó khăn. Thực tế, việc đánh giá các triệu chứng này ở trẻ em phụ thuộc vào độ tuổi vì ở trẻ nhỏ các biểu hiện suy tim khác biệt so với trẻ lớn. Từ trước đến nay, các tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim trẻ em trên thế giới vẫn chủ yếu dựa vào các tiêu chuẩn Ross, Ross sửa đổi và thang điểm PHFI. Tất cả các tiêu chuẩn này trừ PHFI, đều dựa vào các triệu

chúng cơ năng và thực thể. Trong khi đó, thang điểm PHFI lại bao gồm tiêu chuẩn siêu âm tim, X-Quang ngực và các thuốc điều trị [25], [40].

Hiện nay, mặc dù tiêu chuẩn Ross sửa đổi đã được áp dụng rộng rãi tuy nhiên tiêu chuẩn này vẫn chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng và khai thác bệnh sử nên mang tính chủ quan. Vì thế, một số tác giả tiếp tục sửa đổi hệ thống đánh giá và phân loại này đồng thời bổ sung một số thông số mới nhằm giúp chẩn đoán suy tim chính xác hơn.

Các bằng chứng mới đã cho thấy ngoài các triệu chứng lâm sàng, các thông số siêu âm tim và các dấu ấn sinh học như peptide natri lợi niệu natri typ B (BNP và NT-proBNP) đều có giá trị trong việc chẩn đoán và phân loại mức độ nặng suy tim ở trẻ em [15], [28]. Sự bổ sung các thông số mới này rất quan trọng để đánh giá và phân loại suy tim trẻ em theo tuổi đồng thời giúp phân biệt các mức độ nặng của suy tim. Vì thế đến năm 2012, tiêu chuẩn Ross sửa đổi mới nhất đã được bổ sung thông số cận lâm sàng như chức năng tổng máu thất trái (EF) và nồng độ NT-ProBNP huyết thanh để tăng độ chính xác trong chẩn đoán suy tim. Sự kết hợp các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng làm tăng độ nhạy và đặc hiệu trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em [25]. Đây là tiêu chuẩn đánh giá mới và cần phải dựa trên nhiều thông số nên trên thực tế vẫn gặp khó khăn khi sử dụng để đánh giá nhanh tình trạng suy tim tại các đơn vị tiếp nhận ban đầu như phòng khám và khoa cấp cứu [Phụ lục 3]. Tuy nhiên, trong tương lai cùng với sử dụng siêu âm tim thường quy cũng như phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh được áp dụng rộng rãi thì áp dụng tiêu chuẩn mới này sẽ có giá trị cao trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em.

Năm 2013, tác giả Chun Wang Lin và cộng sự đã sử dụng thang điểm Ross sửa đổi để chẩn đoán suy tim kết hợp nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Kết quả nghiên cứu đã chứng minh, phương pháp chẩn đoán suy tim với thang điểm kết hợp này có tỉ lệ chính xác lên tới 95%. Nghiên cứu cho thấy

nồng độ NT-proBNP tăng tỉ lệ thuận cùng với điểm Ross sửa đổi. Tuy nhiên, tác giả cho rằng với điểm Ross ≥ 4 có giá trị chẩn đoán chính xác và hiệu quả hơn so với ≥ 3 điểm như tiêu chuẩn trước đây [41].

1.3. Điều trị suy tim trẻ em

Điều trị suy tim trẻ em cần dựa vào nguyên nhân gây bệnh, cơ chế bệnh sinh và mức độ nặng của suy tim [83].

1.3.1. Mục tiêu điều trị

- Giảm triệu chứng cơ năng và thực thể, cải thiện chất lượng cuộc sống.
- Hạn chế nhập viện, giảm tỷ lệ tử vong.

1.3.2. Điều trị cụ thể

1.3.2.1. Điều trị bằng thuốc

Điều trị bằng thuốc được chỉ định ưu tiên cho bệnh nhân có rối loạn chức năng tổng máu của thất [83]. Gồm có các nhóm thuốc:

❖ *Thuốc tăng co bóp cơ tim*

- *Digitalis (digoxin)*: là thuốc tăng co bóp cơ tim duy nhất dùng bằng đường uống và cũng là loại thuốc tăng co bóp cơ tim duy nhất làm chậm tần số tim [84].

- *Nhóm catecholamine*

Nhóm thuốc này được chỉ định trong suy tim cấp nặng để cải thiện cung lượng tim và ổn định bệnh nhân trong khi chờ ghép tim. Các thuốc thường sử dụng là dopamine và dobutamine [4].

- Milrinone: có tác dụng làm tăng sức co bóp cơ tim và giãn động mạch và tĩnh mạch hệ thống. Milrinone được chỉ định trong các trường hợp suy tim nặng, khi các phương pháp điều trị thông thường không có hiệu quả [4], [85].

❖ *Nhóm thuốc lợi tiểu*

Ở trẻ em thuốc lợi tiểu thường chỉ định suy tim giai đoạn C, D gồm có các nhóm:

- *Thuốc lợi tiểu quai*: là thuốc lợi tiểu được lựa chọn ưu tiên trong điều trị suy tim. Furosemide là thuốc lợi tiểu quai phổ biến nhất, có tác dụng nhanh và an toàn. Liều furosemide: 1-4mg/kg/ngày (1-2 lần) [83].

- *Thuốc lợi tiểu thiazide*: hydrochlorothiazide là thuốc lợi tiểu thiazide được dùng phổ biến nhất hiện nay, liều lượng: 2-4mg/kg/ngày.

- *Thuốc lợi tiểu kháng aldosterone*: có tác dụng giảm tái hấp thu natri và giảm bài tiết kali ở ống góp. Thuốc thường sử dụng là spiro lactone (aldactone), liều: 2-4mg/kg/ngày [86].

❖ *Thuốc ức chế men chuyển angiotensin*

Thuốc có tác dụng làm giảm hậu gánh và cải thiện phân suất tống máu. Ở trẻ em, thuốc được chỉ định cho suy tim do rối loạn chức năng thất (suy tim giai đoạn B, C). Thuốc thường được sử dụng là captopril và enalapril [4].

❖ *Thuốc chẹn beta giao cảm*

Thuốc chẹn beta giao cảm có tác dụng cải thiện triệu chứng cũng như phân suất tống máu và giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ em suy tim. Thuốc được chỉ định cho trẻ có suy giảm chức năng tâm thu thất trái (suy tim giai đoạn C). Thuốc thường sử dụng nhất trong nhóm này là carvedilol [87], [88].

❖ *Các nhóm thuốc điều trị suy tim mới*

- *Thuốc giãn mạch phổi (sildenafil)*: có tác dụng làm giảm sức cản mạch máu phổi, cải thiện chức năng tống máu của tim. Liều lượng: 0,1mg/kg/ngày (uống) [89].

- *Thuốc chẹn kênh if*: ivabradine là thuốc chẹn kênh if có vai trò ức chế có chọn lọc kênh f ở nút xoang, có tác dụng làm giảm nhịp tim nhưng không ảnh hưởng đến huyết động [90].

1.3.2.2. Liệu pháp can thiệp điều trị

Được chỉ định cho bệnh nhân suy tim nặng, kháng trị với thuốc (giai đoạn D) gồm có 2 phương pháp: tuần hoàn cơ học và ghép tim.

- *Tuần hoàn cơ học*: được chỉ định cho trẻ suy tim mất bù có cung lượng tim thấp không đáp ứng với thuốc điều trị [91]. Gồm có 2 phương pháp:

+) *ECMO*: liệu pháp này có nguyên lý hoạt động tương tự như máy tim phổi nhân tạo. Hiện nay, ECMO là phương pháp lựa chọn hàng đầu trong điều trị suy tim do viêm cơ tim ở trẻ em [92].

+) *Thiết bị hỗ trợ thất*: được chỉ định cho bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối chờ ghép tim. Hiện nay, đây là liệu pháp quan trọng hàng đầu trong điều trị suy tim giai đoạn cuối ở trẻ em [30].

- *Ghép tim*: được khuyến cáo cho các bệnh nhân suy tim ở giai đoạn cuối kháng trị (giai đoạn D) [93].

1.3.2.3. Máy tạo nhịp tim

Khử rung tim hoặc tái đồng bộ cơ tim được chỉ định cho một số trường hợp bệnh nhân suy tim có suy giảm chức năng thất nặng, rối loạn nhịp tim và rối loạn huyết động. Có 2 phương pháp chính: khử rung tim tự động và liệu pháp tái đồng bộ cơ tim [94],[95].

1.3.2.4. Điều trị nguyên nhân và các yếu tố thúc đẩy suy tim

Điều trị nguyên nhân như phẫu thuật hay can thiệp đối với trẻ bị tim bẩm sinh, thăm dò điện sinh lý và đốt bằng sóng radio trong một số trường hợp rối loạn nhịp tim là phương pháp điều trị suy tim hiệu quả. Ngoài ra, điều trị các yếu tố thúc đẩy như thiếu máu, viêm phổi, sốt, nhiễm toan, suy thận... cũng có vai trò quan trọng cải thiện tình trạng suy tim [4].

1.3.2.5. Chăm sóc và đảm bảo dinh dưỡng

- Nghỉ ngơi tại giường, nằm đầu cao
- Hạn chế dịch, ăn nhạt, thức ăn giàu năng lượng.
- Tránh mọi hoạt động gắng sức cho trẻ.

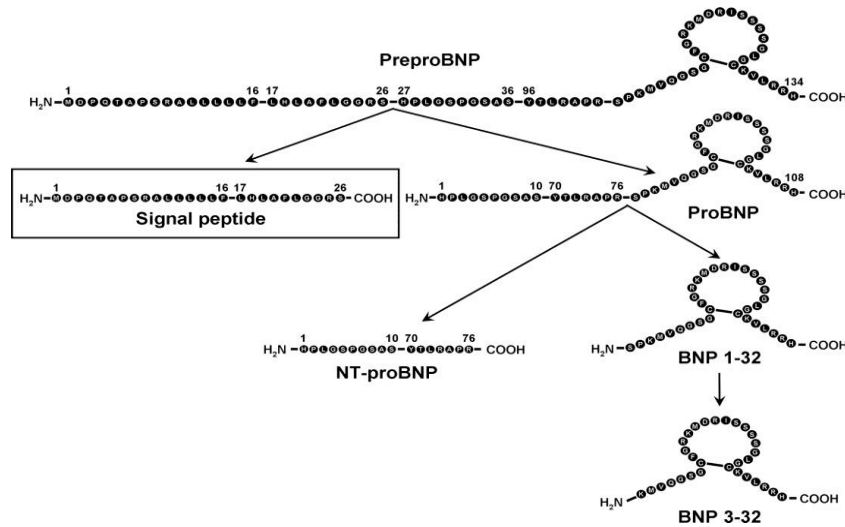
1.4. Tổng quan về peptide lợi niệu natri typ B (BNP và NT-ProBNP)

1.4.1. Nguồn gốc, cấu trúc, cơ chế phóng thích và thanh thải peptide lợi niệu natri typ B

1.4.1.1. Nguồn gốc, cấu trúc

Năm 1981, De Bold và cộng sự tìm thấy một chất được chiết xuất từ tâm nhĩ của một vài loài động vật có vú, chim và cá có tác dụng gây lợi niệu và giãn mạch, như một chất đối kháng với hệ Renin - Angiotensin. Chất đó được đặt tên là peptid lợi niệu natri nhĩ (Atrial Natriuretic Peptide - ANP). Từ đó, có nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để xác định vai trò của ANP trong suy tim.

Đến năm 1988, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra một chất khác có trong não lợn và chuột được đặt tên là Brain Natriuretic Peptide (BNP). Sau đó người ta nhanh chóng phát hiện ra rằng nguồn bài tiết chính của BNP là ở cả tâm nhĩ và tâm thất. Phân tử BNP người được mã hóa bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 1, bao gồm 3 exon và 2 intron. Tiền thân của BNP là pre-pro-peptid gồm 134 gốc acid amin. Peptide này tách bỏ 26 acid amin để tạo thành tiền hormone BNP là proBNP₁₋₁₀₈ với 108 acid amin. Sau đó, proBNP₁₋₁₀₈ được chia tách bởi các enzym thủy phân protein gồm furin và corin thành 2 phần: đoạn cuối gồm 76 acid amin (NT-proBNP₁₋₇₆) không có hoạt tính sinh học và phân tử 32 acid amin (BNP₁₋₃₂) có hoạt tính sinh học. NT-ProBNP và BNP còn được gọi chung là peptid lợi niệu natri typ B (B - type Natriuretic Peptide) [42].



Hình 1.2. Cấu trúc của các peptide lợi niệu natri typ B [9]

Peptide lợi niệu natri typ B giữ vai trò cải thiện cân bằng thể tích nội mô, thẩm thấu và điều hòa áp lực hệ thống tuần hoàn. Tác dụng sinh học chính của BNP là thải natri, lợi niệu, giãn mạch ngoại biên, ức chế hệ thống Renin - Angiotensin - Aldosteron và thần kinh giao cảm. Ngoài ra, BNP còn ức chế sự co tế bào cơ tâm thất, tiến trình tái định dạng và viêm của tế bào cơ tim và cơ trơn [43].

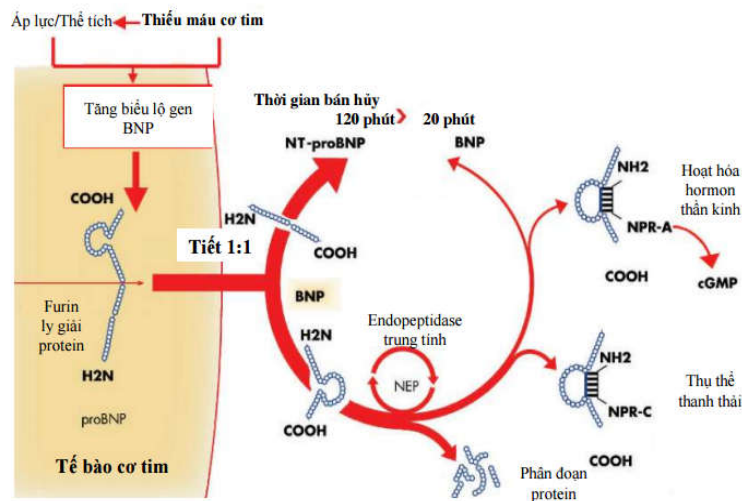
Peptid lợi niệu natri (NP)	Cơ quan đích	Tác dụng sinh lý	Biểu hiện thiếu NP
	Brain	↓ trương lực giao cảm	↑ nhịp tim và huyết áp
	Heart	↓ áp lực đầy thất	Giãn buồng tim
	Blood vessel / circulation	↑ giãn cơ tim	Rối loạn chức năng tâm trương
	Blood vessel / circulation	↑ giãn mạch	Tăng huyết áp
	Kidney	↑ bài tiết natri	Giữ muối
	Kidney	↑ bài niệu	Giữ nước
	Adipose tissue	↑ phân giải lipid	Béo phì
	Adipose tissue	↑ bài tiết insulin	Đái tháo đường

Hình 1.3. Tác dụng sinh học của peptide lợi niệu natri typ B [43]

1.4.1.2. Cơ chế phóng thích và thanh thải NT-ProBNP huyết thanh

- Cơ chế phóng thích

NT-proBNP được tiết ra chủ yếu từ cơ tâm thất và một lượng nhỏ ở tâm nhĩ. Ngoài ra, NT-proBNP còn được tiết ra ở não, phổi, thận, động mạch chủ và tuyến thượng thận với nồng độ thấp hơn ở tâm nhĩ. NT-proBNP được phóng thích do sự gia tăng áp lực cũng như thể tích của buồng tim đặc biệt là tâm thất trái [11]. Các nghiên cứu cho thấy, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có mối tương quan chặt chẽ với kích thước buồng thất trái và áp lực cuối tâm trương thất trái. Sự phóng thích của nồng độ NT-proBNP huyết thanh được điều tiết bởi cả áp lực và thể tích thất trái. Tình trạng gia tăng sức căng thành cơ tim là yếu tố kích thích mạnh mẽ sự phóng thích nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Trong nhiều mô hình thí nghiệm cho thấy, sự gia tăng nhanh chóng (trong vòng 1 giờ) của mRNA - BNP sau tình trạng quá tải áp lực cấp tính của nhĩ và thất, những thay đổi này dẫn đến tăng tiết nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Vì thế, NT-ProBNP là một chất chỉ điểm sinh học nhạy cảm và đặc hiệu cho những rối loạn chức năng tâm thất. Ngoài ra, các yếu tố khác gây tiết ra NT-proBNP đã và đang được làm rõ [8]



Hình 1.4. Cơ chế tổng hợp và phóng thích NT-proBNP và BNP [11]

- Sự thanh thải NT-ProBNP huyết thanh

Phân tử NT-proBNP được đào thải thụ động chủ yếu qua thận vì thế nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan nghịch với mức độ lọc cầu thận.

Trước đây, các nghiên cứu cho rằng NT-proBNP được thải duy nhất ở thận và phụ thuộc vào chức năng thận nhiều hơn BNP. Tuy nhiên, các nghiên cứu mới đã chứng minh rằng mức độ bài tiết qua thận của BNP và NT-proBNP là như nhau với tỷ lệ khoảng 15-20%. Thời gian bán hủy (half-life) của NT-proBNP là 120 phút và của BNP là 20 phút. Do NT-proBNP có thời gian bán hủy dài hơn và có độ ổn định hơn nên hiện nay NT-proBNP được sử dụng thông dụng hơn BNP trong lâm sàng [43].

1.4.2. Phương pháp định lượng NT-ProBNP huyết thanh

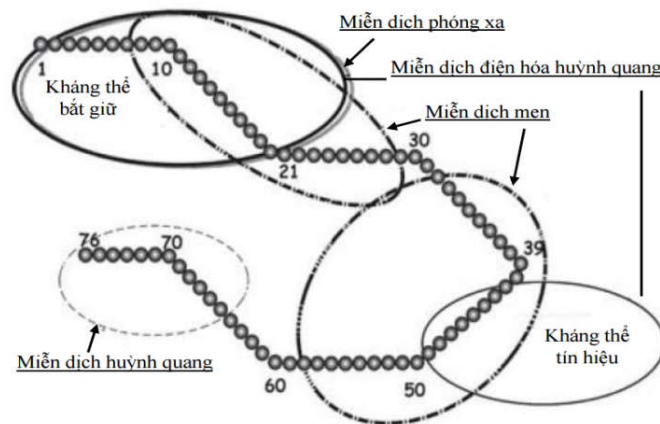
Hunt và cộng sự là những người đầu tiên đưa ra phương pháp xét nghiệm định lượng NT-ProBNP huyết thanh. Về sau, có nhiều phương pháp định lượng khác được sử dụng. Hiện nay, xét nghiệm NT-ProBNP huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (electroluminescence) và máy xét nghiệm hoàn toàn tự động được sử dụng rộng rãi [44].

Trong phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang, NT-ProBNP được xác định bằng sự kết hợp giữa kháng nguyên của mẫu với kháng thể đặc hiệu với NT-ProBNP (Kỹ thuật Sandwich). Phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của hãng Roche sử dụng 2 kháng thể đa dòng để kết hợp với kháng nguyên tại vị trí đã bộc lộ là 1-21 và 39-50. Một vị trí được đánh dấu với Biotin và vị trí khác được đánh dấu bằng phức hợp Ruthenium, để gắn với NT-ProBNP hình thành phức hợp “bánh mì kẹp chả”. Sự phát hiện được hỗ trợ bởi chất đánh dấu vi mảnh Streptavidin. Phức hợp này sau đó được gắn kết thông qua phản ứng Biotin-Streptavidin.

Mẫu bệnh phẩm dùng định lượng NT-proBNP là huyết thanh hoặc huyết tương chống đông bằng Li-heparin hoặc K2, K3-EDTA. Mẫu ổn định 3 ngày

ở nhiệt độ 2-8°C và 12 tháng ở -20°C. Phản ứng chéo với kháng huyết thanh Aldosteron, ANP28, BNP32, CNP22, Endothelin, và Angiotensin I, Angiotensin II, Angiotensin III, Renin, NT-proANP là <0,001% và giới hạn phát hiện của xét nghiệm là 5 pg/ml.

Nồng độ NT-proBNP huyết tương khá ổn định theo điều kiện lưu trữ khác nhau, khoảng 7 ngày ở nhiệt độ phòng, 10 ngày ở 4°C, vài tháng ở -20°C hoặc thấp hơn và rã đông không làm thay đổi đáng kể nồng độ NT-proBNP. Trái lại, BNP phần lớn không ổn định ở nhiệt độ phòng hay khi rã đông. Chính vì vậy, NT-proBNP được xem là xét nghiệm thuận tiện hơn BNP trong sử dụng lâm sàng [45], [46].



Hình 1.5. Phương pháp định lượng NT-proBNP huyết thanh [43]

1.4.3. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở trẻ em và các yếu tố ảnh hưởng

1.4.3.1. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh bình thường ở trẻ em

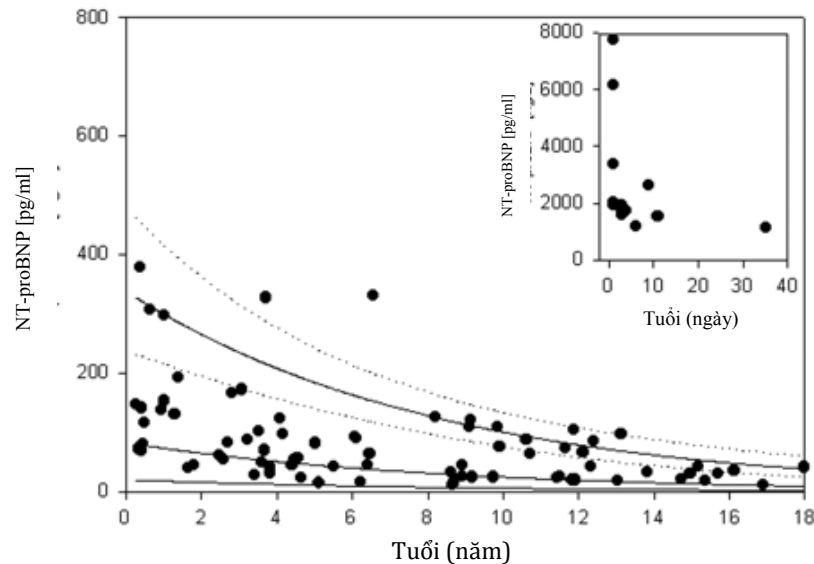
Peptide lợi niệu type B (BNP và NT-ProBNP) được chứng minh có vai trò quan trọng hoàn thiện cấu trúc tim và điều chỉnh huyết áp trong quá trình phát triển của bào thai. Peptide lợi niệu type B cũng có liên quan đến các thay đổi bài niệu, thải natri niệu trong quá trình chuyển dạ, để chuyển tiếp từ cuộc sống trong tử cung ra cuộc sống bên ngoài [47].

Ở trẻ em, nồng độ NT-ProBNP thay đổi theo các giai đoạn phát triển của trẻ đặc biệt là thời kỳ sơ sinh. Sự thay đổi tuần hoàn sau sinh gây tăng áp lực

và thể tích tâm thất và đó cũng là một yếu tố kích thích bài tiết NT-proBNP. Sau khi sinh, thất phải của trẻ giãn ra do hậu quả áp lực của động mạch phổi cao dẫn đến kích thích tăng sản xuất NT-ProBNP như một cơ chế tự thích nghi. Ngoài ra, do sự chưa trưởng thành của thận cũng góp phần làm giảm độ thanh thải của NT-ProBNP. Nồng độ NTproBNP tăng cao trong 48 giờ và giảm nhanh chóng trong hai tuần đầu sau sinh. Mức độ giảm của chỉ số này tương ứng với mức độ trưởng thành của thận và mức giảm của áp lực động mạch phổi [48],[51].

Vì thế, đánh giá bệnh lý tim mạch ở trẻ sơ sinh bằng phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP cần chú ý tham khảo các giá trị tham chiếu ở thời kỳ tuần đầu tiên sau sinh. Các giá trị này còn thay đổi tùy thuộc vào thời điểm lấy mẫu (giờ tuổi) và phương pháp tiến hành định lượng.

Sau thời kỳ sơ sinh, các nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP tiếp tục giảm dần theo tuổi sau đó ổn định từ 4 tháng đến 15 tuổi và không có sự khác biệt đáng kể giữa hai giới [49], [50], [51].



Biểu đồ 1.1. Tương quan của nồng độ NT-ProBNP theo tuổi [51]

Hiện nay, chưa có các giá trị tham chiếu chính thức về nồng độ NT-ProBNP bình thường theo các lứa tuổi ở trẻ khỏe mạnh. Trên thế giới đã có

một số nghiên cứu đưa ra các giá trị bình thường của chỉ số này với cỡ mẫu và các lứa tuổi khác nhau [49], [50].

Bảng 1.4. Nồng độ NT-proBNP bình thường ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ [50]

Tác giả	Cỡ mẫu	Giới	Tuổi	NT-proBNP
Schwachtgent	8	2 giới	0 - 1 ngày	6027 pg/ml
	40	2 giới	2 - 3 ngày	2972 pg/ml
	11	2 giới	4 - 8 ngày	1731 pg/ml
	26	2 giới	9 - 365 ngày	215 pg/ml
Bar - Oz	33	2 giới	1 ngày	3042 pg/ml
Soldin	40	Nam	<1 tháng	28184 pg/ml
	53	Nữ	<1 tháng	5481 pg/ml
Nir	20	2 giới	1-5 ngày	1937 pg/ml
Albers	13	2 giới	0-3 tuổi	129 pg/ml

Bảng 1.5. Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em theo các lứa tuổi [49]

Tuổi	Cỡ mẫu	Trung vị (pg/ml)	Giới hạn (pg/ml)	Bách phân vị thứ		
				5	95	97,5
0- 2 ngày	43	3183	260-13224	321	11987	13222
3 -11 ngày	84	2210	28-7250	263	5918	6502
1 -12 tháng	50	141	5-1121	37	646	1000
1 -2 tuổi	38	129	31-675	39	413	675
3 -6 tuổi	81	70	5-391	23	289	327
7 – 14 tuổi	278	52	5-391	10	157	242
15 -18 tuổi	116	34	5-363	6	158	207

Mặc dù được phóng thích ngay sau sinh với nồng độ cao, NT-proBNP đã được chứng minh là có giá trị trong chẩn đoán hoặc loại trừ suy tim ở trẻ sơ

sinh, trẻ nhỏ cũng như trẻ lớn. Nồng độ của NT-proBNP tùy vào độ tuổi vì thế ngưỡng giá trị chẩn đoán suy tim cũng phụ thuộc vào các lứa tuổi khác nhau [52].

1.4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở trẻ em

- *Tuổi*: nồng độ NT-proBNP ở trẻ em thay đổi theo độ tuổi, tăng cao nhất ở lứa tuổi sơ sinh và sau đó giảm dần theo tuổi [49].

- *Giới tính*: trẻ dưới 13 tuổi, nồng độ NT-proBNP khác biệt không đáng kể giữa hai giới. Sau độ tuổi này, nồng độ NT-proBNP ở trẻ trai thấp hơn trẻ gái, điều này có thể liên quan đến nồng độ estrogen (hoạt hóa gen tổng hợp peptide lợi niệu) và androgen (làm giảm nồng độ peptid lợi niệu) [53].

- *Suy thận*: chức năng thận có ảnh hưởng nhiều đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Suy thận làm giảm độ thanh thải và dẫn đến tăng nồng độ NT-proBNP. Ngoài ra, chỉ số này cũng tăng tỷ lệ thuận với creatinin máu. Vì thế, sử dụng NT-proBNP trong chẩn đoán và điều trị suy tim cần chú ý bệnh lý thận kèm theo [54].

- Béo phì

Các nghiên cứu đã cho thấy nồng độ NT-ProBNP ở người béo phì thấp hơn so với người bình thường và độc lập với các yếu tố khác như đái tháo đường, cao huyết áp và áp lực cuối tâm trương thất trái. Điều này được lý giải là do thành phần cơ thể ảnh hưởng đến sự tổng hợp các peptide lợi niệu natri chứ không phải do tế bào mỡ có nhiều thụ thể đào thải peptide lợi niệu natri [55].

- Các yếu tố ảnh hưởng khác

NT-ProBNP huyết thanh có thể tăng trong thiếu máu nặng, các tình trạng bệnh lý nặng (nhiễm khuẩn nặng, tình trạng sốc), các bệnh lý suy hô hấp, tràn khí - tràn dịch màng phổi. Ngoài ra chỉ số này cũng có thể tăng do dùng thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị chẹn beta giao cảm hoặc các bệnh nội tiết như: hội

chúng Cushing, suy giáp, đái đường. Nguyên nhân chung gây tăng NT-proBNP huyết thanh trong các bệnh lý này có thể do mô cơ tim bị thiếu máu hoặc thiếu oxy [56], [57], [58].

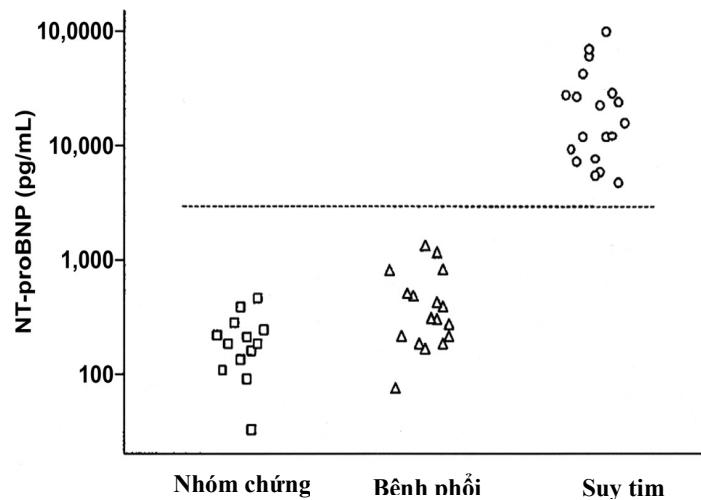
1.4.4. Vai trò của NT-ProBNP trong các bệnh lý tim mạch ở trẻ em (chú ý lập so với các n/c hiện nay)

Hiện nay, định lượng peptide lợi niệu natri typ B (BNP, NT-ProBNP) huyết thanh là phương pháp đã được sử dụng rộng rãi trong đánh giá các bệnh lý tim mạch ở người lớn [59],[60], [61], [62]. Tuy nhiên, áp dụng phương pháp này trong đánh giá các bệnh lý tim mạch ở trẻ em và trẻ sơ sinh vẫn còn hạn chế. Nguyên nhân là do sự thay đổi về sinh lý học của tim trong giai đoạn chu sinh và các giai đoạn phát triển của trẻ. Ngoài ra trong bệnh lý tim bẩm sinh, do sự đa dạng và phức tạp trong các tổn thương về cấu trúc tim cũng làm biến đổi nồng độ NT-ProBNP [52]. Cho đến nay, trên thế giới vẫn chưa có nhiều nghiên cứu được thực hiện trên cỡ mẫu lớn ở trẻ em. Để hiểu rõ sự biến đổi nồng độ NT-ProBNP trong các bệnh lý tim mạch ở trẻ em thì cần phải biết được sự thay đổi của chỉ số này trong các giai đoạn phát triển của trẻ.

1.4.4.1. Chẩn đoán suy tim

Ở trẻ em, chẩn đoán suy tim chủ yếu vẫn dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng kết hợp với khai thác bệnh sử. Hiện nay, các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh định lượng NT-ProBNP huyết thanh là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán cũng như theo dõi hiệu quả điều trị suy tim ở trẻ em. Ở trẻ bị suy tim do các nguyên nhân khác nhau, chỉ số này tăng cao hơn so với các giá trị bình thường cùng lứa tuổi. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh tăng trong cả suy tim với phân suất tống máu giảm và suy tim với phân suất tống máu bảo tồn [63], [64], [65].

Các nghiên cứu đã cho thấy, giá trị của NT-proBNP trong chẩn đoán xác định hoặc loại trừ suy tim cấp ở trẻ em cũng tương tự như ở người lớn. Theo Cohen và cộng sự, nồng độ NT-proBNP ở trẻ có suy tim tăng cao hơn hẳn so với trẻ suy hô hấp do bệnh lý phổi hoặc trẻ khỏe mạnh. Nghiên cứu đã cho thấy nồng độ NT-proBNP ở trẻ có suy tim cấp thường tăng rất cao (trung bình là 18452 pg/ml) so với trẻ suy hô hấp do bệnh lý phổi (trung bình là 311 pg/ml) hoặc trẻ khỏe mạnh (trung bình là 89 pg/ml) (Biểu đồ 2). Theo tác giả, với điểm cắt của NT-ProBNP là 598 pg/ml có giá trị trong chẩn đoán phân biệt giữa trẻ khó thở do bệnh lý tim mạch với các nguyên nhân khác [66].

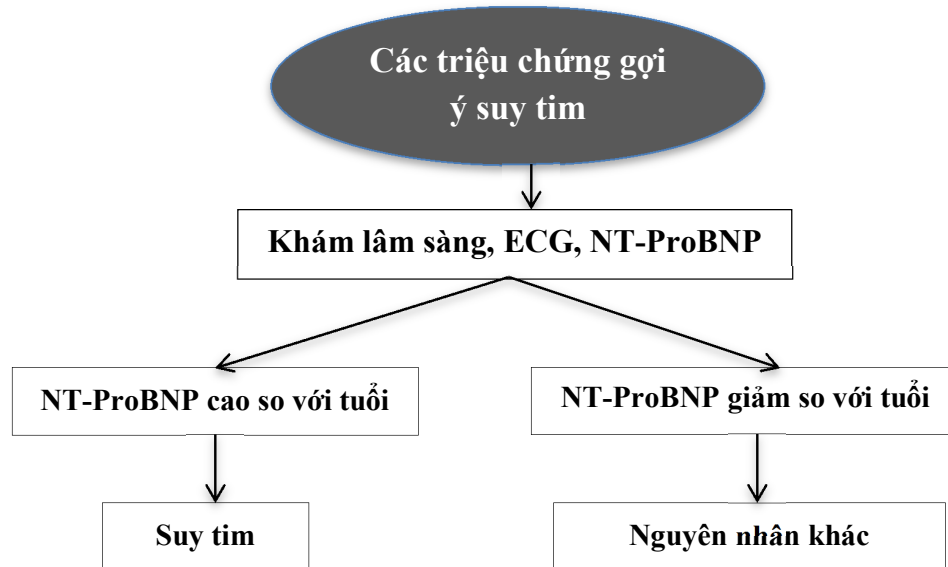


Biểu đồ 1.2. Nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng, bệnh phổi và suy tim [66]

Tương tự, một số nghiên cứu ở nước ngoài khác cũng chỉ ra vai trò quan trọng của NT-ProBNP trong chẩn đoán phân biệt giữa khó thở do bệnh tim mạch và bệnh phổi. Chun Wang Lin và cộng sự (2013) cũng cho thấy nồng độ NT-ProBNP ở trẻ khó thở do suy tim là 17703 pg/ml cao hơn hẳn so với trẻ khó thở không do bệnh lý tim mạch (210 pg/ml) và trẻ khỏe mạnh (214 pg/ml) với $p < 0,001$ [41].

Tuy nhiên, sử dụng NT-proBNP để chẩn đoán suy tim ở trẻ em cần phải chú ý đến nồng độ NT-proBNP theo nhóm tuổi. Đặc biệt, trong tuần đầu sau sinh giá trị NT-proBNP tăng cao ngay cả khi không có suy tim, vì thế trong giai đoạn này việc chẩn đoán cần kết hợp với lâm sàng [52].

Hiện nay ở trẻ em, chẩn đoán suy tim dựa vào nồng độ NT-ProBNP huyết thanh đồng thời kết hợp với khám lâm sàng và các thăm dò cận lâm sàng cơ bản như: điện tâm đồ, X-Quang tim phổi và siêu âm tim đã cho thấy có độ nhạy và đặc hiệu cao. Vì thế, có thể sử dụng NT-ProBNP để chẩn đoán sàng lọc suy tim sớm cũng như đánh giá nhanh suy tim ở trẻ em [67].



Hình 1.6. Vai trò NT-ProBNP trong tiếp cận chẩn đoán suy tim trẻ em [67]

1.4.4.2. Tiên lượng điều trị suy tim

Các nghiên cứu đã cho thấy NT-ProBNP là chất chỉ điểm nhạy cảm phản ánh được các rối loạn huyết động của tim. Nồng độ NT-ProBNP có tương quan mật thiết với mức độ suy tim trên lâm sàng. Ngoài ra, chỉ số này còn có giá trị trong đánh giá chức năng tim ở trẻ em đặc biệt là chức năng thất trái. Sự tăng cao của NT-proBNP có mối tương quan chặt chẽ với mức độ giảm phân suất tống máu và mức độ nặng của suy tim [68], [69], [70]. Vì thế, định

lượng NT-proBNP thường xuyên ở trẻ bị suy tim giúp phát hiện các rối loạn chức năng của tim, đánh giá mức độ suy tim nên có vai trò quan trọng tiên lượng điều trị bệnh.

Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy sự gia tăng nồng độ NT-ProBNP trong suy tim ở trẻ em có vai trò quan trọng để dự đoán các biến cố tim mạch như: hỗ trợ tuần hoàn cơ học, ghép tim hoặc tử vong [70], [71]. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Medar khi theo dõi điều trị suy tim cấp ở trẻ em đã nhận thấy sự gia tăng nồng độ NT-ProBNP trong quá trình điều trị suy tim có giá trị dự đoán các biến cố tim mạch có thể xảy ra trong một năm sau đó ($r=0,616$, $p=0,01$) và có giá trị cao hơn chỉ số EF trên siêu âm tim ($r= -0,42$, $p=0,15$)[70].

Ngoài ra, trong một nghiên cứu của Knecht KR và cộng sự về ghép tim ở trẻ em đã cho thấy sự gia tăng nồng độ NT-ProBNP sau ghép cũng có giá trị trong đánh giá nguy cơ thải ghép, nguy cơ tử vong và tái ghép tim [68].

1.4.4.3. Bệnh tim bẩm sinh

Hiện nay, vai trò của NT-ProBNP trong chẩn đoán các bệnh tim bẩm sinh ở trẻ em cũng đã được khẳng định. Trong bệnh tim bẩm sinh shunt trái-phải, tác giả Elsharawy đã thực hiện nghiên cứu có đối chứng trên các bệnh thông liên thất và thông liên nhĩ ở trẻ em. Kết quả cho thấy, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm tim bẩm sinh cao hơn nhóm chứng và chỉ số này có tương quan với mức độ của luồng shunt và áp lực động mạch phổi [72].

Trong các bệnh lý tim bẩm sinh phức tạp như chuyển gốc động mạch, hẹp eo động mạch chủ, Fallot IV..., Eindhoven J.A và cộng sự đã cho thấy ở trẻ bị tim bẩm sinh phức tạp có hoặc không có triệu chứng của suy tim, nồng độ NT-proBNP tăng cao và có giá trị trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh. Tác giả cho rằng, định lượng nồng độ NT-ProBNP có giá trị trong chẩn đoán bệnh cũng như đánh giá các rối loạn huyết động, phân tầng các nguy cơ và theo dõi hiệu quả điều trị bệnh tim bẩm sinh [73].

1.4.4.4. Tăng áp động mạch phổi

Trong tăng áp động mạch phổi, máu lên phổi nhiều và gây tăng gánh áp lực và thể tích thất phải dẫn đến phóng thích NT-ProBNP. Mặc dù cơ chế phóng thích chủ yếu là từ thất trái, tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-ProBNP cũng tăng trong rối loạn huyết động thất phải [74], [75]. Trong bệnh tăng áp phổi ở trẻ em, nghiên cứu của Takatsuki đã cho thấy chỉ số này tăng tương ứng với mức độ gia tăng của áp lực động mạch phổi. Theo nghiên cứu này, cứ tăng 1 đơn vị logNT-ProBNP thì tương ứng với tăng 3,4 đơn vị m2 chỉ số kháng lực phổi. Vì thế, tác giả cho rằng nồng độ NT-ProBNP có thể dự đoán được những thay đổi về lâm sàng và huyết động trong bệnh tăng áp phổi [76]. Trong khi đó, tác giả Mirjam E cho rằng ngoài giá trị chẩn đoán, NT-ProBNP còn có giá trị tiên lượng tử vong ở nhóm trẻ tăng áp phổi và khẳng định đây là một dấu ấn sinh học có vai trò quan trọng trong theo dõi sau điều trị bệnh [77].

1.4.4.5. Bệnh Kawasaki

Hiện nay các nghiên cứu cũng cho thấy NT-ProBNP có vai trò trong chẩn đoán cũng như tiên lượng điều trị bệnh Kawasaki. Tác giả Yu J và cộng sự thực hiện nghiên cứu có đối chứng trên 330 trẻ mắc bệnh Kawasaki và kết quả đã cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng cao hơn ở nhóm trẻ mắc bệnh. Ngoài ra, chỉ số này cũng tăng cao hơn ở nhóm không đáp ứng với điều trị IVIG so với nhóm có đáp ứng [78]. Trong khi đó, theo nghiên cứu của Kazunari Kaneko, với điểm cắt của NT-ProBNP là 1300 pg/ml có độ nhạy là 95% và độ đặc hiệu là 85% để dự đoán biến chứng tổn thương động mạch vành. Cũng theo tác giả, với điểm cắt của NT-ProBNP là 800 pg/ml có độ nhạy là 71% và độ đặc hiệu là 62% trong dự đoán bệnh không đáp ứng với điều trị bằng IVIG [79]. Tương tự, tác giả Dionne A và cộng sự trong nghiên cứu của mình cũng đưa ra kết luận, NT-proBNP có vai trò trong chẩn đoán

bệnh Kawasaki, tiên lượng biến chứng mạch vành cũng như dự đoán khả năng đáp ứng với điều trị bằng IVIG [80].

1.4.4.6. Rối loạn nhịp tim

Một số nghiên cứu cũng cho thấy NT-ProBNP có giá trị trong đánh giá rối loạn nhịp tim ở trẻ em. Tác giả Thejus J và cộng sự cho rằng nồng độ NT-proBNP tăng trong bệnh rung nhĩ và đây là chỉ số có giá trị trong đánh giá sự tái phát của rung nhĩ [81]. Trong khi đó, Mazurek B và cộng sự lại cho thấy trong rối loạn nhịp thất ở trẻ em, mức tăng NT-proBNP tương ứng cùng với mức độ nghiêm trọng của loạn nhịp. Tác giả cho rằng, định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh có giá trị để chẩn đoán và phân loại mức độ nghiêm trọng của rối loạn nhịp thất [82]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về vai trò của NT-ProBNP trong rối loạn nhịp tim ở trẻ em còn ít và hạn chế về cỡ mẫu .

1.5. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài

1.5.1. Vai trò của NT-ProBNP trong đánh giá suy tim ở người lớn

Hiện nay, vai trò của NT-ProBNP trong chẩn đoán và theo dõi điều trị suy tim đã được khẳng định [8], [36], [60]. Phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh đã được sử dụng thường quy trong chẩn đoán và theo dõi điều trị suy tim ở người lớn. Năm 2012, Hội Tim mạch học Châu Âu đã đưa phương pháp này vào khuyến cáo trong quy trình tiếp cận chẩn đoán suy tim [96].

1.5.2. Vai trò của NT-ProBNP trong đánh giá suy tim ở trẻ em

Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu nước ngoài đã nói về vai trò của NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán và tiên lượng điều trị suy tim ở trẻ em.

Năm 2013, Chun Wang Lin đã nghiên cứu về giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim trên 240 trẻ gồm 80 trẻ suy tim, 80 trẻ khó thở nhưng không mắc bệnh lý tim mạch và 80 trẻ khỏe mạnh. Chẩn đoán suy tim trong

nghiên cứu được dựa vào tiêu chuẩn Ross sửa đổi. Kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng cao ở nhóm trẻ suy tim hơn so với các nhóm khác và chỉ số này có mối tương quan chặt chẽ với thang điểm Ross. Nghiên cứu cho rằng, với nồng độ NT-proBNP ≥ 598 pg/ml có giá trị chẩn đoán suy tim và chỉ số này ≤ 300 pg/ml có giá trị chẩn đoán phân biệt giữa trẻ khó thở không mắc bệnh tim mạch và trẻ khỏe mạnh. Tác giả đưa ra kết luận: nồng độ NT-proBNP huyết thanh có giá trị trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em [41]. Một nghiên cứu khác của tác giả Menghong Deng cũng cho thấy NT-ProBNP có giá trị chẩn đoán suy tim ở trẻ em khi phân tầng theo nhóm tuổi. Theo nghiên cứu này, các điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP có giá trị trong chẩn đoán suy tim dựa theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi tương ứng độ tuổi là: dưới 1 tuổi là 580 pg/ml, từ 1 đến 3 tuổi: 529 pg/ml, từ 4 đến 6 tuổi: 500 pg/ml và từ 7 đến 18 tuổi là 455 pg/ml. Dựa trên kết quả nghiên cứu, tác giả cũng cho rằng thang điểm Ross sửa đổi là tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán suy tim trẻ em.

Ngoài giá trị chẩn đoán, NT-ProBNP còn có vai trò quan trọng trong đánh giá mức độ suy tim ở trẻ em. Sugimoto M và cộng sự đã nghiên cứu trên 181 trẻ suy tim tiến triển và được phân loại theo các độ gồm: I, II, III, IV theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi. Kết quả cho thấy nồng độ NT-Pro BNP khác biệt rõ giữa các mức độ suy tim và chỉ số này gia tăng theo mức độ suy tim từ nhẹ đến nặng. Nghiên cứu cũng cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa sự gia tăng nồng độ NT-proBNP với tiến triển suy tim nặng trên lâm sàng và mức độ giảm chức năng tâm thu thất trái. Vì thế tác giả cho rằng, định lượng NT-ProBNP cho phép đánh giá chính xác các mức độ suy tim ở trẻ em cũng như các rối loạn huyết động của tim [14].

Ngoài vai trò chẩn đoán, NT-ProBNP còn là dấu ấn sinh học có giá trị trong tiên lượng điều trị suy tim. Tác giả Derek T.H. Wong đã nghiên cứu về vai trò tiên lượng điều trị của chỉ số này trên những trẻ nhập viện vì suy tim mất bù cấp. Kết quả cho thấy nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở thời điểm 48 giờ sau khi nhập viện ở những trẻ có thực hiện tuần hoàn cơ học cao hơn

so với nhóm không thực hiện can thiệp này có ý nghĩa thống kê ($p= 0,001$). Nồng độ NT-ProBNP cũng thuyên giảm sau khi trẻ được tiến hành thực hiện tuần hoàn cơ học. Vì thế, tác giả cho rằng định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở thời điểm 48 giờ sau khi vào viện cũng là yếu tố để tiên lượng chỉ định tiến hành tuần hoàn cơ học đối với những trẻ suy tim mất bù cấp [65].

Cũng trong vai trò tiên lượng điều trị suy tim, Medar và cộng sự đã nghiên cứu giá trị của NT-ProBNP trong dự đoán biến chứng tim mạch trên trẻ em suy tim mất bù cấp có suy giảm chức năng tim. Kết quả cho thấy sự gia tăng về nồng độ NT-proBNP trong quá trình điều trị liên quan đến các biến cố tim mạch có thể xảy ra trong một năm sau đó ($r = 0,616$; $p = 0,01$) và có giá trị hơn sự thay đổi của thông số EF trên siêu âm tim ($r = -0,42$; $p = 0,15$) [39]. Tác giả Medar nhấn mạnh rằng, NT-proBNP có thể được sử dụng như là một chỉ số độc lập, khách quan trong việc đánh giá đáp ứng điều trị suy tim ở trẻ em hơn siêu âm tim [42].

Tuy nhiên cho đến nay ở Việt Nam, vẫn chưa có nghiên cứu nào đưa ra các giá trị bình thường của nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em khoẻ mạnh. Ngoài ra, cũng chưa có nghiên cứu nào có hệ thống đánh giá đầy đủ về vai trò của NT-ProBNP trong suy tim cũng như các bệnh lý tim mạch ở trẻ em.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- ✓ Nhóm bệnh: là các trẻ được chẩn đoán suy tim và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung Ương.
- ✓ Nhóm chứng: là các trẻ không mắc các bệnh lý tim mạch có cùng tuổi và giới với nhóm bệnh.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

✓ *Nhóm bệnh*

- Là các trẻ mắc bệnh lý tim mạch được xác định dựa vào thăm khám lâm sàng, chụp X-Quang phổi, điện tâm đồ, siêu âm tim và có từ 3 điểm trở lên theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi (Bảng 1.2).

✓ *Nhóm chứng*

Các trẻ được lựa chọn vào nhóm chứng phải có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Không mắc bệnh lý tim mạch dựa vào siêu âm tim, điện tâm đồ, X-Quang tim phổi và không có suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi (Bảng 1.2).
- Không có tiền sử mắc bệnh lý tim mạch qua thăm khám và hỏi bệnh.
- Không có tình trạng suy hô hấp và suy tuần hoàn dựa vào thang điểm đánh giá nhanh PAT (The pediatric assessment triangle) [97].

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ khỏi nghiên cứu cả nhóm chứng và nhóm bệnh nếu trẻ mắc bất kỳ một trong các bệnh lý sau:

- *Suy thận*

Bệnh nhân có suy thận nếu mức lọc cầu thận <60 ml/phút/1,73m² da [99]. Trong nghiên cứu chúng tôi, mức lọc cầu thận được tính theo công thức tính nhanh của Stephen Z. Fadem [100].

- Bệnh lý nội tiết

Được xác định bằng cách hỏi tiền sử, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm chẩn đoán.

- Nhiễm khuẩn nặng

Bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn và một trong các dấu hiệu: suy tuần hoàn, hoặc hội chứng suy hô hấp cấp nguy kịch, hoặc suy chức năng từ 2 tạng trở lên [101].

- Viêm phổi

Chẩn đoán viêm phổi dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2013 [102].

- Béo phì

Được chẩn đoán khi bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể ≥ 95 percentile [103].

- Thiếu máu nặng

Chẩn đoán dựa vào nồng độ huyết sắc tố theo tuổi ở trẻ em của Tổ chức Y tế Thế giới [104].

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu

- Từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 10 năm 2018.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

- Nhóm bệnh:

Thực hiện tại khoa Cấp cứu - Chống độc, khoa Hồi sức cấp cứu, khoa Tim mạch và khoa Hồi sức tim mạch, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Trong nghiên cứu, bệnh nhân bắt đầu được lựa chọn ngay khi nhập viện tại khoa Cấp cứu- Chống độc. Sau khi có chẩn đoán và xử trí ban đầu, bệnh nhân được chuyển đến một trong các khoa khác: Hồi sức cấp cứu, khoa Tim mạch, Hồi sức tim mạch.

- Nhóm chứng: thực hiện tại Phòng khám - Bệnh viện Nhi Trung Ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang có so sánh.

2.3.2. Cỡ mẫu

2.3.2.1. Nhóm bệnh

Để chọn cỡ mẫu đối với nghiên cứu về giá trị chẩn đoán có sử dụng đường cong ROC, chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu sau [105]:

$$n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 \times V(AUC)}{d^2}$$

Trong đó:

- n là số bệnh nhân suy tim
- $Z_{\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ với độ tin cậy 95%
- d: sai số mong muốn
- AUC: diện tích dưới đường cong
- $V(AUC) = (0,00099 \times e^{-\frac{a^2}{2}}) \times (6a^2 + 16)$
- $a = \varphi^{-1}(AUC) \times 1,414$
- φ^{-1} là hàm nghịch đảo của hàm phân bố tích lũy chuẩn tắc của AUC.

Dựa theo nghiên cứu của tác giả Chun-Wang Lin (2013) [106], diện tích dưới đường cong (AUC) ở trẻ 1-3 tuổi là 0,786 và lấy $d=0,06$, thay vào công thức ta có:

$$n = \frac{1,96^2 \times V(AUC)}{0,06^2} = 132,6$$

Như vậy, số bệnh nhân cần thu thập là 133. Trong nghiên cứu, chúng tôi lấy 136 bệnh nhân là thoả mãn yêu cầu về cỡ mẫu.

2.3.2.2. Nhóm chứng

Số trẻ nhóm chứng cần thu thập dựa theo số bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu với tỷ lệ chứng: bệnh là 2:1. Tương ứng với 1 bệnh nhân suy tim chúng tôi chọn ra 2 bệnh nhân nhóm chứng có cùng tuổi và giới tính. Với cỡ mẫu của nhóm suy tim là 136 bệnh nhân, chúng tôi lựa chọn được 272

trẻ nhóm chứng tương ứng.

2.3.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.3.3.1. Nhóm bệnh

- Ngay khi bệnh nhân vào nhập viện tại khoa Cấp cứu- chống độc, nghiên cứu viên tiến hành hỏi bệnh (tiền sử, bệnh sử) sau đó khám lâm sàng và thực hiện các đánh giá cận lâm sàng.

- Tất cả các thông tin của bệnh nhân đều được ghi chép vào bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1).

- Các bước tiến hành nghiên cứu được thực hiện theo trình tự tại các thời điểm như sau:

❖ Thời điểm bệnh nhân vào viện

✓ Hỏi tiền sử

- Gia đình:

Các bệnh lý của thành viên trong gia đình: bố, mẹ và anh chị em.

- Cá nhân:

Phát triển về tinh thần và vận động của trẻ và các bệnh đã từng mắc.

✓ Khám lâm sàng

- Đánh giá theo trình tự: A (Airway): đường thở, B (Breathing): thở, C (Circulation): tuần hoàn.

- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng và mức độ suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi, bao gồm:

+) Nhịp thở

+) Kiểu thở

+) Nhịp tim

+) Mức độ gan to

+) Dấu hiệu vã mồ hôi

- Đánh giá thời gian xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng suy tim.

- ✓ *Cận lâm sàng*

- Xét nghiệm:

Bệnh nhân được lấy mẫu xét nghiệm sinh hoá để định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ngay tại thời điểm nhập viện tại khoa Cấp cứu-Chống độc (ít nhất 2 giờ sau khi nhập viện) khi chưa được sử dụng liệu pháp điều trị nào. Mẫu xét nghiệm được gửi lên khoa sinh hoá - Bệnh viện Nhi Trung Ương và được định lượng nồng độ NT-ProBNP trong vòng 2 giờ kể từ thời điểm lấy mẫu. Ngoài ra, bệnh nhân cũng được làm các xét nghiệm thường quy gồm: công thức máu, điện giải đồ, canxi, ure, creatinin, GOT, GPT.

- Chụp X-Quang tim phổi: đánh giá chỉ số tim-ngực.

- Điện tâm đồ: đánh giá tần số tim, phức bộ QRS và các rối loạn bất thường.

- Siêu âm tim: đánh giá phân suất tống máu thất trái (EF) và đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDD) trước khi bệnh nhân được sử dụng liệu pháp điều trị.

❖ **Điều trị suy tim**

Bệnh nhân được điều trị suy tim theo phác đồ bao gồm các phương pháp chính: thuốc, can thiệp và phẫu thuật [4].

❖ **Thời điểm bệnh nhân ra viện**

Quá trình đánh giá theo trình tự giống như khi bệnh nhân vào viện gồm:

- ✓ *Lâm sàng*

- Theo trình tự: A (Airway): đường thở, B (Breathing): thở, C (Circulation): tuần hoàn.

- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng và mức độ suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi.

- ✓ *Cận lâm sàng*

- Bệnh nhân được lấy mẫu xét nghiệm để định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh tại thời điểm bệnh nhân ra viện (trong vòng 24 giờ trước

khi ra viện) đồng thời làm các xét nghiệm thường quy gồm: công thức máu, điện giải đồ, canxi, ure, creatinin, GOT, GPT.

- Chụp X-Quang tim phổi: đánh giá chỉ số tim-ngực

- Siêu âm tim: đánh giá phân suất tống máu thất trái (EF) và đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd).

- ✓ *Đánh giá tiến triển của bệnh nhân sau điều trị*

Trước khi ra viện, tiến triển của bệnh nhân sau điều trị được đánh giá dựa vào thăm khám lâm sàng và siêu âm tim và được chia thành các mức độ: tiến triển tốt, xấu hoặc tử vong.

2.3.3.2. Nhóm chúng

Các bước đánh giá được tiến hành vào tại thời điểm trở đến khám bệnh tại Phòng khám- Bệnh viện Nhi Trung ương theo trình tự như sau:

- ✓ *Hỏi tiền sử*

Tiền sử các bệnh đã mắc đặc biệt là bệnh lý tim mạch

- ✓ *Khám lâm sàng*

- Theo trình tự: A (Airway): đường thở, B (Breathing): thở, C (Circulation): tuần hoàn.

- Đánh giá thang điểm suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi

- ✓ *Cận lâm sàng*

- Chụp X-Quang tim phổi: đánh giá chỉ số tim - ngực

- Điện tâm đồ: đánh giá tần số tim, phức bộ QRS và các rối loạn bất thường

- Siêu âm tim: đánh giá cấu trúc tim và các thông số gồm: phân suất tống máu thất trái (EF), đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd).

- Định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ngay tại thời điểm trở đến khám bệnh khi chưa sử dụng bất cứ liệu pháp điều trị nào, đồng thời làm

các xét nghiệm thường quy khác bao gồm: công thức máu, điện giải đồ- canxi, ure, creatinin, đường máu, GOT, GPT.

2.4. Nội dung và các biến số nghiên cứu

2.4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

❖ Nội dung nghiên cứu

✓ Tuổi:

Tính tại thời điểm vào viện, đơn vị là tháng và được chia thành 3 nhóm:

- < 1 tuổi
- 1 tuổi -< 5 tuổi
- 5 tuổi -<15 tuổi

✓ Giới tính:

- Nam
- Nữ

✓ Chỉ số tim -ngực trên X-Quang tim phổi

- Bóng tim to
- Bóng tim không to.

Bóng tim to được xác định khi chỉ số tim ngực [29]

- > 55% với trẻ dưới 2 tháng
- >50% với trẻ trên 2 tháng

✓ Các rối loạn trên điện tâm đồ:

- Rối loạn nhịp tim
- Dày thất

Rối loạn nhịp tim hay dày thất trên điện tâm đồ được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn ở trẻ em theo lứa tuổi và được thực hiện trên máy điện tim 6 cần của hãng Nihon - Kohden [107].

2.4.2. Xác định nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong suy tim

❖ Nội dung nghiên cứu

- ✓ Xác định giá trị trung vị, bách phân vị của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh tại thời điểm vào viện ở nhóm trẻ suy tim.
- ✓ Xác định mối tương quan giữa nồng độ NT-PrBNP huyết thanh của trẻ suy tim tại thời điểm vào viện với các yếu tố:
 - Nguyên nhân gây suy tim
 - Mức độ suy tim
 - Tiến triển suy tim: cấp và mạn tính
 - Các thông số siêu âm tim: phân suất tống máu thất trái (EF), đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd).

❖ *Các biến số nghiên cứu*

✓ *Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh*

- Phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh:

Định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên máy Cobas e601 của hãng Roche tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung Ương. Phương pháp định lượng được tiến hành theo đúng quy trình (bảo quản mẫu và cách thức lấy mẫu, phương pháp định lượng) của Bộ Y tế [46]. Tiến hành định lượng theo quy trình:

Lấy 2ml máu toàn phần chống đông bằng heparin, ly tâm tách huyết tương, bảo quản ở -20 độ C cho đến khi phân tích. Xét nghiệm NT-proBNP được tiến hành qua 2 giai đoạn:

- *Giai đoạn ủ thứ nhất:*

Gồm 15 µl mẫu bệnh phẩm (huyết thanh) chứa NT-proBNP với vai trò kháng nguyên được kẹp giữa một kháng thể đơn dòng đặc hiệu với NT-proBNP đã được gắn với biotin và 1 kháng thể đơn dòng đặc hiệu với NT-proBNP đã được gắn với ruthenium để tạo thành phức hợp sandwich.

- *Giai đoạn ủ thứ hai:*

Sau khi bổ sung các vi hạt được bao phủ streptavidin, phức hợp được

gắn kết vào pha rắn do sự tương tác giữa biotin và streptavidin. Phức hợp phản ứng được đưa vào buồng đo. Tại đây các vi hạt 29 (microparticles) được giữ lại bằng từ tính trên bề mặt điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị rửa đi bằng procell. Dùng một dòng điện một chiều tác động vào điện cực nhằm kích thích phát quang và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra có thể đo được bằng bộ khuếch đại quang tử.

Kết quả định lượng NT-ProBNP được xác định thông qua một đường cong chuẩn trên máy tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và đường cong chuẩn được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ chất cần định lượng tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được. Giới hạn phát hiện của xét nghiệm là 5 pg/ml (0,6 pmol/l). Khoảng tuyến tính của kỹ thuật là 5 - 35000 pg/ml (0,6 - 4130 pmol/l).

- Đơn vị: pg/ml
- Công thức chuyển đổi đơn vị đo lường giữa pmol/l và pg/ml: $\text{pmol/l} \times 8,475 = \text{pg/ml}$; $\text{pg/ml} \times 0,118 = \text{pmol/l}$ [8].
- Giá trị tham khảo theo lứa tuổi ở trẻ em (bảng 1.3) [49].

✓ *Các thông số siêu âm tim*

Siêu âm tim được thực hiện trên máy Phillips HD-11 XE bởi bác sỹ chuyên khoa tim mạch. Kích thước các buồng tim được đo dựa vào siêu âm 2D và M mode chủ yếu dựa trên các mặt cắt 4 buồng tim ở mỏm, trục dài cạnh ức và dưới mũi ức. Cách đánh giá các thông số siêu âm tim như sau:

- *Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd) (đơn vị: mm)*

Trong nghiên cứu chúng tôi đánh giá theo phương pháp Z-score. Thất trái giãn khi $Dd > +2$ Z-score tham chiếu với giá trị bình thường ở trẻ em theo diện tích da (Theo www.parameter.blogspot.com) [108].

- *Phân suất tổng máu (EF) (đơn vị %):*

Được đo trên siêu âm M mode. Theo quy ước của Hiệp hội siêu âm tim Mỹ, phân suất tổng máu thất trái được đánh giá qua mặt cắt cạnh ức trục dọc,

vị trí đo ngay sau khuất dạng van hai lá, thời điểm cuối tâm trương tương ứng ngay khi bắt đầu phức bộ QRS trên điện tim. Tuy nhiên để đơn giản, đường kính thất trái lớn nhất được xác định là đường kính cuối tâm trương và đường kính thất trái nhỏ nhất là đường kính cuối tâm thu [109]:

$$\text{Phân suất tổng máu thất trái (EF)} = (\text{EDV} - \text{ESV})/\text{EDV}$$

EDV: thể tích thất trái cuối tâm trương

ESV: thể tích thất trái cuối tâm thu

- *Phân loại các mức độ theo chức năng tổng máu của tim (EF)* [110]:

+) EF > 50%: bình thường

+) EF ≤ 50%: rối loạn chức năng tâm thu gồm các mức độ:

. EF: 31-50%: giảm trung bình

. EF 21-30%: giảm nặng

. EF < 20%: giảm rất nặng

✓ *Các triệu chứng suy tim*

Đánh giá dựa vào thăm khám lâm sàng và hỏi bệnh sử theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi, trong đó dấu hiệu vã mồ được khai thác qua bố mẹ và những người chăm sóc trẻ.

✓ *Mức độ suy tim:* theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi (Bảng 2.1).

Được chia thành các mức độ:

- *Độ I (0-2 điểm):* không suy tim

- *Độ II (3-6 điểm):* suy tim mức độ nhẹ

- *Độ III (7-9 điểm):* suy tim mức độ vừa

- *Độ IV (10-12 điểm):* suy tim mức độ nặng

✓ *Các nguyên nhân gây suy tim*

- *Viêm cơ tim:*

Chẩn đoán viêm cơ tim dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng gồm [111], [112]:

+) Triệu chứng lâm sàng của suy tim cấp: gồm các triệu chứng suy tim khởi phát nhanh và đột ngột.

+) Các dấu hiệu cận lâm sàng:

X-Quang phổi: bóng tim to, hình ảnh phổi ứ huyết hai bên.

Điện tâm đồ: rối loạn nhịp tim như block nhĩ nhất, nhịp nhanh thất, trên thất, ngoại tâm thu,...

Siêu âm tim: chức năng co bóp cơ tim giảm (EF, FS giảm)

Xét nghiệm máu: men CK-MB, Troponin I/T tăng

- *Bệnh cơ tim giãn:*

Chẩn đoán bệnh cơ tim giãn dựa trên siêu âm tim. Tiêu chuẩn chẩn đoán gồm có [113]:

+) Thất trái giãn hình cầu, đường kính thất trái cuối tâm trương lớn hơn +2SD so với trẻ bình thường cùng diện tích da.

+) Chức năng tâm thu thất trái giảm: phân suất tống máu (EF) < 50% hoặc phân suất co ngắn sợi cơ (FS) < 28%.

+) Không có dị tật tim bẩm sinh, không có bất thường mạch máu phổi hợp.

+) Loại trừ các trường hợp cơ tim giãn thứ phát do các bệnh lý khác như tim bẩm sinh (bất thường xuất phát động mạch vành, hẹp eo động mạch chủ nặng...).

- *Tim bẩm sinh:*

Được xác định trên siêu âm tim khi có các bất thường về cấu trúc của tim.

- *Cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất:*

Chẩn đoán bệnh dựa vào điện tâm đồ và hội chẩn cùng bác sỹ chuyên khoa tim mạch.

- *Tăng áp phổi:*

Tăng áp phổi được xác định khi áp lực động mạch phổi tâm thu trên siêu âm tim $\geq 25\text{mmHg}$ [114]

- *Suy tim cấp:*

Suy tim cấp được xác định là tình trạng suy tim mà các dấu hiệu và triệu chứng khởi phát đột ngột do rối loạn chức năng tim [115].

2.4.3. Giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

❖ Nội dung nghiên cứu

- ✓ So sánh nồng độ NT-ProBNP huyết thanh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.
- ✓ Xác định điểm cắt (cut-off) của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán:
 - Suy tim và mức độ suy tim
 - Nguyên nhân gây suy tim
 - Rối chức năng tâm thu thất trái
 - Tiến triển của bệnh (tốt, xấu) và tiên lượng tử vong
 - Phân tích mô hình hồi quy đơn biến và đa biến để tìm mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP lúc vào viện với nguy cơ tử vong của nhóm trẻ suy tim.
 - Với nhóm tim bẩm sinh: xác định mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật và thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật với *thời gian thở máy, thời gian nằm điều trị tích cực và thời gian dùng thuốc vận mạch sau phẫu thuật.*

❖ Các biến số nghiên cứu

✓ *Mức độ suy tim, các thông số siêu âm tim, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh* (như mục tiêu 1)

✓ Các phương pháp điều trị suy tim

- *Phẫu thuật*: đối với bệnh tim bẩm sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả phẫu thuật tim bẩm sinh đều là phẫu thuật tim hở và sửa chữa toàn bộ.

- *Không phẫu thuật*:

+) Điều trị bằng thuốc: lợi tiểu, ức chế men chuyển, tăng co bóp cơ tim (digoxin, dopamin,...), chẹn beta, gamma globulin miễn dịch (IVIG)...

+ Các phương pháp can thiệp: lọc máu, tuần hoàn ngoài cơ thể (ECMO), sốc điện.

Các phương pháp điều trị, thời gian dùng thuốc dựa vào ghi chép của bác sỹ, điều dưỡng trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

✓ *Tiến triển bệnh*

Sau quá trình điều trị, tiến triển của bệnh được chia thành các mức độ:

Tiến triển tốt hoặc xấu và tử vong hoặc sống.

- *Bệnh nhân tiến triển tốt gồm các tiêu chuẩn:*

+ Không thở oxy hoặc hỗ trợ về hô hấp.

+ Không có rối loạn huyết động

+ Lâm sàng: mức độ suy tim giảm (theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi)

+ Siêu âm tim: các thông số siêu âm cải thiện: EF, FS tăng, LVDd giảm.

- *Bệnh nhân tiến triển xấu gồm các tiêu chuẩn:*

+ Có chỉ định thở oxy hoặc hỗ trợ về hô hấp.

+ Lâm sàng: mức độ suy tim không cải thiện (theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi).

+ Siêu âm tim: các thông số không cải thiện: EF, FS giảm, LVDd tăng hoặc các chỉ số này không thay đổi.

- *Bệnh nhân tử vong:*

+ Tử vong tại bệnh viện.

+ Tử vong ngoại viện: bệnh nhân xin về sau điều trị (được kiểm tra sau khi liên hệ với gia đình bệnh nhân).

✓ *Thời gian thở máy, thời gian nằm điều trị tích cực, thời gian dùng thuốc vận mạch sau phẫu thuật, đơn vị là giờ.*

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.

- Sử dụng phương pháp Shapiro-Wilk test để kiểm định phân bố số liệu.

- Số liệu được trình bày dưới dạng: trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$) đối với biến định lượng có phân bố chuẩn, trung vị (median) với khoảng bách phân vị thứ 25 và 75 (25^{th} , 75^{th} Interquartile Range - IQR) đối với phân bố không chuẩn.

- Test kiểm định Chi bình phương (χ^2) để so sánh các tỷ lệ.

- Sử dụng T-test để so sánh trung bình của 2 mẫu độc lập hoặc Anova test với nhiều mẫu độc lập đối với phân bố chuẩn. Sử dụng Mann - Whiney test so sánh trung vị của 2 mẫu độc lập hoặc KruskalWallis với nhiều mẫu độc lập đối với phân phối không chuẩn.

- Sử dụng Paired T-test để so sánh biến định lượng trước và sau trong cùng 1 nhóm với biến phân phối chuẩn và Wilcoxon signed rank test để so sánh biến định lượng trước và sau trong với phân phối không chuẩn.

- Kiểm định có ý nghĩa thống kê được thực hiện với $p < 0,05$.

- Để đánh giá mối tương quan với phân bố không chuẩn, sử dụng hệ số tương quan hạng Spearman và hệ số tương quan Pearson với biến phân phối chuẩn. Hệ số tương quan r với $-1 \leq r \leq 1$ có các giá trị như sau:

- r dương: tương quan thuận.

- r âm: tương quan nghịch

- $|r| \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ.

- $0,5 \leq |r| < 0,7$: tương quan khá chặt chẽ.

- $0,3 \leq |r| < 0,5$: tương quan vừa.

- $|r| < 0,3$: ít tương quan.

- Vẽ đường cong ROC (receiver-operating characteristics), xác định điểm cắt (cut-off) để đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong (AUC: area under curve) [116]. Độ chính xác được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC, dựa vào hệ thống điểm sau:

- 0,5 - 0,59: không có giá trị chẩn đoán.

- 0,6 - 0,69: ít có giá trị chẩn đoán.

- 0,7 - 0,79: có giá trị chẩn đoán tương đối tốt.

- 0,8 - 0,89: có giá trị chẩn đoán tốt.

- 0,9 - 1: có giá trị chẩn đoán rất tốt.

- Xác định điểm cắt (cut off): dùng chỉ số **Youdex** (Youdex index) để xác định điểm **J** nào có độ nhạy và độ đặc hiệu nhất [117] với công thức tính:

$$J = \max (Se+Sp -1)$$

Trong đó: Se (sensitivity) là độ nhạy, Sp (specificity) là độ đặc hiệu

- Sử dụng mô hình hồi quy logistic để phân tích mối tương quan giữa biến phụ thuộc (sống, tử vong) với các yếu tố ảnh hưởng là biến độc lập (định tính hoặc định lượng). Để loại bỏ những yếu tố gây nhiễu, chúng tôi xét mối tương quan logistic đơn biến giữa từng yếu tố với kết quả điều trị và loại những yếu tố nào không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Sau đó xét mối tương quan logistic đa biến rồi loại những yếu tố không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

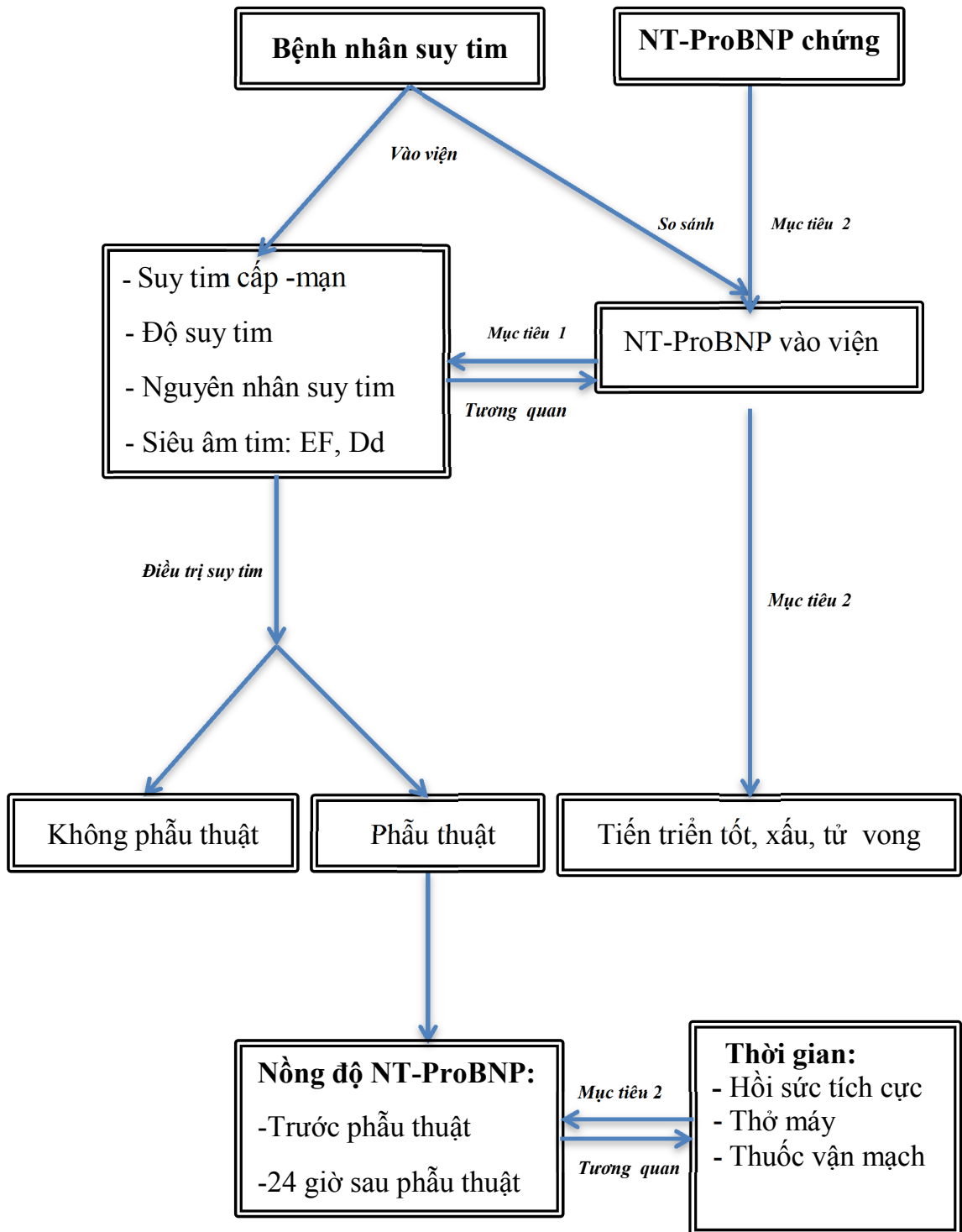
2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu đã được thông qua, phê duyệt bởi hội đồng đề cương của trường Đại học Y Hà Nội.

- Nghiên cứu này đã được báo cáo và được sự đồng ý của Ban giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương và các khoa phòng liên quan.

- Gia đình bệnh nhân trong nghiên cứu được giải thích về nội dung nghiên cứu và đồng ý chấp thuận tham gia nhưng có quyền từ chối hoặc rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Các thông tin cá nhân được giữ bí mật, kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng vô danh và gia đình bệnh nhân không phải trả bất cứ chi phí nào để làm xét nghiệm NT-ProBNP.

- Đây là nghiên cứu mô tả nên không làm thay đổi phác đồ điều trị và kết quả điều trị cũng như không ảnh hưởng đến sức khỏe của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu được phục vụ và đem lại lợi ích cho chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.



LƯU ĐÒ NGHIÊN CỨU

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 10 năm 2018 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi lựa chọn được 136 bệnh nhân suy tim có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

3.1.1. Phân bố theo tuổi, giới

Bảng 3.1. Phân bố về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

Giới, tuổi	Nhóm suy tim		Nhóm chứng	
	n	%	n	%
Nam	65	47,8	130	47,8
Nữ	71	52,2	142	52,2
Tổng	136	100%	272	100%
< 1 tuổi	62	45,6	124	45,6
1 tuổi- <5 tuổi	39	28,7	78	28,7
5 tuổi -15 tuổi	35	25,7	70	25,7
Tuổi (tháng) Trung vị (IQR)	14 (4 - 72)		14 (4 - 72)	

Nhận xét

✓ **Tuổi:**

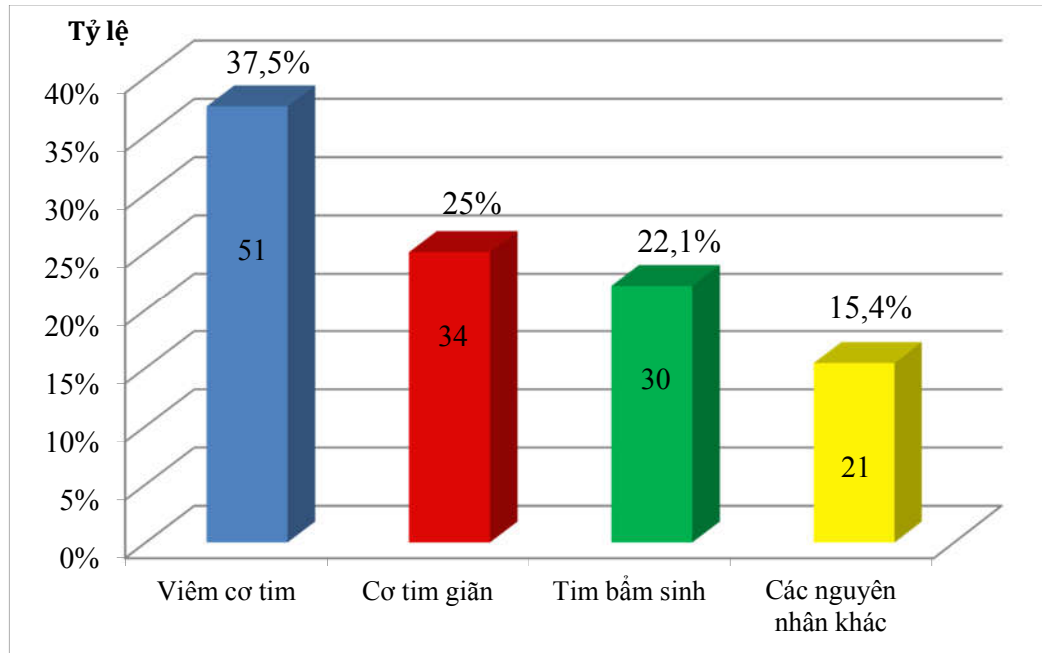
- Ở cả nhóm suy tim và nhóm chứng, tuổi nhỏ nhất là 1 ngày tuổi, lớn nhất là 15 tuổi và lứa tuổi thường gặp nhất là dưới 1 tuổi (45,6%).
- Trung vị (IQR) tuổi của nhóm chứng tương đồng với nhóm bệnh: 14 (4 - 72) (tháng).

✓ *Giới tính:*

- Ở cả nhóm suy tim và nhóm chứng, trẻ nam chiếm 47,8%, nữ chiếm 52,2% và không có sự khác biệt về tỷ lệ giữa 2 giới ($p > 0,05$).

✓ *Tỷ lệ số trẻ nhóm bệnh: chứng là 1:2.*

3.1.2. Phân bố theo nguyên nhân gây suy tim



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo nguyên nhân suy tim

Nhận xét

- Viêm cơ tim là bệnh lý thường gặp nhất chiếm 37,5%, tiếp theo là bệnh cơ tim giãn (25%) và tim bẩm sinh (22,1%).

- Các nguyên nhân khác (15,4%) bao gồm: con nhịp nhanh trên thất (5,1%), tăng áp phổi nguyên phát (2,9%), tràn dịch màng ngoài tim (2,9%), rối loạn nhịp tim khác (1,5%), Osler (0,7%), bệnh cơ tim phì đại (0,7%), suy tim cấp không rõ nguyên nhân (1,5%).

Bảng 3.2. Phân bố nhóm tim bẩm sinh (phân loại của Myung K.Park)[114]

Nhóm bệnh	Bệnh lý	n (%)
<i>Shunt trái- phải</i>	Thông liên thất	11 (36,6%)
	Thông liên nhĩ	1 (3,3%)
	Thông sàn nhĩ thất	2 (6,7%)
<i>Tim bẩm sinh tím</i>	Chuyển gốc động mạch	6 (20%)
	Bất thường tĩnh mạch phổi	4 (13,3%)
	Thất phải 2 đường ra	2 (6,7%)
	Thân chung động mạch	1 (3,3%)
	Hội chứng thiếu sản thất trái	1 (3,3%)
<i>Bệnh tim bẩm sinh khác</i>	Hở van 2 lá	2 (6,6%)

Nhận xét

- Nhóm tim bẩm sinh shunt trái- phải chiếm 46,7%, tim bẩm sinh tím chiếm 46,7% và các bệnh lý khác chiếm 6,7%.

Bảng 3.3. Phân bố nguyên nhân suy tim theo tuổi

Bệnh lý	Tuổi		
	< 1 tuổi	1 đến <5 tuổi	5 đến 15 tuổi
Viêm cơ tim (n=51)	15 (29,4%)	16 (31,4%)	20 (39,2%)
Cơ tim giãn (n=34)	15 (44,1%)	11 (32,4%)	8 (23,5%)
Tim bẩm sinh (n=30)	27 (90%)	3 (10%)	0 (0%)
Bệnh lý khác (n=21)	5 (23,8%)	9 (42,9%)	7 (33,3%)
Tổng (n=136)	62 (45,6%)	39 (28,7%)	35 (25,7%)

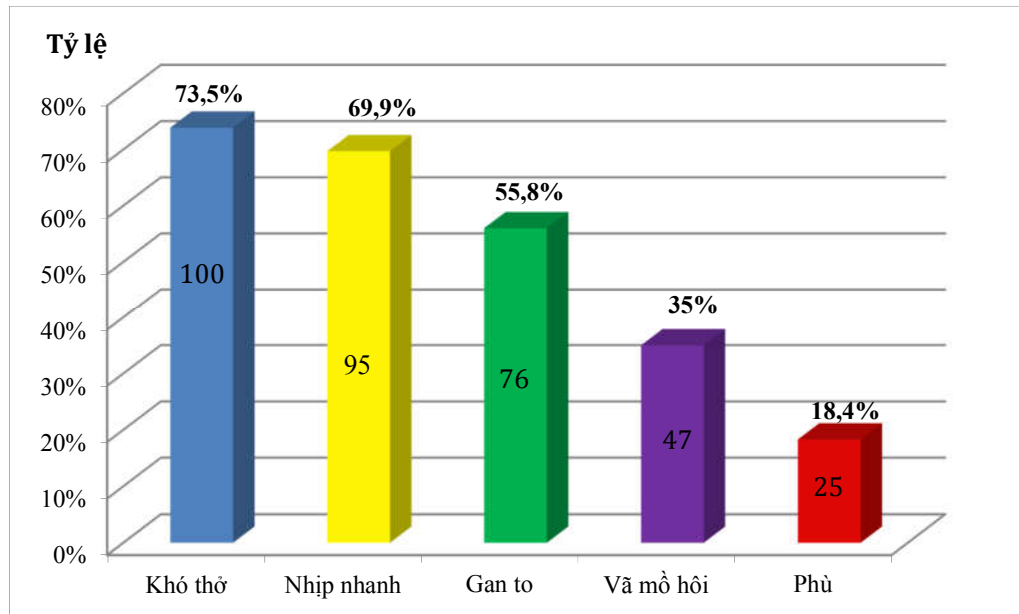
Nhận xét

- Nhóm bệnh tim bẩm sinh và bệnh cơ tim giãn chủ yếu gặp ở nhóm dưới 1 tuổi (90% và 44,1%).

- Bệnh viêm cơ tim chủ yếu gặp ở nhóm tuổi lớn (5 tuổi - 15 tuổi) (chiếm 39,25%).

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

3.1.3.1. Các triệu chứng lâm sàng

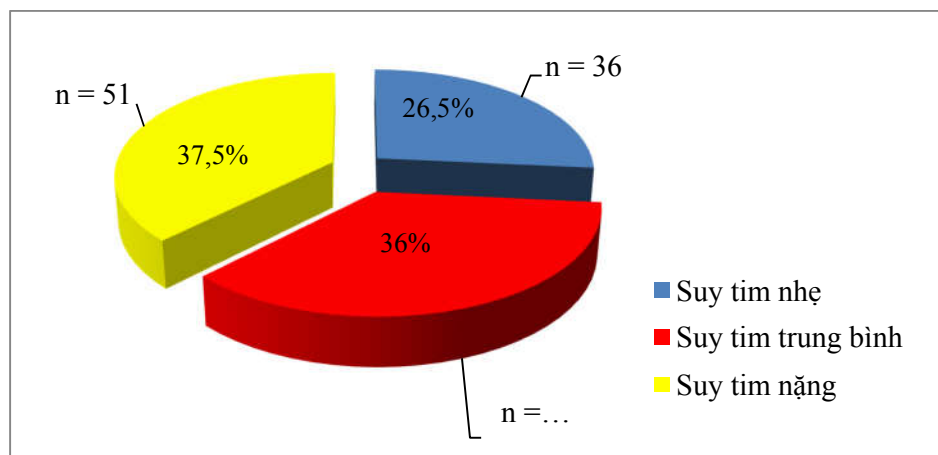


Biểu đồ 3.2. Phân bố các triệu chứng lâm sàng suy tim

Nhận xét:

- Khó thở và nhịp tim nhanh là triệu chứng thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu với tỷ lệ 73,5% và 69,9%.
- Phù là dấu hiệu ít gặp nhất (chiếm 18,4%).

3.1.3.2. Các mức độ suy tim



Biểu đồ 3.3. Phân bố các mức độ suy tim

Nhận xét

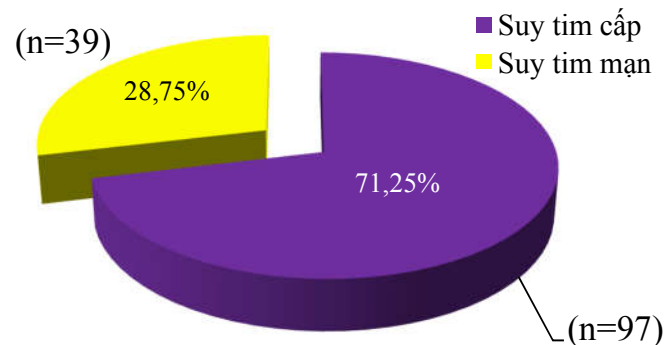
- Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là suy tim mức độ nặng (37,5%), mức độ nhẹ chỉ chiếm 26,5%.

Bảng 3.4. Phân bố các mức độ suy tim theo bệnh lý gây suy tim

Mức độ suy tim \ Bệnh lý	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Viêm cơ tim (n=51)	4 (7,8%)	18 (35,3%)	29 (56,9%)
Cơ tim giãn (n=34)	8 (23,5%)	15 (44,1%)	11 (32,4%)
Tim bẩm sinh (n=30)	20 (66,7%)	9 (30%)	1 (3,3%)
Bệnh lý khác (n=21)	4 (19%)	7 (33,3%)	10 (47,6%)

Nhận xét

- Ở nhóm trẻ viêm cơ tim, chủ yếu là mức độ suy tim nặng (56,9%)
- Ở nhóm trẻ bị tim bẩm sinh, chủ yếu là suy tim mức độ nhẹ (66,7%).

**Biểu đồ 3.4. Phân bố theo tiến triển suy tim lúc vào viện****Nhận xét (bỏ gạch)**

- Tỷ lệ suy tim cấp chiếm đa số với tỷ lệ 71,25% trong khi đó suy tim mạn chỉ chiếm 28,75%.

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.4.1. X-Quang tim phổi và điện tâm đồ

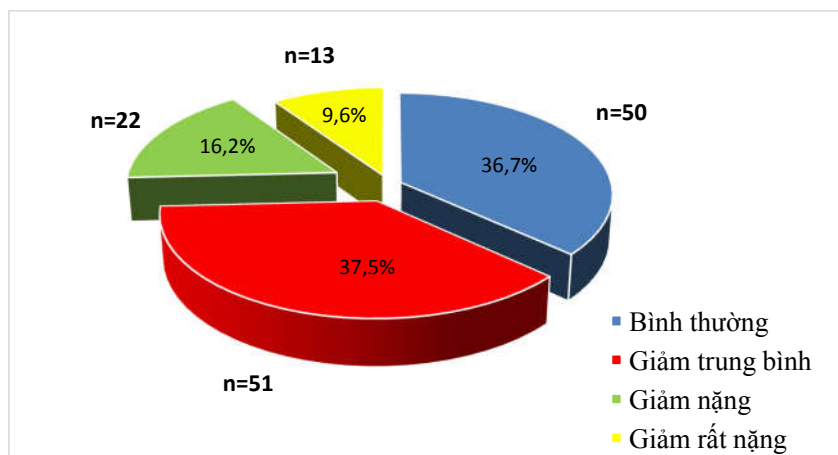
Bảng 3.5. Hình ảnh X-Quang tim phổi và điện tâm đồ

Bệnh lý	Hình ảnh	Điện tâm đồ	
	X-Quang phổi	Rối loạn nhịp tim	Dày thất
Viêm cơ tim (n = 51)	36 (70,6%)	16 (31,4%)	10 (19,6%)
Cơ tim giãn (n=34)	34 (100%)	3 (8,8%)	13 (38,2%)
Tim bẩm sinh (n = 30)	26 (86,7%)	4 (13,3%)	9 (30%)
Bệnh lý khác (n = 21)	15 (71,4%)	4 (19%)	2 (9,5%)
Tổng (n = 136)	111 (81,6%)	27 (19,9%)	34 (25%)

Nhận xét:

- 100% trẻ bị bệnh cơ tim giãn có bóng tim to trên X-Quang tim phổi, trong khi đó viêm cơ tim chỉ chiếm 70,6%.
- Rối loạn nhịp tim gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh viêm cơ tim chiếm 31,4%.
- Dày thất chủ yếu gặp ở bệnh cơ tim giãn và tim bẩm sinh (38,2% và 30%).

3.1.4.2. Phân loại mức độ chức năng tim theo siêu âm tim



Biểu đồ 3.5. Phân bố theo phân suất tổng máu thất trái

Nhận xét:

- Nhóm có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (EF<50%) chiếm 63,3% trong đó phân suất tổng máu giảm mức độ trung bình chiếm đa số (37,5%).

3.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

3.2.1. Đặc điểm chung và nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng

3.2.1.1. Các bệnh lý của nhóm chứng

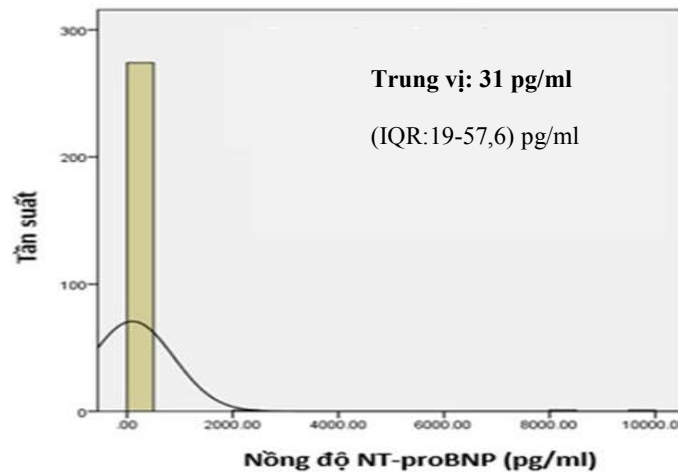
Bảng 3.6. Các bệnh lý của nhóm chứng

Bệnh lý	n	%
Viêm đường hô hấp trên	64	23,6%
Rối loạn tiêu hoá	42	15,4%
Sốt virút	25	9,2%
Bệnh lý khác	33	12,1%
Kiểm tra sức khoẻ tổng quát	108	39,7%
Tổng	272	100%

Nhận xét

- Trong nhóm chứng, các trẻ khoẻ mạnh (đến kiểm tra sức khoẻ tổng quát) chiếm đa số (39,7%). Còn lại các trẻ đến khám chủ yếu là do bệnh của đường hô hấp và rối loạn tiêu hoá, chiếm 23,6% và 15,4%.

3.2.1.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng



Biểu đồ 3.6. Phân bố nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng

Nhận xét

- Nồng độ NT-proBNP của nhóm chứng phân bố không chuẩn ($p < 0,05$).
- Trung vị của nồng độ NT-ProBNP là 31 pg/ml, (IQR: 19-57,6) pg/ml.

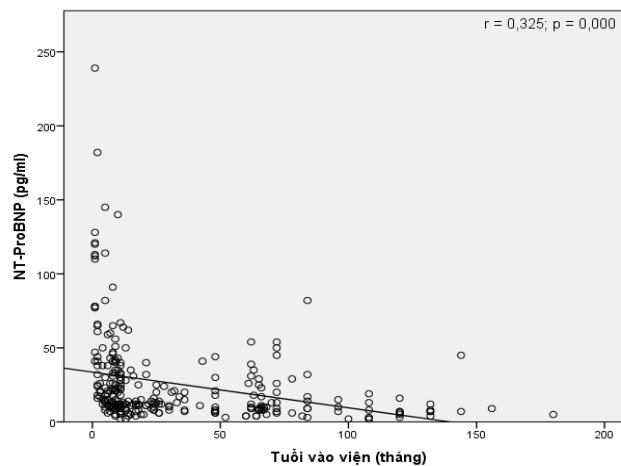
Bảng 3.7. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với bệnh lý của nhóm chứng

Bệnh lý	n (%)	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (IQR)	p
Viêm đường hô hấp trên	64 (23,6%)	32(21-58,9)	>0,05
Rối loạn tiêu hoá	42 (15,4%)	31 (20-56,4)	
Sốt virus	25 (9,2%)	33 (18-58,2)	
Bệnh lý khác	33 (12,1%)	32,5 (19,4-59)	
Kiểm tra sức khoẻ tổng quát	108 (39,7%)	33,4 (20,4 - 60,6)	
Tổng	272 (100%)	31 (19-57,6)	

* *Kruskal-Wallis H test*

Nhận xét

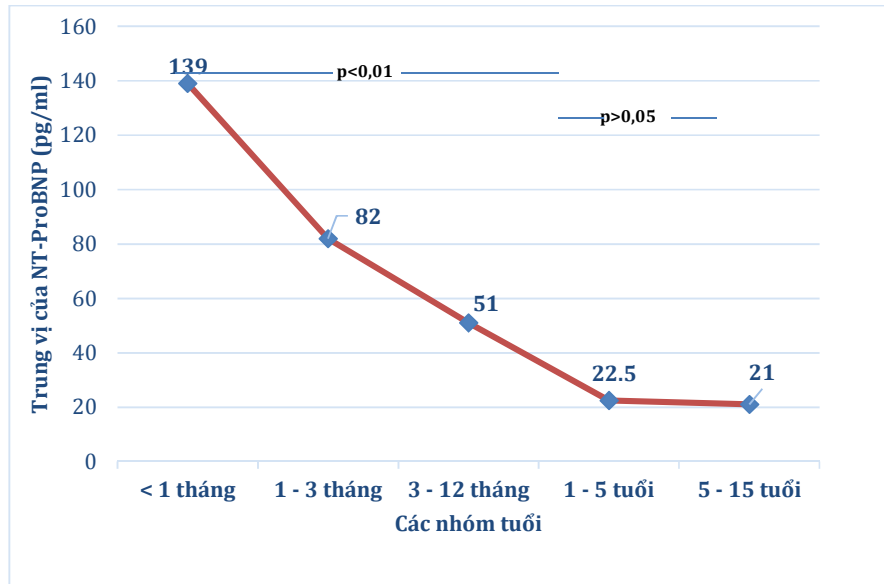
- Nồng độ NT-ProBNP ở nhóm trẻ khoẻ mạnh không có sự khác biệt so với các bệnh lý khác có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

**Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP nhóm chứng theo tuổi**

* *Hệ số tương quan hạng Spearman*

Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP giảm dần theo tuổi và có mối tương quan tuyến tính nghịch chiều giữa 2 chỉ số này ($r = -0,352$; $p < 0,05$).



Biểu đồ 3.8. Nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng theo nhóm tuổi

Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng cao nhất ở nhóm < 1 tháng sau đó giảm dần theo tuổi.
- Nồng độ NT-ProBNP giữa các nhóm tuổi (<1 tháng, 1 tháng - 3 tháng, 3 tháng - 12 tháng và 1 tuổi-5 tuổi) đều khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).
- Nồng độ NT-ProBNP giữa 2 nhóm tuổi (1 tuổi-5 tuổi) và (5 tuổi-15 tuổi) khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Phân bố nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng theo giới tính

Giới	n (%)	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (IQR)	p
Nam	130 (47,8%)	31 (19-59,4)	> 0,05
Nữ	142 (52,2%)	32 (19-56,1)	
Tổng	272 (100%)	31 (19-57,6)	

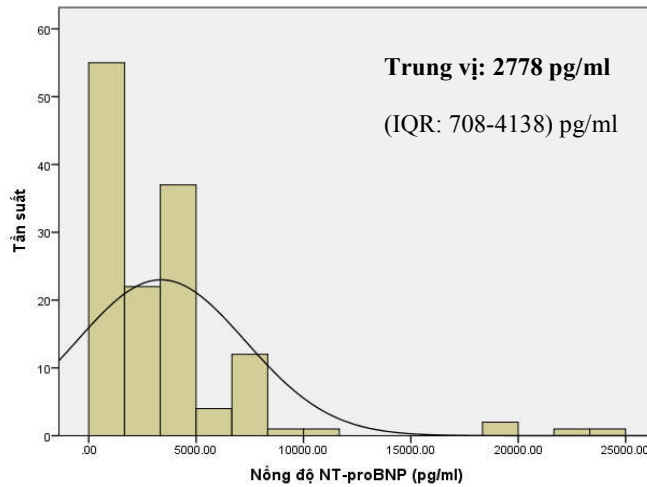
* *Kruskal-Wallis H test*

Nhận xét

- Không có sự khác biệt về nồng độ NT-ProBNP giữa 2 giới ($p > 0,05$).

3.2.2. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh của nhóm suy tim

3.2.2.1. Phân bố nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim



Biểu đồ 3.9. Phân bố nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim

Nhận xét

- Nồng độ NT-proBNP của nhóm suy tim phân bố không chuẩn ($p < 0,05$).
- Trung vị của nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim là 2778 pg/ml, (IQR: 708 - 4138) pg/ml.
- Giá trị nồng độ NT-ProBNP tập trung chủ yếu ở mức < 5000 pg/ml.

3.2.2.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh theo mức độ suy tim

Bảng 3.9. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh theo mức độ suy tim

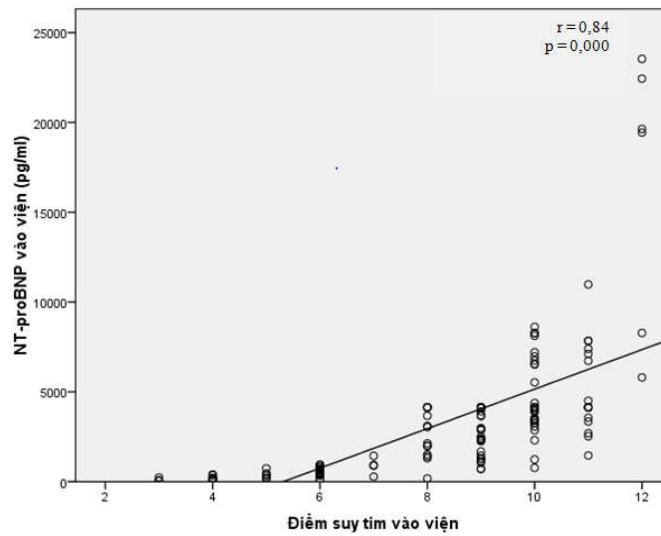
Mức độ suy tim	n (%)	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (IQR)	P
Nhẹ	36 (26,5%)	361,5 (164,5 - 621,3)	< 0,01
Trung bình	49 (36%)	2394 (1381,5-4096,7)	
Nặng	51 (37,5%)	4138 (3463,5-7297,5)	
Tổng	100 (100%)	2778 (708-4138)	

*Kruskal-Wallis H test

Nhận xét:

- Nồng độ NT-proBNP tăng dần theo mức độ nặng của suy tim, cao nhất ở nhóm suy tim mức độ nặng và thấp nhất ở nhóm suy tim mức độ nhẹ.

- Sự khác biệt về nồng độ NT-proBNP giữa các mức độ suy tim có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



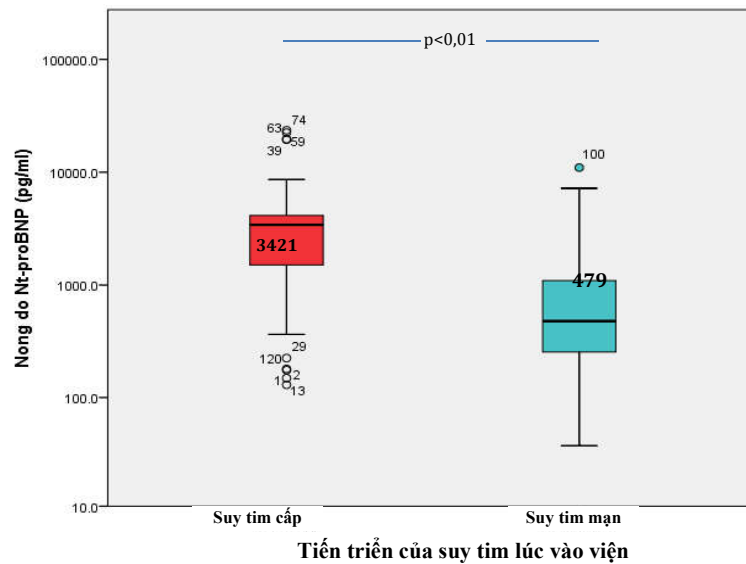
**Hệ số tương quan hạng Spearman*

Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với điểm suy tim

Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP có tương quan tuyến tính thuận và chặt chẽ với điểm suy tim (điểm Ross) ($r = 0,84$, $p < 0,001$).

3.2.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tiến triển và nguyên nhân gây suy tim



Biểu đồ 3.11. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tiến triển của suy tim

Nhận xét

- Ở thời điểm vào viện, trung vị của nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim cấp là 3412 pg/ml cao hơn so với nhóm suy tim mạn tính (479 pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.10. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh theo nguyên nhân suy tim

Bệnh lý	n (%)	NT-ProBNP (pg/ml)	p
Viêm cơ tim	51 (37,5%)	4138 (366 - 23541)	< 0,05
Cơ tim giãn	34 (25%)	2669,5 (811 - 4733,5)	
Tim bẩm sinh	30 (22,1%)	380,5 (172,3 - 2374,2)	
Bệnh lý khác	21 (15,4%)	2091,6 (706 - 3977,5)	
Tổng	136 (100%)	2778 (708-4138)	

*Kruskal-Wallis H test

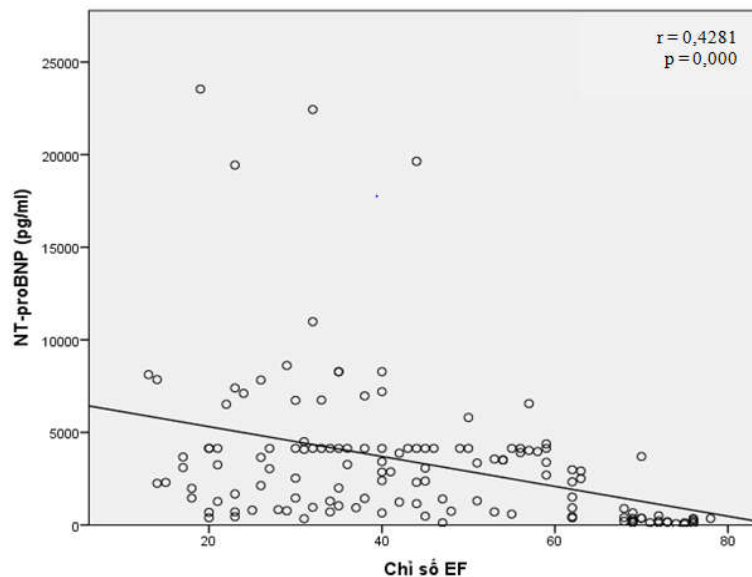
Nhận xét:

- Trong các bệnh lý gây suy tim, nồng độ NT-ProBNP cao nhất ở nhóm viêm cơ tim (4138 pg/ml), thấp nhất ở nhóm tim bẩm sinh (380,5 pg/ml).

- Sự khác nhau về nồng độ NT-ProBNP giữa các nhóm bệnh lý có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.2.4. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh với các thông số siêu âm tim

✓ Chức năng tâm thu thất trái (EF)



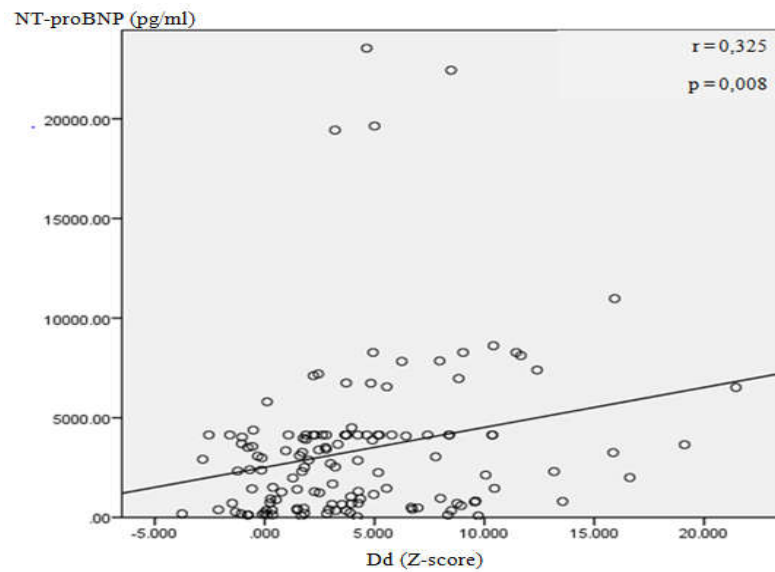
*Hệ số tương quan hạng Spearman

Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chỉ số EF

Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP có tương quan tuyến tính nghịch với phân suất tống máu thất trái (EF) ($r = -0,428, p < 0,001$).

✓ Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd)



*Hệ số tương quan hạng Spearman

Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chỉ số LVDd

Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP tương quan thuận với chỉ số LVDd (tính theo z-score) với $r = 0,325$, $p < 0,05$.

3.3. Giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

3.3.1. Giá trị của NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim

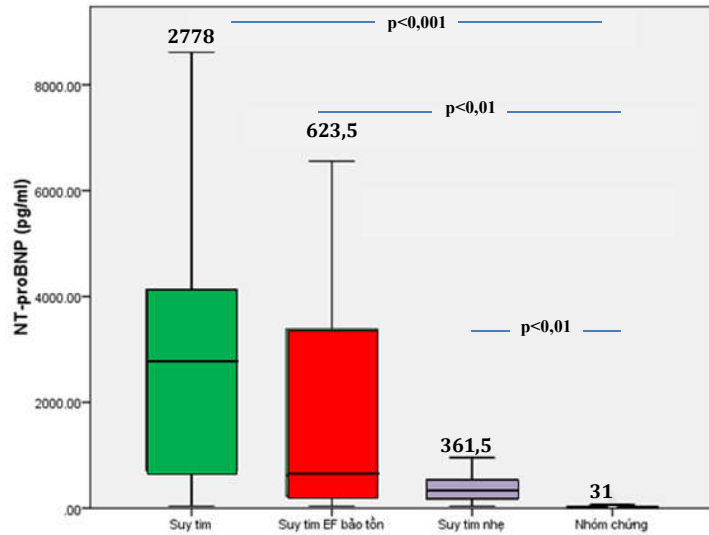
3.3.1.2. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim với nhóm chứng

Bảng 3.11. So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim và nhóm chứng

Đặc điểm		Nhóm suy tim Trung vị (IQR)	Nhóm chứng Trung vị (IQR)	p
Tuổi	< 1 tuổi	2950 (446 - 5240)	62 (37 - 86)	< 0,001
	1 tuổi - <5 tuổi	3347 (943 - 4138)	22,5 (16- 41,7)	< 0,001
	5 tuổi -15 tuổi	1976 (1237 -3506)	21 (12,5-39,4)	< 0,001
Giới	Nam	3075 (654 - 4138)	31 (19-59,4)	< 0,001
	Nữ	2307 (37 - 23541)	32 (19-56,1)	<0,001
Tổng		2778 (708 - 4138)	31 (19-57,6)	<0,001

Nhận xét:

- Nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).
- Nồng độ NT-ProBNP tương ứng theo từng nhóm tuổi và giới tính của nhóm suy tim đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



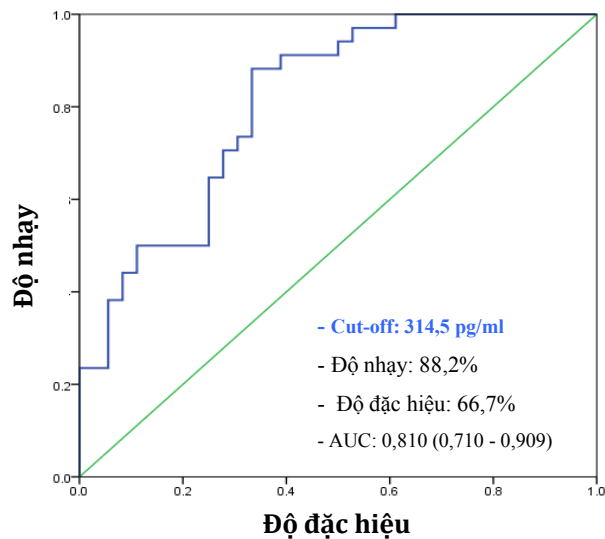
Biểu đồ 3.14. So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim với nhóm chứng

Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim có EF bảo tồn và nhóm suy tim mức độ nhẹ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$).

3.3.1.2. Điểm cắt của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim và mức độ suy tim

❖ **Chẩn đoán suy tim**



Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC trong chẩn đoán suy tim

Nhận xét

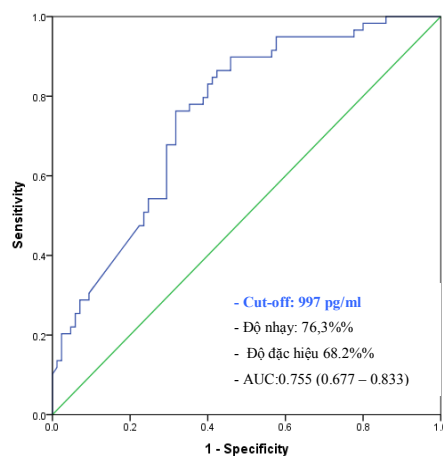
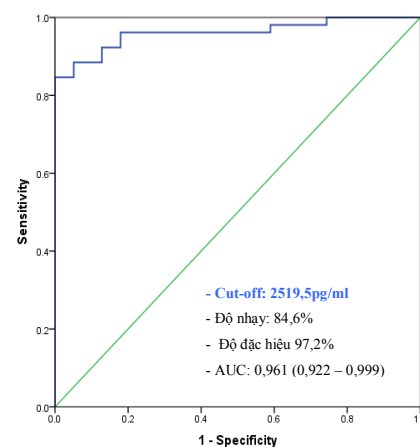
- Điểm cắt của NT-ProBNP là 314,5 pg/ml có giá trị xác định ranh giới giữa trẻ suy tim (từ mức độ nhẹ đến nặng) với trẻ không suy tim có độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 66,7% và diện tích dưới đường cong là 0,81.

Bảng 3.12. Giá trị các điểm cắt của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim

Điểm cắt (pg/ml)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
308,3	88,6%	65,8%
310,7	88,3%	66,1%
312,6	88,2%	66,4%
314,5	88,2%	66,7%
316,2	87,9%	66,7%
318,2	87,7%	66,9%
323,4	87,4%	67,1%

Nhận xét

- Trong các giá trị điểm cắt, với ngưỡng nồng độ của NT-ProBNP là 314,5 pg/ml cho độ nhạy và đặc hiệu tối ưu nhất.

❖ Chẩn đoán mức độ suy tim**Trung bình - nặng****Nặng****Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC trong chẩn đoán mức độ suy tim**

Nhận xét✓ *Suy tim mức độ trung bình đến nặng*

- Điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 997 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa suy tim mức độ trung bình trở lên (trung bình và nặng) với suy tim mức độ nhẹ có độ nhạy là 76,3%, độ đặc hiệu là 68,2% và diện tích dưới đường cong là 0,755.

✓ *Suy tim mức độ nặng*

- Điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 2519,5 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa suy tim mức độ nặng với suy tim mức độ nhẹ đến trung bình có độ nhạy là 84,6%, độ đặc hiệu là 97,2% và diện tích dưới đường cong là 0,961.

Bảng 3.13. Giá trị chẩn đoán của NT-ProBNP theo mức độ suy tim

Thông số	Mức độ suy tim		
	Nhẹ -nặng	Trung bình - nặng	Nặng
Điểm cắt (pg/ml)	314,5	997	2519,5
AUC	0,81 (0,71 - 0,90)	0,755 (0,677 - 0,833)	0,961 (0,922 - 0,999)
Độ nhạy (%)	88,2%	76,3%	84,6%
Độ đặc hiệu (%)	66,7%	68,2%	97,2%

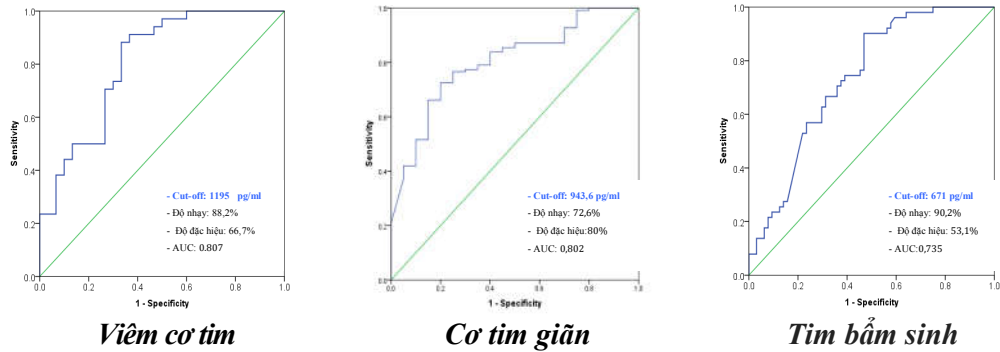
Nhận xét

- Điểm cắt chẩn đoán mức độ suy tim gia tăng theo mức độ từ nhẹ đến nặng.

- Diện tích dưới đường cong (AUC) của nhóm suy tim nặng có giá trị chẩn đoán cao nhất: 0,961 (0,922 – 0,999).

3.3.1.3. Điểm cắt của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim và mức độ suy tim

❖ Nồng độ NT-ProBNP trong chẩn đoán nguyên nhân suy tim



Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC trong chẩn đoán nguyên nhân suy tim

Nhận xét

✓ Viêm cơ tim

- Điểm cắt tối ưu của NT-ProBNP là 1195 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa suy tim do viêm cơ tim với suy tim do các nguyên nhân khác có độ nhạy là 88,2%, đặc hiệu là 66,7% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,807.

✓ Bệnh cơ tim giãn

- Điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP là 943,6 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa suy tim do bệnh cơ tim giãn với suy tim do các nguyên nhân khác có độ nhạy là 72,6%, độ đặc hiệu là 80% và diện tích dưới đường cong là 0,802.

✓ Tim bẩm sinh

- Điểm cắt tối ưu của NT-ProBNP là 671 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa suy tim do tim bẩm sinh với suy tim do các nguyên nhân khác có độ nhạy là 90,2%, đặc hiệu là 53,1% và diện tích dưới đường cong là 0,735.

Bảng 3.14. Giá trị điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP trong chẩn đoán nguyên nhân gây suy tim

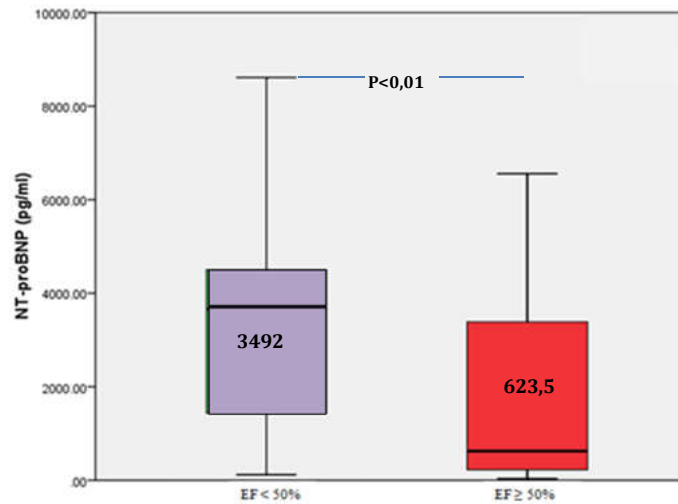
Thông số	Viêm cơ tim	Cơ tim giãn	Tim bẩm sinh
Điểm cắt (pg/ml)	1195	943,6	671
AUC	0,807 (0,699 – 0,914)	0,802 (0,707 - 0,897)	0,735 (0,646 -0,825)
Độ nhạy (%)	88,2%	72,6%	90,2%
Độ đặc hiệu (%)	66,7%	80%	53,1%

Nhận xét

- Điểm cắt chẩn đoán bệnh cao nhất ở nhóm viêm cơ tim, sau đó là nhóm tim bẩm sinh và thấp nhất ở nhóm cơ tim giãn.

3.3.1.4. Vai trò của NT-ProBNP trong chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái

❖ *Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chức năng tâm thu thất trái*

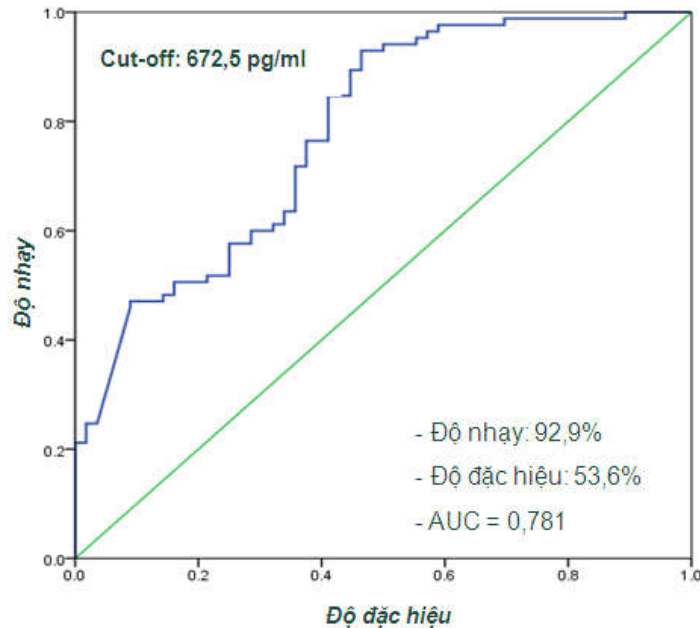


Biểu đồ 3.18. Liên quan giữa NT-ProBNP với phân suất tống máu thất trái

Nhận xét:

- Nồng độ NT-ProBNP ở nhóm không có rối loạn chức năng tâm thu (EF>50%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có rối loạn chức năng tâm thu (EF bảo tồn) với $p<0,001$.

❖ *Giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu*



Biểu đồ 3.19. Đường cong ROC trong chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái

Nhận xét

- Điểm cắt tối ưu của NT-ProBNP huyết thanh là 672,5 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (EF < 50%) và không có rối loạn (EF>50%) có độ nhạy là 92,9%, độ đặc hiệu là 53,6% và diện tích dưới đường cong là 0,781.

3.3.2. Giá trị của NT-ProBNP huyết thanh trong theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

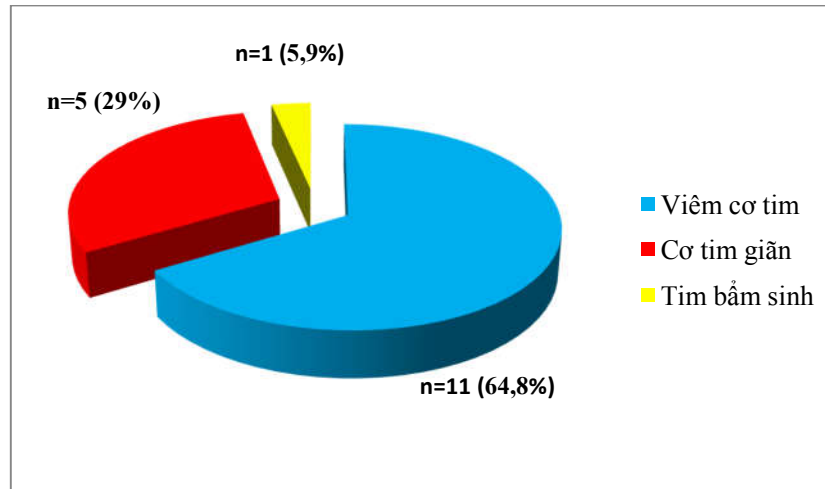
3.3.2.1. Kết quả điều trị suy tim

Bảng 3.15. Các phương pháp điều trị và tiến triển của suy tim

Đặc điểm	n	%
<i>Phương pháp điều trị</i>		
Phẫu thuật	30	22,1%
Thuốc	136	100%
Can thiệp	59	43,4%
<i>Tiến triển bệnh</i>		
Xấu	28	20,7%
Tốt	108	79,3%
Tử vong	17	12,6%
Sống	119	87,4%

Nhận xét

- Tất cả (100%) bệnh nhân đều được điều trị bằng thuốc.
- Các phương pháp điều trị khác gồm: can thiệp chiếm 43,4% và phẫu thuật là 22,1%.
- Có 108 trường hợp tiến triển tốt chiếm 79,3% và 28 trường hợp tiến triển xấu (20,7%) trong đó 17 trẻ tử vong (12,6%).



Biểu đồ 3.20. Phân bố tử vong theo nguyên nhân suy tim

Nhận xét

- Trong nhóm tử vong, viêm cơ tim chiếm tỷ lệ tử vong cao nhất (64,8%) và thấp nhất là nhóm tim bẩm sinh (5,9%).

Bảng 3.16. Nguyên nhân và tỷ lệ tử vong của bệnh lý gây suy tim

Đặc điểm	n (%)
Rối loạn chức năng tâm thu	16 (94,1%)
Suy tim cấp	16 (94,1%)
Bệnh lý	
Viêm cơ tim	11 (21,6%)
Cơ tim giãn	5 (14,7%)
Tim bẩm sinh	1 (3,3%)

Nhận xét

- Trong nhóm bệnh nhân tử vong: 16 trẻ có rối loạn chức năng tâm thu và 16 trẻ có suy tim cấp khi vào viện (đều chiếm tỷ lệ 94,1%).

- Trong nhóm viêm cơ tim có 11 bệnh nhân tử vong chiếm 21,6%, nhóm cơ tim giãn có 5 bệnh nhân tử vong chiếm 14,7% và nhóm tim bẩm sinh có 1 bệnh nhân tử vong chiếm 3,3%.

3.3.2.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh thay đổi sau điều trị suy tim

Bảng 3.17. So sánh nồng độ NT-ProBNP trước và sau điều trị trong các bệnh lý gây suy tim

Bệnh lý	Vào viện		Ra viện		P
	n	NT-ProBNP	n	NT-ProBNP	
Viêm cơ tim	51	4138 (366 - 23541)	47	254 (112-633,8)	<0,001
Cơ tim giãn	34	2669,5 (811 - 4733,5)	33	651 (328,5-1102,7)	<0,001
Tim bẩm sinh	30	380,5 (172,3 - 2374,2)	30	98 (66-186,8)	<0,001
Bệnh lý khác	21	2091,6 (706-3977,5)	21	463,6 (36-287)	<0,001
Tổng	136	2778 (37-23541)	131	225 (90,6 - 643,7)	<0,001

*Kruskal-Wallis H test

Nhận xét:

- Có 5 bệnh nhân chúng tôi không định lượng được nồng độ NT-ProBNP ở thời điểm ra viện gồm 4 trường hợp viêm cơ tim và 1 trường hợp cơ tim giãn.

- Nồng độ NT-proBNP của nhóm suy tim ở thời điểm ra viện đều giảm so với vào viện ($p < 0,001$).

- Ở các bệnh lý gây suy tim, nồng độ NT-ProBNP khi ra viện cũng đều giảm so với vào viện ($p < 0,001$).

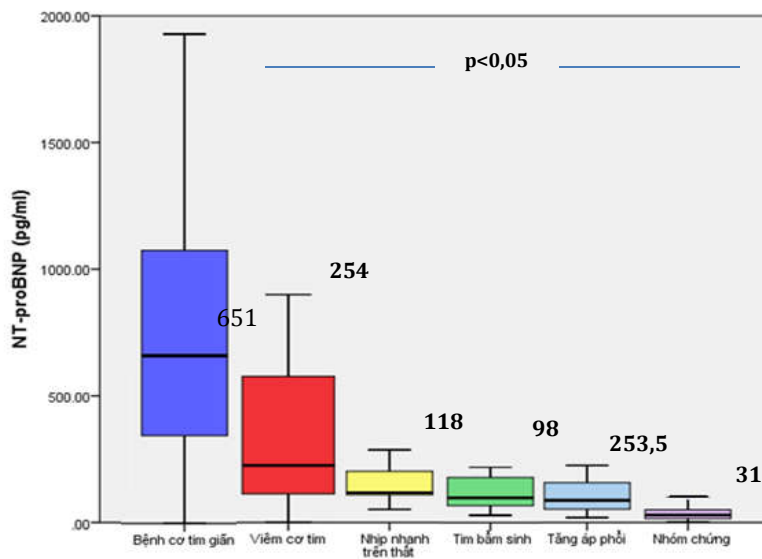
Bảng 3.18. Nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim ra viện với nhóm chứng theo tuổi

NT-ProBNP	Ra viện	Nhóm chứng	p
Nhóm tuổi	Trung vị (IQR)	Trung vị (IQR)	
<1 tuổi (n=62)	211 (96- 618)	62 (37 - 86)	<0,001
1-5 tuổi (n=39)	306 (78,5 – 1363,5)	22,5 (16- 41,7)	<0,001
5-15 tuổi (n=35)	254 (94,8 – 603,5)	21 (12,5-39,4)	<0,001
Tổng (n=136)	225 (90,6 – 643,7)	31 (19-57,6)	<0,001

*Kruskal-Wallis H test

Nhận xét

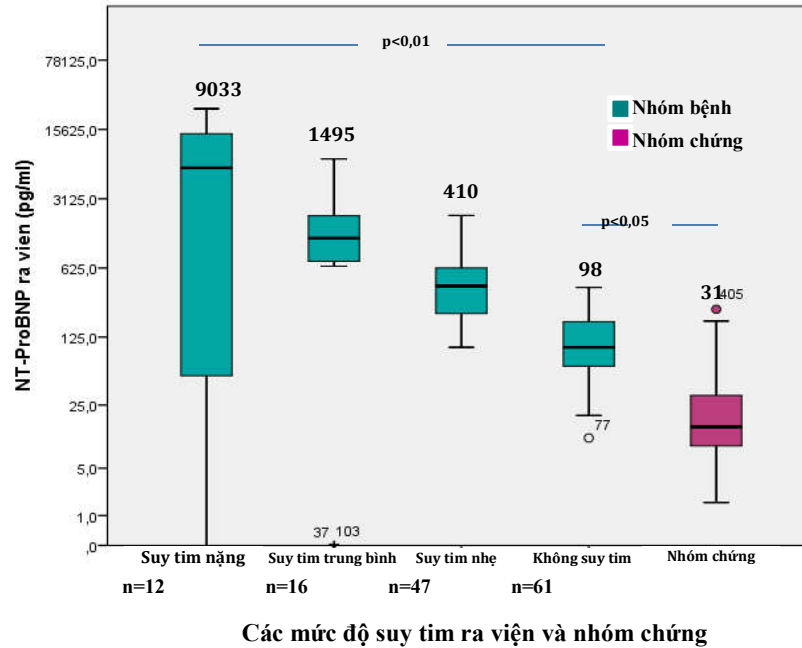
- Khi ra viện, nồng độ NT-ProBNP theo các nhóm tuổi đều cao hơn nhóm chứng với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.21. So sánh nồng độ NT-ProBNP theo các nguyên nhân gây suy tim lúc ra viện với nhóm chứng

Nhận xét

- Khi ra viện, nồng độ NT-ProBNP ở các bệnh lý gây suy tim đều cao hơn nhóm chứng với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.22. So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim ra viện với nhóm chứng

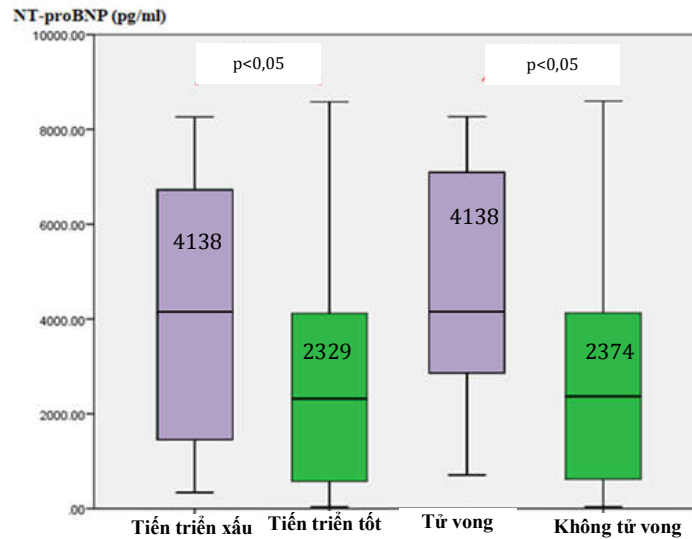
Nhận xét

- Ở nhóm bệnh nhân suy tim ra viện, nồng độ NT-proBNP gia tăng theo mức độ suy tim và cao hơn nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ không còn suy tim (nhóm bệnh) khi ra viện cũng cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$).

3.3.2.3. Giá trị của NT-ProBNP trong tiên lượng điều trị suy tim

❖ *Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với kết quả điều trị suy tim*

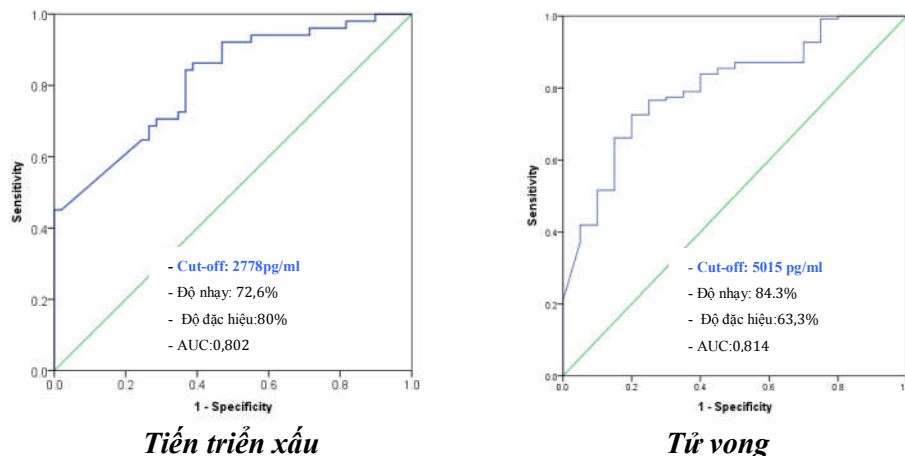


Biểu đồ 3.23. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với kết quả điều trị
Nhận xét

- Nồng độ NT-ProBNP ở nhóm tiên triển xấu là 4138 pg/ml cao hơn nhóm tiên triển tốt (2329 pg/ml) với $p < 0,05$.

- Nồng độ NT-ProBNP của nhóm tử vong cao hơn với nhóm không tử vong (trung vị là 4138 so với 2374 pg/ml) với $p < 0,05$.

❖ *Điểm cắt của NT-ProBNP trong dự đoán kết quả điều trị*



Biểu đồ 3.24. Đường cong ROC của NT-proBNP trong dự đoán
kết quả điều trị

Nhận xét✓ *Tiến triển xấu*

- Điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 2778 pg/ml có độ nhạy là 72,6%, độ đặc hiệu là 80% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,802 trong dự đoán đáp ứng kém với điều trị.

✓ *Tử vong*

- Điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 5015 pg/ml có độ nhạy là 76,3%, độ đặc hiệu là 68,2% và diện tích dưới đường cong là 0,814 trong tiên lượng tử vong.

❖ *Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với nguy cơ tử vong*

Chúng tôi phân tích các yếu tố khi vào viện gồm: tuổi, nồng độ NT-ProBNP, phân suất tống máu thất trái (EF), nguyên nhân suy tim và mức độ suy tim ở trẻ suy tim để tìm hiểu yếu tố nào thực sự ảnh hưởng đến tử vong bằng cách phân tích mô hình hồi quy logistic.

Bảng 3.19. Một số yếu tố tiên lượng tử vong qua phân tích hồi quy đơn biến

Yếu tố	OR	CI 95%	p
Tuổi (tháng)	1,008	0,994 - 1,021	> 0,05
Mức độ suy tim	8,088	1,675 – 39,052	< 0,05
Viêm cơ tim	1,224	0,272 - 5,501	> 0,05
Cơ tim giãn	1,539	1,352 – 2,652	> 0,05
Tim bẩm sinh	0,879	0,364 – 0,998	> 0,05
Bệnh khác	1,008	0,994 – 1,214	> 0,05
EF (%)	0,934	0,895-0,975	< 0,05
NT-ProBNP (pg/ml)	1,124	1,103-1,223	< 0,05

Nhận xét:

- Trong mô hình đơn biến, các yếu tố nguy cơ tiên lượng tử vong ở trẻ suy tim là mức độ suy tim, EF và nồng độ NT-ProBNP.

Khi tiếp tục đưa các yếu tố trên vào phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi xác định các yếu tố cuối cùng có giá trị trong tiên lượng tử vong ở trẻ suy tim.

Bảng 3.20. Mô hình hồi qui đa biến xác định yếu tố tiên lượng tử vong

Yếu tố	OR	CI 95%	p
Mức độ suy tim	7,363	2,003 - 27,067	< 0,05
EF (%)	0,941	0,889 - 0,995	< 0,05
NT-ProBNP (pg/ml)	1,021	1,004-1,152	< 0,05

Nhận xét:

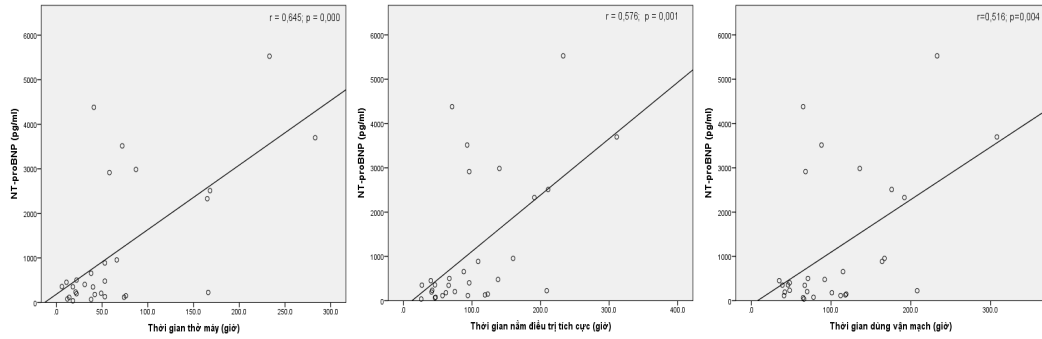
- Mức độ suy tim càng nặng là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong với OR = 7,363, 95% CI (2,003 – 27,067).

- EF càng giảm làm tăng nguy cơ tử vong với OR = 0,941, 95% CI (0,889 – 0,995).

- Nồng độ NT-ProBNP càng tăng làm tăng nguy cơ tử vong với OR = 1,021, 95% CI (1,004-1,152).

❖ *Vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng phẫu thuật tim bẩm sinh*

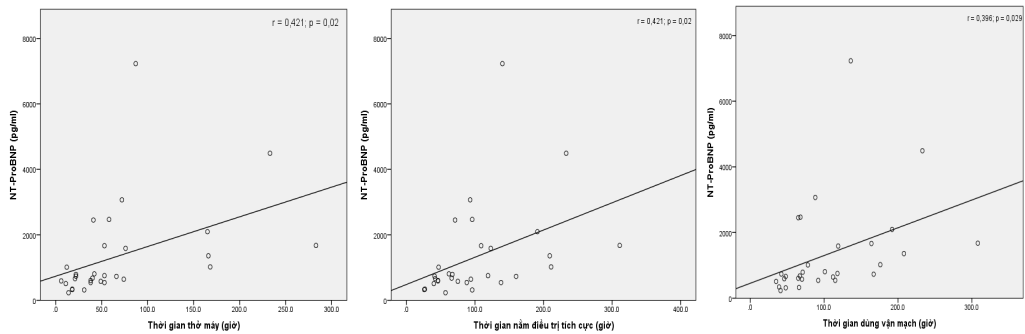
Khi đánh giá vai trò của NT-ProBNP trong dự báo kết quả phẫu thuật, chúng tôi phân tích mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP lúc vào viện và NT-ProBNP tại thời điểm 24 giờ sau khi phẫu thuật với các yếu tố: thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức tích cực và thời gian dùng thuốc vận mạch.



Biểu đồ 3.25. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng điều trị

Nhận xét:

- Nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật đều tương quan tuyến tính thuận chiều với thời gian thở máy ($r=0,645$, $p<0,001$), thời gian nằm hồi sức tích cực ($r=0,576$, $p<0,001$) và thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,516$, $p<0,06$).



Biểu đồ 3.26. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng điều trị

Nhận xét:

Kết quả cho thấy nồng độ NT-ProBNP ở thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật tương quan tuyến tính thuận với thời gian thở máy ($r=0,421$, $p=0,02$), thời gian nằm hồi sức tích cực ($r=0,394$, $p=0,031$) và thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,396$, $p=0,029$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Tuổi, giới

- Tuổi:

Trong nghiên cứu, tuổi vào viện của nhóm suy tim có trung vị là 14 tháng, nhỏ nhất là 1 ngày, lớn nhất là 15 tuổi và chủ yếu gặp ở nhóm dưới 1 tuổi, chiếm 45,6% (Bảng 3.1). Tác giả của Massin M và cộng sự cũng đưa ra nhận định tương tự khi cho rằng suy tim ở trẻ em chủ yếu xảy ra trong 1 năm đầu đời [2]. Tần suất suy tim phổ biến ở lứa tuổi này là do khả năng co bóp cũng như đàn hồi của sợi cơ tim còn kém không như trẻ lớn nên dễ dẫn đến suy tim và thậm chí suy tim toàn bộ.

- Giới tính:

Trong nghiên cứu, tỷ lệ suy tim ở trẻ nam là 47,8%, nữ chiếm 52,2% và không có sự khác biệt giữa 2 giới ($p > 0,05$) (Bảng 3.1). Tương tự, một số tác giả cũng cho thấy ở trẻ em không có khác biệt về tỷ lệ mắc suy tim giữa nam và nữ [2], [119].

4.1.2. Phân bố các nguyên nhân gây suy tim

Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy sự phân bố các nguyên nhân gây suy tim như sau: viêm cơ tim chiếm tỷ lệ cao nhất (37,5%), sau đó là bệnh cơ tim giãn (25%) và tim bẩm sinh là 22,1%. Có một số nguyên nhân khác ít gặp hơn gồm cơn nhịp nhanh trên thất (chiếm 5,1%), tăng áp phổi nguyên phát (2,9%) và tràn dịch màng ngoài tim (2,9%)...(Biểu đồ 3.1). Trong nghiên cứu của Jayaprasad và cộng sự, tác giả cho rằng bệnh tim bẩm sinh là nguyên nhân thường gặp nhất gây suy tim ở trẻ em (chiếm 20%) sau đó là các bệnh lý về cơ tim [26].

Ở trẻ em, các nghiên cứu đều cho thấy nguyên nhân gây suy tim có sự khác biệt so với người lớn. Ở người lớn, các nguyên nhân gây suy tim chủ yếu là các bệnh lý do cao huyết áp, bệnh lý mạch vành, van tim,... trong khi đó nguyên nhân do tim bẩm sinh rất hiếm gặp [4], [7], [20].

Về phân bố nguyên nhân gây suy tim theo tuổi, chúng tôi nhận thấy có sự khác nhau giữa các lứa tuổi. Trong viêm cơ tim, lứa tuổi mắc bệnh thường gặp chủ yếu ở trẻ lớn với độ tuổi từ 5 đến 15 tuổi (chiếm 39,2%). Ở nhóm tim bẩm sinh và cơ tim giãn, độ tuổi mắc bệnh chủ yếu tập trung ở trẻ dưới 1 tuổi chiếm 90% và 44,1% (Bảng 3.3). Các tác giả nước ngoài cũng cho rằng có sự khác biệt rõ rệt về nguyên nhân suy tim ở trẻ nhỏ so với trẻ lớn [2], [7],[26]. Theo Massin M và cộng sự, bệnh tim bẩm sinh là nguyên nhân phổ biến nhất ở trẻ nhỏ trong khi đó ở trẻ lớn, chủ yếu là bệnh tim mắc phải, bệnh cơ tim và rối loạn nhịp tim [2]. Nghiên cứu của tác giả Chong Shu-Ling ở Châu Á cũng cho thấy lứa tuổi bị viêm cơ tim thường gặp ở trẻ lớn trên 6 tuổi (chiếm 48,7%) [120]. Trong một nghiên cứu về bệnh cơ tim giãn tại Australia (năm 2013), Alexander nhận thấy có 64% bệnh nhân được chẩn đoán trước 1 tuổi và 91% chẩn đoán trước 5 tuổi [121]. Các kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi khi cho thấy bệnh tim bẩm sinh chiếm đa số ở trẻ nhỏ và viêm cơ tim chủ yếu gặp ở trẻ lớn.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.3.1. Các triệu chứng lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy, khó thở và nhịp tim nhanh là các triệu chứng suy tim thường gặp chiếm 73,5% và 69,9%, trong khi đó dấu hiệu vã mồ hôi nhiều và phù chi gặp ở 35% và 18,4% các trường hợp (Biểu đồ 3.2).

Chúng tôi nhận thấy, dấu hiệu vã mồ hôi nhiều chủ yếu gặp ở trẻ dưới 1 tuổi. Đối với nhóm trẻ lớn trên 5 tuổi, các triệu chứng suy tim cũng giống với người lớn như: nhịp tim nhanh, khó thở, gan to. Jayaprasad và cộng sự cũng cho rằng có sự khác nhau về triệu chứng suy tim ở trẻ nhỏ và trẻ lớn. Theo tác

giả này, các triệu chứng suy tim ở trẻ nhỏ đặc biệt là trẻ sơ sinh thường không đặc hiệu trong đó dấu hiệu phù rất ít gặp [26].

4.1.3.2. Các mức độ suy tim

Về phân bố, mức độ suy tim của đối tượng nghiên cứu chủ yếu là nặng, chiếm 37,5% và thấp nhất là mức độ nhẹ (26,5%) (Biểu đồ 3.3). Chúng tôi cũng thấy có sự khác biệt về mức độ suy tim theo các nguyên nhân gây suy tim. Trong nghiên cứu, viêm cơ tim có tỷ lệ suy tim nặng nhiều nhất (56,9%) sau đó là bệnh cơ tim giãn (32,4%) và thấp nhất là tim bẩm sinh (3,3%) (Bảng 3.4). Kết quả này cho thấy, ở các bệnh lý ảnh hưởng đến cơ tim như viêm cơ tim và cơ tim giãn thường gây nên các rối loạn huyết động nặng hơn so với bệnh tim bẩm sinh.

4.1.3.3. Tiến triển của suy tim lúc vào viện

Trong nghiên cứu chúng tôi, bệnh nhân được lựa chọn là các trẻ có suy tim nhập viện tại khoa cấp cứu. Các trẻ này được gia đình đưa vào viện khám chủ yếu do các dấu hiệu hoặc triệu chứng xảy ra cấp tính và đột ngột.

Kết quả đã cho thấy ở nhóm đối tượng nghiên cứu, suy tim cấp chiếm đa số với 97 trẻ (71,25%), còn lại là các bệnh lý suy tim mạn tính (28,75%) (Biểu đồ 3.4). Khi phân tích theo nguyên nhân gây suy tim, chúng tôi nhận thấy ở nhóm viêm cơ tim, tất cả (100%) đều có tình trạng suy tim cấp và cũng là bị bệnh lần đầu. Trong khi đó, với nhóm bệnh cơ tim giãn có 55,9% trường hợp vào viện vì đợt suy tim cấp. Ở nhóm tim bẩm sinh, tỷ lệ suy tim cấp là 46,7%, còn lại chủ yếu trẻ nhập viện do tăng áp phổi. Theo nghiên cứu của Chun Wang Lin và cộng sự ở trẻ em suy tim tại Châu Á có độ tuổi từ 1 đến 18 tháng, tỷ lệ suy tim cấp chỉ chiếm 45%. Trong nghiên cứu này, suy tim cấp chủ yếu do các nguyên nhân như viêm phổi (chiếm 61,1%) và sốc (22,2%). Trong đó, nhóm suy tim mạn tính chủ yếu là bệnh tim bẩm sinh [41]. Tỷ lệ suy tim cấp của tác giả này thấp hơn so với chúng tôi, lý do chủ yếu vì sự lựa chọn đối tượng khác nhau giữa từng nghiên cứu. Đối tượng suy tim trong

nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là các bệnh nhân suy tim do viêm cơ tim cấp ở khoa cấp cứu (chiếm 37,5%). Trong khi đó, tác giả Chun Wang Lin chủ yếu lựa chọn bệnh nhân suy tim do tim bẩm sinh.

Tác giả Nguyễn Văn Bằng ở Việt Nam cũng cho rằng, nguyên nhân hàng đầu gây suy tim cấp ở trẻ em là viêm cơ tim cấp [24]. Trong khi đó, tác giả Scott M. Macicek (2009) tại Hoa Kỳ cho rằng nguyên nhân gây suy tim cấp chủ yếu là bệnh cơ tim giãn (16%), tim bẩm sinh (11%) và chứng loạn dưỡng cơ (8%) [122].

4.1.4. Các đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.4.1. X-Quang tim phổi

Hình ảnh tim to trên phim X-Quang tim phổi của nhóm suy tim trong nghiên cứu chiếm 81,6%. Tuy nhiên, dấu hiệu này lại khác nhau tùy theo nguyên nhân suy tim. Ở nhóm viêm cơ tim, dấu hiệu tim to chỉ chiếm 70,6% (Bảng 3.5). Điều này cho thấy hình ảnh tim to không phải là dấu hiệu đặc hiệu trong viêm cơ tim ở trẻ em. Theo báo cáo của Chong Shu-Ling, trong số những trẻ được chẩn đoán viêm cơ tim, chỉ có 60% hình ảnh X-Quang tim phổi bất thường, trong đó dấu hiệu thường gặp là bóng tim to chiếm 42,9% [120]. Nghiên cứu của Freedman và cộng sự cho thấy trong viêm cơ tim, X-Quang tim phổi bất thường chỉ có 53,8% trường hợp, trong khi tất cả các bệnh nhân đều có dấu hiệu bất thường trên điện tâm đồ [123].

Tuy nhiên với nhóm tim bẩm sinh và bệnh cơ tim giãn chúng tôi thấy dấu hiệu tim to có giá trị đặc hiệu hơn. Cụ thể, ở nhóm bệnh cơ tim giãn, 100% bệnh nhân đều có hình ảnh tim to và chủ yếu là giãn thất trái. Với bệnh tim bẩm sinh trong nghiên cứu, tỷ lệ bóng tim to chiếm tới 86,7% các trường hợp (Bảng 3.5). Hình ảnh bóng tim to ở bệnh tim bẩm sinh là do sự tăng gánh áp lực và thể tích các buồng tim, hậu quả của tình trạng rối loạn huyết động gây ra bởi các tổn thương cấu trúc tim [124].

4.1.4.2. Điện tâm đồ

Kết quả cho thấy, các rối loạn thường gặp nhất trên điện tâm đồ của nhóm suy tim là dày thất (chiếm 25%) và rối loạn nhịp tim (19,9%). Trong các bệnh lý gây suy tim, ở nhóm viêm cơ tim chúng tôi nhận thấy rối loạn nhịp tim là dấu hiệu khá đặc hiệu, chiếm 31,4%. Trong khi đó, dấu hiệu này ở bệnh cơ tim giãn hiếm gặp hơn chỉ có 8,8% (Bảng 3.5). Tác giả Chong Shu-Lin trong nghiên cứu cũng cho rằng rối loạn nhịp tim là dấu hiệu chỉ điểm của bệnh viêm cơ tim [120]. Tác giả Freedman và cộng sự ghi nhận các bất thường trên điện tâm đồ thường thấy nhất trong viêm cơ tim là block tim (28,6%), tiếp theo là những bất thường về ST hoặc sóng T chiếm 22,9% [123]. Theo chúng tôi, rối loạn nhịp tim trong viêm cơ tim là do tình trạng viêm của cơ tim gây ra tình trạng giảm dẫn truyền các xung động trong tim dẫn đến các rối loạn như block nhĩ thất, ngoại tâm thu hoặc kích thích khởi phát vòng vào lại hình thành cơn nhịp nhanh trên thất và nhịp nhanh thất.

4.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

4.2.1. Đặc điểm chung và nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng

4.2.1.1. Các đặc điểm chung của nhóm chứng

4.2.1.1.1. Tuổi, giới:

Cũng tương tự như nhóm bệnh (nhóm suy tim), trung vị tuổi của nhóm nhóm chứng là 14 tháng, nhỏ nhất là 1 ngày, cao nhất nhất là 15 tuổi và chủ yếu gặp nhất là ở nhóm dưới 1 tuổi (45,6%). Về giới tính, trẻ nam chiếm 47,8%, nữ chiếm 52,2% (Bảng 3.1).

4.2.1.1.2. Các bệnh lý của nhóm chứng

Ở nhóm chứng, đối tượng là các trẻ khoẻ mạnh đến kiểm tra sức khoẻ tổng quát mà không các dấu hiệu hoặc triệu chứng chiếm 39,7% (Bảng 3.6).

Đây là các trẻ được gia đình đưa đến để khám và kiểm tra các thông số cận lâm sàng cơ bản như xét nghiệm máu, X-Quang ngực, siêu âm tim và điện tâm đồ để phát hiện trẻ có mắc bệnh hay không. Qua khám lâm sàng và kiểm tra cận lâm sàng, chúng tôi không phát hiện các bệnh lý bất thường cũng như không có tiền sử mắc bệnh tim mạch ở các trẻ này. Vì thế, chúng tôi kết luận đây là các trẻ khoẻ mạnh và không có các yếu tố bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh.

Ngoài nhóm trẻ khoẻ mạnh, các trẻ khác đến khám bệnh chủ yếu mắc các bệnh lý của đường hô hấp trên chiếm 23,6%, rối loạn tiêu hoá (15,4%), sốt virus (9,2%) và các bệnh lý khác chiếm 12,1% (Bảng 3.6). Sau khi đánh giá các trẻ này có đủ tiêu chuẩn đưa vào nhóm chứng, chúng tôi định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh cho trẻ ngay sau khi thăm khám. Chúng tôi lựa chọn số lượng trẻ nhóm chứng theo tỷ lệ tương ứng, với 1 bệnh nhân suy tim có 2 trẻ nhóm chứng có cùng tuổi và giới tính.

4.2.1.2. Giá trị nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng

Kết quả của nghiên cứu chúng tôi cho thấy giá trị trung vị của nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng là 31 pg/ml, (IQR: 19-57,6pg/ml) (Biểu đồ 3.6). Các nghiên cứu ở nước ngoài cũng đưa ra các giá trị khác nhau về nồng độ NT-ProBNP của trẻ nhóm chứng là các trẻ khoẻ mạnh hoặc trẻ không mắc các bệnh lý tim mạch. Theo Ralf Geige và cộng sự, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm chứng là các trẻ không mắc bệnh lý tim mạch có trung vị là 76,7 pg/ml, (IQR: 35 -122,4 pg/ml) [125]. Trong nghiên cứu của Cohen, các trẻ nhóm chứng không mắc bệnh lý tim mạch và bệnh phổi có giá trị trung vị là 89 pg/ml, (IQR: 88 – 292 pg/ml) [66]. Tác giả Jakob A Hauser cộng sự đưa ra giá trị trung vị nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng gồm các trẻ không mắc tim mạch, bệnh phổi, thận và không có rối loạn huyết động là 66 pg/ml (IQR: 23 - 105 p/ml) [15].

Sự khác nhau về nồng độ NT-ProBNP nhóm chứng giữa các tác giả theo chúng tôi là do sự không tương đồng về tuổi, cỡ mẫu giữa các nghiên cứu. Ngoài ra, theo chúng tôi một số nghiên cứu có thể chưa loại trừ được các yếu tố có thể gây tăng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh như thiếu máu, viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn nặng ...

Bảng 4.1. Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ nhóm chứng của các nghiên cứu

Tác giả	Cỡ mẫu	Lứa tuổi	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (IQR)
Chúng tôi	272	1 tháng - 15 tuổi	31 (19-57,6)
Ralf Geige [125]	102	1 tháng- 18 tuổi	76,7 (35 - 122,4)
Cohen [66]	13	1 tháng - 36 tháng	89 (88 - 292)
Jakob A Hauser[15]	89	2 tuổi - 15 tuổi	66 (23 - 105)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm trẻ khỏe mạnh với nhóm trẻ đến khám bệnh vì các nguyên nhân khác, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3.7). Vì thế, chúng tôi cho rằng, các trẻ nhóm chứng khi đến khám bệnh đều không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Do đó, các giá trị của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng trong nghiên cứu chúng tôi có thể được xem là giá trị tham chiếu cho trẻ em khỏe mạnh.

4.2.1.3. Tương quan nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng theo tuổi

Khi phân tích biểu đồ tương quan, chúng tôi nhận thấy nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng tương quan nghịch biến so với tuổi ($r = - 0,352$; $p < 0,05$) (Biểu đồ 3.7). Kết quả cho thấy chỉ số này giảm dần theo tuổi, có nghĩa

là tuổi càng cao thì nồng độ NT-ProBNP càng giảm và ngược lại. Các nghiên cứu ở nước ngoài trên trẻ khoẻ mạnh hoặc trẻ không mắc bệnh lý tim mạch cũng đưa ra nhận định tương tự như chúng tôi [14], [63], [126]. Cụ thể, Sugimoto và cộng sự khi phân tích trên 232 trẻ khoẻ mạnh đã chỉ ra rằng nồng độ NT-ProBNP có tương quan nghịch biến so với tuổi ($r=-0,275$, $p<0,05$) [14]. Tác giả Menghong Deng cũng cho thấy ở trẻ khoẻ mạnh từ sơ sinh đến 18 tuổi, nồng độ NT-ProBNP có tương quan nghịch biến và giảm dần theo tuổi ($r = -0,741$, $p < 0,001$) [63].

Theo biểu đồ 3.8, chúng tôi nhận thấy nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở thời kỳ sơ sinh sau đó giảm dần sau lứa tuổi này. Cụ thể, trung vị nồng độ NT-ProBNP cao nhất ở nhóm dưới 1 tháng tuổi (139pg/ml) và thấp ở nhóm trên 5 tuổi (21 pg/ml). Kết quả ghi nhận nồng độ NT-ProBNP giữa các nhóm tuổi (<1 tháng, 1 tháng- 3 tháng, 3 tháng - 12 tháng và 1 tuổi - 5 tuổi) khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$). Tuy nhiên lại không có sự khác biệt về chỉ số này giữa 2 nhóm (1 tuổi - 5 tuổi) và (5 tuổi -15 tuổi) ($p>0,05$). Điều này cho thấy chỉ số này giảm dần từ thời kỳ sơ sinh cho đến 1 tuổi và ổn định sau 1 tuổi.

Khi phân tích về sự thay đổi nồng độ NT-ProBNP ở thời kỳ sơ sinh, một số nghiên cứu cho thấy chỉ số này tăng cao ngay sau sinh đặc biệt trong 48 giờ đến 1 tuần sau sinh và giảm dần cho đến 4 tuần tuổi [49],[50]. Tác giả Mir TS và cộng sự cho rằng, chỉ số này tăng cao trong những ngày đầu sau sinh có thể liên quan đến tăng kháng trở mạch hệ thống, lưu lượng máu phổi và tăng áp lực động mạch phổi sau sinh [64]. Trong khi đó, Nadera Nasser và cộng sự cho rằng nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở trẻ sơ sinh có thể do hiện tượng mất nước sinh lý xảy ra trong tuần đầu sau sinh và một lý do nữa là có thể do nồng độ NT-ProBNP được truyền từ mẹ sang con qua nhau thai trong thời kỳ này [52].

Nồng độ NT-ProBNP giảm dần theo tuổi ở trẻ em khỏe mạnh cho thấy có sự khác biệt so với người lớn. Ở người lớn khỏe mạnh, chỉ số này gia tăng theo tuổi và được giải thích là do chức năng thận giảm dần theo tuổi mà NT-ProBNP lại được đào thải chủ yếu qua thận [8],[54].

4.2.1.4. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng theo giới tính

Ở nhóm chứng, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa 2 giới về nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Cụ thể, giá trị trung vị ở nhóm trẻ nam là 31 pg/ml, (IQR: 19-59,4 pg/ml), nữ là 32 pg/ml, (IQR: 19-56,1pg/ml) và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) (Bảng 3.8). Các nghiên cứu nước ngoài cũng đưa ra nhận định tương tự khi cho thấy nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở trẻ khỏe mạnh không có sự khác nhau về giới tính [49], [50], [51]. Cũng tương tự, ở người lớn khỏe mạnh cũng không có sự khác biệt đáng kể về chỉ số này giữa 2 giới [8], [127].

Tuy nhiên theo tác giả **Nir A**, ở trẻ khỏe mạnh dưới 13 tuổi nồng độ NT-proBNP huyết thanh không khác biệt giữa hai giới. Sau độ tuổi này, nồng độ NT-proBNP ở trẻ trai thấp hơn trẻ gái, điều này có thể liên quan đến nồng độ estrogen (hoạt hóa gen tổng hợp peptide lợi niệu) và androgen (làm giảm nồng độ peptid lợi niệu) [52].

Mặc dù đã có một số nghiên cứu về nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở trẻ khỏe mạnh nhưng hiện nay chưa có giá trị tham chiếu đầy đủ theo các lứa tuổi trẻ em. Một số thông số tham chiếu đang được sử dụng dựa trên nghiên cứu với cỡ mẫu lớn đã được công bố [49], [50]. Tuy nhiên cho đến nay, các tác giả vẫn chưa có sự đồng thuận về các giá trị này ở trẻ em. Lý do một phần vì không có sự đồng nhất về phương pháp định lượng cùng với sự không tương đồng về các lứa tuổi giữa các nghiên cứu và trên thực tế cũng chưa có nghiên cứu nào có cỡ mẫu thực sự đủ lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hy vọng sẽ góp phần đưa ra các giá trị tham chiếu đầu tiên về nồng độ NT-ProBNP huyết thanh bình thường ở trẻ em Việt Nam.

4.2.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim

4.2.2.1. Giá trị nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim

Bằng kiểm định Shapiro-wilk, khi phân tích biểu đồ phân bố của nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim, chúng tôi thấy số liệu trong nghiên cứu phân bố không chuẩn ($p < 0,05$). Kết quả cho thấy, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim có giá trị trung vị là 2778 pg/ml, (IQR: 708 - 4138 pg/ml) (Biểu đồ 3.9). Đây là giá trị chung của tất cả bệnh nhân suy tim với các nguyên nhân, mức độ suy tim khác nhau và mọi lứa tuổi trong nghiên cứu. Các tác giả nước ngoài cũng đưa ra các giá trị khác nhau về nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em suy tim. Trong nghiên cứu của Mir T.S và cộng sự trên các trẻ suy tim ở châu Âu từ 1 tháng đến 14 tuổi đã đưa ra giá trị trung vị là 7155 pg/ml, (IQR: 1852 –22986 pg/ml) [64]. Tác giả Chun Wang Lin khi phân tích ở trẻ em bị suy tim ở Châu Á đã đưa ra kết quả trung vị là 17704 pg/ml, (IQR : 406,98 –35000 pg/ml) [41]. Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em suy tim khác nhau giữa các tác giả theo chúng tôi sự là do sự không đồng nhất giữa các quần thể nghiên cứu như sự phân bố về tuổi, các bệnh lý gây suy tim cũng như mức độ suy tim. Ngoài ra, sự khác nhau này theo chúng tôi còn do các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim khác nhau, các cỡ mẫu không tương đồng và còn tùy thuộc vào các nghiên cứu có thực sự loại trừ được các bệnh lý khác gây ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh lý suy tim chủ yếu là viêm cơ tim, cơ tim giãn và tim bẩm sinh. Nghiên cứu của Chun Wang Lin chủ yếu bệnh lý viêm phổi và của tác giả Mir T.S chủ yếu là tim bẩm sinh. Trong nghiên cứu của Cohen, các trẻ suy tim đều là suy tim cấp và hầu hết là các bệnh tim bẩm sinh [66].

Bảng 4.2. Nồng độ NT-ProBNP trong suy tim ở trẻ em của các nghiên cứu

Tác giả	n	Lứa tuổi	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị(IQR)
Chúng tôi	136	1 tháng - 15 tuổi	2778 (708 - 4138)
Mir T.S [64]	31	1 tháng - 14 tuổi	7155 (1852-22986)
Cohen [66]	17	1 tháng - 36 tháng	18452 (5736-99700)
Chun Wang Lin [41]	80	1 tháng - 18 tháng	17704 (407 -35000)

4.2.2.2. Nồng độ NT-ProBNP với mức độ suy tim

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh gia tăng tương ứng với mức độ suy tim từ nhẹ đến nặng với sự khác biệt giữa các mức độ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Chỉ số này cao nhất ở nhóm suy tim nặng với giá trị trung vị là 4138 pg/ml tiếp theo là suy tim mức độ trung bình (2394 pg/ml) và thấp nhất là nhóm suy tim nhẹ (361,5 pg/ml) (Bảng 3.9). Theo biểu đồ 3.10, chúng tôi nhận thấy nồng độ NT-ProBNP có tương quan thuận và chặt chẽ với điểm suy tim (điểm Ross) ($r = 0,84$, $p < 0,001$).

Các nghiên cứu ở nước ngoài ở trẻ em cũng đều khẳng định nồng độ NT-ProBNP có tương quan chặt chẽ với điểm suy tim và mức độ suy tim [28],[41], [64]. Cụ thể, trong nghiên cứu của Menghong Deng và cộng sự, kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP có tương quan với tần số tim ($r = 0,752$, $p < 0,001$), nhịp thở ($r = 0,725$, $p < 0,001$) và mức độ gan to ($r = 0,691$, $p < 0,001$). Kết quả cũng cho thấy chỉ số này gia tăng theo mức độ suy tim, cao nhất ở nhóm suy tim nặng và thấp nhất ở nhóm suy tim nhẹ và sự khác biệt giữa các mức độ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [63]. Trong báo cáo của Chun Wang Lin và cộng sự, tác giả đã chỉ ra rằng nồng độ NT-ProBNP gia tăng theo mức độ nặng của suy tim được phân loại theo thang điểm Ross.

Theo nghiên cứu này, nồng độ NT-ProBNP cao nhất ở nhóm suy tim nặng (20359,55 ng/ml), tiếp theo là suy tim mức độ trung bình (3351,71 pg/ml) và thấp nhất là nhóm suy tim nhẹ (491,98 ng/ml) và sự khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ngoài ra, nghiên cứu cũng chứng minh rằng nồng độ NT-ProBNP có tương quan chặt chẽ với mức độ suy tim ($r = 0,675$, $p < 0,001$) [41].

Ở người lớn, mối tương quan giữa NT-ProBNP và mức độ suy tim đã được khẳng định và hiện nay, vai trò của phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh đã trở thành thường quy trong đánh giá suy tim ở người lớn [65].

Sự tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP huyết thanh với mức độ suy tim, theo chúng tôi là do cơ chế sinh lý bệnh. Trong suy tim, tình trạng gia tăng về áp lực và thể tích của tâm thất là các rối loạn đặc trưng của bệnh. Chính các rối loạn về huyết động này là yếu tố gây nên sự phóng thích nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Đây là cơ sở lý giải về mối tương quan thuận và chặt chẽ giữa mức độ suy tim với nồng độ NT-ProBNP. Bởi vậy, trên lâm sàng định lượng nồng độ NT-ProBNP cho phép chẩn đoán sớm và chính xác mức độ suy tim trẻ em.

4.2.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tiến triển và nguyên nhân của suy tim

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ NT-ProBNP có liên quan đến tiến triển của suy tim lúc vào viện. Cụ thể, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim cấp có giá trị trung vị là 3421 pg/ml cao hơn nhóm suy tim mạn (479 pg/ml) ($p < 0,01$) (Biểu đồ 3.11). Điều này cho thấy trong suy tim khởi phát nhanh và đột ngột, nồng độ NT-ProBNP tăng cao hơn so với suy tim tiến triển mạn tính. Mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP huyết thanh với tiến

triển của suy tim, theo chúng tôi là do các rối loạn huyết động khác nhau của từng bệnh lý. Trong suy tim cấp, tình trạng gia tăng về áp lực cũng như thể tích buồng tim xảy ra nhanh chóng, đột ngột và sự thay đổi này là yếu tố gây phóng thích dẫn đến làm gia tăng nhanh nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Đây là cơ sở giải thích về sự khác nhau giữa nồng độ NT-ProBNP giữa các bệnh lý suy tim cấp và mạn tính.

Khi so sánh theo các nguyên nhân gây suy tim, kết quả cho thấy nồng độ NT-ProBNP tăng rất cao ở nhóm bệnh viêm cơ tim và cao hơn hẳn nhóm bệnh lý khác như bệnh cơ tim giãn, tim bẩm sinh. Cụ thể, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm viêm cơ tim có giá trị trung vị là 4138 pg/ml trong khi đó chỉ số này ở nhóm bệnh cơ tim giãn là 2669,5 pg/ml và nhóm tim bẩm sinh là 380,5 pg/ml. Sự khác biệt về nồng độ NT-ProBNP giữa các bệnh lý này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (Bảng 3.10). Kết quả này cũng cho thấy ở các bệnh lý liên quan đến cơ tim như viêm cơ tim và cơ tim giãn, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh tăng cao hơn so với các bệnh lý khác. Vì thế theo chúng tôi, tình trạng tổn thương của cơ tim đều có thể gây ra các rối loạn huyết động cũng như tình trạng quá tải về thể tích và áp lực thất trái dẫn đến làm tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Đó là lý do ở các bệnh lý liên quan đến cơ tim, nồng độ NT-ProBNP thường tăng cao hơn so với các bệnh lý gây suy tim khác. Vì thế theo chúng tôi, ngoài các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP như tuổi và mức độ suy tim thì nguyên nhân gây suy tim cũng yếu tố ảnh hưởng rất quan trọng.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của mình, tác giả Isah I.A và cộng sự trong nghiên cứu lại cho rằng trong các nguyên nhân gây suy tim, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm tim bẩm sinh cao hơn các nhóm nguyên nhân gây suy tim khác với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [13]. Điều này cho thấy

kết quả này có sự không tương đồng so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này một phần là do sự lựa chọn bệnh nhân suy tim khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Isah I.A, các bệnh nhân bị tim bẩm sinh được lựa chọn ở khoa cấp cứu nên thường có các rối loạn huyết động nặng nề. Trong khi đó, các bệnh lý gây suy tim khác lại không phải nguyên nhân tại tim mạch như viêm phế quản phổi, thiếu máu, nhiễm trùng nặng,... nên không gây tăng gánh áp lực và thể tích của thất trái nhiều. Đây là lý do trong nghiên cứu của tác giả này, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm tim bẩm sinh cao hơn so với các bệnh lý khác.

4.2.2.4. Nồng độ NT-ProBNP với các thông số siêu âm tim

4.2.2.4.1. Chức năng tâm thu thất trái (EF)

Kết quả ở biểu đồ 3.12 cho thấy, nồng độ NT-proBNP có tương quan nghịch với phân số tổng máu thất trái ($p < 0,001$, $r = -0,428$). Điều này cho thấy, ở trẻ suy tim có chức năng tâm thu thất trái giảm thì nồng độ NT-ProBNP huyết thanh tăng tương ứng và ngược lại. Trong mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chỉ số EF, các nghiên cứu nước ngoài cũng đưa ra nhận định tương tự chúng tôi. Cụ thể, trong nghiên cứu của tác giả Mir T.S, kết quả đã ghi nhận nồng độ NT-ProBNP có tương quan nghịch với chỉ số EF ($r = -0,53$ và $p < 0,05$). Vì thế, tác giả cho rằng chỉ số này có vai trò quan trọng trong đánh giá tình trạng suy chức năng thất trái ở trẻ em [64]. Nghiên cứu của Rusconi và cộng sự cũng cho rằng sự gia tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh có liên quan đến sự suy giảm chức năng tim được đánh giá bằng 2 chỉ số EF, FS. Vì thế, định lượng NT-ProBNP huyết thanh cũng đánh giá được những biến đổi chức năng của thất trái. Tác giả Rusconi chỉ ra rằng, với nồng độ NT-ProBNP tăng gấp 10 lần giá trị bình thường thì tương ứng với mức độ giảm 9,8% phân suất tổng máu thất trái [69]. Bởi vậy nên trong ứng dụng lâm

sàng, NT-ProBNP là dấu ấn sinh học có thể giúp đánh giá nhanh chức năng tim ở trẻ em tại khoa cấp cứu.

Ở người, các nghiên cứu cũng đưa ra nhận định tương tự về mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chức năng tim. Hiện nay, sự phối hợp với định lượng nồng độ NT-ProBNP kết hợp với đo chức năng tổng máu thất trái trên siêu âm đã trở thành phương pháp đánh giá cận lâm sàng thường quy và quan trọng trong đánh giá suy tim ở người lớn [8],[19].

4.2.2.4.2. Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd)

Ở trẻ em, đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd) thay đổi theo cân nặng và diện tích da nên trong nghiên cứu chúng tôi đánh giá theo z-score. Kết quả đã cho thấy, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh có tương quan thuận với LVDd ($r = 0,325$, $p < 0,05$) (Biểu đồ 3.13). Mối tương quan giữa 2 chỉ số này cho thấy khi mức độ thất trái càng giãn nhiều thì nồng độ NT-ProBNP càng tăng cao và ngược lại. Trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng đưa ra nhận định tương tự và cho rằng định lượng NT-ProBNP huyết thanh cũng đánh giá được những biến đổi của đường kính thất trái trong thời kỳ tâm trương [69],[71].

Tác giả SaharElsharawy và cộng sự khi phân tích trên các trẻ suy tim bị tim bẩm sinh cũng nhận thấy chính mức độ giãn của thất trái (tăng gánh về thể tích) cũng là nguyên nhân gây phóng thích và làm gia tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Vì thế, tác giả cho rằng NT-ProBNP có vai trò quan trọng trong đánh giá sự quá tải về thể tích của buồng tim nên định lượng chỉ số này cũng là phương pháp có giá trị trong đánh giá hiệu quả điều trị can thiệp đối với bệnh lý suy tim do tim bẩm sinh [72].

4.3. Giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán, theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

4.3.1. Giá trị của NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim

4.3.1.1. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim với nhóm chứng

Khi so sánh giữa nhóm suy tim với nhóm chứng, qua bảng 3.11 chúng tôi thấy trung vị của nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim là 2778 pg/ml cao hơn hẳn nhóm chứng (31 pg/ml) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Cũng tương tự khi so sánh theo các nhóm tuổi và giới tính, kết quả cho thấy chỉ số này ở nhóm suy tim cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$) (Bảng 3.11).

Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng ở những trẻ suy tim mức độ nhẹ hoặc suy tim có phân suất tống máu bảo tồn, nồng độ NT-ProBNP đều tăng cao hơn nhóm chứng ($p < 0,01$). Cụ thể, chỉ số này ở những trẻ suy tim mức độ nhẹ có giá trị trung vị là 361,5 pg/ml, ở nhóm có phân suất tống máu bảo tồn là 623,5 pg/ml và nhóm chứng là 31 pg/ml (Biểu đồ 3.14). Kết quả này cho thấy, nồng độ NT-ProBNP tăng cao ngay cả khi suy tim còn nhẹ và chưa có rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Điều này cho thấy đây là chỉ số sinh học có độ nhạy cao trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em. Vì thế, trong ứng dụng lâm sàng, định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh có thể giúp chẩn đoán sớm trẻ bị suy tim.

Các nghiên cứu nước ngoài cũng cho thấy ở trẻ em bị suy tim, nồng độ NT-ProBNP đều tăng cao hơn rõ rệt so với trẻ khỏe mạnh hoặc không mắc bệnh lý tim mạch nên có giá trị chẩn đoán bệnh. [15],[27], [125], [128]. Cụ thể, nghiên cứu của tác giả Wu YR và cộng sự ở các trẻ suy tim do tim bẩm sinh thông liên thất đã cho thấy nồng độ trung bình của NT-ProBNP ở nhóm trẻ suy tim mức độ trung bình và nặng là 2061 ± 908 fmol/ml, suy tim nhẹ là 810 ± 335 fmol/ml, không có suy tim là 309 ± 68 fmol/ml và nhóm chứng

(là các trẻ khỏe mạnh) là 275 ± 62 fmol/ml. Sự khác biệt về nồng độ NT-ProBNP giữa các nhóm trẻ này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Ngoài ra, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim nhẹ cũng cao hơn nhóm không có suy tim và nhóm chứng ($p < 0,01$). Vì thế, tác giả khẳng định NT-ProBNP là dấu ấn sinh học có độ nhạy cao trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em [131].

Tương tự, trong nghiên cứu của Ralf Geiger và cộng sự, tác giả đã so sánh nồng độ NT-ProBNP giữa 3 nhóm: trẻ suy tim, trẻ bị bệnh tim mạch (không có suy tim) và trẻ không mắc bệnh lý tim mạch. Kết quả cho thấy, chỉ số này ở nhóm suy tim cao hơn nhóm mắc bệnh tim mạch (không có suy tim) với $p < 0,0001$ và nhóm mắc bệnh tim mạch cao hơn so với nhóm không mắc bệnh [125]. Tác giả cũng cho rằng ngoài giá trị chẩn đoán suy tim, NT-ProBNP còn có giá trị trong chẩn đoán các bệnh lý tim mạch ở trẻ em.

Trên thực tế lâm sàng, việc chẩn đoán sớm và chính xác suy tim ở trẻ em đặc biệt là trẻ nhỏ rất quan trọng vì các triệu chứng lâm sàng ở lứa tuổi này thường không đặc hiệu. Vì thế, định lượng nồng độ NT-ProBNP đặc biệt có ý nghĩa đối với các đơn vị tiếp nhận bệnh nhân ban đầu như phòng khám, khoa cấp cứu giúp sàng lọc và phát hiện sớm suy tim.

4.3.1.2. Điểm cắt của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim và mức độ suy tim

❖ Chẩn đoán suy tim

Kết quả nghiên cứu cho thấy, điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 314,5 pg/ml có giá trị gợi ý chẩn đoán suy tim với độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 66,7% cho mọi lứa tuổi và diện tích dưới đường cong là 0,8 (Bảng 3.12). Đây là điểm cắt chung có giá trị xác định ranh giới giữa trẻ suy tim (từ mức độ nhẹ đến nặng) với trẻ không suy tim (Biểu đồ 3.15).

Các tác giả nước ngoài cũng đã đưa ra các điểm cắt trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em. Trong một nghiên cứu ở châu Á, Chun Wang Lin và cộng sự đã chứng minh NT-ProBNP là dấu ấn sinh học đáng tin cậy và có độ nhạy cao trong chẩn đoán suy tim trẻ em. Theo tác giả, với nồng độ NT-proBNP huyết thanh ≥ 598 pg/ml có giá trị chẩn đoán suy tim [41]. Cũng theo Chun Wang

Lin và cộng sự trong một nghiên cứu khác, khi phân tầng theo tuổi, điểm cắt của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim theo các nhóm tuổi tương ứng: 0-1 tuổi, 1-3 tuổi, 4-7 tuổi và 8-14 tuổi là 502 pg/ml, 456 pg/ml, 445 pg/ml và 355 pg/ml. Tác giả cho rằng giá trị chẩn đoán suy tim của NT-proBNP chính xác cao nếu dựa vào phân nhóm theo tuổi của trẻ [106].

Trong khi đó, nghiên cứu Isah I.A và cộng sự (2017) trên trẻ em suy tim ở châu Phi (dựa theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi) có độ tuổi từ 2 tháng đến 13 tuổi đã đưa ra điểm cắt của NT-proBNP gần tương tự chúng tôi là 315,6 pg/ml cho giá trị chẩn đoán suy tim với độ nhạy là 77,8% và độ đặc hiệu là 57,9% [13]. Sugimoto và cộng sự (2010) đã nghiên cứu về giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim trên 181 trẻ em châu Á độ tuổi 4 tháng đến 14 tuổi (cũng theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi). Kết quả cho thấy điểm cắt của nồng độ NT-proBNP là 438 pg/ml và 295 pg/ml có giá trị chẩn đoán suy tim với trẻ dưới 3 tuổi và trên 3 tuổi [14].

Bảng 4.3. Các giá trị NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim trẻ em của các nghiên cứu

Tác giả	n	Điểm cắt (pg/ml)	AUC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Chúng tôi	136	314,5	0,81	88,2%	66,7%
Chun Wang Lin [41]	80	598	0,979	96,4%	90,2 %
Isah I.A [13]	126	315,6	0,693	77,8%	57,9%
SaharElsharawy [72]	20	854	0,980	90%	80%

Theo nghiên cứu trên, sự khác nhau giữa các điểm cắt trong chẩn đoán suy tim theo chúng tôi vì sự không đồng nhất giữa các đối tượng và quần thể giữa các nghiên cứu. Đó là sự khác nhau về tuổi, nguyên nhân gây suy tim, mức độ suy tim của từng nghiên cứu và đây chính là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Với các bệnh nhân có cùng một mức

độ suy tim nếu với các lứa tuổi khác nhau, các bệnh lý gây suy tim khác nhau thì cũng có giá trị NT-ProBNP khác nhau. Ngoài ra, theo chúng tôi các cỡ mẫu khác nhau trong nghiên cứu cũng có thể đưa ra các giá trị chẩn đoán khác nhau. Vì thế, hiện nay chưa có sự đồng thuận về giá trị các điểm cắt của NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em. Cũng vì những lý do trên, giá trị điểm cắt này trong chẩn đoán suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu có giá trị tham khảo trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em.

Ngoài ra, theo một số nghiên cứu ở nước ngoài khi phân tầng theo nhóm tuổi ở các trẻ bị suy tim đã đưa ra các điểm cắt khác nhau theo tuổi. Cụ thể, theo tác giả Menghong Deng và cộng sự, các điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP có giá trị trong chẩn đoán suy tim dựa theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi theo độ tuổi tương ứng là: dưới 1 tuổi là 580 pg/ml, từ 1 đến 3 tuổi: 529 pg/ml, từ 4 đến 6 tuổi: 500 pg/ml và từ 7-18 tuổi là 455 pg/ml.

Cũng theo Chun Wang Lin và cộng sự, mặc dù định lượng nồng độ NT-ProBNP có giá trị chẩn đoán suy tim sớm tuy nhiên tác giả cũng cho rằng để chẩn đoán chính xác suy tim ở trẻ em nên kết hợp với triệu chứng lâm sàng cũng như siêu âm tim [41].

Ở người lớn, các khuyến cáo cũng cho rằng, trong tiếp cận chẩn đoán suy tim, ngoài điểm cắt của NT-ProBNP cần phải dựa vào các triệu chứng lâm sàng và thăm dò cận lâm sàng thường quy như siêu âm tim, X-Quang tim phổi và điện tâm đồ [96].

❖ *Chẩn đoán mức độ suy tim*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 997 pg/ml có giá trị chẩn đoán suy tim mức độ từ trung bình trở lên với độ nhạy là 76,3% và độ đặc hiệu là 68,2% (Biểu đồ 3.16). Đây là điểm cắt tối ưu để xác định ranh giới giữa suy tim mức độ nhẹ

với suy tim mức độ trung bình trở lên (trung bình và nặng). Cũng tương tự, kết quả cũng cho thấy điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 2519,5 pg/ml có giá trị chẩn đoán suy tim mức độ nặng với độ nhạy là 84,6% và độ đặc hiệu là 97,2%. Đây là điểm cắt tối ưu để xác định ranh giới giữa suy tim mức độ nặng với suy tim mức độ nhẹ đến trung bình (Biểu đồ 3.16). Qua đây, chúng tôi cũng thấy giá trị chẩn đoán của các điểm cắt NT-ProBNP gia tăng theo mức độ suy tim. Trong khi đó, diện tích dưới đường cong (AUC) của nhóm suy tim nặng có giá trị chẩn đoán cao nhất: 0,961 (0,922 - 0,999) (Bảng 3.13).

Nghiên cứu của Sugimoto và cộng sự cũng cho thấy điểm cắt chẩn đoán mức độ suy tim ở trẻ em gia tăng theo tuổi. Cụ thể ở trẻ dưới 3 tuổi, với nồng độ NT-proBNP >438 pg/ml tương ứng với suy tim mức độ nhẹ trở lên, >1678 pg/ml tương ứng với mức độ suy tim trung bình trở lên (trung bình và nặng) và >7734 pg/ml tương ứng với suy tim mức độ nặng. Ở trẻ trên 3 tuổi, với nồng độ NT-ProBNP >295 pg/ml tương ứng với suy tim mức độ nhẹ trở lên, >1545 pg/ml tương ứng với mức độ suy tim trung bình trở lên (trung bình và nặng) và >3617 pg/ml tương ứng với suy tim mức độ nặng [14]. Trong khi đó, nghiên cứu Isah I.A cho thấy với điểm cắt của NT-ProBNP là 903,15 pg/ml có giá trị dự đoán suy tim nặng với độ nhạy là 73,3% và độ đặc hiệu là 72,1% [13].

4.3.1.3. Giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán nguyên nhân suy tim

Khi phân tích giá trị chẩn đoán các bệnh lý gây suy tim, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy với điểm cắt là 1195 pg/ml có giá trị gợi ý chẩn đoán suy tim do viêm cơ tim với độ nhạy là 88,2% và đặc hiệu là 66,7%. Đây là điểm cắt để xác định ranh giới giữa suy tim do viêm cơ tim với các nguyên nhân gây suy tim khác trong nghiên cứu.

Tương tự, kết quả cũng cho thấy, với điểm cắt nồng độ NT-ProBNP là 943,6 pg/ml có giá trị gợi ý chẩn đoán suy tim do bệnh cơ tim giãn với độ

nhạy là 72,6% và độ đặc hiệu là 80%. Đây là điểm cắt để xác định ranh giới giữa suy tim do bệnh cơ tim giãn với các nguyên nhân gây suy tim khác. Trong khi đó, với điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP là 671 pg/ml có giá trị gợi ý chẩn đoán suy tim do tim bẩm sinh với độ nhạy là 90,2% và đặc hiệu là 53,1% (Biểu đồ 3.17). Đây là điểm cắt để xác định ranh giới giữa suy tim do tim bẩm sinh với các nguyên nhân gây suy tim khác trong nghiên cứu. Các kết quả này đã cho thấy giá trị điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP chẩn đoán nguyên nhân suy tim cao nhất ở nhóm viêm cơ tim, sau đó là bệnh cơ tim giãn và thấp nhất là ở nhóm tim bẩm sinh (Bảng 3.14).

Về giá trị chẩn đoán nguyên nhân gây suy tim, nghiên cứu của Koura và cộng sự cũng cho thấy có sự gia tăng rõ rệt về nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong bệnh cơ tim giãn so với nhóm đối chứng nên có giá trị chẩn đoán bệnh [129]. Một nghiên cứu khác của Zoair từ năm 2011 đến 2013 tại Bệnh viện Trường Đại học Tanta ở Hy Lạp đã chỉ ra rằng với điểm cắt của NT-proBNP là 1500 pg/ml có độ nhạy là 85% và độ đặc hiệu là 100% trong chẩn đoán bệnh cơ tim giãn [130]. Tuy nhiên, hạn chế của các nghiên cứu này là đều thực hiện trên cỡ mẫu nhỏ với độ tuổi của các nhóm đối tượng nghiên cứu không đồng nhất.

Trong giá trị chẩn đoán tim bẩm sinh, các nghiên cứu nước ngoài đều cho rằng định lượng NT-ProBNP có giá trị sàng lọc chẩn đoán bệnh. Tác giả Jacob và Cantinott cũng nhận thấy nồng độ NT-ProBNP trong bệnh tim bẩm sinh có hoặc không có suy tim đều tăng cao hơn so với nhóm chứng là các trẻ không mắc bệnh lý tim mạch [35], [97]. Trong nghiên cứu của tác giả Wu YR và cộng sự, kết quả cho thấy với điểm cắt của NT-ProBNP là 499 fmol/ml (4220 pg/ml) có giá trị chẩn đoán suy tim do tim bẩm sinh. Tác giả này cho rằng, định lượng chỉ số này kết hợp với các tiêu chí lâm sàng sẽ cải thiện độ chính xác của chẩn đoán [131]. Trong khi đó,

SaharElsharawy và cộng sự cho rằng với điểm cắt của NT-ProBNP là 101 fmol/ml (854,16 pg/ml) có giá trị chẩn đoán suy tim do tim bẩm sinh với độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 80% [72].

Trong bệnh tim bẩm sinh có shunt trái-phải, các nghiên cứu cho rằng các rối loạn huyết động do luồng shunt trong tim gây tăng lưu lượng chủ-phổi dẫn đến quá tải thể tích và áp lực thất trái. Đây cũng là nguyên nhân dẫn đến phóng thích và làm tăng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Vì thế, định lượng nồng độ NT-ProBNP giúp đánh giá gián tiếp mức độ shunt và lưu lượng chủ-phổi nên có giá trị để xác định thời điểm can thiệp điều trị bệnh [72], [132], [133].

Trong bệnh tim bẩm sinh phức tạp có tím, nghiên cứu của Eindhoven cho thấy nồng độ NT-ProBNP cao hơn so với nhóm chứng cùng lứa tuổi mặc dù bệnh nhân không có triệu chứng suy tim hoặc suy tim mức độ nhẹ nhưng thấp hơn so với nhóm tim bẩm sinh có shunt trái-phải. Theo tác giả này, trong tim bẩm sinh có tím một nguyên nhân trực tiếp làm tăng phóng thích và gia tăng nồng độ NT-ProBNP là do tình trạng thiếu oxy máu [73].

4.3.1.4. Vai trò của NT-ProBNP trong chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ NT-ProBNP lúc vào viện của nhóm có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (EF <50%) có trung vị là 3492 pg/ml, cao hơn so với nhóm có EF bảo tồn (EF ≥ 50%) (trung vị là 623,5 pg/ml) với sự khác nhau giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê (p<0,01) (Biểu đồ 3.18). Điều này cho thấy nồng độ NT-ProBNP lúc vào viện có liên quan với tình trạng rối loạn chức năng tâm thu thất trái ở trẻ suy tim. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy với điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP là 672,5 pg/ml có độ nhạy là 92,9% và độ đặc hiệu là 53,6% có giá trị gợi ý chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái (Biểu đồ 3.19). Đây là ngưỡng

giá trị của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh xác định trẻ có nguy cơ rối loạn chức năng thất trái.

Một số tác giả nước ngoài cũng cho rằng trong suy tim ở trẻ em, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có thể đóng vai trò như là một công cụ chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Vì thế, định lượng nồng độ NT-ProBNP thường xuyên có vai trò phát hiện các rối loạn chức năng thất và tiến triển của suy tim trên lâm sàng [69], [134],[135]. Theo Rusconi và cộng sự, với điểm cắt nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 1000 pg/ml có giá trị chẩn đoán rối loạn chức năng tổng máu thất trái ở trẻ em. Nghiên cứu chỉ ra rằng, với những trẻ có nồng độ NT-proBNP ở ngưỡng là 450-1000 pg/ml trở lên thì có nguy cơ rối loạn chức năng thất trái. Khi đó, cần phải định lượng chỉ số này hàng loạt (ít nhất 3 lần) để giúp đánh giá chức năng tim một cách chính xác hơn [69]. Tác giả Zhou FJ và cộng sự khi nghiên cứu trên trẻ suy tim do tim bẩm sinh cũng cho thấy nồng độ NT-ProBNP có tương quan với chức năng của tim và định lượng chỉ số này có thể giúp chẩn đoán sớm trẻ bị suy chức năng thất trái [135].

Trên thực tế, định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là phương pháp dễ thực hiện, làm được ở hầu hết các phòng xét nghiệm, có thể tiến hành thường xuyên và đưa ra kết quả nhanh chóng. Đây là phương pháp cho kết quả khách quan giúp đánh giá được tình trạng suy tim cũng như chức năng tim của bệnh nhân. Trong khi đó hiện nay, trên thực tế chức năng tâm thu thất trái ở trẻ em chủ yếu vẫn dựa vào siêu âm tim. Tuy nhiên độ chính xác của siêu âm tim lại phụ thuộc vào bác sỹ chuyên khoa tim mạch và khó thực hiện với trẻ nhỏ do trẻ thường không hợp tác. Vì thế, ứng dụng của phương pháp định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là rất quan trọng trên lâm sàng

để theo dõi chức năng tim và đánh giá khả năng đáp ứng của suy tim với liệu pháp điều trị.

4.3.2. Giá trị của NT-ProBNP huyết thanh trong theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

4.3.2.1. Kết quả điều trị suy tim

Trong nghiên cứu chúng tôi, các phương pháp điều trị suy tim chủ yếu là thuốc, can thiệp và phẫu thuật. Tất cả bệnh nhân đều sử dụng thuốc trong khi đó can thiệp điều trị chiếm 43,4% và phẫu thuật là 22,1% (Bảng 3.15). Các biện pháp can thiệp điều trị gồm lọc máu, ECMO và sốc điện chủ yếu được chỉ định cho trẻ bị viêm cơ tim trong khi đó triệt đốt được sử dụng trong trường hợp cơn nhịp nhanh trên thất. Phương pháp phẫu thuật tim hở sửa chữa toàn bộ được thực hiện cho tất cả trẻ bị tim bẩm sinh.

Kết quả điều trị được ghi nhận có 108 trường hợp tiến triển tốt chiếm 79,3% và 28 trường hợp tiến triển xấu (chiếm 20,7%) trong đó 17 trẻ tử vong (chiếm 12,6%) (Bảng 3.15). Theo phân bố nguyên nhân gây tử vong, viêm cơ tim và cơ tim giãn chiếm tỷ lệ cao nhất (64,8% và 29%) nhưng chỉ có 1 trường hợp tim bẩm sinh (5,9%) (Biểu đồ 3.20). Trong khi đó, tỷ lệ tử vong theo từng nguyên nhân gây suy tim trong nghiên cứu cũng khác nhau. Cụ thể, tỷ lệ tử vong của nhóm viêm cơ tim cao nhất chiếm 21,6% và đến nhóm cơ tim giãn (14,7%) và thấp nhất là nhóm tim bẩm sinh chỉ có 1 bệnh nhân tử vong chiếm 3,3% (Bảng 3.16). Trường hợp tử vong do tim bẩm sinh là ở trẻ 1 ngày tuổi được chẩn đoán trên siêu âm tim là sinh lý 1 thất, có tình trạng sốc khi vào viện và được chỉ định phẫu thuật cấp cứu.

Kết quả cũng cho thấy, trong nhóm bệnh nhân tử vong có 94,1% trẻ có rối loạn chức năng tâm thu và 94,1% trẻ suy tim cấp. Điều này cho thấy tiến

triển của suy tim cũng như chức năng tổng máu của tim lúc vào viện có liên quan đến kết quả điều trị suy tim (Bảng 3.16).

Trong báo cáo của Isa I.A và cộng sự ở châu Phi, tỷ lệ tử vong do suy tim ở trẻ em là 3,2%, trong khi đó theo tác giả Rossano JW ở Mỹ tỷ lệ này là 7% [13], [18]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được lựa chọn từ khoa cấp cứu trong đó chiếm đa số là bệnh viêm cơ tim (37,5%) và đây cũng là lý do khiến tỷ lệ tử vong cao hơn các tác giả khác (Biểu đồ 3.1). Thực tế cho đến nay, viêm cơ tim vẫn luôn là bệnh lý nguy hiểm và có tỷ lệ tử vong hàng đầu ở trẻ em. Việc phát hiện sớm bệnh vẫn còn khó khăn do các triệu chứng không đặc hiệu trong khi đó hiệu quả điều trị bệnh vẫn còn hạn chế. Trong nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ chẩn đoán chính xác viêm cơ tim ngay khi trẻ vào khoa cấp cứu chỉ chiếm 65%. Trong một nghiên cứu hồi cứu về viêm cơ tim ở trẻ em ở Châu Á, tác giả Chong Shu-Lin và cộng sự đã cho thấy bệnh viêm cơ tim vẫn có tỷ lệ tử vong cao chiếm tới 46,2%. Cũng theo tác giả này, tỷ lệ tử vong cao bởi một phần do bệnh không được chẩn đoán sớm và hầu hết các trẻ không được phát hiện bệnh chính xác khi có những biểu hiện ban đầu [120].

4.3.2.2. Nồng độ NT-ProBNP thay đổi sau điều trị suy tim

Theo bảng 3.17, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim khi ra viện đã thuyên giảm so với lúc vào viện, cho thấy hiệu quả của điều trị. Cụ thể, trung vị của NT-ProBNP lúc ra viện là 225 pg/ml thấp hơn so với thời điểm vào viện (2778 pg/ml) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Cũng tương tự, khi so sánh theo từng nguyên nhân gây suy tim chúng tôi thấy chỉ số này đều thuyên giảm ở thời điểm ra viện ($p < 0,001$).

Cũng theo bảng 3.17, kết quả cho thấy ở thời điểm vào viện nồng độ NT-ProBNP ở nhóm viêm cơ tim có giá trị trung vị là 4138 pg/ml cao hơn nhóm cơ

tim giãn là 2669,5 pg/ml. Tuy nhiên sau điều trị, chỉ số này ở nhóm viêm cơ tim là 254 pg/ml thấp hơn so với nhóm cơ tim giãn (651 pg/ml). Điều này cho thấy trong bệnh lý cấp tính như viêm cơ tim, mặc dù nồng độ NT-ProBNP lúc vào viện tăng cao nhưng lại giảm nhanh sau điều trị chứng tỏ khả năng đáp ứng với điều trị của của viêm cơ tim cấp nhanh hơn bệnh cơ tim giãn.

Khi so sánh nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở nhóm suy tim ra viện với nhóm chứng, kết quả cho thấy tại thời điểm ra viện, nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim (trung vị là 225 pg/ml) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (trung vị là 31 pg/ml) với $p < 0,001$. Khi so sánh theo từng nhóm tuổi, kết quả cũng ghi nhận chỉ số này ở nhóm suy tim khi ra viện cũng cao hơn nhóm chứng tương ứng cùng độ tuổi (Bảng 3.18). Tương tự, ở thời điểm ra viện nồng độ NT-ProBNP theo các bệnh lý gây suy tim đều cao hơn nhóm chứng với $p < 0,001$ (Biểu đồ 3.21). Kết quả này cho thấy các bệnh nhân suy tim sau khi ra viện vẫn còn tình trạng tăng gánh về thể tích cũng như áp lực của buồng tim. Điều này cũng phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi ra viện vẫn còn 75 bệnh nhân suy tim với các mức độ khác nhau chiếm 55,1% (Biểu đồ 3.22).

Trong khi đó, theo biểu đồ 3.22 kết quả cho thấy ở nhóm bệnh nhân khi ra viện, nồng độ NT-ProBNP cũng gia tăng tương ứng với các mức độ suy tim từ nhẹ đến nặng. Cụ thể, nồng độ NT-ProBNP cao nhất ở nhóm suy tim nặng với giá trị trung vị là 9033 pg/ml tiếp theo là suy tim mức độ trung bình (1495 pg/ml), suy tim nhẹ (410 pg/ml) và thấp nhất ở nhóm không còn suy tim (98 pg/ml) với sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này cho thấy ở thời điểm ra viện, nồng độ NT-ProBNP cũng có tương quan thuận với mức độ suy tim trên lâm sàng.

Cũng theo biểu đồ 3.22, chúng tôi nhận thấy ở nhóm trẻ không còn suy tim lúc ra viện nồng độ NT-ProBNP vẫn còn tăng cao hơn so với nhóm chứng (98 so với 31 pg/ml) với $p < 0,01$. Kết quả này đã chỉ ra rằng, ở trẻ nhóm trẻ này mặc dù không còn suy tim nhưng vẫn còn tình trạng tăng gánh áp lực và thể tích của buồng tim nên NT-ProBNP vẫn tiếp tục được phóng thích và gia tăng nồng độ trong huyết thanh. Vì thế, theo chúng tôi ở những trẻ này vẫn còn tình trạng suy tim tiềm tàng và có thể được xem là suy tim không triệu chứng. Do đó, việc định lượng nồng độ NT-ProBNP khi theo dõi nhóm trẻ này vẫn cần được tiến hành vào các thời điểm sau khi ra viện cho đến khi trở về giới hạn bình thường.

Kết quả trên cũng cho thấy, nồng độ NT-ProBNP là yếu tố nhạy với tình trạng thay đổi về huyết động (áp lực và thể tích) kể cả bệnh nhân không có suy tim. Vì thế, trên lâm sàng định lượng NT-ProBNP huyết thanh giúp chẩn đoán sàng lọc sớm đối với những trẻ nghi ngờ mắc bệnh lý tim mạch khi chỉ mới suy tim tiềm tàng mà trên lâm sàng chưa đánh giá được. Ngoài ra, đây cũng là chỉ số rất có giá trị để theo dõi hiệu quả điều trị suy tim ngay cả khi bệnh nhân đã ra viện.

4.3.2.3. Vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng điều trị suy tim

❖ NT-ProBNP có giá trị trong đánh giá mức độ suy tim và chức năng tim

Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ NT-ProBNP có tương quan chặt chẽ và phản ánh được mức độ suy tim (Biểu đồ 3.10). Ngoài ra, chỉ số này còn có vai trò quan trọng trong đánh giá được chức năng tổng máu thất trái (Biểu đồ 3.12). Vì thế trên lâm sàng, việc định lượng nồng độ NT-proBNP thường xuyên có vai trò phát hiện các rối loạn chức năng của thất cũng như tiến triển của suy tim nên có giá trị quan trọng trong tiên lượng điều trị suy tim. Trong quá trình điều trị, nếu bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP tăng lên

thì cần chỉ định thêm các liệu pháp điều trị tăng cường hoặc chỉ số này giảm dần sau điều trị gợi ý rằng tình trạng suy tim đã cải thiện.

Rusconi và cộng sự trong nghiên cứu của mình đã nêu bật được vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng điều trị suy tim ở trẻ em. Tác giả chỉ ra rằng chỉ số này có mối tương quan từ trung bình đến mạnh với cả phân độ suy tim theo Ross và NYHA và chức năng tâm thu thất trái. Vì thế tác giả cho rằng, định lượng nồng độ NT-ProBNP nhiều thời điểm trong quá trình điều trị sẽ giúp đánh giá được tiến triển của suy tim, giúp bác sỹ lâm sàng lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng được khả năng đáp ứng với điều trị của bệnh nhân [69].

❖ *Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với kết quả điều trị suy tim*

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh lúc vào viện của nhóm tiến triển xấu có trung vị là 4138 pg/ml cao hơn nhóm tiến triển tốt (2329 pg/ml) với $p < 0,01$. Ngoài ra, kết quả cũng cho thấy nồng độ NT-ProBNP của nhóm tử vong cao hơn với nhóm không tử vong (trung vị là 4138 so với 2374 pg/ml) với $p < 0,01$ (Biểu đồ 3.23). Điều này cho thấy nồng độ NT-ProBNP của trẻ lúc vào viện có liên quan với kết quả điều trị suy tim. Nồng độ NT-ProBNP tăng cao có dự đoán kết cục đáp ứng kém với điều trị hoặc liên quan tới tử vong.

Ngoài ra, kết quả cũng cho thấy, với điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP là 2778 pg/ml có độ nhạy là 72,6% và độ đặc hiệu là 80% trong dự đoán nguy cơ đáp ứng kém với điều trị. Trong khi đó, điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 5015 pg/ml có độ nhạy là 76,3%, độ đặc hiệu là 68,2% dự đoán bệnh nhân có nguy cơ tử vong (Biểu đồ 3.24).

Để đánh giá về vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng điều trị suy tim, tác giả Derek T.H. Wong và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên những trẻ nhập viện vì suy tim mất bù cấp. Kết quả đã cho thấy nồng độ của NT-ProBNP

huyết thanh ở thời điểm 48 giờ sau khi nhập viện ở những trẻ được chỉ định tuân hoàn cơ học cao hơn so với nhóm không được chỉ định có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). Ở những trẻ được sử dụng tuân hoàn cơ học, nồng độ NT-ProBNP cũng thuyên giảm sau khi được tiến hành thực hiện can thiệp này. Vì thế, tác giả cho rằng định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở thời điểm 48 giờ sau khi vào viện là yếu tố để xem xét chỉ định tiến hành thực hiện tuân hoàn cơ học đối với những trẻ suy tim mất bù cấp [85]. Cũng trong vai trò tiên lượng điều trị suy tim, nghiên cứu của Medar về giá trị của NT-ProBNP trong dự đoán biến chứng tim mạch trên trẻ có suy tim mất bù cấp có suy giảm chức năng tim. Kết quả cho thấy sự gia tăng về nồng độ NT-proBNP trong quá trình điều trị liên quan đến các biến cố tim mạch có thể xảy ra trong một năm sau đó ($r = 0,616$; $p = 0,01$) mạnh hơn là sự thay đổi về chỉ số EF trên siêu âm tim ($r = -0,42$; $p = 0,15$) [39]. Tác giả này nhấn mạnh rằng NT-proBNP có thể được sử dụng như là chỉ số độc lập, khách quan trong việc đánh giá đáp ứng điều trị hơn là siêu âm tim [42].

Tác giả Paolo G. Rusconi trong nghiên cứu của mình đã đưa ra kết luận, định lượng nồng độ NT-proBNP là xét nghiệm có giá trị để theo dõi tiến triển của suy tim ở trẻ em và đánh giá hiệu quả điều trị. Với ngưỡng nồng độ NT-proBNP > 1000 pg / ml cho dự đoán đáp ứng kém với điều trị [69]. Cũng theo tác giả này khi nghiên cứu trên trẻ em suy tim do bệnh cơ tim giãn đã cho thấy, với nồng độ NT-proBNP > 1000 pg /ml cho dự đoán trẻ có nguy cơ phải ghép tim [71].

Trên thực tế, kết quả điều trị suy tim còn phụ thuộc vào nguyên nhân gây suy tim và khả năng điều trị hiệu quả các nguyên nhân đó. Các yếu tố này cũng đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng diễn biến điều trị của suy tim.

Ở trẻ bị tim bẩm sinh có rối loạn huyết động nhiều như shunt lớn, áp lực động mạch phổi tăng cao sẽ làm tình trạng suy tim nặng. Tuy nhiên nếu được phẫu thuật triệt để giải quyết được nguyên nhân gây bệnh thì tình trạng suy tim và huyết động sẽ cải thiện nhanh chóng hơn. Trong khi đó, các bệnh lý tim mạch phải có rối loạn huyết động, khả năng điều trị bệnh ít hiệu quả như bệnh lý cơ tim thì có yếu tố tiên lượng điều trị khó khăn và phức tạp.

❖ *Vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng tử vong*

Khi phân tích mô hình hồi quy logictis đơn biến và đa biến, chúng tôi đánh giá các yếu tố gồm tuổi, mức độ suy tim, bệnh lý gây suy tim, phân suất tống máu thất trái và nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của trẻ lúc vào viện để xác định có liên quan đến tử vong hay không. Kết quả cho thấy, tuổi và bệnh lý gây suy tim không phải là yếu tố độc lập đến tiên lượng tử vong. Ngược lại, chỉ số EF, mức độ suy tim và nồng độ NT-ProBNP lúc vào viện đều là yếu tố liên quan đến tình trạng sống hoặc tử vong của bệnh nhân có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. (Bảng 3.19).

Cụ thể, nồng độ NT-ProBNP càng tăng làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ suy tim với OR = 1,021, 95% CI (1,004 - 1,152). Trong khi đó, mức độ suy tim tăng hoặc phân suất tống máu giảm cũng đều làm tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân. Cụ thể, mức độ suy tim tăng làm tăng nguy cơ tử vong với OR = 7,363, 95% CI (2,003 – 27,067). Phân suất tống máu (EF) càng tăng thì làm giảm nguy cơ tử vong với OR = 0,941, 95% CI (0,889 – 0,995) (Bảng 3.20).

Về vai trò tiên lượng điều trị suy tim ở trẻ em, Den Boer và cộng sự chỉ ra rằng ở các trẻ suy tim do bệnh cơ tim giãn, sự thay đổi của nồng độ NT-proBNP ở một số thời điểm khác nhau cũng có giá trị dự báo các biến cố tim mạch và tử vong. Nghiên cứu đã tiến hành theo dõi trên 115 trẻ suy tim do bệnh cơ tim giãn trong 7 năm (từ năm 2006 đến 2013) với thời gian theo dõi

trung bình là 4,8 năm. Kết quả cho thấy, nồng độ NT- ProBNP huyết thanh hoặc sự thay đổi của thông số này tại bất cứ thời điểm nào trong quá trình theo dõi cũng có khả năng dự báo các biến cố tim mạch có thể xảy ra. Nghiên cứu cho rằng nếu nồng độ NT-proBNP cao gấp đôi ban đầu thì sẽ tăng nguy cơ tử vong lên 2,9 lần trong năm đầu tiên sau chẩn đoán và gấp 1,8 lần ở các năm sau đó. Với nồng độ NT-ProBNP của bệnh nhân >7990 pg/ml, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống sót trong năm đầu tiên và năm thứ 2 là 79% và 71%. Trong khi đó cũng theo nghiên cứu này, với ngưỡng nồng độ NT-ProBNP > 924 pg/ml cho dự đoán đáp ứng kém với điều trị [136].

❖ *Vai trò của NT-proBNP trong tiên lượng phẫu thuật tim bẩm sinh*

Trong nghiên cứu, có 30 bệnh nhân tim bẩm sinh có suy tim và được chia thành 3 nhóm: shunt trái- phải chiếm 46,7%, tim bẩm sinh tím (46,7%) và dị tật bẩm sinh khác (6,6%) (Bảng 3.2). Tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật tim hở và sửa chữa toàn bộ.

Chúng tôi phân tích mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh trước và thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật với những nguy cơ biến chứng và diễn biến phức tạp ở giai đoạn sau khi phẫu thuật. Các yếu tố đề đưa ra tiên lượng trong nghiên cứu này là: thời gian nằm điều trị tại đơn vị hồi sức, thời gian thở máy và thời gian dùng thuốc vận mạch. Đây là các thông số phản ánh mức độ phức tạp của phẫu thuật nên có giá trị trong tiên lượng kết quả điều trị.

✓ *Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng*

Kết quả cho thấy nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật đều có tương quan với các yếu tố tiên lượng trên. Cụ thể, nồng độ NT-ProBNP có tương quan tuyến tính thuận và tương đối chặt chẽ với thời gian nằm hồi sức tích

cực ($r=0,576$, $p<0,001$). Tương tự, chúng tôi cũng nhận thấy có tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với thời gian thở máy ($r=0,645$, $p<0,001$) và thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,516$, $p=0,01$) (Biểu đồ 3.25). Điều này chứng tỏ sự gia tăng của thông số này trước phẫu thuật có vai trò tiên lượng mức độ phức tạp của cuộc phẫu thuật.

Tương tự với kết quả của chúng tôi, các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật có giá trị tiên lượng điều trị phẫu thuật tim bẩm sinh ở trẻ em [137], [138], [139], [140].

Nghiên cứu của tác giả Ronal Walsh ở các trẻ bị tim bẩm sinh gồm thông liên thất và thông sàn nhĩ thất đã cho rằng nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật có tương quan với mức độ phức tạp của phẫu thuật được đánh giá bằng thời gian chạy máy tim phổi ($r = 0,529$, $p < 0,001$) và liên quan với mức độ nặng của dị tật bẩm sinh hoặc mức độ quá tải thể tích của buồng tim. Ngoài ra, chỉ số này cũng tương quan với một số thông số tiên lượng sau phẫu thuật khác bao gồm thời gian thở máy ($r = 0,445$, $p = 0,005$), nhu cầu oxy được đo bằng FiO₂ sau mổ 12 giờ ($r = 0,445$, $p = 0,005$), thời gian nằm viện ($r = 0,487$, $p = 0,002$) và thời gian nằm hồi sức tích cực ($r = 0,435$, $p = 0,006$). Khi phân tích hồi quy đa biến, tác giả nhận thấy nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật là chỉ số có giá trị dự báo có ý nghĩa thời gian nằm điều trị tích cực ($p = 0,02$) và thời gian thở máy ($p = 0,008$) [138].

Nghiên cứu của Peter Gessler về giá trị tiên lượng của NT-ProBNP cũng đã chứng minh rằng chỉ số này trước phẫu thuật có tương quan với thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,56$, $p=0,003$) và thời gian thở máy sau phẫu thuật ($r=0,45$, $p=0,0047$). Tác giả cho rằng, sau phẫu thuật để đánh giá chức năng tim thì đo cung lượng tim là phương pháp có giá trị nhất. Tuy nhiên, trên thực tế thời gian dùng và liều lượng thuốc vận mạch được sử dụng sau phẫu

thuật cũng được xem là những thông số thay thế cho việc đánh giá chức năng tim. Vì thế, theo tác giả các thông số này cũng được coi là yếu tố để đánh giá tiên lượng phẫu thuật tim bẩm sinh [141].

✓ *Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP 24 giờ sau phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng*

Theo biểu đồ 3.26, kết quả nghiên cứu đã cho thấy nồng độ NT-proBNP sau phẫu thuật 24 giờ có tương quan tuyến tính thuận với thời gian điều trị bằng thuốc co bóp cơ tim ($r= 0,396, p<0,05$), thời gian nằm hồi sức tích cực ($r= 0,394, p=0,031$) và thời gian thở máy ($r= 0,421, p<0,05$). Điều này cho thấy nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật có tiên lượng cuộc phẫu thuật phức tạp và ngược lại. Vì thế, định lượng nồng độ NT-ProBNP ở thời điểm này có giá trị tiên lượng cuộc phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ NT-ProBNP ở thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật (380,5 pg/ml) tăng cao hơn so với trước phẫu thuật (98 pg/ml) với $p<0,05$. Điều này cho thấy đã có những thay đổi về thể tích, áp lực buồng tim sau phẫu thuật ở các trẻ bị tim bẩm sinh. Trong báo cáo của Rowan Walsh trên 38 trẻ dưới 3 tuổi gồm thông liên thất và thông sàn nhĩ thất được phẫu thuật cũng đưa ra nhận định tương tự. Khi phân tích, tác giả thấy nồng độ NT-ProBNP không tăng ngay lập tức sau chạy máy tim -phổi nhưng tăng cao và đạt đỉnh ở thời điểm 12 giờ đến 24 giờ sau phẫu thuật và vẫn giữ mức cao đáng kể sau 24 giờ và 48 giờ ($p< 0,0001$) và sau 72 giờ ($p< 0,005$). Kết quả cũng ghi nhận nồng độ NT-ProBNP ở thời điểm 12 giờ đến 24 giờ sau phẫu thuật có tương quan với thời gian chạy máy tim phổi ($r =0,4, p = 0,01$). Vì thế, tác giả cho rằng nồng độ NT-ProBNP ở thời điểm này có liên quan đến thời gian và mức độ phức tạp của cuộc phẫu thuật vì thời gian phẫu thuật phản ánh qua thời gian chạy máy tim phổi và chạy máy tim phổi. Ngoài ra,

khi phân tích hồi quy đa biến tác giả đã nhận thấy nồng độ đỉnh của NT-ProBNP sau phẫu thuật là giá trị có ý nghĩa dự đoán mức độ phức tạp của điều trị nội khoa sau phẫu thuật nói chung, được đánh giá bởi các thang điểm can thiệp điều trị ($p < 0,05$) [138].

Để giải thích cho tình trạng tăng NT-proBNP sau phẫu thuật, một số tác giả cho rằng sự gia tăng này có thể liên quan đến tăng mức độ nặng của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống sau khi phẫu thuật, điều này đã được chứng minh trong một nghiên cứu trên người lớn được phẫu thuật động mạch vành. Các cytokine tiền viêm đã được chứng minh có vai trò điều hòa nồng độ NT-ProBNP của tim. Trong nghiên cứu của mình, Rowan Walsh cho rằng quá trình sau chạy máy tim-phổi cũng góp phần khởi phát đáp ứng viêm hệ thống gây hoạt hóa lympho, mono, tế bào nội mô, và tế bào cơ tim gây tiết nhiều cytokine tiền viêm và làm tăng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh. Ngoài ra, quá trình chạy máy ở bệnh nhân suy tim gây ảnh hưởng hoạt tính sinh học của hormone lợi niệu natri và làm gia tăng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh.

Cuối cùng tác giả Rowan Walsh cho rằng, trong bệnh tim bẩm sinh, nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật phản ánh mức độ quá tải thể tích, mức độ giãn của tâm thất và tăng gánh thể tích buồng tim do luồng shunt trong tim. Trong khi đó, nồng độ NT-ProBNP sau phẫu thuật thể hiện tình trạng đáp ứng với thời gian chạy máy và mức độ phức tạp của phẫu thuật do đặc điểm của bệnh tim bẩm sinh.

Các nghiên cứu nước ngoài khác cũng đưa ra các kết luận tương tự khi cho rằng định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trước và sau phẫu thuật là một phương pháp có giá trị trong phân tầng nguy cơ phẫu thuật và kết quả phẫu thuật ở bệnh nhân nhi bị tim bẩm sinh [46]

NHỮNG HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

- Thời gian nghiên cứu kéo dài (trên 6 năm) nên đến thời điểm này, lĩnh vực nghiên cứu của đề tài đã phần nào mất đi tính thời sự như ban đầu. Trong khoảng thời gian này, đã có nhiều sự tiến bộ về chẩn đoán và điều trị suy tim cũng như các bệnh lý tim mạch ở trẻ em. Ngoài ra, hiện nay vai trò của peptide lợi niệu natri typ B (BNP và NT-ProBNP) trong đánh giá suy tim trẻ em đã không còn quá mới mẻ đối với các bác sỹ Nhi khoa. Việc đánh giá vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng điều trị suy tim cũng bị hạn chế về tính mới mẻ trong khoa học.

- Trong luận án, đối tượng nghiên cứu là các trẻ suy tim gồm 2 nhóm không đồng nhất là tim bẩm sinh được phẫu thuật và bệnh lý không phải tim bẩm sinh không phẫu thuật. Sự không tương đồng này khiến cho việc đánh giá tiên lượng điều trị suy 2 tim ở nhóm bệnh nhân này gặp nhiều khó khăn. Ở nhóm tim bẩm sinh sau phẫu thuật có nhiều yếu tố gây ra do quá trình phẫu thuật ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh nên chỉ số này khi ra viện cũng không phản ánh được chính xác tình trạng suy tim của bệnh nhân. Cũng tương tự, với nhóm không phẫu thuật, với một số trường hợp bệnh diễn biến nặng phải chỉ định can thiệp như lọc máu, ECMO... thì chính việc can thiệp này cũng có thể ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP huyết thanh khi trẻ ra viện. Nhưng trên thực tế, việc tránh và loại bỏ được các yếu tố nhiễu này ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP rất khó khăn. Vì thế, việc đánh giá về vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng điều trị suy tim trong nghiên cứu vẫn phần nào bị ảnh hưởng.

- Trong luận án, đối tượng nghiên cứu bao gồm các lứa tuổi từ sơ sinh đến 15 tuổi. Do nồng độ NT-ProBNP thay đổi theo tuổi đặc biệt là tăng cao rõ rệt ở lứa tuổi sơ sinh nên việc phân tích vai trò của nồng độ NT-ProBNP trong chẩn đoán suy không có được tính đồng nhất. Trên thực tế, với trẻ lứa tuổi nhỏ

có suy tim mức độ nhẹ nhưng nồng độ NT-ProBNP vẫn có thể tăng cao hơn so với trẻ lớn có mức độ suy tim nặng. Điều này làm cho việc đánh giá vai trò của NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim cũng đôi khi không được thực sự chính xác. Cũng chính vì thế nên giá trị của các điểm cắt trong chẩn đoán suy tim khó áp dụng cho tất cả các lứa tuổi và chủ yếu mang giá trị tham khảo.

- Nghiên cứu không đánh giá được nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở nhiều thời điểm trong quá trình điều trị cũng như thời điểm sau khi bệnh nhân ra viện. Trên thực tế, nghiên cứu chủ yếu đánh giá và phân tích mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng tại 2 thời điểm: vào viện và ra viện. Chính vì thế, nghiên cứu đã không phân tích được mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tình trạng dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng đặc biệt là siêu âm tim để theo dõi, đánh giá sự thay đổi và diễn biến, tiến triển của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Bởi vậy, vai trò của NT-ProBNP trong theo dõi tiên lượng điều trị suy tim trẻ em trong nghiên cứu vẫn chưa đánh giá được một cách hệ thống và đầy đủ.

- Trong nghiên cứu, mặc dù cỡ mẫu của nhóm đối tượng nghiên cứu là trẻ suy tim mặc dù thoả mãn được yêu cầu của luận án tuy nhiên với cỡ mẫu là 136 bệnh nhân vẫn chưa thể hiện được tính đại diện chung về suy tim ở trẻ em ở Việt Nam. Ngoài ra, trong luận án này đối tượng nghiên cứu chỉ là các trẻ mắc các bệnh lý tim mạch trong khi đó ở trẻ em, nguyên nhân gây suy gồm cả bệnh lý tim mạch cũng như bệnh lý không phải tim mạch như: thiếu máu, viêm phổi.... Chính vì thế, nghiên cứu chưa thể hiện được một cách có hệ thống về suy tim ở trẻ em ở Việt Nam.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu giá trị nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở 136 trẻ em suy tim tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, chúng tôi thu được các kết quả nghiên cứu như sau:

1. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm suy tim

- Giá trị trung vị của nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim là 2778 pg/ml, bách phân vị là (708-4138) pg/ml.

- Trung vị của nồng độ NT-ProBNP ở nhóm suy tim cấp là 3421 pg/ml cao hơn so với nhóm suy tim mạn tính (479 pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Nồng độ NT-ProBNP có tương quan thuận và chặt chẽ với mức độ suy tim ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Nồng độ NT-ProBNP tương quan nghịch với phân suất tổng máu thất trái (EF) ($r = 0,428$, $p < 0,01$).

2. Giá trị của NT-ProBNP trong chẩn đoán và theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

2.1. Giá trị chẩn đoán suy tim

- Nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim cao hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

- Điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP là 314,5 pg/ml có giá trị gợi ý chẩn đoán suy tim cho mọi lứa tuổi với độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 66,7% và diện tích dưới đường cong là 0,81.

- Điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP là 672,5 pg/ml có độ nhạy là 92,9% và độ đặc hiệu là 53,6% trong dự đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái.

2.2. Giá trị tiên lượng điều trị suy tim

- Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh khi vào viện có tương quan với kết quả điều trị suy tim :

+) Nồng độ NT-ProBNP của nhóm tử vong (trung vị là 4138 pg/ml) cao hơn nhóm không tử vong (2374 pg/ml) ($p < 0,05$).

+) Nồng độ NT-ProBNP của nhóm tiến triển xấu (trung vị là 4138 pg/ml) cao hơn nhóm tiến triển tốt (2329 pg/ml) ($p < 0,05$).

- Nồng độ NT-ProBNP là yếu tố độc lập liên quan đến tử vong qua phân tích hồi quy đa biến.

- Điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 5015 pg/ml có độ nhạy là 76,3% và độ đặc hiệu là 68,2% trong tiên lượng tử vong.

- Trong phẫu thuật tim bẩm sinh, nồng độ NT-ProBNP thời điểm trước phẫu thuật và 24 giờ sau phẫu thuật đều có tương quan với thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức tích cực và thời gian dùng thuốc vận mạch.

KIẾN NGHỊ

1. Phương pháp định lượng NT-ProBNP huyết thanh cần được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng để sàng lọc chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng các bệnh lý tim mạch trẻ em có hoặc không có suy tim.

2. Nghiên cứu giá trị của NT-ProBNP huyết thanh trên các trẻ khoẻ mạnh để có những số liệu mang tính hằng số về nồng độ NT-ProBNP huyết thanh bình thường ở mọi lứa tuổi của trẻ em Việt Nam.

**CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Ngô Anh Vinh, Lê Thanh Hải, Phạm Hữu Hòa (2016). Vai trò của Peptide lợi niệu typ B (NT-ProBNP) trong tiên lượng suy tim trẻ em. Tạp chí Nhi khoa, 9 (5), 46- 51.
2. Ngô Anh Vinh, Trương Thị Mai Hồng (2017). Nghiên cứu vai trò của Peptide lợi niệu typ B (NT-ProBNP) trong đánh giá suy tim ở trẻ em. Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, 12(8), 19-21.
3. Ngô Anh Vinh, Lê Thanh Hải, Nguyễn Tân Hùng (2018). Xác định nồng độ peptide lợi niệu typ B (NT-ProBNP) huyết thanh trong suy tim ở trẻ em. Tạp chí Y học thực hành, 11 (1085), 101-104.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

1. Họ tên bệnh nhân: 2. Giới: Nam (1) Nữ (2)
3. Ngày tháng năm sinh: 4. Mã số bệnh án:
5. Họ tên bố hoặc mẹ: 6. Số điện thoại:
7. Địa chỉ liên lạc:
8. Thời gian vào viện: ... Thời gian ra viện:
9. Lý do vào viện:

II. TIỀN SỬ

1. Cá nhân

- Con thứ mấy:
- Chậm phát triển thể chất Có (1) Không (2)
- Chậm phát triển tinh thần Có (1) Không (2)
- Bệnh lý tim mạch đã từng mắc: Có (1) Không (2)
- Bệnh gì:
- Các bệnh lý khác đã từng mắc:

2. Gia đình:

- Gia đình người bị bệnh tim mạch: Có (1) Không (2)
- Bệnh gì:

III. LÂM SÀNG

1. Toàn thân:

- Cân nặng (kg):
- Chiều cao (cm):

2. Triệu chứng lúc vào viện

- SpO₂ (%):..... Nhịp tim (lần/ph):.....
- Nhịp thở (lần/ph):..... Huyết áp (mmHg):.....
- Tắc nghẽn đường thở: Có (1) Không (2)
- Suy hô hấp: Có (1) Không (2)
- Sốc Có (1) Không (2)
- Vã mồ hôi: Có (1) Không (2)
- Nội vân tím: Có (1) Không (2)
- Tiếng thổi ở tim Có (1) Không (2)
- Tiếng tim mờ Có (1) Không (2)
- Ran ở phổi Có (1) Không (2)
- Đau ngực Có (1) Không (2)
- Phù Có (1) Không (2)

3. Điểm và mức độ suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi

Điểm	0	1	2
Tiền sử			
Ra mồ hôi	Chỉ ở đầu	Đầu và thân khi gắng sức	Đầu và thân khi nghỉ ngơi
Thở nhanh	Hiếm khi	Thỉnh thoảng	Liên tục
Lâm sàng			
Kiểu thở	Bình thường	Co rút cơ hô hấp	Khó thở
Tần số thở (lần/ phút)			
0 - 1 tuổi	< 50	50 - 60	> 60
1 - 6 tuổi	< 35	35 - 45	> 45
7 - 10 tuổi	< 25	25 - 35	> 35
11 - 14 tuổi	< 18	18 - 28	> 28
Tần số tim (lần/phút)			
0 – 1 tuổi	< 160	160 - 170	> 170
1 – 6 tuổi	< 105	105 - 115	> 115
7 – 10 tuổi	< 90	90 - 100	> 100
11 – 14 tuổi	< 80	80 - 90	> 90
Gan to dưới bờ sườn phải (cm)	< 2	2 - 3	> 3

- Điểm Ross vào viện: - Mức độ suy tim.....

- Điểm Ross ra viện:..... - Mức độ suy tim.....

4. Cận lâm sàng

	Chỉ số	Vào viện	Ra viện
Công thức máu	Hb (g/l)		
	Bạch cầu		
	Tiểu cầu		
Sinh hoá máu	Ure (mmol/l)		
	Creatinin (mmol/l)		
	Na (mmol/l)		
	K (mmol/l)		
	Ca (mmol/l)		
	Glucose (mmol/l)		
	GOT (mmol/l)		
	GPT (mmol/l)		
	NT-ProBNP (pg/ml)		
	Điện tâm đồ	Tần số tim (lần/phút)	
Phức bộ QRS			
Rối loạn bất thường			
X-Quang ngực	Chỉ số tim ngực (to, không to)		
Siêu âm tim	Phân suất tổng máu thất trái EF (%)		
	Chỉ số co ngắn sợi cơ FS (%)		
	Đường kính thất trái cuối tâm trương: Dd (mm)		
	Áp lực động mạch phổi tâm thu (mmHg)		
	Hở 3 lá (mức độ)		
	Hở 3 lá (mức độ)		
	Hở phổi (mức độ)		

5. Chẩn đoán bệnh

- Viêm cơ tim
- Bệnh cơ tim giãn
- Tim bẩm sinh
- Con nhịp nhanh kịch phát trên thất
- Tăng áp phổi
- Bệnh lý khác.....

6. Điều trị suy tim

1. Phẫu thuật

- Phẫu thuật tim hở Có (1) Không (2)
- Phẫu thuật sửa chữa toàn bộ Có (1) Không (2)
- Thời gian dùng thuốc vận mạch sau phẫu thuật (giờ):
- Thời gian thở máy sau phẫu thuật (giờ):
- Thời gian nằm ở hồi sức tích cực sau phẫu thuật (giờ):

2. Không phẫu thuật

- Thuốc: Có (1) Không (2)
- Tên thuốc:.....
- Can thiệp Có (1) Không (2)
- Thủ thuật can thiệp:.....

7. Tiến triển suy tim

- Tiến triển tốt
- Tiến triển xấu
- Tử vong

Người thu thập số liệu

PHỤ LỤC 2

GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

I. Mục đích của nghiên cứu

Đây là nghiên cứu do Bệnh viện Nhi Trung Ương thực hiện nhằm mục đích nâng cao khả năng chẩn đoán cũng như điều trị suy tim ở trẻ em. Nghiên cứu đã được sự đồng ý của Ban giám đốc và các khoa phòng liên quan.

Nghiên cứu không làm thay đổi phác đồ cũng như kết quả điều trị và không ảnh hưởng đến sức khoẻ của trẻ. Trong quá trình thực hiện, chúng tôi sẽ tiến hành lấy 2ml máu của trẻ để làm xét nghiệm vào các thời điểm lúc bệnh nhân vào viện và ra viện. Chúng tôi sẽ đảm bảo là an toàn tuyệt đối trong việc lấy máu làm xét nghiệm và sẽ không gây ra bất cứ tai biến hoặc tác dụng phụ nào cho trẻ.

II. Sự tham gia là tự nguyện

Sự tham gia của anh/chị vào nghiên cứu này góp phần quan trọng vào việc đem lại lợi ích cho chẩn đoán và điều trị cho con của anh/chị đồng thời giúp các bác sĩ đưa ra các liệu pháp điều trị phù hợp nhất.

Gia đình trẻ tham gia nghiên cứu không phải trả bất cứ chi phí nào để làm xét nghiệm trong quá trình tiến hành thực hiện nghiên cứu. Anh/chị có quyền từ chối hoặc rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Các thông tin cá nhân của trẻ được giữ bí mật, kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng vô danh. Việc anh/chị hợp tác là vô cùng quan trọng đối với nghiên cứu của chúng tôi.

THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

1. Họ tên bệnh nhân:
2. Giới: Nam (1) Nữ (2)
3. Ngày tháng năm sinh:
4. Mã số bệnh án:
5. Họ tên bố hoặc mẹ:
6. Số điện thoại liên lạc:
7. Địa chỉ liên lạc:.....
10. Thời gian vào viện:.....
11. Khoa điều trị:

Anh/chị đồng ý cho con mình cùng tham gia nghiên cứu này?

[] Đồng ý

[] Từ chối

Ngày làm cam kết: / /

Họ tên và chữ ký (người cam kết)

Nghiên cứu viên

(Họ tên và chữ ký) _____

PHỤ LỤC 3

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SUY TIM MỚI CỦA ROSS NĂM 2012

Điểm Triệu chứng	1	2	3
<i>0-3 tháng</i>			
Số lượng bú (ounce)	>3,5	2,3-3,5	<2,5
Thời gian bữa bú (phút)	<20	24-40	>40
Thở	Bình thường	Thở nhanh	Rút lõm
Nhịp thở/phút	<50	50-60	>60
Nhịp tim/phút	<160	160-170	>170
Tưới máu	Bình thường	Giảm	Sốc
Gan to (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450-1700	>1700
EF (%)	>50	30-50	<30
Hở van nhĩ thất	Không	Nhẹ	Trung bình/nặng
<i>4- 12 tháng</i>			
Ăn bú	Bình thường	Giảm	Ăn qua sonde
Mức độ sụt cân	Bình thường	≥1 đường cong	≥2 đường cong
Thở	Bình thường	Thở nhanh	Rút lõm
Nhịp thở (lần/phút)	<40	40-50	>50
Nhịp tim (lần/phút)	<12	120-130	>130
Tưới máu	Bình thường	Giảm	Sốc
Gan to (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450-1700	>1700
EF (%)	>50	30-50	<30

Hở van nhĩ thất	Không	Nhẹ	Trung bình/nặng
<i>1-3 tuổi</i>			
Ăn bú	Bình thường	Giảm	Ăn qua sonde
Tăng trưởng	Bình thường	Sụt cân	Gầy mòn
Thở	Bình thường	Thở nhanh	Rút lõm
Nhịp thở (lần/phút)	<30	30-40	>40
Nhịp tim (lần/phút)	<110	110-120	>120
Tưới máu	Bình thường	Giảm	Sốc
Gan to (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450-1700	>1700
EF (%)	>50	30-50	<30
Hở van nhĩ thất	Không	Nhẹ	Trung bình/nặng
<i>4-8 tuổi</i>			
Bú kém hoặc nôn	Không	Ngắt quãng	Thường xuyên
Tăng trưởng	Bình thường	Sụt cân	Gầy mòn
Thở	Bình thường	Thở nhanh	Rút lõm
Nhịp thở (lần/phút)	<25	25-35	>35
Nhịp tim (lần/phút)	<100	90-100	>100
Tưới máu	Bình thường	Giảm	Sốc
Gan to (cm)	<2	2-3	>3
NT-ProBNP (pg/ml)	<300	300-1500	>1500
EF (%)	>50	30-50	<30

Hở van nhĩ thất	Không	Nhẹ	Trung bình/nặng
9-18 tuổi			
Bú kém hoặc nôn	Không	Ngắt quãng	Thường xuyên
Thở	Bình thường	Thở nhanh	Rút lõm
Nhịp thở (lần/phút)	<20	20-30	>30
Nhịp tim (lần/phút)	<90	90-100	>100
Tươi máu	Bình thường	Giảm	Sốc
Gan to (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300-1500	>1500
EF (%)	>50	30-50	<30
% tiêu thụ oxy tối đa	>80	60-80	<60
Hở van nhĩ thất	Không	Nhẹ	Trung bình/nặng

Cách cho điểm:

- Ross I (0-3 điểm): không có suy tim
- Ross II (6-10 điểm): suy tim mức độ nhẹ
- Ross III (11-15 điểm): suy tim mức độ trung bình
- Ross IV (16-20 điểm): suy tim mức độ nặng

Ounce: đơn vị quốc tế (ml)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antman E.M, Bax J, Chazal R.A, et al (2016). Updated Clinical Practice Guidelines on Heart Failure: An International Alignment. *Eur Heart J*, **37(27)**, 2096.
2. Massin M.M, Astadicko I and Dessy H (2008). Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*, **31(8)**, 388–391.
3. Nandi D. and Rossano J.W (2015). Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young*, **25(8)**, 1460–1468.
4. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà, Nguyễn Thu Nhạn (2016). Suy tim. *Sách giáo khoa Nhi Khoa*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 555–570.
5. Rossano J.W, Kim J.J, Decker J.A, et al (2012). Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*, **18(6)**, 459–470.
6. Nguyễn Gia Khánh (2008). Suy tim. *Bài giảng Nhi khoa tập II*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 59–69.
7. Kantor P.F, Loughheed J, Dancea A, et al. (2013). Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*, **29(12)**, 1535–1552.
8. Hoàng Anh Tiến, Huỳnh Văn Minh, Lê Thị Phương Anh (2005). Đánh giá sự biến đổi nồng độ NT-proBNP ở đợt cấp của bệnh nhân suy tim mạn. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **41**, 650–663.
9. McKie P.M and Burnett J.C (2016). NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure*. *J Am Coll Cardiol*, **68(22)**, 2437–2439.
10. Huang Y.-T, Tseng Y.-T, Chu T.-W, et al (2016). N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) –based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure. *Sci Rep*, **6**.

11. Martinez-Rumayor A, Richards A.M, Burnett J.C, et al (2008). Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*, **101(3A)**, 3–8.
12. Đặng Vạn Phước, Châu Ngọc Hoa, Trương Quang Bình (2014). Các chất đánh dấu sinh học (biomarker) trong lượng giá suy tim. *Suy tim trong thực hành lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 65–87.
13. Isah I.A, Sadoh W.E and Iduoriyekemwen N.J (2017). Usefulness of amino terminal pro-B-type natriuretic peptide in evaluating children with cardiac failure. *Cardiovasc Diagn Ther*, **7(4)**, 380–388.
14. Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, et al (2010). The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide -. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*, **74(5)**, 998–1005.
15. Hauser J.A, Demyanets S, Rusai K, et al (2016). Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart Br Card Soc*, **102(20)**, 1633–1639.
16. Favilli S, Frenos S, Lasagni D, et al (2009). The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*, **10(4)**, 298–302.
17. Hsu D.T and Pearson G.D (2009). Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail*, **2(1)**, 63–70.
18. Rossano J.W and Shaddy R.E (2014). Heart failure in children: etiology and treatment. *J Pediatr*, **165(2)**, 228–233.
19. Đặng Vạn Phước, Châu Ngọc Hoa, Trương Quang Bình (2014). Sinh lý bệnh của suy tim. *Suy tim trong thực hành lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 15–29.
20. Nguyễn Lâm Việt, Phạm Mạnh Hùng (2015). Suy tim. *Bài giảng bệnh học nội khoa tập I*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 555–568.

21. Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, **18(8)**, 891–975.
22. Hsu D.T and Pearson G.D (2009). Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circ Heart Fail*, **2(5)**, 490–498.
23. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà (2010). Suy tim. *Thực hành cấp cứu Nhi Khoa*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 131–137.
24. Nguyễn Văn Bằng, Đặng Thị Hải Vân (2015). Suy tim cấp ở trẻ em. *Bài giảng Nhi khoa sau đại học*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 230–238.
25. Ross R.D (2012). The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol*, **33(8)**, 1295–1300.
26. Jayaprasad N (2016). Heart Failure in Children. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc*, **17(3)**, 92–99.
27. Fernandes B.A, Maher K.O and Deshpande S.R (2016). Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: A state of art review. *World J Cardiol*, **8(12)**, 719–727.
28. Mahrani Y, Nova R, Saleh M.I, et al (2016). Correlation of heart failure severity and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in children. *Paediatr Indones*, **56(6)**, 315–9.
29. Satou G.M, Lacro R.V, Chung T, et al (2001). Heart size on chest x-ray as a predictor of cardiac enlargement by echocardiography in children. *Pediatr Cardiol*, **22(3)**, 218–222.
30. Rossano J.W and Jang G.Y (2015). Pediatric Heart Failure: Current State and Future Possibilities. *Korean Circ J*, **45(1)**, 1–8.

31. Oh J.K (2007). Echocardiography in heart failure: Beyond diagnosis. *Eur J Echocardiogr*, **8(1)**, 4–14.
32. Rajiah P (2012). Magnetic resonance imaging in the evaluation of congestive cardiac failure. *Indian J Radiol Imaging*, **22(3)**, 170–177.
33. De Filippo M and Capasso R (2016). Coronary computed tomography angiography (CCTA) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in the assessment of patients presenting with chest pain suspected for acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, **4(13)**.
34. Troughton R, Michael Felker G, and Januzzi J.L (2014). Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*, **35(1)**, 16–24.
35. Cantinotti M (2016). B-Type Cardiac Natriuretic Peptides in the Neonatal and Pediatric Intensive Care Units. *J Pediatr Intensive Care*, **05(04)**, 189–197.
36. McQuade C.N, Mizus M, Wald J.W, et al (2017). Brain-Type Natriuretic Peptide and Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide Discharge Thresholds for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, **166(3)**, 180–190.
37. Ross R.D, Bollinger R.O and Pinsky W.W (1992). Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol*, **13(2)**, 72–75.
38. Yancy C.W, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, **128(16)**, 1810–1852.
39. Zhang Q.Y, Ye Q, Du J.-B, et al (2010). [The value of the New York University Pediatric Heart Failure Index in chronic heart failure in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*, **48(9)**, 703–707.

40. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, et al (2001). The New York University Pediatric Heart Failure Index: A new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr*, **138(5)**, 644–648.
41. Lin C-W, Zeng X-L, Jiang S-H, et al (2013). Role of the NT-proBNP level in the diagnosis of pediatric heart failure and investigation of novel combined diagnostic criteria. *Exp Ther Med*, **6(4)**, 995–999.
42. Mair J (2009). Clinical significance of pro-B-type natriuretic peptide glycosylation and processing. *Clin Chem*, **55(3)**, 394–397.
43. Moro C and Lafontan M (2013). Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **304(3)**, 358-368.
44. Hunt P.J, Richards A.M, Nicholls M.G, et al (1997). Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **47(3)**, 287–296.
45. Lippi G, Salvagno G.L, Montagnana M, et al (2007). Measurement of Elecsys NT-proBNP in serum, K2 EDTA and heparin plasma. *Clin Biochem*, **40(9–10)**, 747–748.
46. Bộ Y Tế (2014). Định lượng NT-ProBNP. *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh*. Nhà Xuất Bản Học, Hà nội, 337–340.
47. Das B.B, Raj S, and Solinger R (2009). Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, **7(1)**, 43–51.
48. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, et al (2005). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem*, **51(5)**, 926–927.
49. Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al (2009). NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol*, **30(1)**, 3–8.

50. Johns M.C and Stephenson C (2008). Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients. *Am J Cardiol*, **101(3A)**, 76–81.
51. Rauh M and Koch A (2003). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem*, **49(9)**, 1563–1564.
52. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al (2004). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*, **93(5)**, 603–607.
53. Chang A.Y, Abdullah S.M, Jain T, et al (2007). Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, **49(1)**, 109–116.
54. Van Kimmenade R.R.J, Januzzi J.L, Bakker J.A, et al (2009). Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*, **53(10)**, 884–890.
55. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al (2014). Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *Int J Cardiol*, **176(3)**, 611–617.
56. Lin C-W, Tang W, Wen F, et al (2016). Diagnostic Accuracy of NT-ProBNP for Heart Failure with Sepsis in Patients Younger than 18 Years. *PloS One*, **11(1)**, e0147930.
57. Martolini D, Pistella E, Carmenini E, et al (2017). NT-proBNP correlates with the illness scores pneumonia severity index and CURB-65 in patients with pneumonia. *Ital J Med*, 37–40.

58. Karakoyun I, Colak A, Arslan F.D, et al (2017). Anemia considerations when assessing natriuretic peptide levels in ED patients. *Am J Emerg Med*, **35(11)**, 1677–1681.
59. Spinar J, Spinarova L, Malek F, et al (2019). Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction - A report from FAR NHL prospective registry. *PloS One*, **14(3)**, e0214363.
60. Taylor C.J, Roalfe A.K, Iles R, et al (2014). The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis. *BMJ Open*, **4(4)**, e004675.
61. Pan Y, Li D, Ma J, et al (2017). NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)*, **96(51)**.
62. Stienen S, Salah K, Moons A.H, et al (2018). NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation*, **137(16)**, 1671–1683.
63. Menghong Deng, Chunwang Lin, Wen Tang, et al (2016). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in children of age up to 18 years. **9(10)**, 10756–10762.
64. Mir T.S, Marohn S, L er S, et al (2002). Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*, **110(6)**, 76.
65. Das B.B (2010). Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases. *Pediatr Cardiol*, **31(8)**, 1135–1145.

66. Cohen S, Springer C, Avital A, et al (2005). Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress?. *Pediatrics*, **115(5)**, 1347–1350.
67. Hildebrandt P and Collinson P.O (2008). Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *Am J Cardiol*, **101(3)**, 25–28.
68. Knecht K.R, Alexander M.L, Swearingen C.J, et al (2012). NTproBNP as a marker of rejection in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant*, **16(4)**, 335–339.
69. Rusconi P.G, Ludwig D.A, Ratnasamy C, et al (2010). Serial Measurements of Serum NT-proBNP as Markers of Left Ventricular Systolic Function and Remodeling in Children with Heart Failure. *Am Heart J*, **160(4)**, 776–783.
70. Medar S, Hsu D.T, Ushay H.M, et al (2015). Serial measurement of NT-proBNP predicts adverse cardiovascular outcome in children with primary myocardial dysfunction and acute decompensated heart failure (ADHF). *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*, **16(6)**, 529–534.
71. Rusconi P.G.], Ludwig D.A, Sandhu S, et al (2018). Cross Validation of Nt-Probnp as a Predictor of Cardiac Transplant in Children with Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, **57(14 Supplement)**, 425.
72. Elsharawy S, Hassan B, Morsy S, et al (2012). Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in pediatric patients with ventricular septal defect. *Egypt Heart J*, **64(4)**, 241–246.
73. Eindhoven J.A, Van den Bosch A.E, Ruys T.P.E, et al (2013). N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Its Relationship With Cardiac Function in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, **62(13)**, 1203–1212.

74. Gan C.T, McCann G.P, Marcus J.T, et al (2006). NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, **28(6)**, 1190–1194.
75. Valverde I, Paolino A, Serrano Gotarredona M.P, et al (2015). NT-proBNP as a biomarker of right ventricular dilatation and pulmonary regurgitation in Tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Magn Reson*, **17(1)**, 100.
76. Takatsuki S, Wagner B.D and Ivy D.D (2012). B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis*, **7(3)**, 259–267.
77. Mirjam E. Van Albada, Frederieke G. Loo, and Rebecca Fokkem (2007). Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary arterial hypertension*. University of Groningen.
78. Yu J, Li H.-H, and Dong L (2016). Meta-analysis: Diagnostic Value of N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide for Kawasaki Disease. *Clin Lab*, **62(10)**, 1903–1910.
79. Kaneko K, Yoshimura K and Tsuji S (2014). Brain Natriuretic Peptide as a Novel Diagnostic Biomarker in Kawasaki Disease. *J Compr Pediatr*, **5(4)**.
80. Dionne A and Dahdah N (2018). A Decade of NT-proBNP in Acute Kawasaki Disease, from Physiological Response to Clinical Relevance. *Children*, **5(10)**.
81. Thejus J and Francis J (2009). N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide And Atrial Fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*, **9(1)**, 1–4.
82. Mazurek B, Szydłowski L, Giec-Fuglewicz G, et al (2009). N-terminal prohormone brain natriuretic peptide-proBNP levels in ventricular arrhythmias in children. *Clin Cardiol*, **32(12)**, 690–694.
83. Rosenthal D, Chrisant M.R.K, Edens E, et al (2004). International society for heart and lung transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*, **23(12)**, 1313–1333.

84. Đặng Vạn Phước, Châu Ngọc Hoa, Trương Quang Bình (2014). Digoxin trong điều trị suy tim. *Suy tim trong thực hành lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học. Hà nội, 129-135
85. Hussey A.D and Weintraub R.G (2016). Drug Treatment of Heart Failure in Children: Focus on Recent Recommendations from the ISHLT Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure. *Paediatr Drugs*, **18(2)**, 89–99.
86. Đặng Vạn Phước, Châu Ngọc Hoa, and Trương Quang Bình (2014). Thuốc lợi tiểu trong điều trị suy tim. *Suy tim trong thực hành lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, 135–159.
87. John Jefferies, Anthony Chang, and Joseph Rossano (2017). Beta-Adrenergic Receptor Blockade. *Heart Failure in the Child and Young Adult*. Elsevier Science Publishing Co Inc, San Diego, United States, 539–543.
88. Bruns L.A, Chrisant M.K, Lamour J.M, et al (2001). Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr*, **138(4)**, 505–511.
89. Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V, et al (2010). Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. *Cardiol Young*, **20(5)**, 522–525.
90. Marquínez-Alonso I, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares C.M, et al (2014). DI-059 Use, effectiveness and safety of ivabradine in paediatric patients. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*, **21(Suppl 1)**, A94–A94.
91. Kirk R, Dipchand A.I, Edwards L.B, et al (2012). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric heart transplantation report--2012. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*, **31(10)**, 1065–1072.

92. Hsu K.-H, Chi N.-H, Yu H.-Y, et al (2011). Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, **40(3)**, 682–688.
93. Canter C.E, Shaddy R.E, Bernstein D, et al (2007). Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, **115(5)**, 658–676.
94. Eicken A, Kolb C, Lange S, et al (2006). Implantable cardioverter defibrillator (ICD) in children. *Int J Cardiol*, **107(1)**, 30–35.
95. Batra A.S and Balaji S (2009). Cardiac Resynchronization Therapy in Children. *Curr Cardiol Rev*, **5(1)**, 40–44.
96. McMurray J.J.V, Adamopoulos S, Anker S.D, et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, **33(14)**, 1787–1847.
97. Iacob D, Butnariu A, Leucuța D-C, et al. (2017). Evaluation of NT-proBNP in children with heart failure younger than 3 years old. *Rom J Intern Med*, **55(2)**, 69–74.
98. Dieckmann R.A, Brownstein D and Gausche-Hill M (2010). The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care*, **26(4)**, 312–315.

99. Schwartz G.J, Muñoz A, Schneider M.F, et al (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*, **20(3)**, 629–637.
100. Pediatric Calculator - Bedside Schwarz Equation. <http://nephron.com/bedside_peds_nic.cgi>, accessed: 04/08/2019.
101. Carcillo J.A, Fields A.I, and American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members (2002). Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, **30(6)**, 1365–1378.
102. World Health Organization (2013). *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses*, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
103. Barlow S.E (2007). Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*, **120(Supplement 4)**, 164–192.
104. Organization W.H (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité*.
105. Hajian-Tilaki K (2014). Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform*, **48**, 193–204.
106. Lin C-W, Zeng X-L, Zhang J-F, et al. (2014). Determining the optimal cutoff values of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for the diagnosis of heart failure in children of age up to 14 years. *J Card Fail*, **20(3)**, 168–173.
107. Evans W.N, Acherman R.J, Mayman G.A, et al. (2010). Simplified pediatric electrocardiogram interpretation. *Clin Pediatr (Phila)*, **49(4)**, 363–372.

108. Parameter(z): M-Mode Z-Scores.
<<http://parameterz.blogspot.com/2008/09/m-mode-z-scores.html>>,
accessed: 05/09/2019.
109. Solomon S.D (2007). Echocardiographic Assessment of Ventricular Systolic Function. *Essential Echocardiography*,. Humana Press, New Jersey, 89–90.
110. Nashef S.A.M, Roques F, Hammill B.G, et al. (2002). Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, **22(1)**, 101–105.
111. Nguyễn Văn Bằng, Đặng Thị Hải Vân (2015). Viêm cơ tim cấp ở trẻ em. *Bài giảng Nhi khoa đào tạo sau đại học*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 256–262.
112. Bộ Y Tế (2015). Viêm cơ tim do virus. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em*. Nhà xuất bản Y học, 290–293.
113. Molina K.M, Shrader P, Colan S.D, et al (2013). Predictors of disease progression in pediatric dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, **6(6)**, 1214–1222.
114. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al (2006). Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med*, **173(9)**, 1023–1030.
115. Nieminen M.S, Böhm M, Cowie M.R, et al (2005). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, **26(4)**, 384–416.
116. Robin X, Turck N, Hainard A, et al (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, **12**, 77.

117. Fluss R, Faraggi D and Reiser B (2005). Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J Biom Z*, **47(4)**, 458–472.
118. Myung K. Park Specific Congenital Heart Defects. *Park' Pediatric Cardiology for Practitioners*.
119. Nandi D and Rossano J.W (2015). Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young*, **25(8)**, 1460–1468.
120. Shu-Ling C, Bautista D, Kit C.C, et al (2013). Diagnostic evaluation of pediatric myocarditis in the emergency department: a 10-year case series in the Asian population. *Pediatr Emerg Care*, **29(3)**, 346–351.
121. Alexander P.M.A, Daubeney P.E.F, Nugent A.W, et al (2013). Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation*, **128(18)**, 2039–2046.
122. Macicek S.M, Macias C.G, Jefferies J.L, et al (2009). Acute Heart Failure Syndromes in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics*, **124(5)**, 898–904.
123. Freedman S.B, Haladyn J.K, Floh A, et al (2007). Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics*, **120(6)**, 1278–1285.
124. Nguyễn Văn Bằng, Lê Ngọc Lan (2013). Bệnh lý tim bẩm sinh ở trẻ em. *Bài giảng Nhi khoa tập II*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 36–46.
125. Geiger R, Hammerer-Lercher A, Url C, et al (2007). NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol*, **123(1)**, 63–65.
126. Albers S, Mir T.S, Haddad M, et al (2006). N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med*, **44(1)**, 80–85.

127. Fradley M.G, Larson M.G, Cheng S, et al (2011). Reference Limits for N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide in Healthy Individuals (From the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, **108(9)**, 1341–1345.
128. Ekure E.N, Okoromah C.A, Ajuluchukwu J.N, et al (2011). Diagnostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide among children with heart failure in a tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med*, **30(1)**, 29–34.
129. Koura H.M, Abdalla N.M, Hamed Ibrahim M, et al (2016). NT-proBNP in Children With Left to Right Shunt and Dilated Cardiomyopathy. *Iran J Pediatr*, **26(3)**.
130. Zoair A, Mawlana W, El-Bendary A et al (2014). Serum levels of amino terminal of probrain natriuretic peptide (NT-Pro BNP) as a diagnostic and prognostic biomarker in children with dilated cardiomyopathy. *Tanta Medical Journal*, **42(2)**, 53-57.
131. Wu Y, Chen S, Sun K, et al (2006). [Diagnostic value of the currently used criteria and brain natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure in children with congenital heart disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*, **44(10)**, 728–732.
132. Koch A, Kitzsteiner T, Zink S, et al (2007). Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, **114(3)**, 339–344.
133. Mainwaring R.D, Parise C, Wright S.B, et al (2007). Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair. *Ann Thorac Surg*, **84(6)**, 2066–2069.
134. Nasser N, Perles Z, Rein A.J.J.T, et al (2006). NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol*, **27(1)**, 87–90.

135. Zhou F-J, Zhou C-Y, Tian Y-J, et al (2014). Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **18(10)**, 1513–1516.
136. Den Boer S.L, Rizopoulos D, du Marchie Sarvaas G.J, et al (2016). Usefulness of Serial N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Measurements to Predict Cardiac Death in Acute and Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children. *Am J Cardiol*, **118(11)**, 1723–1729.
137. Hsu J.-H, Keller R.L, Chikovani O, et al (2007). B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **134(4)**, 939–945.
138. Rowan Walsh, Clark Boyer and Jared LaCorte (2008). N-terminal B-type natriuretic peptide levels in pediatric patients with congestive heart failure undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **135(1)**, 98–103.
139. Pérez-Piaya M, Abarca E, Soler V, et al (2011). Levels of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide in congenital heart disease surgery and its value as a predictive biomarker. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, **12(3)**, 461–466.
140. Qu J, Liang H, Zhou N, et al (2017). Perioperative NT-proBNP level: Potential prognostic markers in children undergoing congenital heart disease surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **154(2)**, 631–640.
141. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, et al (2006). Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr*, **148(3)**, 372–376.