

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Lê Thanh Hải

2. PGS.TS. Phạm Hữu Hòa

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
Họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi: giờ phút, ngày tháng năm 2019.

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

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 và 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 hoặc gắng sức.

Suy tim gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm, thậm chí tử vong nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Tuy nhiên, chẩn đoán suy tim ở trẻ em đặc biệt là trẻ sơ sinh và bú mẹ khó khăn do các triệu chứng thường kín đáo và không đặc hiệu. 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.

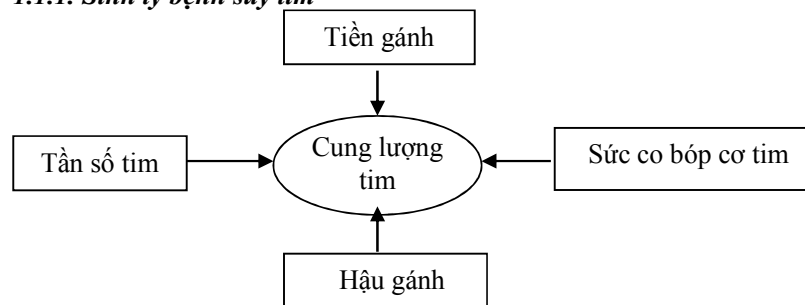
Trong những năm gần đây, vai trò của các dấu ấn sinh học như peptid lợi niệu natri typ B (BNP, NT-ProBP) trong đánh giá suy tim ở người lớn đã được khẳng định. Các nghiên cứu ở người lớn đã cho thấy nồng độ NT-ProBNP huyết thanh có tương quan chặt chẽ với chức năng tim và mức độ suy tim. Hiện nay, ở 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 nghiên cứu 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 ở trẻ em

1.1.1. Sinh lý bệnh suy tim



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

1.1.2. Phân loại suy tim

- 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.

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 cận lâm sàng.

1.2.1. Lâm sàng

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.

1.2.2. Cận lâm sàng

Các phương pháp cận lâm sàng chính trong chẩn đoán suy tim là X-quang tim phổi, điện tâm đồ và siêu âm tim. Siêu âm tim cung cấp các

thông tin về cấu trúc, kích thước các buồng tim và đánh giá chức năng tim đặc biệt là chức năng thất trái bằng 2 thông số chính: chỉ số co giãn sợi cơ (FS), phân số tổng máu thất trái (EF).

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 và cho thấy có độ nhạy và đặc hiệu cao.

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

Tiêu chuẩn Ross sửa đổi dựa vào triệu chứng: 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 suy tim từ nhẹ đến nặng (3 đến 12 điểm) (Bảng 1.1).

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân độ suy tim theo 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 | Hiêm 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.

1.2.4. Phân độ suy tim trẻ em

- Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng (kinh điển)
- 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

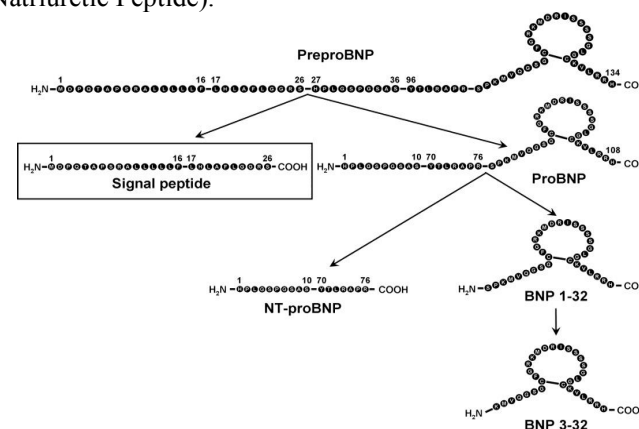
Hiện nay, phân độ Ross sửa đổi được áp dụng rộng rãi ở trẻ em và có 4 mức độ (Bảng 2.1):

- 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

1.3. Tổng quan về peptide lợi niệu natri typ B

1.3.1. Nguồn gốc, cấu trúc

Tiền thân của NT-ProBNP 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 peptide lợi niệu natri typ B (B - type Natriuretic Peptide).



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

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

NT-proBNP được tiết chủ yếu từ cơ tâm thất và được phóng thích do sự gia tăng áp lực cũng như thể tích của buồng tim đặc biệt là tâm thất trái. Vì thế, NT-ProBNP là một chất chỉ điểm sinh học nhạy cảm và đặc hiệu cho những rối loạn chức năng tâm thất.

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 độ lọc cầu thận. Thời gian bán hủy (half-life) của NT-proBNP là 120 phút.

1.3.3. Phương pháp định lượng NT-ProBNP huyết thanh

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.

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). 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%. Giới hạn phát hiện của xét nghiệm là 5 pg/ml.

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

Ở trẻ em, nồng độ NT-ProBNP thay đổi theo các giai đoạn phát triển của trẻ đặc biệt là thời kỳ sơ sinh. Nồng độ NTproBNP tăng cao trong 48 giờ và giảm nhanh chóng trong hai tuần đầu sau sinh. Sau thời kỳ sơ sinh, các nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP tiếp tục giảm dần theo tuổi sau đó ổn định trong từ 4 tháng đến 15 tuổi.

Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em như suy thận, các tình trạng bệnh lý nặng (nhiễm khuẩn nặng, tình trạng sốc), các bệnh lý suy hô hấp, béo phì, thiếu máu nặng, ...

1.4. Điều trị suy tim trẻ em

- 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.

- Liệu pháp can thiệp điều trị

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

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

- Chăm sóc và đảm bảo dinh dưỡng

CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thực hiện trên 408 trẻ tại Bệnh viện Nhi trung ương, được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: 136 trẻ suy tim
- Nhóm chứng: 272 trẻ không mắc các bệnh lý tim mạch có cùng tuổi và giới với nhóm bệnh.
- Thời gian từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 10 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

❖ Nhóm bệnh (suy tim)

- 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 1.1).

❖ Nhóm chứng

- Trẻ không mắc bệnh lý tim mạch được đánh giá trên siêu âm tim, điện tâm đồ, X-Quang tim phổi và không có suy tim theo tiêu chuẩn Ross sửa đổi.

- Trẻ không có tình trạng suy hô hấp và suy tuần hoàn.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ (cả nhóm bệnh và nhóm chứng)

- Suy thận
- Bệnh lý nội tiết
- Nhiễm khuẩn nặng
- Viêm phổi
- Béo phì
- Thiếu máu nặng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.2.2. Cỡ mẫu

2.2.2.1. 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:

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

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), 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:

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

Trong nghiên cứu, chúng tôi lấy 136 bệnh nhân là thỏa mãn yêu cầu về cỡ mẫu.

2.2.2.2. Nhóm chứng

Số trẻ của nhóm chứng cần thu thập dựa theo số bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu theo 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

❖ Bệnh nhân suy tim

Bệnh nhân vào nhập viện tại khoa Cấp cứu- chống độc và được nghiên cứu viên hỏi bệnh, khám lâm sàng và thực hiện các thăm dò cận lâm sàng tại các thời điểm vào viện và ra viện với trình tự như sau:

▪ Khám lâm sàng

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

▪ Cận lâm sàng

- Xét nghiệm

Lấy mẫu xét nghiệm để định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ngay tại thời điểm bệnh nhân vào nhập viện tại khoa Cấp cứu- chống độc. Thời điểm lấy mẫu ít nhất là 1 giờ sau khi bệnh nhân nhập viện và chưa có sử dụng bất kỳ liệu pháp điều trị nào. Với bệnh nhân tim bẩm sinh được phẫu thuật, chúng tôi định lượng thêm nồng độ NT-ProBNP huyết thanh vào thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật.

- Chụp X-Quang tim phổi và điện tâm đồ
- Siêu âm tim: đánh giá phân suất tống máu thất trái (EF).

▪ Đánh giá tiến triển sau điều trị

Trước khi ra viện, tiến triển của bệnh nhân sau điều trị được đánh giá và chia thành các mức độ: tiến triển tốt, xấu hoặc tử vong.

❖ Nhóm chứng

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

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 10 năm 2018, 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

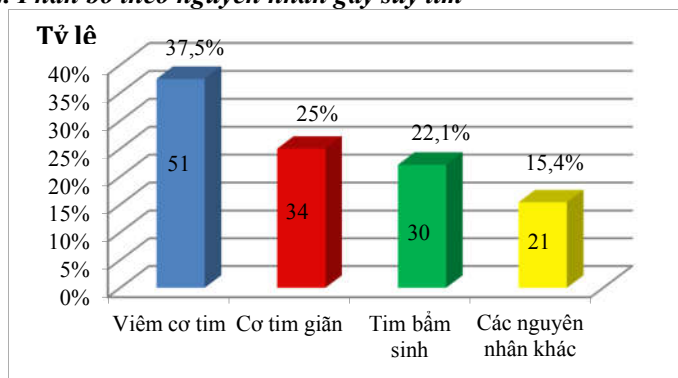
Bảng 3.1. Phân bố về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

| 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) | |

✓ Tuổi, giới tính :

- Ở cả nhóm suy tim và nhóm chứng, tuổi nhỏ nhất là 1 ngày tuổi, lớn nhất là 15 tuổi và chủ yếu gặp dưới 1 tuổi (45,6%).
- Ở cả nhóm suy tim và nhóm chứng, trẻ nam chiếm 47,8%, nữ chiếm 52,2% và không có sự khác biệt giữa 2 giới ($p > 0,05$).

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%).

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

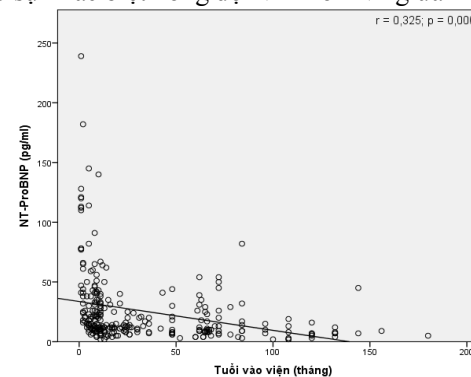
3.2.1. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh ở nhóm chứng

Bảng 3.2. Phân bố nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng theo tuổi, giới

| Giới | Đặc điểm | n (%) | NT-ProBNP Trung vị (IQR) | P |
|-------------|---------------------|-------------|-----------------------------|--------|
| | Nam | | 130 (64,6%) | |
| Nữ | | 142 (35,4%) | 32 (19-56,1) | |
| Tuổi | < 1 tháng | 12 (4,41%) | 139 (89 -157) | < 0,05 |
| | 1 tháng - < 3 tháng | 13 (4,78%) | 82 (41-109,5) | |
| | 3 tháng - <12 tháng | 100(36,8) | 51 (32 - 79) | |
| | 1 tuổi - <5 tuổi | 76 (27,9%) | 22,5 (16-41,7) | >0,05 |
| | 5 - 15 tuổi | 71 (26,1%) | 21(12,5-39,4) | |
| Tổng | | 272 | 31 (19-57,6) | |

Nhận xét:

- Tuổi
 - Trung vị của nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng là 31 pg/ml
 - Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng cao nhất ở nhóm < 1 tháng sau đó giảm dần theo tuổi và ổn định sau 1 tuổi.
- Giới
 - Không có sự khác biệt nồng độ NT-ProBNP giữa 2 giới ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tuổi

Nhận xét:

- Nồng độ NT-ProBNP giảm dần theo tuổi và có mối tương quan tuyến tính nghịch giữa 2 thông số này ($r = 0,325$; $p < 0,05$).

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

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

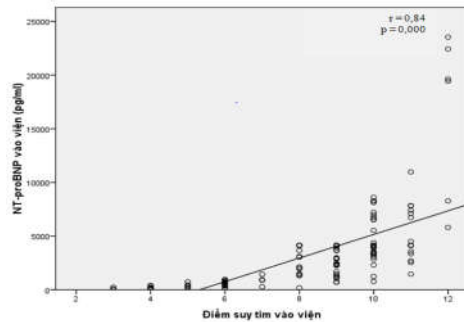
Bảng 3.3. Nồng độ NT-ProBNP theo mức độ suy tim

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

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



Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa 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) ($r = 0,84, p < 0,001$).

3.2.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với nguyên nhân suy tim

Bảng 3.4. Nồng độ NT-ProBNP theo nguyên nhân suy tim

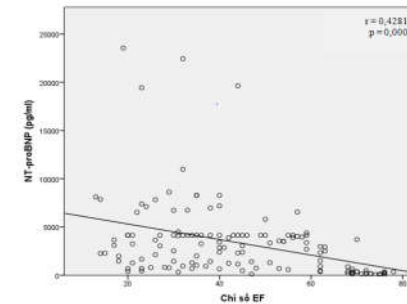
| Bệnh lý | n (%) | NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (IQR) | P |
|--------------|------------|-------------------------------------|------------------|
| Viêm cơ tim | 51 (37,5%) | 4138 (366 - 23541) | < 0,01 |
| Cơ tim giãn | 34 (25%) | 2669 (811 - 4733,5) | |
| Tim bẩm sinh | 30 (22,1%) | 380 (172 - 2374) | |
| Bệnh lý khác | 21 (15,4%) | 2091 (706 - 3977) | |
| Tổng | 136 (100%) | 2778 (708-4138) | |

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 pg/ml).

- Sự khác nhau về nồng độ NT-ProBNP giữa các nhóm bệnh lý này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.2.3. Nồng độ NT-ProBNP với phân suất tổng máu thất trái (EF)



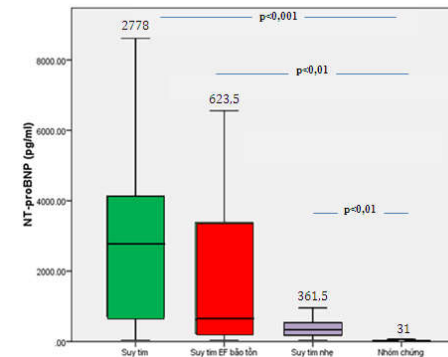
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với chỉ số EF

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

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

3.3.1. Giá trị nồng độ NT-ProBNP trong chẩn đoán suy tim

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

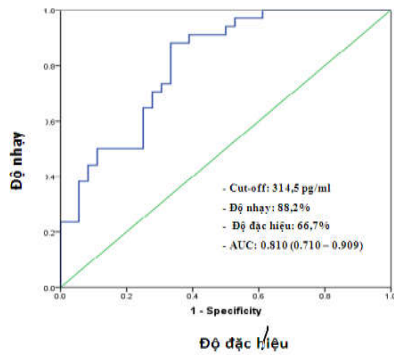


Biểu đồ 3.5. So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim với nhóm chứng

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 của 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 ($p < 0,001$).

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

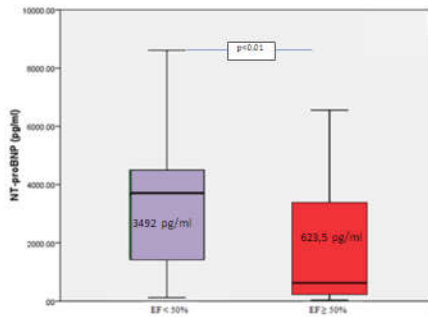


Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC trong chẩn đoán suy tim

Nhận xét

Điểm cắt tối ưu của NT-ProBNP là 314,5 pg/ml có giá trị để xác định ranh giới giữa trẻ suy tim (từ mức độ nhẹ đến nặng) và không 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 (0,71 – 0,909).

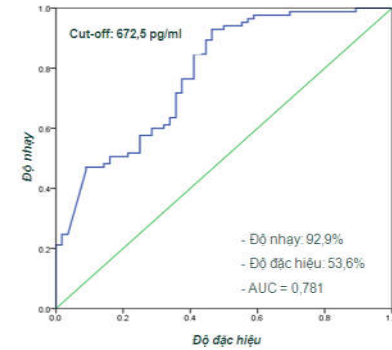
3.3.1.3. Nồng độ NT-ProBNP trong chẩn đoán rối loạn chức năng tâm thu thất trái



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa NT-ProBNP với phân suất tổng máu thất trái

Nhận xét:

- Ở nhóm suy tim, 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 $p < 0,001$.

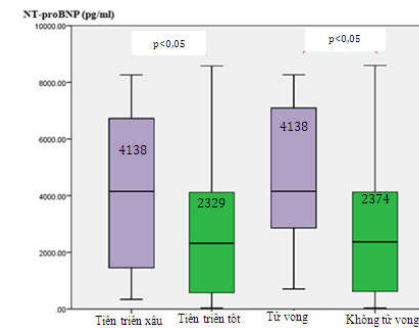


Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC trong chẩn đoán rối loạn tâm thu thất trái

Điểm cắt tối ưu của NT-ProBNP huyết thanh là 672,5 pg/ml có giá trị xác định trẻ có nguy cơ rối loạn chức năng tâm thu thất trái ($EF < 50\%$) với độ nhạy là 92,9%, độ đặc hiệu là 53,6% và diện tích dưới đường cong là 0,781 (0,704 - 0,858).

3.3.2. Giá trị NT-ProBNP trong theo dõi tiên lượng điều trị suy tim trẻ em

3.3.2.1. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với kết quả điều trị suy tim



Biểu đồ 3.9. Mối liên quan giữa nồng độ NT-ProBNP với kết quả điều trị

Nhận xét:

- Trung vị nồng độ NT-ProBNP ở nhóm tiến triển xấu là 4138 pg/ml cao hơn nhóm tiến 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 $p < 0,05$.

3.3.2.2. Điểm cắt của NT-ProBNP trong dự đoán kết quả điều trị

✓ **Tiến triển tốt - 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 (0.707 – 0.897) trong dự đoán đáp ứng kém với điều trị.

✓ **Tiên lượng tử vong**

- Điểm cắt tối ưu của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 5015 pg/ml độ nhạy là 76,3%, độ đặc hiệu là 68,2% và diện tích dưới đường cong là 0,814 (0,733 - 0,896) trong tiên lượng tử vong.

3.3.2.3. Vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng tử vong

Khi phân tích mô hình hồi quy logistic đa biến, chúng tôi thấy các yếu tố khi vào viện gồm: nồng độ NT-ProBNP, phân suất tổng máu thất trái (EF), mức độ suy tim là các yếu liên quan đến tử vong.

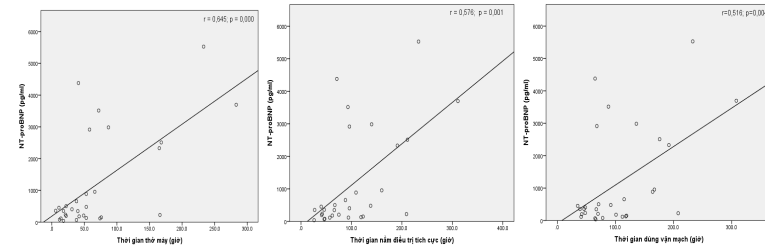
Bảng 3.5. Mô hình dự báo các yếu tố tiên lượng tử vong

| 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 thấp làm tăng nguy cơ tử vong (OR = 0,941), 95% CI (0,889 – 0,995).
- Nồng độ NT-ProBNP càng cao làm tăng nguy cơ tử vong OR=1,021, 95 CI (1,004-1,152).

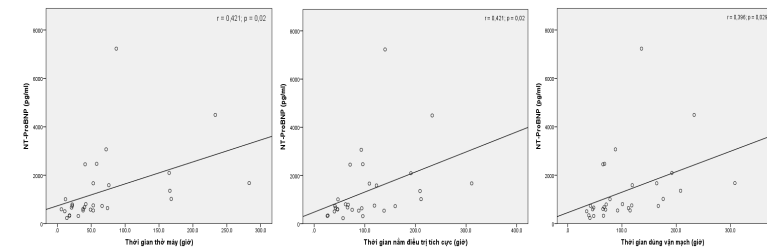
3.3.2.4. Vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng phẫu thuật tim bẩm sinh



Biểu đồ 3.10. 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 co bóp cơ tim ($r = 0,516$, $p < 0,06$).



Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật với các yếu tố tiên lượng điều trị

Nhận xét:

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 co bóp cơ tim ($r = 0,396$, $p = 0,029$).

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 lứa tuổi thường gặp nhất là dưới 1 tuổi, chiếm 45,6% (Bảng 3.1). Tác giả của Massin M và cộng sự trong nghiên cứu 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].

- 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 về tỷ lệ này giữa 2 giới ($p > 0,05$) (Bảng 3.1). Tương tự, tác giả Chong Shu-Ling cũng cho thấy ở trẻ em không có khác biệt về tỷ lệ mắc suy tim giữa nam và nữ [108].

4.1.2. Phân bố các nguyên nhân gây suy tim

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho 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%.

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,... Về phân bố nguyên nhân gây suy tim theo tuổi, chúng tôi nhận thấy 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, chúng tôi chủ yếu gặp ở trẻ dưới 1 tuổi, chiếm tỷ lệ 43,5%. Các nghiên cứu nước ngoài ở trẻ em bị suy tim cũng cho thấy cũng cho thấy lứa tuổi bị viêm cơ tim thường gặp ở trẻ lớn, trong khi đó tim bẩm sinh chủ yếu gặp ở nhóm dưới 1 tuổi.

4.2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong của nhóm nghiên cứu

4.2.1. 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:19-57,6 pg/ml) (Bảng 3.2). 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 khỏe mạnh hoặc trẻ không mắc các bệnh lý tim mạch.

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 | 102 | 1 tháng- 18 tuổi | 76,7 (35 -122,4) |
| Cohen | 13 | 1 - 36 tháng | 89 (88 - 292) |
| Jakob A Hauser | 89 | 2 tuổi- 15 tuổi | 66 (23-105) |

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 khác chưa loại trừ được các yếu tố có thể gây tăng nồng độ NT-ProBNP như thiếu máu, viêm phổi, béo phì ...

4.2.1.1. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm chứng theo tuổi

Kết quả của nghiên cứu chúng tôi cho thấy nồng độ NT-ProBNP của nhóm chứng tương quan nghịch biến so với tuổi ($r = - 0,352$; $p < 0,05$) (Biểu đồ 3.2). Kết quả này 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 khỏe mạnh hoặc trẻ không mắc bệnh lý tim mạch cũng đưa ra nhận định tương tự như chúng tôi. Theo bảng 3.2 chúng tôi nhận thấy nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở thời kỳ sơ sinh sau đó giảm dần sau lứa tuổi này và ổn định sau 1 tuổi.

4.2.1.2. 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. Giá trị trung vị ở nhóm trẻ nam là 31 pg/ml, (IQR: 19-59,4 pg/ml), nữ là 32 pg/ml, (IQR: 19-56,1) pg/ml và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 3.2). Các nghiên cứu nước ngoài cũng đưa ra nhận định tương tự khi cho thấy nồng độ NT-ProBNP ở trẻ khoẻ mạnh không có sự khác nhau về giới tính [115]. Theo tác giả Nir A, ở trẻ khoẻ mạnh dưới 13 tuổi nồng độ NT-proBNP 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).

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

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 (Bảng 3.3). Các nghiên cứu ở nước ngoài cũng đưa ra các giá trị khác nhau về nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em suy tim. 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.

4.2.2.2. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với mức độ suy tim và nguyên nhân 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 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) (Bảng 3.3.). Tương tự theo biểu đồ 3.3, chúng tôi nhận thấy nồng độ NT-ProBNP có tương quan thuận và chặt chẽ với điểm suy tim ($r = 0,84$, $p < 0,001$).

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 cao hơn

hắn nhóm bệnh lý khác như bệnh cơ tim giãn, tim bẩm sinh. Điều này cho thấy trong suy tim khởi phát nhanh và đột ngột, nồng độ NT-ProBNP tăng cao hơn so với nhóm có tiến triển mạn tính

Trong suy tim cấp, tình trạng gia tăng về áp lực cũng như thể tích buồng tim xảy ra nhanh chóng, đột ngột là yếu tố gây phóng thích dẫn đến làm gia tăng nhanh nồng độ NT-ProBNP huyết thanh.

4.2.2.3. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với phân suất tống máu thất trái

Kết quả ở biểu đồ 3.4 cho thấy, nồng độ NT-proBNP có tương quan nghịch với phân số tống máu thất trái ($p < 0,001$, $r = -0,428$). Điều này cho thấy, với trẻ suy tim có chức năng tâm thu thất trái giảm thì nồng độ NT-ProBNP huyết thanh tăng tương ứng và ngược lại. Các tác giả nước ngoài cũng đưa ra nhận định tương tự và cho rằng nồng độ NT-ProBNP có vai trò quan trọng trong đánh giá tình trạng suy chức năng thất trái ở trẻ em.

4.3. Giá trị nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán và tiên lượng điều trị suy tim

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

4.3.1.1. So sánh nồng độ NT-ProBNP của nhóm suy tim với nhóm chứng

Khi so sánh giữa nhóm suy tim với nhóm chứng, qua biểu đồ 3.5 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) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ngoài ra, 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 ($p < 0,01$). 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. Vì thế, đây là dấu ấn sinh học có độ nhạy cao trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em.

4.3.1.2. Điểm cắt của NT-ProBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim

Kết quả nghiên cứu cho thấy với điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh là 314,5 pg/ml là ngưỡng giới hạn tối ưu để xác định ranh giới giữa trẻ suy tim (từ mức độ nhẹ đến nặng) và không suy tim cho mọi lứa tuổi (Biểu đồ 3.6). Đây là điểm cắt có giá trị của gợi ý chẩn đoán suy tim với độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 66,7% và diện tích dưới đường cong là 0,81 (0,71 - 0,909).

4.3.1.3. 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 ở nhóm có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (EF <50%) có trung vị là 3492 pg/ml cao hơn so với nhóm không có EF bảo tồn (EF ≥ 50%) có trung vị là 623,5 pg/ml với $p < 0,01$ (Biểu đồ 3.7). 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 của nồng độ NT-ProBNP là 672,5 pg/ml có độ nhạy là 92,9% và độ đặc hiệu là 53,6% để xác định trẻ có nguy cơ rối loạn chức năng tâm thu thất trái với diện tích dưới đường cong là 0,781 (Biểu đồ 3.8).

Một số tác giả nước ngoài cũng cho rằng nồng độ NT-proBNP có thể đóng vai trò như là một công cụ chẩn đoán và tiên lượng rối loạn chức năng tâm thu thất trái với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong suy tim ở trẻ em. 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.

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

4.3.2.1. Vai trò của NT-ProBNP trong đánh giá mức độ suy tim và chức năng tim

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trên thế giới đều cho thấy, nồng độ NT-ProBNP phản ánh được mức độ suy tim và chức năng tâm thu thất trái (Biểu đồ 3.3, 3.4). 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 trong tiên lượng điều trị suy tim. Trong quá trình điều trị nếu nồng độ NT-proBNP huyết thanh của bệnh nhân 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.

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

Kết quả điều trị được ghi nhận 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 3.9).

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh lúc vào viện ở 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 3.9). Các kết quả này đã 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.

4.3.2.3. Vai trò của NT-ProBNP trong tiên lượng tử vong

Khi phân tích mô hình hồi quy logictis đơn biến và đa biến, kết quả cho thấy, 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 3.5). 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).

4.3.2.4. Vai trò của NT-proBNP trong tiên lượng phẫu thuật tim bẩm sinh

Kết quả cho thấy nồng độ NT-ProBNP trước phẫu thuật có tương quan tuyến tính thuận với thời gian nằm hồi sức tích cực ($r = 0,576$, $p < 0,001$), thời gian thở máy ($r = 0,645$, $p < 0,001$) và thời gian dùng thuốc

co bóp cơ tim ($r=0,516$, $p=0,01$) (Biểu đồ 3.10). Theo biểu đồ 3.11, 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 chứng tỏ sự gia tăng của thông số này trước phẫu thuật và 24 giờ sau phẫu thuật có vai trò tiên lượng mức độ phức tạp của cuộc phẫu thuật. Tương tự với kết quả của nghiên cứu chúng tôi, các nghiên cứu trên thế giới như của tác giả Ronal Walsh và Gessler 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

KẾT LUẬN

1. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh của nhóm nghiên cứu

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

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

- Nồng độ NT-ProBNP có tương quan thuận và chặt chẽ với mức độ suy tim ($r = 0,84$, $p<0,001$) và tương quan nghịch với phân suất tống máu thất trái ($r = 0,43$, $p<0,01$).

2. Giá trị chẩn đoán và theo dõi tiên lượng điều trị suy tim

2.1. Giá trị chẩn đoán

- Điểm cắt của nồng độ NT-ProBNP huyết thanh cho chẩn đoán suy tim mọi lứa tuổi là 314,5 pg/ml với độ nhạy là 88,2%, độ đặc hiệu là 66,7%.

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

2.1. Giá trị tiên lượng điều trị suy tim

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

- 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. Qua phân tích hồi quy đa biến, nồng độ NT-ProBNP càng tăng thì làm tăng nguy cơ 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 thuận với thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức tích cực và thời gian dùng thuốc co bóp cơ tim.

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 bệnh lý tim mạch ở trẻ em có suy tim hoặc không suy tim.

2. Nghiên cứu giá trị của NT-ProBNP huyết thanh trên các trẻ khỏe mạnh không có bệnh lý tim mạch để có những số liệu mang tính hằng số về nồng độ NT-ProBNP huyết thanh mọi lứa tuổi ở trẻ em Việt Nam.

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

1. Ngô Anh Vinh, Tạ Anh Tuấn (2012). Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Natriuretic Peptide Typ B(Pro-BNP) trong suy tim trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, Tạp chí Y học thực hành, 8 (838), 21-24.
2. Ngô Anh Vinh, Tạ Anh Tuấn (2014). Trường hợp sốc tim do viêm cơ tim. Tạp chí Y học thực hành, 12(946), 33-34.
3. Ngô Anh Vinh, Trương Thị Mai Hồng (2016). Nghiên cứu giá trị của Peptide lợi niệu Típ B (NT-ProBNP) trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em. Y học Việt Nam. 4 (2), 35-37.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGO ANH VINH

**DIAGNOSTIC VALUES OF B TYPE
NATRIURETIC PEPTIDE IN PEDIATRIC
HEART FAILURE**

Specialized : Pediatrics

Code : 62720135

**SUMMARY OF THE PhD DISSERTATION
IN MEDICINE**

HANOI - 2019

**Dissertation is completed at:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

RE

Scientific supervisors :

- 1. Prof. Le Thanh Hai**
- 2. Associate Prof. Pham Huu Hoa**

Debater 1:

Debater 2:

Debater 3:

The dissertation will be defended with the Committee at Hanoi Medical University.

At: hour min, day month year 2019.

Assess the thesis at the library:

- Vietnam National Library
- Hanoi Medical University's Library

Heart failure is defined as a clinical syndrome characterized by typical symptoms such as dyspnea, low extremities edema, and fatigue. This may be accompanied by several signs such as distended jugular, crackles and peripheral edema caused by structural or functional cardiac abnormalities, resulting in reduced cardiac output or high intracardiac pressure during rest or exertion.

Heart failure causes many dangerous complications, even death if not diagnosed early and treated promptly. However, it is difficult to diagnose heart failure in children, especially newborns and infants, because symptoms are often discreet and non-specific. Therefore, finding an early, easy-to-follow and accurate method of diagnosis is essential for pediatricians.

In recent years, the role of biomarkers such as B-type sodium diuretic peptide (BNP, NT-ProBP) in the evaluation of heart failure in adults has been confirmed. Studies in adults have shown that serum NT-ProBNP concentration is strongly correlated with cardiac function and heart failure classes. Currently, there is no adequate and systematic assessment of the role of NT-proBNP in Vietnam. Heart failure in children. To better understand this issue, we conducted the study: ***"Diagnostic value of Natriuretic Peptide type B concentration in heart failure in children"*** with 2 objectives:

- 1. To determine serum NT-ProBNP concentration in heart failure in children.*
- 2. Study the value of NT-ProBNP in diagnosis, monitoring, treatment and prognosis of heart failure in children.*

CHAPTER 1. OVERVIEW

1.1. Pediatric heart failure

1.1.1. Pathophysiology

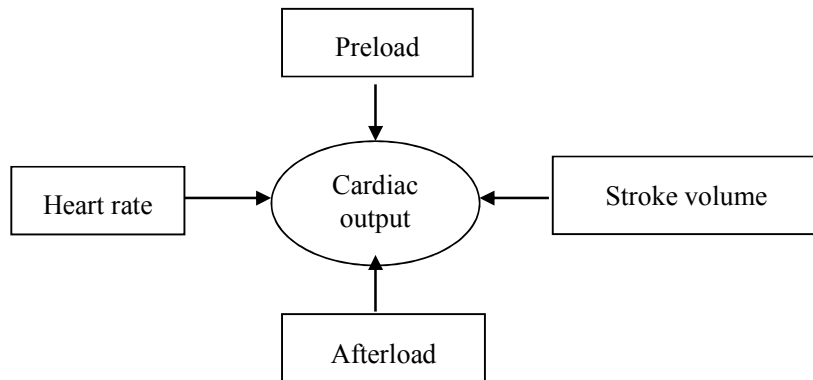


Figure 1.1. Influenced factors of cardiac output

1.1.2. Classification

- Location: left-sided, right-sided, and biventricular heart failure
- Progression: acute and chronic heart failure
- Function: systolic and diastolic heart failure
- Cardiac output: low-output and high-output heart failure
- Ejection fraction: heart failure with decreased, borderline or preserved ejection fraction

1.2. Diagnosis

Based on physical examination, history and investigation tools

1.2.1. Physical examination

Signs and symptoms of heart failure are the manifestations of *low cardiac output* and *congestion in other organs*. Typical signs and symptoms are: tachycardia, dyspnea, hepatomegaly, and decreased physical activities.

1.2.2. Investigation

Chest x-ray, electrocardiogram, and echocardiography are main investigation tools in diagnosis of heart failure. Echocardiography provides information about structure and sizes of heart chambers, and assesses cardiac function, especially left ventricular function include: fractional shortening (FS), ejection fraction (EF).

Nowadays, role of biomarkers, especially B-type natriuretic peptides (BNP, NT-proBNP) in diagnosis of heart failure is emerging and shows high sensitivity and specificity.

1.2.3. Diagnosis of heart failure according to the modified Ross standard

Modified Ross criteria include: diaphoresis, tachypnea, breathing patterns, respiratory rates (RR), heart rates (HR) hepatomegaly. Diagnosis are made when grades are more than 2 points with severity from mild to severe (3-12 points) (Table 1.1)

Table 1.1. Modified Ross criteria

| Point | 0 | 1 | 2 |
|---------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| History | | | |
| Diaphoresis | Head only | Head and body at exertion | Đầu và thân khi nghỉ ngơi |
| Tachypnea | Rare | Occasionally | Frequent |
| Examination | | | |
| Breathing | Normal | Retractions | Dyspnea |
| RR | | | |
| 0 - 1 years | < 50 | 50 - 60 | > 60 |
| 1 - 6 years | < 35 | 35 - 45 | > 45 |
| 7 - 10 years | < 25 | 25 - 35 | > 35 |
| 11 - 14 years | < 18 | 18 - 28 | > 28 |
| HR | | | |
| 0 - 1 years | < 160 | 160 - 170 | > 170 |
| 1 - 6 years | < 105 | 105 - 115 | > 115 |
| 7 - 10 years | < 90 | 90 - 100 | > 100 |
| 11 - 14 years | < 80 | 80 - 90 | > 90 |
| Hepatomegaly | < 2 | 2 - 3 | > 3 |

Advantages of modified Ross criteria: simple signs and symptoms, easy to determine and assess exactly heart failure in all ages.

1.2.4. Grading

- Signs and symptoms (classic)
- Grading: NYHA
- Staging: AHA/ACCF
- PHFI scoring
- Modified Ross criteria

Modified Ross criteria is applied in children and have 4 grades (Table 1.1):

- I: 0-2 points: no heart failure
- II: 3-6 points: mild
- III: 7-9 points: moderate
- IV: 10-12 điểm: severe

1.3. Overview of B-type natriuretic peptides

1.3.1. Source, structure

Precursor of NT-proBNP is pro-pre-peptide including 134 amino acids. 26 amino acids were removed and peptide became prohormone BNP called proBNP₁₋₁₀₈ with 108 acid amin. Afterthat, proBNP₁₋₁₀₈ was split by hydrolytic enzymes (furin and corin) into two parts: terminal part include 76 amino acids (NT-proBNP₁₋₇₆) without bioactivity and a molecule including 32 amino acids (BNP₁₋₃₂) with bioactivity. NT-ProBNP and BNP are named B-type natriuretic peptides

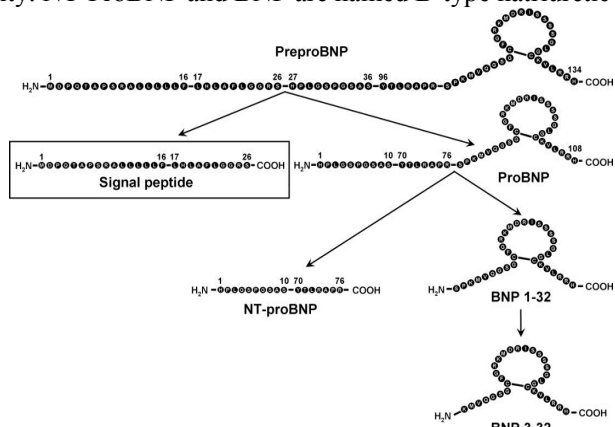


Figure 1.2. Structure of B-type natriuretic peptides

1.3.2. Mechanism of serum NT-ProBNP release and clearance

NT-proBNP is mostly released by ventricular muscle when pressure and volume increase in heart chambers, especially left ventricle. Therefore, NT-proBNP is a sensitive and specific biomarker for ventricular dysfunction.

NT-proBNP is excreted by kidney and NT-proBNP serum concentration is inversely proportional with glomerular filtration rate. NT-proBNP half-life is 120 minutes.

1.3.3. Quantitative measure of Serum NT-proBNP

NT-proBNP is measure by electroluminescence method and automatic device were widely used.

In electroluminescence method, NT-proBNP was measured by combining with sampled antigen with specific antibody of NT-proBNP (Sandwich method). Measured sample is serum or plasma anticoagulated by li-heparin or K2, K3-EDTA. Cross-reaction with anti-serum of Aldosteron, ANP28, BNP32, CNP22, Endothelin, và Angiotensin I, Angiotensin II, Angiotensin III, Renin, NT-proANP are <0,001%. Detection limit of this method is 5 pg/mL.

1.3.4. NT-proBNP serum concentration in children and influenced factors

In children, NT-proBNP concentration varies throughout developmental stages, especially in neonatal period. NT-proBNP concentration rise strongly in the first 48 hours and drop quickly after 2 weeks. After neonatal period, studies showed that NT-proBNP continued to drop and became stable in 4-15 months.

Influenced factors to NT-proBNP include renal insufficiency, sepsis, shock, respiratory distress, obesity, severe anemia,...

1.4. Management

- Medical therapy

First choice for patient with decreased ventricular systolic function

- Invasive therapy

Indication for severe heart failure refractory to medical therapy, include 2 options: mechanical devices and heart transplant

- Treat the etiology and precipitated factors

- Nursing care and nutrition

CHAPTER 2

SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

2.1. Research subjects

- 408 children at the National Hospital of Pediatrics, divided into 2 groups:
- Diseases group: 136 heart failure children
 - Control group: 272 children did not suffer from cardiovascular diseases of the same age and gender with the disease group.
 - From April 2013 to October 2018.

2.1.1. Inclusion criteria

- ❖ Diseases group (heart failure)
 - Children with cardiovascular disease were identified based on clinical examination, chest X-ray, electrocardiography, echocardiography and with 3 or more points according to Ross modified standards (Table 1.1)
- ❖ Control group
 - Children without cardiovascular disease were identified based on echocardiography, electrocardiography, chest X-ray and no heart failure according to the modified Ross standard.
 - Children did not suffer from respiratory failure and circulatory failure.

2.1.2. Exclusion criteria (both disease group and control group)

- Kidney failure
- Endocrine disease
- Severe infections
- Pneumonia
- Obesity
- Severe anemia

2.2. Research Methods

2.2.1. Research design

- Research of prospective, cross-sectional description with comparison.

2.2.2. Sample size

2.2.2.1. Research group

To select the sample size for the study of diagnostic value using the ROC curve, we apply a sample size formula:

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

- n is the number of heart failure patients
- $Z_{\frac{\alpha}{2}} = 1.96$ with 95% confidence
- d: expected error
- AUC: area under the curve
- $V(AUC) = (0,00099 \times e^{-\frac{a^2}{2}}) \times (6a^2 + 16)$
- $a = \phi^{-1}(AUC) \times 1,414$
- ϕ^{-1} is the inverse function of the standard cumulative distribution function of the AUC.

Based on the study of Chun-Wang Lin (2013), the area under the AUC curve in children 1-3 years old is 0.786 and takes $d = 0.06$, instead of the formula we have:

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

In the study, we took 136 patients to satisfy the sample size requirement.

2.2.2.2. Control group

The number of children in the control group should be collected based on the number of heart failure patients in the proportional study: the disease is 2: 1. Corresponding to 1 heart failure patient we selected 2 control group patients with the same age and sex. With the sample size of heart failure group of 136 patients, we selected 272 corresponding control children.

2.3.3. Steps to conduct research

❖ Heart failure patients

Patients hospitalized at the ER had been asked about the history of disease, clinical examination and laboratory tests as follows:

▪ Clinical examination

Evaluate symptoms and degree of heart failure follows the modified Ross standard.

Investigations

- Laboratory tests

Collect blood samples to quantify the NT-proBNP concentrations in serum at the time of admission of patients to the Emergency Department. Time of sampling points at least 1 hour after the patient hospitalized and did not been given any treatment. With patients who had congenital heart surgery, we measured NT-proBNP concentrations at 24 hours after surgery.

- Chest X-ray and electrocardiogram
- Echocardiography: evaluation of left ventricular ejection fraction (EF).
 - Assess progress after treatment

Before discharge, patient progression after treatment is assessed and divided into levels: good progress, bad or death.

❖ Control group

Quantify serum NT-ProBNP levels at the time the child arrives at the clinic without any treatment.

**CHAPTER 3
RESULTS**

3.1. General characteristics of the subjects

In the period from April 2013 to October 2018, we selected 136 patients who were qualified to enroll in the study.

3.1.1. Age, sex distribution

Table 3.2. Age and sex distribution of the subjects

| Age, sex | CHF group | | Control group | |
|-------------------------------------|-------------|------|---------------|------|
| | n | % | n | % |
| Male | 65 | 47.8 | 130 | 47.8 |
| Female | 71 | 52.2 | 142 | 52.2 |
| Total | 136 | 100% | 272 | 100% |
| < 1 year old | 62 | 45,6 | 124 | 45,6 |
| 1 - <5 years old | 39 | 28,7 | 78 | 28,7 |
| 5 -15 years old | 35 | 25,7 | 70 | 25,7 |
| Age (month) (Median, IQR) | 14 (4 – 72) | | 14 (4 – 72) | |

Comment:

- In both CHF and control groups, the youngest was 1 day old, the oldest was 15 years old, mainly seen under-1-year-old subject (45.6%).
- In both groups, boys accounted for 47.8%, girls accounted for 52.2%, there was no statistical significance (p >0.05).

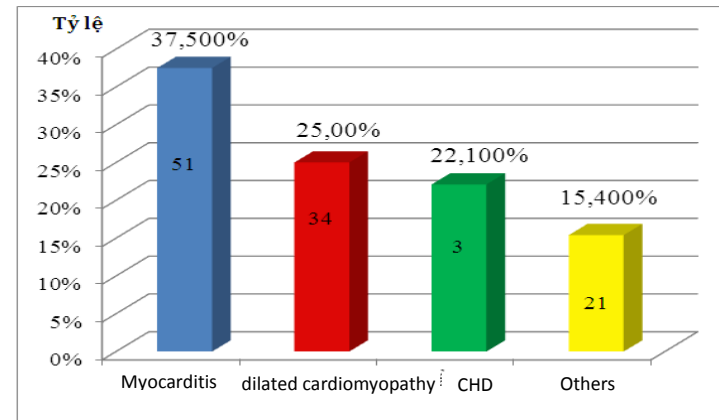


Figure 3.1. Etiological distribution of CHF

Comment: Myocarditis is the most common disease, accounted for 37.5%, second is dilated cardiomyopathy (25%) and congenital heart disease (22.1%).

3.2. Serological NT-ProBNP concentration of the subjects

3.2.1. Serological NT-ProBNP concentration in control group

Table 3.2. Distribution of NT-ProBNP concentration according to sex and age

| Characteristic | | n (%) | NT-ProBNP (Median; IQR) | p |
|----------------|--------------------|-------------|-------------------------|--------|
| Sex | Male | 130 (64.6%) | 31 (19-59,4) | > 0,05 |
| | Female | 142 (35.4%) | 32 (19-56,1) | |
| Age | < 1 month old | 12 (4.41%) | 139 (89 -157) | < 0.05 |
| | 1 - < 3 months old | 13 (4.78%) | 82 (41-109,5) | |
| | 3 - <12 months old | 100(36.8) | 51 (32 - 79) | |
| | 1 - <5 years old | 76 (27,9%) | 22,5 (16-41,7) | >0.05 |
| | 5 - 15 years old | 71 (26,1%) | 21(12,5-39,4) | |
| Total | | 272 | 31 (19-57,6) | |

Comment:

✓ **Age**

- The median value of NT-ProBNP concentration of the control group is 31 pg/mL
- Serological NT-ProBNP concentration is highest in under one month of age subjects then decreased with age and remains stable after 1 year of age.

✓ **Sex**

- There is no difference in NT-proBNP concentration between sexes ($p > 0.05$).

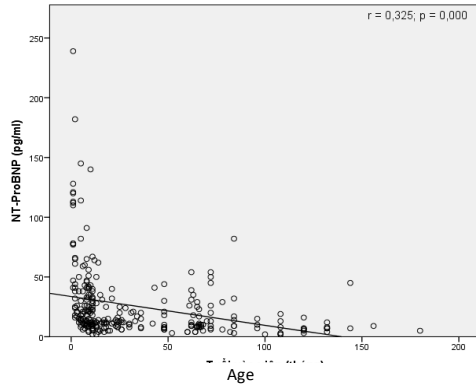


Figure 3.2. Correlation between NT-ProBNP concentration and age

Comment:

- NT-ProBNP concentration decreased with age and had a inverse linear correlation between the 2 parameters ($r = -0.352$; $p < 0.05$)

3.2.2. Serological NT-ProBNP concentration in CHF group

3.2.2.1. NT-ProBNP with the severity of heart failure

Table 3.3. NT-ProBNP concentration with levels of heart failure

| Severity | n (%) | NT-ProBNP (pg/ml) Median (IQR) | P |
|--------------|------------|-----------------------------------|------------------|
| Mild | 36 (26.5%) | 361 (164 - 621) | < 0.01 |
| Moderate | 49 (36%) | 2394 (1381- 4096) | |
| Severe | 51 (37.5%) | 4138 (3463-7297) | |
| Total | 100 (100%) | 2778 (708-4138) | |

Comment:

- The NT-ProBNP concentration increased with stages of heart failure, with the highest in severe severity and lowest in mild severity.

- The difference of NT-ProBNP concentration in the severity of heart failure is statistical significance ($p < 0.01$).

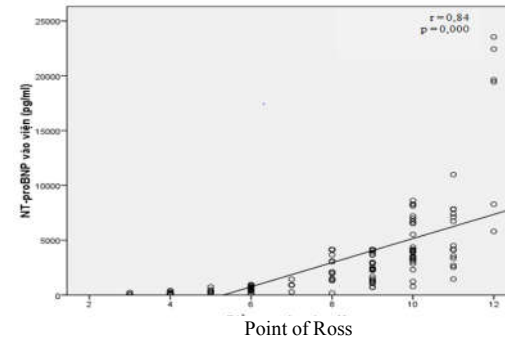


Figure 3.3. Correlation between NT-ProBNP and heart failure cut-off point

Comment:

- NT-ProBNP concentration has a positive linear correlation with point of heart failure (Point of Ross) ($r = 0.84$, $p < 0.001$).

3.2.2.2. The correlation between NT-ProBNP concentration with the etiology

Table 3.4. Correlation between NT-ProBNP concentration and the etiology

| Disease | n (%) | NT-ProBNP (pg/mL) Median (IQR) | P |
|--------------------------|---------------|-----------------------------------|------------------|
| Myocarditis | 51 (37.5%) | 4138 (366 - 23541) | < 0.01 |
| Dilated cardiomyopathy | 34 (25%) | 2669 (811 - 4733.5) | |
| Congenital heart disease | 30 (22.1%) | 380 (172 - 2374) | |
| Others | 21 (15.4%) | 2091 (706 - 3977) | |
| Total | 136 (100%) | 2778 (708-4138) | |

Comment:

- As for the etiology of heart failure, the NT-ProBNP concentration is highest in myocarditis (4138 pg/mL), lowest in congenital heart disease (380 pg/mL).
- The difference of NT-ProBNP concentration between the diseases is statistical significance ($p < 0.01$).

3.2.2.3. NT-ProBNP concentration and left ventricular ejection fraction (EF)

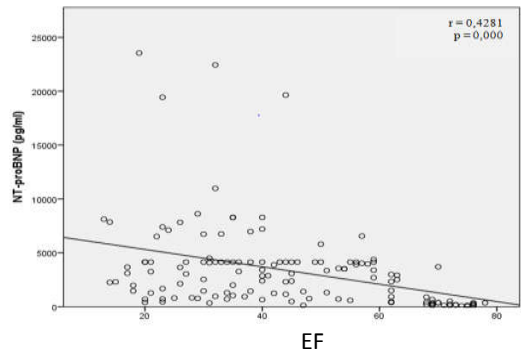


Figure 3.4. Correlation between NT-ProBNP concentration and EF

Comment:

- The NT-ProBNP concentration has an inverse linear correlation with left ventricular ejection fraction (EF) ($r = 0.428$; $p < 0.001$).

3.3. The value of NT-ProBNP in the diagnosis, follow-up and prognosis of heart failure in children

3.3.1. The value of NT-ProBNP in the diagnosis of heart failure

3.3.1.1. The correlation between NT-ProBNP concentration of CHF and control groups

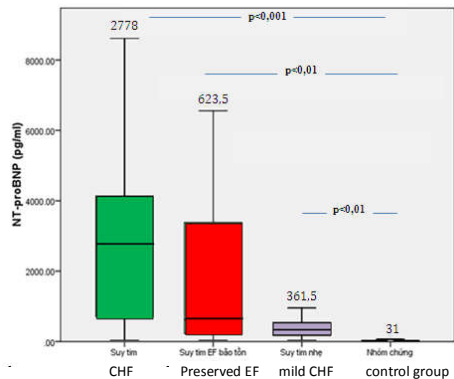


Figure 3.5. Comparison of NT-ProBNP between CHF and control groups

Comment:

- The NT-ProBNP concentration in CHF group is higher than in control group. This is statistical significance ($p < 0.001$).

- The NT-ProBNP concentration both in CHF group with preserved EF and mild CHF group are higher. This is statistical significance ($p < 0.001$).

3.3.1.2. Cut-off point of NT-ProBNP in the diagnosis of heart failure

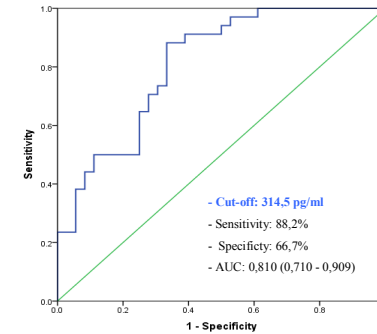


Figure 3.6. ROC curve in the diagnosis of heart failure

Comment:

The optimal cut-off point of NT-ProBNP is 314.5 pg/mL, it has a role in borderline determination between heart failure (mild to severe) and non heart failure for all ages with the sensitivity of 88.2% and specificity of 66.7%, the area under the ROC curve is 0.81 (0.71 – 0.909).

3.3.1.3. NT-ProBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction

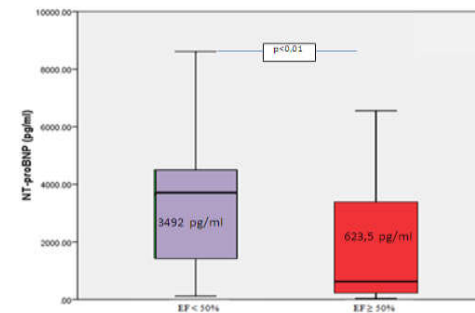


Figure 3.7. The correlation between NT-ProBNP and left ventricular ejection fraction

Comment:

- In CHF group, the elevated NT-ProBNP concentration in non systolic dysfunction patients (EF > 50%) has statistical significance in comparison with systolic dysfunction patients (preserved EF) with $p < 0.001$.

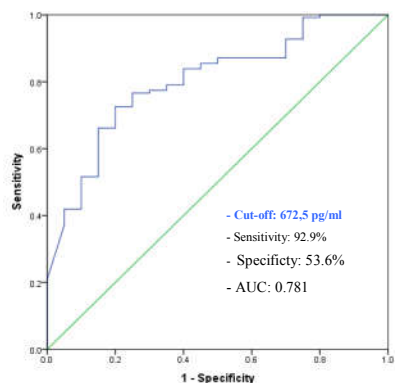


Figure 3.8. ROC curve in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction

With the optimal serological NT-ProBNP cut-off point of 672.5 pg/mL, it has a role in the borderline determination between systolic dysfunction (EF < 50%) and non dysfunction (EF > 50%) with the sensitivity of 92.9% and the specificity of 53.6%, the area under the ROC curve is 0.781 (0.704 – 0.858).

3.3.2. The value of NT-ProBNP in the follow-up and prognosis of heart failure in children

3.3.2.1. The correlation between NT-ProBNP and the results of heart failure treatment.

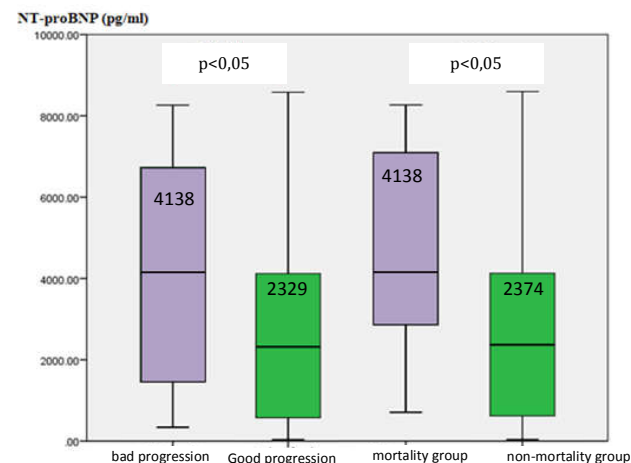


Figure 3.9. The correlation between NT-ProBNP concentration and treatment results

Comment:

- The median of NT-ProBNP concentration of bad progression is 4138 pg/mL, higher than good progression (2329 pg/mL) with $p < 0.05$.

- NT-ProBNP concentration in mortality group is higher than non-mortality group (median 4138 and 2374, respectively) with $p < 0.05$.

3.3.2.2. Cut-off point of NT-ProBNP in the prediction of treatment outcome

✓ Good-bad progression

With the optimal serological NT-ProBNP concentration cut-off point of 2778 pg/mL, it has a role in the borderline determination between good and bad progression after treatment with the sensitivity of 72.6% and specificity of 80%, the area under the ROC curve is 0.802 (0.707 – 0.897)

✓ Mortality prognosis

With the optimal serological NT-ProBNP cut-off point of 5015 pg/mL, it has a role in the borderline determination between mortality and non mortality with the sensitivity of 76,3%, and specificity of 68,2%, the area under the ROC curve is 0,814 (0,733 - 0,896).

3.3.2.3. Role of NT-ProBNP in mortality prognosis

During the multivariate logistic regression analysis, we notice that factors during admission: NT-ProBNP concentration, systolic ejection fracture (EF), severity of heart failure are associated with mortality.

Table 3.5. Optimal predictive model of mortality prognostic factors

| Factor | OR | CI 95% | p |
|-------------------|-------|----------------|--------|
| Severity | 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 |

Comment:

- The higher the severity, the greater risk of mortality, with OR = 7.363; 95% CI (2.003 – 27.067).
- The lower the EF, the greater risk of mortality (OR = 0.941; 95% CI (0.889 – 0.995).
- The higher the NT-ProBNP, the greater risk of mortality, with OR=1,021, 95 CI (1,004-1,152).

3.3.2.4. The role of NT-ProBNP in the prognosis of congenital cardiac surgery

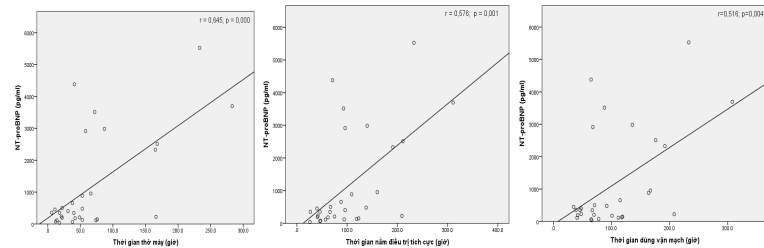


Figure 3.10. The correlation between NT-ProBNP before surgery and treatment prognostic factors

Comment:

The NT-ProBNP concentration before surgery has positive linear relationship with length mechanical ventilation (r= 0.645; p <0.001), length of stay in ICU (r= 0.576, p<0.001) and duration of inotropic support (r=0.516, p<0.06).

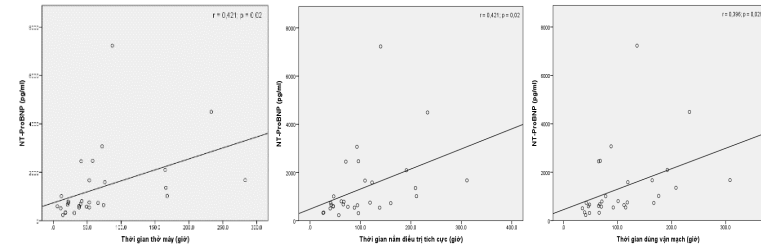


Figure 3.11. The correlation between 24-hour-post-surgery NT-ProBNP and treatment prognostic factors

Comment:

The NT-ProBNP concentration at 24-hour post surgery has a positive linear relationship with length mechanical ventilation (r= 0.421; p <0.02), length of stay in ICU (r= 0.394, p<0.031) and duration of inotropic support (r=0.396, p<0.029).

DISCUSSION

4.1. General characteristics of the research group

4.1.1. Age and gender

- Age:

In the study, the hospital admission age of the heart failure group was the most common age of less than 1 year, accounting for 45.6% (Table 3.1). Author of Massin M et al also made the comment similar to that of heart failure in children primarily occurs in the first year of life.

- Gender:

In the study, the rate of heart failure in boys was 47.8%, female 52.2% and there is no difference between genders (p > 0.05) (Table 3.1). Similarly, Chong Shu-Ling et al also showed that in children there is no difference in the incidence of heart failure among boys and girls.

4.1.2. Distribution of causes of heart failure

The results of our study show that the distribution of causes of heart failure is as follows: myocarditis accounts for the highest rate (37.5%), followed by dilated cardiomyopathy (25%) and congenital heart diseases are 22.1%.

In children, studies have shown that the causes of heart failure are different from adults. In adults, the causes of heart failure are mainly

caused by high blood pressure, coronary artery disease, heart valves, ... About the distribution of causes of heart failure by age, we found that in myocarditis group, onset ages primarily in older children with ages from 5 to 15 years (accounting for 39.2%). In congenital heart diseases group, we mainly have patients under 1 year old, accounting for 43.5 %. Other studies in children with heart failure have also shown that myocarditis usually found in older children, while congenital heart mainly occurs in the group under 1-year-old.

4.2. Serum NT-ProBNP concentration in the study group

4.2.1. NT-proBNP N concentration of serum of the control group

The results of our study showed that the median value of NT-ProBNP levels of the control group was 14 pg/ml, IQR (9-31.6) pg/ml (Table 3.2). Other studies also provide various values of proBNP concentration of healthy children or children who do not suffer from heart diseases.

Table 4.1 NT-proBNP level in control group of studies

| Author | Sample size | Ages | NT-ProBP (pg / ml) Median (IQR) |
|----------------|-------------|------------------------|--------------------------------------|
| Our study | 272 | 1 month - 15 years old | 14 (9-31.6) |
| Ralf Geige | 102 | 1 month - 18 years old | 76.7 (35 -122.4) |
| Cohen | 13 | 1 - 36 months | 89 (88 - 292) |
| Jakob A Hauser | 89 | 2 - 15 years old | 66 (23–105) |

The difference in control NT-ProBNP concentrations among the authors is due to the incompatibility of age and sample size between studies. In addition, according to us, other studies have not eliminated the factors that can increase NT-ProBNP levels such as anemia, pneumonia, obesity ...

4.2.1.1. Serum NT-ProBNP concentration of the control group by age

Results of our study showed that NT-ProBNP concentration of control group was inversely correlated with age ($r = - 0.352$; $p < 0.05$) (Figure 3.2). This result shows that this index decreases with age, meaning that the higher the age, the lower the concentration of NT-ProBNP and vice versa. Overseas studies on healthy children or

children without cardiovascular disease have made similar comments. According to Table 3.2, we find that the concentration of NT-ProBNP increases in the neonatal period then decreases after this age of age and stabilizes after 1 year.

4.2.1. 2. Serum NT-ProBNP concentration of the control group by sex

In the control group, we found no difference between the sexes about serum NT-ProBNP levels. Median values in boys were 14 pg / ml, IQR (9-33.5) pg / ml, female 15 pg / ml , IQR (9-30.5) pg / ml and the difference was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 3.2). Other studies have made similar observations when showing NT-ProBNP levels in healthy children with no gender difference [115]. According to author [Nir A](#) , NT-proBNP levels in healthy children under the age of 13 are not different between the sexes. After this age, the concentration of NT-proBNP in boys is lower than that of girls, which may be related to estrogen levels (activation of diuretic peptide synthesis genes) and androgen (reducing diuretic peptid concentration)...

4.2. 2. Serum NT-ProBNP concentration of heart failure group

4.2.2.1. Value of NT-ProBNP concentration of heart failure group

The results showed that serum NT-ProBNP levels of heart failure group had median values of 2778 pg/ml, IQR (708-4138) pg/ml (Table 3.3). Other studies also show different values for NT-ProBNP levels in children with heart failure. The concentration of NT-ProBNP in children with heart failure varied among the authors according to us, due to the heterogeneity between the study populations as to the age distribution, the conditions causing heart failure as well as the degree of impairment. heart.

4.2.2 .2. Correlation between NT-ProBNP levels and the degree of heart failure and heart failure

The study results showed that the concentration of serum NT-ProBNP increased corresponding to the level of mild to severe heart failure with significant difference ($p < 0.01$) (Table 3.3.) . Similar to Diagram 3.3,

we found that NT-ProBNP concentrations were positively and closely correlated with heart failure points ($r = 0.84$, $p < 0.001$).

When compared with the causes of heart failure, the results showed that the concentration of NT-ProBNP was very high in the group of myocarditis, which was higher than other diseases such as dilated cardiomyopathy, congenital heart disease. This suggests that in rapid and sudden onset of heart failure, the concentration of NT-ProBNP is higher than that of the chronic progressive group.

In acute heart failure, the increase in pressure, as well as cardiac volume, rapidly occurs, and sudden onset is the trigger that leads to a rapid increase in the concentration of NT-ProBNP.

4.2.2.3. Correlation between NT-ProBNP concentration and left ventricular ejection fraction

The results in Figure 3.4 show that NT-proBNP concentration is negatively correlated with left ventricular ejection fraction ($p < 0.001$, $r = -0.428$). This suggests that, for children with heart failure with reduced left ventricular systolic function, serum NT-ProBNP concentration increases accordingly and vice versa. Other authors have made similar comments and believe that NT-ProBNP levels play an important role in assessing left ventricular dysfunction in children.

4.3. Serum TN-ProBNP concentration values in diagnosis and prognosis for heart failure treatment

4.3.1. Serum NT-ProBNP concentration value in the diagnosis of heart failure

4.3.1.1. Comparison of NT-ProBNP concentration of heart failure group with the control group

When comparing between the heart failure group with the control group, through Chart 3.5 we found that the median concentration of NT-proBNP in the heart failure group was 2778 pg/ml, significantly higher than the control group (14 pg/ml) and its statistical significance with $p < 0.001$. In addition, in children with mild heart failure or heart failure with a preserved ejection fraction, NT-ProBNP levels were

higher than those in the group ($p < 0.01$). This result shows that the concentration of NT-ProBNP is even higher when heart failure is mild and there is no left ventricular systolic dysfunction. Therefore, this is a highly sensitive biomarker in diagnosing heart failure in children.

4.3.1.2. Cut point of serum NT-ProBNP in the diagnosis of heart failure

The results showed that the cut-off point of serum NT-ProBNP concentration was 314.5 pg/ml, which was the optimal threshold for determining the boundary between children with heart failure (mild to severe) and indefinite. Heart for all ages (Figure 3.6). This is a valuable cut-off point for the diagnosis of heart failure with sensitivity of 88.2%, specificity of 66.7% and area under the curve of 0.81 (0.71 - 0.909).

4.3.1.3. NT-ProBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction

In our study, the concentration of NT-ProBNP at admission in the group with left ventricular systolic dysfunction (EF <50%) was median of 3492 pg/ml higher than the group without EF preserved (EF ≥ 50%) has a median of 623.5 pg/ml with $p < 0.01$ (B chart 3.7). This suggests that the concentration of NT-ProBNP at admission was associated with left ventricular systolic dysfunction in heart failure children. In addition, the study results also showed that the cut point of NT-ProBNP concentration was 672.5 pg/ml with a sensitivity of 92.9% and a specificity of 53.6% to determine gender threshold term with or without dysfunction with left ventricular systolic area under the curve was 0.781 (Figure 3. 8).

Some authors also said that the concentration of NT-proBNP may serve as a diagnostic tool and prognostic left ventricular systolic dysfunction with sensitivity and high specificity in heart failure in children. Therefore, regular quantification of NT-ProBNP concentration plays a role in the detection of clinical dysfunction and progression of heart failure.

4.3.2. Role of NT-ProBNP in prognosis for heart failure

4.3.2.1. The role of NT-ProBNP in assessing heart failure and heart function

The research results of our studies around the world show that the NT-proBNP levels reflect the degree of heart failure and left ventricular systolic function (Figure 3.3, 3.4). Therefore, in clinical practice, regular determination of NT-proBNP concentration has a role in detecting dysfunction of ventricular function as well as the progression of heart failure. In the prognosis of heart failure treatment. During treatment, if the patient's serum NT-proBNP concentration is increased, and more intensive therapies are needed or this index decreases after treatment suggesting that heart failure has improved.

4.3.2.2. Relation of NT-proBNP concentrations with the results of treatment of heart failure

The results of treatment were recorded with 108 cases of good progress, accounting for 79.3% and 28 cases of bad progress (20.7%) of which 17 died (12.6%) (Chart 3.9).

In our study, the serum NT-ProBNP concentration at the hospital in the bad group was the median of 4138 pg/ml, higher than the progressive group (2329 pg/ml) with $p < 0.01$. In addition, the results also showed that the NT-ProBNP concentration of the mortality group was higher with the non-fatal group (median was 4138 compared to 2374 pg/ml) with $p < 0.01$ (Figure 3.9). These results showed that the concentration of NT-ProBNP in the infant was associated with the results of treatment of heart failure. Elevated NT-ProBNP levels predict poor response to treatment or death.

4.3.2.3. The role of NT-ProBNP in the prognosis of death

When analyzing regression model logistics univariate and multivariate outcome shows, EF and severity of heart failure and the concentration of NT-proBNP at the hospital are all factors related to living conditions or death. The patient's significance was statistically

significant with $p < 0.05$ (Table 3.5). Specifically, the increased concentration of NT-ProBNP increases the risk of death in children with heart failure with OR = 1,121, 95% CI (1,004 - 1,252).

4.3.2.4. The role of NT-proBNP in the prognosis of congenital heart surgery

The results showed that the concentration of NT-proBNP before surgery operation linear correlation with time is resuscitation area of focus c ($r = 0.576$, $p < 0.001$), duration of mechanical ventilation ($r = 0.645$, $p < 0.001$) and duration of use of myocardial contractions ($r = 0.516$, $p = 0.01$) (Figure 3.10). According to the Chart 3.11, the study results showed that the concentration of NT-proBNP after 24-hour surgery had a positive linear correlation with the duration of treatment with inotropes ($r = 0.396$, $p < 0.05$), ICU duration ($r = 0.394$, $p = 0.031$) and mechanical ventilation duration ($r = 0.421$, $p < 0.05$). This demonstrates that the increase in this parameter before surgery and 24 hours after the surgery has a prognostic role in the complexity of the surgery. Similar to the results of our study, studies in the world such as Ronal Walsh and Gessler also showed that the NT-ProBNP level of preoperative valuable therapy for the treatment of congenital heart surgery in children.

CONCLUSION

1. Serum NT-ProBNP concentration of the research group

- The median value of NT-ProBNP concentration of heart failure group was 2778, the quartile was (708 - 4138) pg / ml.
- The concentration of NT-ProBNP of the heart failure group was higher than that of group without heart failure with statistical significance, $p < 0.001$.
- The concentration of NT-ProBNP was positively and closely correlated with the class of heart failure ($r = 0.84$, $p < 0.001$) and inversely correlated with left ventricular ejection fraction ($r = 0.43$, $p < 0.01$).

2. Prognostic, predictive and monitoring value in heart failure treatment

2.1. Prognostic value

- The cut-off point of serum NT-ProBNP concentration for diagnosing heart failure of all ages was 314.5 pg/ml with a sensitivity of 88.2% and specificity of 66.7%.

- The cut-off point of serum NT-ProBNP for the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction was 672.5 pg/ml with a sensitivity of 92.9% and specificity of 53.6%.

2.2. Prognostic value for treatment of heart failure

- Serum NT-ProBNP concentrations of heart failure group when hospitalized were correlated with the results of treatment of heart failure.

- The cut-off point of serum NT-ProBNP concentration was 5015 pg/ml with a sensitivity of 76,3%, and specificity of 68,2% in the prognosis of death. Through multivariate regression analysis, The higher the NT-ProBNP, the greater risk of mortality, with OR=1,021, 95 CI (1,004-1,152).

- In congenital heart surgery, NT-ProBNP levels before and 24 hours after surgery were positively correlated with mechanical ventilation time, treatment time in PICU and treatment time with inotropes.

RECOMMENDATION

1. Quantitative methods of serum NT-ProBNP should be widely used in clinical trials to diagnose, monitor the treatment and prognosis of cardiovascular disease in children with or without heart failure.

2. To study the value of serum NT-ProBNP on healthy children without cardiovascular disease to have constant data on serum NT-ProBNP levels of all ages in Vietnamese children.

SCIENCE WORKS OF PUBLISHED AUTHOR RELATED TO THE THESIS

1. Ngo Anh Vinh, Ta Anh Tuan (2012). Study on the change of concentration of Natriuretic Peptide Typ B (Pro-BNP) in pediatric heart failure at National Children's Hospital, Journal of Practical Medicine, 8 (838), 21-24.
2. Ngo Anh Vinh, Ta Anh Tuan (2014). Cases of cardiogenic shock due to myocarditis. Journal of Practical Medicine, 12(946), 33-34.
3. Ngo Anh Vinh, Truong Thi Mai Hong (2016). The value of Type B Diuretic Peptide (NT-ProBNP) in diagnosing heart failure in children. Vietnamese Journal of Medicine. 4 (2), 35-37.
4. Ngo Anh Vinh, Le Thanh Hai, Pham Huu Hoa (2016). Role of type B diuretic Peptide (NT-ProBNP) in prognosis of pediatric heart failure. Journal of Pediatrics, 9 (5), 46- 51.
5. Ngo Anh Vinh, Truong Thi Mai Hong (2017). The role of type B diuretic Peptide (NT-ProBNP) in assessing heart failure in children. Clinical Medicine Journal ,108, 12(8), 19-21.
6. Ngo Anh Vinh, Le Thanh Hai, Nguyen Tan Hung (2018). Determination of serum Peptide type B (NT-ProBNP) serum in heart failure in children. Journal of Practical Medicine , 11 (1085), 101-104.