

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐẶNG VĂN THỨC

**NGHIÊN CỨU VAI TRÒ TIÊN LƯỢNG
CỦA TROPONIN I, NT - pro BNP TRONG HỒI SỨC
SAU PHẪU THUẬT TIM MỞ Ở TRẺ EM
MẮC BỆNH TIM BẨM SINH**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Minh Điền

TS. Trần Thị Chi Mai

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

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

Vào hồi giờ phút ngày tháng năm 2020.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đặng Văn Thức, Trần Thị Chi Mai, Trần Minh Điền. “Sự biến đổi nồng độ troponin I và NT-proBNP ở trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh”, *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 22, số 3, năm 2018.
2. Đặng Văn Thức, Trần Minh Điền, Trần Thị Chi Mai. “Vai trò của NT-proBNP trong dự đoán kết quả sớm ở trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh”. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 471, tháng 10, số 2-2018.
3. Đặng Văn Thức, Trần Minh Điền, Trần Thị Chi Mai, Cao Việt Tùng, Phạm Hồng Sơn. “Vai trò của NT-proBNP trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp ở trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh”. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 476 tháng 3 số 1 và 2 năm 2019.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Bệnh lý tim bẩm sinh ngày càng trở nên phổ biến trong các bệnh lý nhi khoa. Điều trị tim bẩm sinh chủ yếu dựa vào phẫu thuật tim mở dưới tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT), tuy nhiên đây là loại phẫu thuật (PT) đặc biệt và có nhiều biến chứng trong giai đoạn hồi sức sau mổ, một trong các biến chứng thường gặp là tình trạng rối loạn huyết động. Hội chứng cung lượng tim thấp (HCCLTT) là điển hình của tình trạng rối loạn huyết động, tỷ lệ mắc 15-60%, ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tỷ lệ tử vong sau PT. Việc xác định sớm HCCLTT để có kế hoạch cho điều trị và dự phòng là rất cần thiết. Tuy nhiên, việc sử dụng các biện pháp xâm lấn để đo cung lượng tim ở trẻ em gặp nhiều khó khăn và bất lợi. Các dấu ấn sinh học của tim đã được các nhà lâm sàng nghiên cứu cho thấy có vai trò trong dự đoán HCCLTT và một số biến chứng cũng như kết quả điều trị. NT-proBNP là một dấu ấn sinh học tim được phóng thích khi có tình trạng căng dẫn làm tăng áp lực và thể tích buồng tim. Troponin I (TnI) là dấu ấn sinh học đặc hiệu cho tổn thương tế bào cơ tim, một trong những vấn đề thường gặp trong PT tim mở gây rối loạn huyết động và HCCLTT sau mổ. Tại Việt Nam, theo hiểu biết của chúng tôi, chưa có nghiên cứu hệ thống về vai trò của troponin I và NT-proBNP ở trẻ em, đặc biệt trẻ sau PT tim mở tim bẩm sinh. Bệnh viện Nhi Trung Ương là bệnh viện đầu ngành trong cả nước về lĩnh vực chăm sóc sức khoẻ nhi khoa. Hàng năm có khoảng gần 1000 ca được phẫu thuật tim mở, do vậy việc theo dõi, dự đoán sớm các biến chứng để có kế hoạch kịp thời trong dự phòng và điều trị là rất quan trọng. Xuất phát từ những lý do trên chúng tôi tiến hành đề tài: **Nghiên cứu vai trò tiên lượng của Troponin I, NT-proBNP trong hồi sức sau phẫu thuật tim mở ở trẻ em mắc bệnh tim bẩm sinh**” với mục tiêu sau:

1. *Đánh giá sự biến đổi nồng độ Troponin I, NT-pro BNP tại các thời điểm trước và sau phẫu thuật tim mở ở trẻ em mắc bệnh tim bẩm sinh.*
2. *Xác định mối liên quan giữa troponin I, NT-proBNP với một số thông số đánh giá huyết động và chỉ số thuốc cường tim-vận mạch sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.*
3. *Nghiên cứu vai trò của NT-proBNP và troponin I trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp và mối liên quan đến kết quả điều trị sớm trong hồi sức sau phẫu thuật tim mở.*

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Tỷ lệ mắc tim bẩm sinh ở trẻ em 0,7-1%, tại Mỹ có khoảng 40.000 trẻ mắc tim bẩm sinh trong 4 triệu trẻ sinh ra sống. Đã có nhiều tiến bộ trong điều trị bằng PT tim mở dưới THNCT, tuy nhiên các biến chứng trong hồi sức sau mổ vẫn là thách thức đối với các nhà hồi sức tim mạch nhi khoa, đặc biệt là vấn đề về rối loạn huyết động, hội chứng cung lượng tim thấp. Việc phát hiện các biến chứng sớm và xử trí kịp thời là rất cần thiết nhằm hạn chế tác động xấu đến kết quả điều trị. Do đó, một vấn đề đặt ra cho các thầy thuốc tim mạch nhi khoa (nội và ngoại tim mạch) là phải tìm ra các dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm, đặc biệt là các dấu ấn sinh học tim mạch, để đưa ra một phương pháp dự đoán sớm, khách quan đối với các biến chứng cũng như tiên lượng kết cục của phẫu thuật tim mở. Do vậy đề tài nghiên cứu vai trò tiên lượng của hai dấu ấn sinh học là troponin I, NT-proBNP ở bệnh nhân sau PT tim mở là cần thiết, có giá trị khoa học và thực tiễn, đóng góp cho việc nâng cao chất lượng điều trị các bệnh tim bẩm sinh ở trẻ em.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Các điểm mới đóng góp cho khoa học và thực tiễn điều trị hồi sức bệnh nhi phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh của luận án là:

- Chứng minh được sự tổn thương cơ tim sau PT tim dưới THNCT gây ảnh hưởng đến huyết động thông qua sự biến đổi nồng độ của TnI và NT-proBNP ở các thời điểm sau PT.

- Nồng độ TnI, NT-proBNP tại thời điểm 12 giờ sau PT có giá trị tiên lượng việc sử dụng thuốc vận mạch với liều cao trên 15 điểm và kéo dài trên 144 giờ, qua đó giúp bác sĩ hồi sức có kế hoạch, chiến lược cho cuộc hồi sức sau phẫu thuật.

- TnI, NT-proBNP có giá trị tiên lượng độc lập đối với HCCLTT, là một biến chứng nặng nề nhất sau phẫu thuật tim mở.

- Xây dựng được mô hình tiên lượng kết hợp giữa chỉ số TnI, NT-proBNP với các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng khác đối với HCCLTT sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.

BỔ CỤC LUẬN ÁN

Luận án có 136 trang chính thức, bao gồm 6 phần: Đặt vấn đề (3 trang), Chương 1: Tổng quan (40 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (33 trang), Chương 4: Bàn luận (37 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang).

Trong luận án có 36 bảng, 13 biểu đồ, 1 lưu đồ, 6 phụ lục và danh sách bệnh nhân.

Luận án có 148 tài liệu tham khảo bao gồm 09 tài liệu tiếng Việt và 139 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Hội chứng cung lượng tim thấp sau PT tim mở tim bẩm sinh

- Là biến chứng thường gặp trong khoảng 12 - 48 giờ đầu sau PT.
- Chẩn đoán dựa vào lâm sàng thường muộn khi đã có giảm tưới máu mô, toan chuyển hóa, lactat máu tăng.
- Các biện pháp xâm lấn để đo cung lượng tim khó thực hiện ở trẻ em do nhiều nguy cơ, giá thành cao.
- Một số yếu tố nguy cơ giúp tiên lượng HCCLTT: tuổi nhỏ, cân nặng PT thấp, dị tật tim phức tạp, thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch RACHS-1 cao, thời gian THNCT, cặp động mạch chủ, kéo dài, tình trạng rối loạn nhịp...

1.2. Troponin I

- Là dấu ấn sinh học chuyên biệt cho tổn thương cơ tim
- Nồng độ troponin tăng sau phẫu thuật tim có thể do các cơ chế:
 - Tổn thương thiếu máu cục bộ - tái tưới máu trong quá trình THNCT và bảo vệ tim bằng dung dịch liệt tim.
 - Chấn thương cơ học cơ tim trong quá trình phẫu thuật
 - Những yếu tố thuận lợi góp phần làm tăng nguy cơ tổn thương cơ tim trong phẫu thuật: tuổi nhỏ, cân nặng thấp, dị tật tim phức tạp, đặc biệt các trường hợp cần mở cơ thất, kéo dài thời gian cặp ĐMC và thời gian THNCT.

Một số nghiên cứu cho thấy mức tăng của troponin I sau phẫu thuật tim thường khoảng trên 10 lần giá trị giới hạn trên của mức bình thường, sau đó giảm dần ở các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau PT. Nồng độ troponin I càng cao sau phẫu thuật chứng tỏ mức độ tổn thương cơ tim càng nhiều và kết quả điều trị kém hơn.

- Vai trò troponin I ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở:

Một trong những yếu tố căn nguyên chính của HCCLTT là tổn thương cơ tim trong quá trình phẫu thuật dẫn đến một loạt các nguy cơ khác như rối loạn vận động vùng, rối loạn co bóp cơ tim, rối loạn dẫn truyền trong cơ tim, không đảm bảo hiệu quả nhát bóp của tim... Troponin I và một số dấu ấn sinh học của tim được xem là có mối tương quan mật thiết với tổn thương cơ tim, có khả năng dự đoán các biến chứng về huyết động sau phẫu thuật đặc biệt là HCCLTT, giúp các nhà hồi sức có một cách nhìn nhận chính xác, có kế hoạch tốt cho người bệnh nhằm giảm tải nguy cơ tử vong chu phẫu.

Một số nghiên cứu trong nước về vai trò của troponin I chủ yếu tập chung ở người lớn trong một số bệnh lý như suy tim, nhồi máu cơ tim, hội

chúng vành cấp. Một số nghiên cứu ở nước ngoài còn cho thấy troponin TnI có tương quan đáng kể với thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian dùng thuốc vận mạch, có tương quan với tử vong...

1.3. NT-proBNP

- Là peptid thải natri niệu được bài tiết chính từ tim khi có tình trạng quá tải về áp lực và thể tích buồng thất.

- Tuần hoàn ngoài cơ thể trong PT tim mở là quá trình không sinh lí có thể đưa đến phản ứng viêm hệ thống mạnh, làm giải phóng các yếu tố viêm, các cytokine dẫn đến tình trạng rối loạn chức năng cơ tim sau PT, quá trình cấp động mạch chủ kéo dài, tổn thương cơ tim trong phẫu thuật, thiếu máu cục bộ cơ tim, quá trình tái tưới máu, phù nề cơ tim sau phẫu thuật, tình trạng quá tải về áp lực, tăng áp phổi sau phẫu thuật... tất cả các lí do trên là điều kiện thuận lợi cho việc tăng cường phóng thích BNP, NT-proBNP mà bản thân chúng đã có thể tăng từ trước PT do bệnh tim bẩm sinh thì quá trình PT đưa đến nồng độ các chất này càng tăng cao hơn ở giai đoạn hồi sức sau PT.

- Vai trò của NT-proBNP ở bệnh nhân sau PT tim mở

+ Một số nghiên cứu cho thấy NT-proBNP có mối tương quan với tình trạng huyết động sau PT tim mở như dự đoán rối loạn nhịp, liệu trình sử dụng thuốc vận mạch với liều và thời gian, đặc biệt là yếu tố độc lập trong dự đoán HCCLTT.

+ NT-proBNP còn là yếu tố dự báo quan trọng của thời gian nằm hồi sức, thời gian thở máy, là một chỉ số giúp tiên lượng trong việc quản lý bệnh nhân sau PT sửa chữa tim bẩm sinh, là dấu ấn sinh học giúp phân tầng nguy cơ tim mạch.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân được phẫu thuật tim mở tại bệnh viện Nhi Trung Ương trong thời gian từ ngày 1 tháng 2 năm 2017 đến 30 tháng 4 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân gồm:

- Tuổi: 0 - 5 tuổi.
- Được chẩn đoán xác định tim bẩm sinh bằng siêu âm tim và/hoặc thông tim tại Bệnh viện Nhi Trung Ương.
- Có thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch RACHS-1 ≥ 2
- Có chỉ định phẫu thuật tim mở sửa chữa tim bẩm sinh.
- Đã được phẫu thuật tim mở dưới THNCT.

- Đã được điều trị tại khoa Hồi sức Ngoại Tim mạch - Bệnh viện Nhi Trung Ương

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân tử vong trong phẫu thuật hoặc ngay sau phẫu thuật
Bệnh nhân có suy thận trước phẫu thuật (theo tiêu chuẩn của RIFLE-phụ lục 2).

- Bệnh nhân không đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiền cứu, cắt ngang: theo dõi diễn tiến nồng độ dấu ấn sinh học theo thời gian (trước phẫu thuật, trong hồi sức sau phẫu thuật) và tìm mối tương quan với các biến chứng lâm sàng, đặc biệt là sự biến động của tình trạng huyết động và các kết quả điều trị giai đoạn hồi sức sau phẫu thuật.

2.2.2. Quy trình chọn mẫu:

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính cỡ mẫu để xác định độ nhạy, độ đặc hiệu cho một chỉ số xét nghiệm. $n = \frac{FP+TN}{1-P_b}$; $FP + TN = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times P_{dh} \times (1-P_{dh})}{W^2}$ Trong đó: P_b là tỷ lệ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, $FP + TN$ là tỷ lệ dương tính giả + âm tính thật; z : là hệ số tin cậy: với $\alpha = 0,05$ thì $z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$; P_{dh} là độ đặc hiệu khi sử dụng NT-proBNP, TnI để tiên lượng HCCLTT; w là độ chính xác mong muốn. Với P_b (tỷ lệ bị HCCLTT) = 0,42 (R.J. Butt và cộng sự), $P_{dh} = 0,95$, $w = 0,04$ thì cỡ mẫu tối thiểu ước tính là $n = 197$. Trong nghiên cứu này chúng tôi thu thập được 212 bệnh nhân nghiên cứu.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

2.2.3.1. Các tiêu chí nghiên cứu

- Tiêu chí nghiên cứu cho mục tiêu 1: nồng độ trung bình, trung vị của TnI, NT-proBNP theo thời gian.

- Tiêu chí đánh giá cho mục tiêu 2: khả năng dự đoán VIS, thời gian dung thuốc vận mạch của TnI, NT-proBNP

- Tiêu chí nghiên cứu mục tiêu 3: khả năng dự đoán HCCLTT của TnI, NT,proBNP: Sp,Se, AUC, giá trị ngưỡng.

2.2.3.2. Quy trình nghiên cứu

Trước phẫu thuật: BN được siêu âm tim ít nhất 2 lần hoặc thông tim xác định chẩn đoán. Xét nghiệm TnI, NT-proBNP (T0).

Trong phẫu thuật: Các qui trình phẫu thuật tim mở, chạy máy THNCT, gây mê hồi sức trong mổ: được thực hiện đồng bộ theo quy trình của khoa Phẫu thuật gây mê hồi sức - Trung tâm tim mạch trẻ em, BVNTU.

Sau phẫu thuật:

- Quy trình hồi sức sau phẫu thuật tim mở: theo phác đồ hồi sức sau PT tim mở đang áp dụng tại khoa Hồi sức Ngoại Tim mạch - Bệnh viện Nhi Trung Ương.

- Siêu âm tim doppler tại giường do bác sĩ tim mạch thực hiện thường qui trong vòng 24 giờ đầu sau PT: Đánh giá tổn thương đã được sửa chữa, phát hiện tổn thương tồn lưu, đánh giá chức năng tim.

- Xét nghiệm định lượng NT-proBNP và Troponin I.

o Được làm tại các thời điểm T1, T2, T3, T4 tương ứng với sau 1 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau khi kết thúc PT bệnh nhân được chuyển ra phòng hồi sức.

o Quy trình xét nghiệm NT-proBNP: được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang theo nguyên lí bán kẹp trên máy Cobas e601 (Roche).

o Quy trình xét nghiệm Troponin I: được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang trên máy ADVIA Centaur (Siemens) dựa trên nguyên lí bán kẹp.

2.2.3.3. Các biến nghiên cứu

Những đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

o Tuổi, giới, cân nặng

o Điểm RACHS-1 phân độ theo thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch từ 1- 6.

o Phân độ suy tim trước phẫu thuật theo điểm Ross

o Thời gian chạy máy THNCT (phút): Được tính từ khi bắt đầu chạy THNCT cho đến khi kết thúc.

o Thời gian cấp ĐMC (phút): Được tính từ khi cấp ĐMC được đặt cho đến khi mở cấp động mạch chủ.

o Thời gian phẫu thuật (phút): Được tính từ lúc bắt đầu mở ngực đến khi đóng ngực xong.

Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 1

- Nồng độ troponin I và NT-proBNP: Giá trị troponin I, NT-proBNP tại các thời điểm: T0 trước phẫu thuật, T1, T2, T3, T4 tương ứng sau 1 giờ, sau 12 giờ, sau 24 giờ, sau 48 giờ sau khi bệnh nhân được chuyển ra phòng hồi sức. Từ đó tìm mối tương quan với một số biến chứng về huyết động, HCCLTT, biến chứng trong giai đoạn hồi sức, kết quả điều trị

Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Troponin I và NT-proBNP: tuổi, cân nặng, thang điểm RACHS-1, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian THNCT, thời gian phẫu thuật.

Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 2

○ Mạch, huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm: Được theo dõi liên tục trên mornitor được ghi chép đầy đủ vào bảng theo dõi đầu giường mỗi 1 giờ một lần.

○ Chỉ số thuốc vận mạch-tăng cường co bóp cơ tim (VIS): được thu thập từ bảng theo dõi hồi sức sau mổ, được ghi chép cụ thể theo từng giờ, được tính theo công thức: $VIS = \text{liều dopamin mcg/kg/phút} + \text{liều dobutamin mcg/kg/phút} + 100 \times \text{liều adrenalin mcg/kg/phút} + 100 \times \text{liều noradrenalin mcg/kg/phút} + 10 \times \text{liều Mmilrinon mcg/kg/phút} + 1000 \times \text{liều vasopressin mcg/kg/phút}$.

Trong nghiên cứu này VIS max được gọi là cao khi > 15 điểm theo tiêu chuẩn của Sanil, thời gian dùng thuốc vận mạch được gọi kéo dài khi > 75 bách phân vị của mẫu nghiên cứu (144h). Từ đó tìm mối tương quan, khả năng dự đoán thang điểm VIS max trên 15 điểm và thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài > 144 giờ của troponin I và NT-proBNP.

Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 3

Hội chứng cung lượng tim thấp:

Tiêu chuẩn chẩn đoán: theo tiêu chuẩn của Fabio Carmona khi có 2/4 tiêu chí sau:

• Phát hiện lâm sàng và/hoặc xét nghiệm gợi ý dấu hiệu cung lượng tim thấp: Mạch nhanh yếu, đầu chi lạnh, thời gian nạp đầy mao mạch ≥ 3 giây, hạ huyết áp (huyết áp tâm thu dưới percentile thứ 5 theo độ tuổi), lượng nước tiểu ít (< 1 ml/kg/giờ trong vòng ít nhất 6 giờ, không đáp ứng với các thuốc lợi tiểu), nồng độ lactate máu liên tục tăng > 2 mmol/l trong 2 lần khí máu liên tiếp, toan chuyển hóa.

- Thang điểm thuốc vận mạch > 20
- Tử vong do tim trong vòng 48 giờ sau khi phẫu thuật
- Phân suất tổng máu thất trái (LVEF) $< 50\%$ thực hiện bởi siêu âm tim.

2.3. Thu thập và xử lý số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Các số liệu thu thập được nhập trên phần mềm EpiData 3.1, xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy tính bằng chương trình phần mềm Stata 14.2.

- Xét tương quan giữa 2 biến: Biến liên tục và phân bố chuẩn thì tính hệ số tương quan pearson. Với biến biến liên tục phân bố không chuẩn và biến thứ bậc (thang điểm) tính hệ số tương quan Spearman

- Xét khả năng dự đoán: HCCLTT, thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài, thời gian thở máy và nằm hồi sức kéo dài của troponin I, NT- proBNP các thời điểm. Sử dụng đường cong (ROC) và tính diện tích dưới đường cong (AUC), chỉ số Youden Index được sử dụng để chọn ngưỡng dự báo tốt nhất của TnI và NT-proBNP (điểm cắt).

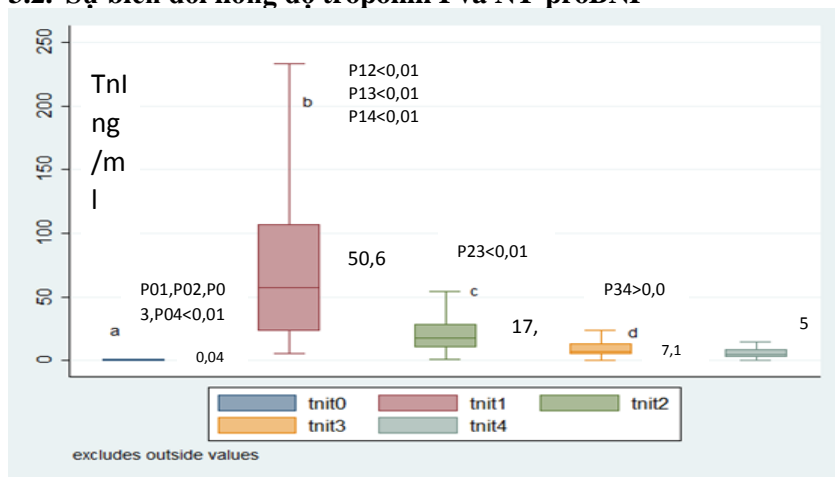
- Chạy mô hình phân tích hồi quy đa biến logistic tìm yếu tố độ lập cho dự đoán: HCCLTT, thời gian sử dụng thuốc vận mạch, thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức kéo dài.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 212 bệnh nhân tim bẩm sinh sau phẫu thuật tim mở tại Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 2 năm 2017 đến tháng 4 năm 2018 trong đó 134 BN là nam (63%), có 58/212 bệnh nhân có biểu hiện HCCLTT sau phẫu thuật, tuổi trung vị 92,5 ngày, có 83,49% dưới 12 tháng, 22,64% dưới 1 tháng tuổi, cân nặng trung bình $5,09 \pm 2,24$ kg, có 120/212 (56,6%) bệnh nhân dưới 5kg. Chủ yếu là tim bẩm sinh phức tạp với 75,94% BN có thang điểm RACHS-1 ≥ 3 . Có 47,64% BN có biểu hiện suy tim trước PT với thang điểm Ross ≥ 2 .

3.2. Sự biến đổi nồng độ troponin I và NT-proBNP



Biểu đồ 3.1. Phân bố nồng độ troponin I theo thời gian

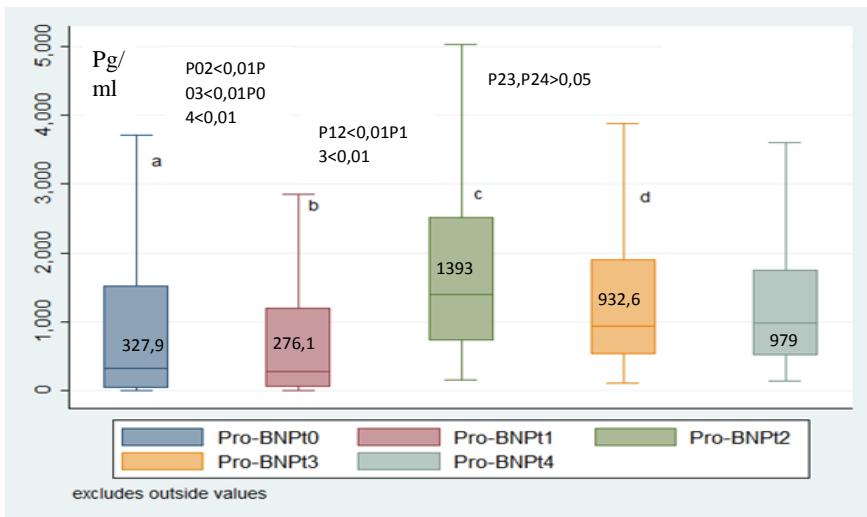
Nồng độ trung bình của troponin I đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm T1 (68,43 ng/ml), sau đó giảm dần ở các thời điểm T2 (21,92 ng/ml), thời điểm T3 là 10,53 ng/ml, thời điểm T4 là 8,93 ng/ml. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $P < 0,01$.

Nhận xét:

a: Nồng độ TnI trước mổ thấp hơn các thời điểm sau mổ với $p < 0,01$

b: Nồng độ TnI ở thời điểm T1 cao hơn thời điểm T2, T3, T4 với $p < 0,01$

c: Nồng độ TnI ở T3 cao hơn T4 nhưng không ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.2. Phân bố nồng độ NT-proBNP theo thời gian

Nồng độ trung bình NT-proBNP trước phẫu thuật là 1308 pg/ml, đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm T2 là 2133,45 pg/ml; sau đó giảm dần ở thời điểm T3 (1694,03 pg/ml), thời điểm T4 là 1476,66 pg/ml. Sự khác biệt nồng độ giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Nhận xét:

a: Nồng độ NT-proBNP trước mổ thấp hơn các thời điểm T2, T3, T4 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

b: nồng độ NT-proBNP ở thời điểm T1 thấp hơn thời điểm T2, T3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.1. Tương quan của NT-proBNP với tuổi, cân nặng, thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch (RACHS-1)

Thời điểm	Tuổi		Cân nặng		RACHS-1	
	r	p	r	p	r	p
NT-proBNP T0	-0,7	< 0,01	-0,69	< 0,01	0,47	< 0,01
NT-proBNP T1	-0,65	< 0,01	-0,64	< 0,01	0,43	< 0,01
NT-proBNP T2	-0,47	< 0,01	-0,51	< 0,01	0,42	< 0,01
NT-proBNP T3	-0,39	< 0,01	-0,44	< 0,01	0,36	< 0,01
NT-proBNP T4	-0,31	< 0,01	-0,31	< 0,01	0,37	< 0,01

Nhận xét:

- Nồng độ NT-proBNP có tương quan nghịch chặt chẽ với tuổi, cân nặng ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$.

- Nồng độ NT-proBNP có tương quan đồng biến với thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$.

Bảng 3.2. Mối tương quan giữa troponin I nồng độ cao nhất (T1) với thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật

Yếu tố	r	p	Phương trình tuyến tính
Thời gian THNCT	0,37	< 0,01	$y = 0,21x + 127,87$
Thời gian cấp ĐMC	0,48	< 0,01	$y = 0,22x + 84,78$
Thời gian Phẫu thuật	0,33	< 0,01	$y = 0,26x + 238,58$

Nhận xét: Nồng độ troponin I cao nhất ở thời điểm T1 có mối tương quan thuận chiều với thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật với $p < 0,01$.

3.3. Mối liên quan giữa troponin I và NT-proBNP với thang điểm thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim (VIS).

Bảng 3.3. Đặc điểm chung của thang điểm VIS max, thời gian sử dụng thuốc vận mạch

	Trung bình	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	min	Max
VIS max	15,03±15,06	10(7,5-17,5)	2	95
Thời gian sử dụng thuốc vận mạch	120,13±110,06	96(60-144)	24	760

Bảng 3.4. Tương quan giữa troponin I, NT-proBNP với giá trị lớn nhất của VIS và thời gian dùng thuốc vận mạch.

	VIS max		Thời gian dùng thuốc vận mạch	
	r	p	r	p
Troponin I T0	0,29	< 0,01	0,38	< 0,01
Troponin I T1	0,027	0,7	0,007	0,9
Troponin I T2	0,28	<0,01	0,18	0,01
Troponin I T3	0,17	0,01	0,18	0,01
Troponin I T4	0,16	0,06	0,19	0,03
NT-proBNP T0	0,35	< 0,01	0,41	< 0,01
NT-proBNP T1	0,42	< 0,01	0,41	< 0,01
NT-proBNP T2	0,69	< 0,01	0,7	< 0,01
NT-proBNP T3	0,49	< 0,01	0,45	< 0,01
NT-proBNP T4	0,32	< 0,01	0,4	< 0,01

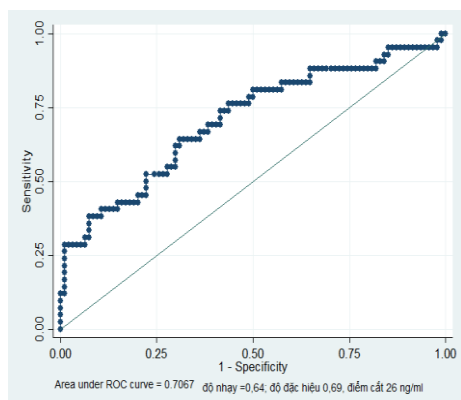
Nhận xét:

- Ở thời điểm trước phẫu thuật nồng độ troponin I có tương quan thuận với chỉ số VIS max và thời gian sử dụng thuốc vận mạch.

- Nồng độ NT-proBNP có tương quan thuận với chỉ số VISmax và thời gian sử dụng thuốc vận mạch ở tất cả các thời điểm nhưng tương quan mạnh nhất là ở thời điểm T2.

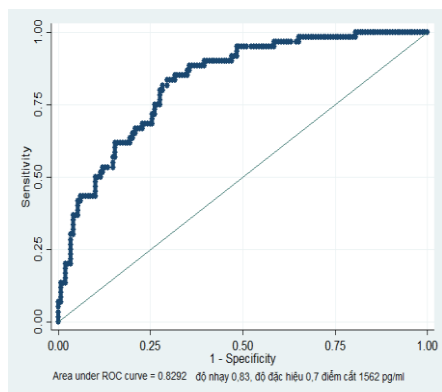
- **Khả năng dự đoán VIS liều cao của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2.**

Khi xét khả năng dự đoán VIS liều cao trên 15 điểm của troponin I và NT-proBNP ở tất cả các thời điểm chúng tôi thấy rằng ở thời điểm T2 cho kết quả AUC cao nhất.



Biểu đồ 3.3. Giá trị dự đoán điểm VIS cao của Troponin I tại T2

Nhận xét: Khả năng dự đoán điểm VIS cao của Troponin I tại T2 với điểm cắt 26 ng/ml có độ nhạy 0,64, độ đặc hiệu 0,69 diện tích dưới đường cong là 0,7.

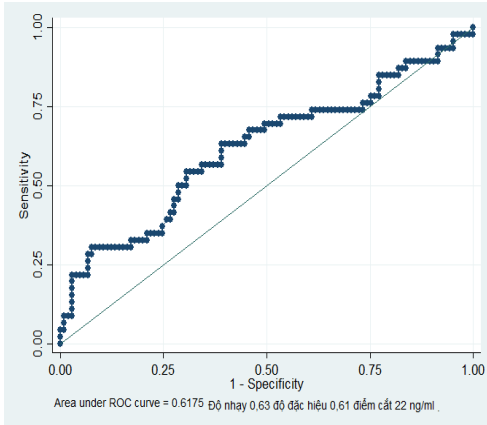


Biểu đồ 3.4. Giá trị dự đoán điểm VIS cao của NT-proBNP tại T2

Nhận xét: Khả năng dự đoán điểm VIS cao của NT-proBNP tại T2 với điểm cắt 1562pg/ml có độ nhạy 0,83, độ đặc hiệu 0,7, diện tích dưới đường cong là 0,829.

- **Khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ (6 ngày) của Troponin I và NT-proBNP thời điểm T2.**

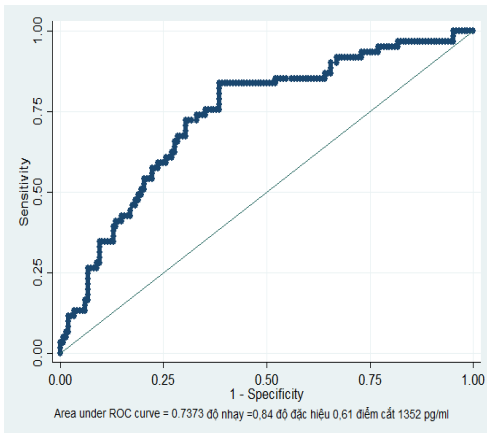
Trong nghiên cứu này giá trị 75 bách phân vị thời gian sử dụng thuốc vận mạch của quần thể nghiên cứu là 144 giờ. Khi xét khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ của TnI và NT-proBNP ở tất cả các thời điểm chúng tôi thấy rằng ở thời điểm T2 cho kết quả AUC cao nhất.



Biểu đồ 3.5. Giá trị dự đoán TG dùng vận mạch kéo dài của TnI tại T2

Nhận xét:

Khả năng dự đoán TG sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của TnI tại T2 với điểm cắt 22 ng/ml có độ nhạy 0,63, độ đặc hiệu 0,61, diện tích dưới đường cong là 0,6175.



Biểu đồ 3.6. Giá trị dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của NT-proBNP tại T2

Nhận xét:

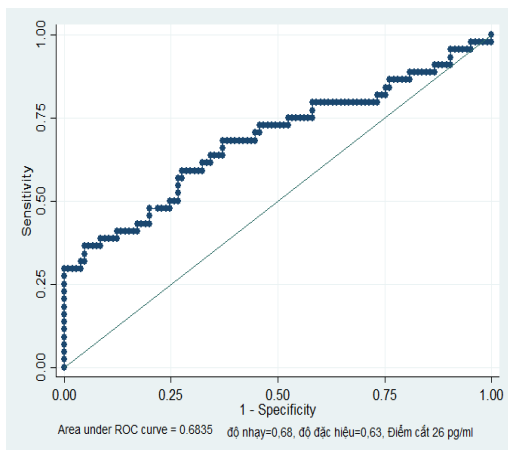
Khả năng dự đoán TG sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của NT-proBNP tại T2 với điểm cắt 1352 pg/ml có độ nhạy 0,84, độ đặc hiệu 0,61, diện tích dưới đường cong là 0,7373.

Bảng 3.6. Hồi quy đơn biến, đa biến các yếu tố tiên lượng thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 120 giờ

	Đơn biến		Đa biến	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p
Tuổi phẫu thuật < 6 tháng	1,7 (0,9-3,3)	0,08		
Cân nặng < 5kg	1,5 (0,8-2,8)	0,1		
RACHS-1 \geq 4	1,5(0,8-2,9)	0,1		
Rối loạn nhịp sau mổ	2,3(1,2-4,6)	0,01		
Suy tim trước phẫu thuật	1,9(1,04-3,4)	0,03		
Thời gian THNCT \geq 160 phút*	2,8(1,5-5,3)	<0,01	3,8(1,8-8)	0,01
TG cấp ĐMC \geq 140 phút*	2,4(1,1-5,2)	0,01		
TG phẫu thuật \geq 300 phút*	2,8(1,5-5,3)	< 0,01		
Troponin I tại T2>22ng/ml*	1,7(1,04-3,1)	0,06		
NT-proBNP tại T2>1352 pg/ml*	7,7(3,6-13,4)	<0,01	5,8(2,6-12,8)	< 0,01
Lactat tại T2 > 1,85 mmol/l*	5,3(2,7-10,6)	<0,01	2,3(1,1-4,9)	< 0,01

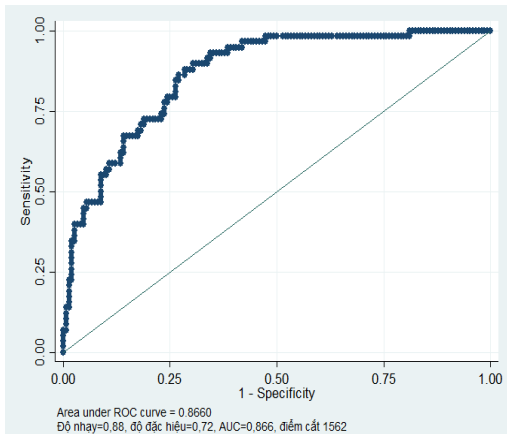
Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP ở T2 > 1352 pg/ml, lactat T2 > 1,85, thời gian THNCT \geq 160 phút là những yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng dùng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ với $p < 0,05$.

3.4. Giá trị tiên lượng của NT-proBNP và Troponin I trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp



Biểu đồ 3.7. Giá trị dự đoán HCCLTT của TnI tại T2

Nhận xét: Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I tại T2 với điểm cắt 26 ng/ml có độ nhạy 0,68, độ đặc hiệu 0,63, diện tích dưới đường cong là 0,68 (95%CI 0,57-0,78).



Biểu đồ 3.8. Giá trị dự đoán HCCLTT của NT-proBNP tại T2

Nhận xét: Khả năng dự đoán HCCLTT của NT-proBNP tại T2 với điểm cắt 1562 pg/ml có độ nhạy 0,88, độ đặc hiệu 0,72, diện tích dưới đường cong là 0,866.

Bảng 3.6. Sự kết hợp của NT-proBNP T2 với một số yếu tố khác trong dự đoán HCCLTT

Yếu tố	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC
NT-proBNP (T2) \geq 1562 pg/ml + lactat tại (T2) \geq 2,25 mmol/l	0,69	0,92	0,87
NT-proBNP (T2) \geq 1562 pg/ml + TnI (T2) \geq 26 ng/ml + lactat tại T2 \geq 2,25 mmol/l	0,83	0,85	0,89
NT-proBNP (T2) \geq 1562 pg/ml + lactat tại (T2) \geq 2,25 mmol/l + glucose (T2) \geq 11 mmol/l + thời gian THNCT \geq 146 phút	0,76	0,91	0,9

Nhận xét:

Khi kết 4 hợp yếu tố NT-proBNP T2 trên 1562 pg/ml với lactat T2 trên 2,25 mmol/l và glucose T2 trên 11 mmol/l, thời gian THNCT trên 146 phút cho thấy khả năng dự đoán HCHHTT với độ nhạy 0,76; độ đặc hiệu 0,91; diện tích dưới đường cong 0,9.

Bảng 3.7. Phân tích đơn biến, đa biến các yếu tố tiên lượng HCCLTT

	Đơn biến		Đa biến	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p
Tuổi ≤ 6 tháng	2,5(1,2-5,1)	<0,01		
Cân nặng < 5kg	1,6(0,8-3,1)	0,1		
RACHS-1 ≥ 4	1,8(0,9-3,5)	0,05		
Suy tim trước mổ	4,7(2,4-9,2)	<0,01		
Rối loạn nhịp sau phẫu thuật	3,1(1,6-6,3)	<0,01		
TG THNCT ≥ 146 phút*	2,8(1,5-5,2)	<0,01		
TG cấp ĐMC ≥ 142 phút*	3,1(1,4-6,9)	<0,01		
TG phẫu thuật ≥ 295 phút*	3,6(1,8-6,9)	<0,01		
Glucose tại T2 ≥ 11mmol/l*	5,2(2,7-10,2)	<0,01	3,3(1,36-8,01)	0,008
Lactate T2 ≥ 2,25 mmol/l*	10(4,9-20,3)	<0,01	6,38(2,85-16,36)	< 0,01
NT-proBNP tại T2 ≥ 1562 pg/ml*	17,1(7,2-40,2)	<0,01	14,45(5,48-38,07)	< 0,01
Troponin I tại T2 ≥ 26 ng/ml*	2,2(1,2-4,2)	0,01	2,49(1.04-5,93)	0,03

Nhận xét:

Phân tích hồi quy đa biến logistic các yếu tố tiên lượng của HCCLTT sau phẫu thuật cho thấy NT-proBNP tại T2 > 1562 pg/ml, troponinI T2 > 26 ng/ml, lactat tại T2 > 2,25 mmol/ml, glucose tại T2 > 11 mmol/ml những yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi, cân nặng phẫu thuật

Vài thập kỷ trở lại đây với một xu thế phát triển toàn diện trong điều trị các bệnh lý tim bẩm sinh, có thể điều trị sớm ngay cả trong thời kỳ bào thai cũng đã được nghiên cứu, vì vậy tuổi phẫu thuật trong các nghiên cứu thường rất sớm và bệnh nhi thường có cân nặng thấp. Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 180 ngày, trung vị là 92,5 ngày, cân nặng trung bình của nhóm nghiên cứu là 5 kg, trung vị 4,2 kg. Quần thể nghiên cứu này tương tự với quần thể của một số tác giả khác trên thế giới. Trong nghiên cứu của Maria Rosa Perez piaya, tuổi trung vị của nhóm nghiên cứu là 7 tháng, cân nặng trung vị là 6 kg. Nhóm bệnh nhi nghiên cứu của Fabio Carmona có tuổi trung bình là 3,7 tháng. Trong nghiên cứu của Jiangbo Qu, tuổi trung bình của bệnh nhi là 15,8 tháng, cân nặng trung bình là 7,4±5,4 kg. Nghiên cứu của Rowan Walsh cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 7,1

tháng, trung vị là 4 tháng. Nghiên cứu của Tamass Breuer ở nhóm bệnh nhân dưới 1 tuổi có cân nặng trung vị 3,9kg (3,5-4,9). Nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi và cân nặng khá thấp, sở dĩ như vậy là vì phần lớn đối tượng phẫu thuật của chúng tôi là nhóm tim bẩm sinh phức tạp, cân nặng thấp.

4.1.2. Đặc điểm về phân loại tim bẩm sinh, thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 và tình trạng suy tim trước phẫu thuật.

Với tỷ lệ phần lớn là những loại bệnh tim phức tạp nên đã có nhiều những kỹ thuật phẫu thuật phức tạp đã được triển khai tại trung tâm của chúng tôi. Điều đó được thể hiện một phần trong kết quả nghiên cứu: có tới 75,94% số bệnh nhân có RACHS-1 ≥ 3 , tỷ lệ này cao hơn so với một số nghiên cứu: M. R Perez piaya (47,05% BN có RACHS-1 ≥ 3), Tatiana Boulos (44,32% BN có RACHS-1 từ 3 điểm trở lên). Tương đồng với loại tim bẩm sinh phức tạp là tình trạng suy tim trước phẫu thuật, trong nghiên cứu này suy tim trước phẫu thuật chiếm tỷ lệ 47,64% theo thang điểm Ross, cao hơn một số trung tâm khác. Nghiên cứu của M.R Perezpiaya có 36,76% BN suy tim trước PT. Sự khác biệt về tỷ lệ suy tim trước phẫu thuật do sự khác biệt về đối tượng bệnh nhân nghiên cứu.

4.2. SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ TROPONIN I VÀ NT-proBNP Ở BỆNH NHÂN TIM BẨM SINH SAU PHẪU THUẬT TIM

4.2.1. Sự thay đổi nồng độ của troponin I

Trong quá trình phẫu thuật tim bẩm sinh cơ tim bị tổn thương trực tiếp từ các thao tác phẫu thuật, việc phẫu tích trực tiếp trên cơ tim, thiếu máu cục bộ và cả quá trình tái tưới máu... đã làm gia tăng đáng kể nồng độ troponin, đặc biệt troponin I được cho là rất đặc hiệu tổn thương cơ tim.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ troponin I trước phẫu thuật có giá trị trung vị 0,04ng/ml. Đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm sau PT 1 giờ (T1) với giá trị trung vị là 50,6 ng/ml sau đó giảm dần ở thời điểm T2 (17,62 ng/ml), T3 (7,18ng/ml) và T4 là 5 ng/ml. Sự thay đổi nồng độ tại các thời điểm có sự khác biệt với $p < 0,01$. Nồng độ troponin I tăng rõ rệt ở các thời điểm sau mổ so với thời điểm trước phẫu thuật với $p < 0,01$. Khi so sánh nồng độ troponin I ở thời điểm T1 cao hơn nồng độ thời điểm T2, T3, T4 với $p < 0,01$ (biểu đồ 3.1).

Nghiên cứu của Norbert R Froese trên 99 trẻ tim bẩm sinh được phẫu thuật tim mở thấy nồng độ troponin I trước PT là 0,02 ng/ml, thời điểm sau 4 giờ sau phẫu thuật là 10,6ng/ml, nồng độ giảm dần ở các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ sau phẫu thuật. Tác giả Huilya Yilmaz Ak nghiên cứu trên 95 BN tim bẩm sinh sau phẫu thuật cho thấy sự biến đổi

nồng độ troponin I theo thời gian, trước PT là 0,02 ng/ml, tăng cao nhất ở thời điểm 1 giờ sau PT là 24,82 ng/ml sau đó giảm dần ở thời điểm sau PT 24 giờ là 16,55 ng/ml, 48 giờ là 11,65 ng/ml với sự khác biệt giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Nồng độ troponin I trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn của một số tác giả ở tất cả các thời điểm. Điều này có thể được lý giải bởi sự khác nhau cơ bản về đối tượng bệnh nhân, ở thời điểm trước PT phần lớn BN trong nghiên cứu của chúng tôi là thuộc nhóm tim bẩm sinh phức tạp, cân nặng thấp, có biểu hiện suy tim sớm làm giãn buồng tim, thay đổi cấu trúc và tổn thương tế bào cơ tim từ đó làm nồng độ troponin I trước phẫu thuật cao hơn nồng độ bình thường ($< 0,1$ ng/ml). Ở các thời điểm sau phẫu thuật nồng độ troponin I tăng cao hơn cũng có thể xuất phát từ phức tạp của dị tật tim dẫn đến quá trình phẫu thuật kéo dài, thời gian cấp động mạch chủ và thời gian chạy máy THNCT kéo dài, quá trình bảo vệ cơ tim còn chưa thực sự được tốt, kỹ thuật phẫu thuật chưa đạt được những chuẩn mực mong muốn. Trong các trung tâm lớn trên thế giới đã phẫu thuật tim mở trong nhiều năm, có nhiều kinh nghiệm hơn trong chạy máy THNCT và bảo vệ cơ tim, có phương tiện và kỹ thuật đầy đủ hơn, quy trình tổng thể của phẫu thuật tim bẩm sinh hoàn chỉnh hơn.

4.2.2. Sự thay đổi nồng độ của NT-proBNP

Nồng độ NT-proBNP trước phẫu thuật có giá trị trung bình 1308 pg/ml, trung vị là 327,9pg/ml, sau đó giảm thấp hơn ở thời điểm sau mổ 1 giờ (trung bình: 971,4 pg/ml, trung vị 276,1pg/ml) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ NT-proBNP tăng trở lại và đạt đỉnh ở thời điểm 12 giờ sau phẫu thuật 2 (trung bình 133,4 pg/ml, trung vị 1393pg/ml) và giảm dần ở thời điểm 24 và 48 giờ sau phẫu thuật. Sự khác biệt nồng độ giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Nồng độ NT-proBNP ở thời điểm T2, T3, T4 cao hơn có ý nghĩa thống kê với nồng độ NT-proBNP trước PT và thời điểm T1 ($p < 0,01$) (biểu đồ 3.2).

Một vài trung tâm khác trên thế giới cũng cho thấy sự thay đổi nồng độ NT-proBNP trước và sau phẫu thuật. Nghiên cứu của M.R Perez piaya cho thấy nồng độ NT-proBNP trung vị trước phẫu thuật 691 pg/ml, có giảm xuống ở thời điểm sau phẫu thuật 1 giờ (427 pg/ml), tuy nhiên mức giảm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ đạt đỉnh ở thời điểm 12-24 giờ và giảm dần ở thời điểm 48 và 72 giờ sau PT tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu gần đây của Jiangbo Qu nhận thấy nồng độ NT-proBNP trung vị trước phẫu thuật là 808,6 pg/ml, tăng cao nhất ở thời điểm 12 giờ (4561,3 pg/ml) giảm dần ở thời điểm 36 giờ (3465,1pg/ml).

Qua một số nghiên cứu thì chúng tôi ghi nhận thấy rằng có sự tương đồng về sự biến đổi nồng độ NT-proBNP sau PT tim, thường tăng đạt nồng độ đỉnh ở khoảng thời gian sau 12 giờ sau PT và giảm dần ở các thời điểm sau đó khi tình trạng bệnh nhân ổn định. Điều này có thể được lý giải rằng sau quy trình can thiệp phẫu thuật phức tạp dưới sự hỗ trợ của THNCT đã xảy ra hàng loạt các biến động giai đoạn sau mổ đặc biệt là tình trạng tổn thương cơ tim, suy tim sau mổ thường biểu hiện ở khoảng 12 đến 24 giờ sau PT và cũng có thể điều này làm nồng độ của một số dấu ấn sinh học của tim tăng cao ở thời điểm này trong đó có NT-proBNP. Tuy nhiên nồng độ NT-proBNP ở các thời điểm giữa các trung tâm có sự khác nhau và cũng khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do sự khác nhau về đối tượng bệnh nhân bởi các loại dị tật tim, tuổi cân nặng thời điểm phẫu thuật, sự tiến bộ kỹ thuật trong phẫu thuật, chạy máy THNCT, quá trình bảo vệ cơ tim, sự chuẩn mực đầy đủ trong hồi sức sau phẫu thuật. Để lý giải thêm về biến đổi nồng độ các dấu ấn sinh học của tim trong quá trình phẫu thuật tim bẩm sinh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có tìm hiểu thêm các yếu tố nguy cơ, yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ của troponin I và NT-proBNP. Kết quả cho thấy nồng độ troponin I có tương quan với thời gian cấp động mạch chủ, thời gian THNCT, thời gian PT. Nồng độ NT-proBNP có tương quan với tuổi, cân nặng và thang điểm RACHS-1 kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu khác trên thế giới.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ TROPONIN I, NT-proBNP VỚI THANG ĐIỂM THUỐC VẬN MẠCH TĂNG CƯỜNG CƠ BÓP CƠ TIM (VIS)

4.3.1. Mối tương quan giữa nồng độ troponin I và NT-proBNP với thang điểm VIS

Thang điểm VIS phản ánh tình trạng sử dụng thuốc vận mạch của mỗi bệnh nhân do vậy nó gián tiếp phản ánh tình trạng huyết động của bệnh nhân đó. Nếu bệnh nhân có nhu cầu sử dụng nhiều thuốc vận mạch với liều cao chứng tỏ bệnh nhân đó đang có rối loạn về huyết động trầm trọng, cung lượng tim thấp. Vậy có mối tương quan gì giữa tình trạng huyết động- thang điểm VIS với một số dấu ấn sinh học của tim như TnI, NT-proBNP? Troponin I, NT-proBNP đã được chứng minh là gia tăng nồng độ khi có tổn thương cơ tim, suy tim cung lượng tim thấp sau phẫu thuật.

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.4 của chúng tôi cho thấy nồng độ troponin I thời điểm T0 có tương quan thuận với giá trị lớn nhất của thang điểm VIS ($r=0,29$, $p<0,01$); thời gian sử dụng thuốc vận mạch ($r=0,38$, $p<0,01$). Troponin I thời điểm T2 có tương quan với giá trị lớn nhất của thang điểm VIS với $r=0,31$, $p<0,01$. Norbert R Froese khi

nghiên cứu vai trò troponin I trong PT tim mở ở trẻ em thấy TnI thời điểm sau phẫu thuật 4 giờ có tương quan tuyến tính với VISmax và thời gian sử dụng thuốc vận mạch. Trong nghiên cứu của Pau Modi, nồng độ đỉnh của troponin I có tương quan với thời gian sử dụng thuốc vận mạch nhóm thông liên thất ($r=0,32$, $p=0,04$); nhóm Fallot 4 ($r=0,51$, $p<0,01$). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ troponin I thời điểm trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 12 giờ là những thời điểm có mối tương quan với VISmax và thời gian dùng thuốc vận mạch; đây là điểm khác so với nghiên cứu của một số trung tâm khác. Lý do có thể do đối tượng bệnh nhân của chúng tôi phần lớn là bệnh nhân nhỏ, dị tật tim phức tạp, có suy tim trước mổ, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian THNCT cũng dài hơn, kỹ thuật PT, bảo vệ cơ tim chưa thực sự tốt do vậy nồng độ đỉnh ở thời điểm ngay sau mổ là rất cao gặp tương đối đồng đều ở phần lớn đối tượng nghiên cứu do vậy khó tìm được sự khác biệt khi xét mối tương quan với các biến chứng cũng như các kết quả điều trị. Nhưng ở thời điểm sau 12 giờ sau PT nồng độ troponin I giảm đáng kể đặc biệt ở những bệnh nhân nhẹ, ít xuất hiện biến chứng tim mạch, có thể đây là lý do giải thích rằng nếu ở thời điểm này với những bệnh nhân nặng có nồng độ troponin I vẫn còn cao thì thực sự có tương quan với một số biến chứng thường gặp, và kết quả điều trị.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4 cho thấy nồng độ NT-proBNP ở tất cả các thời điểm đều tương quan với giá trị lớn nhất thang điểm VIS và thời gian dùng thuốc vận mạch, đặc biệt thời điểm sau mổ nồng độ đỉnh sau phẫu thuật (T2) cho kết quả tương quan chặt chẽ nhất với VIS ($r=0,69$, $p<0,01$); thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,7$, $p<0,01$). Nghiên cứu của Peter Gessler về giá trị tiên lượng của NT-proBNP ở trẻ sau phẫu thuật tim bẩm sinh tại Thụy Sĩ năm 2006 cho thấy nồng độ NT-proBNP trước PT có tương quan thời gian sử dụng thuốc vận mạch ($r=0,56$, $p<0,01$). Nồng độ NT-proBNP đỉnh sau PT có tương quan thời gian sử dụng thuốc vận mạch ($r=0,57$, $p<0,01$). Nghiên cứu của M.R Perez piaya (2011) về giá trị dự đoán của NT-proBNP cho thấy nồng độ đỉnh của NT-proBNP sau phẫu thuật có tương quan thuận với VISmax ($r=0,46$, $p<0,01$), thời gian sử dụng thuốc vận mạch ($r=0,44$, $p<0,01$). Như vậy nếu nồng độ NT-proBNP trước phẫu thuật hoặc nồng độ đỉnh sau phẫu thuật mà tăng có khả năng dự đoán liều thuốc vận mạch tăng và khả năng kéo dài thời gian sử dụng thuốc vận mạch.

Xuất phát từ mối tương quan này chúng tôi đi tìm hiểu khả năng dự đoán sử dụng thuốc vận mạch liều cao và kéo dài của troponin I và NT-proBNP.

4.3.2. Khả năng dự đoán thang điểm VIS liều cao và thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của troponin I và NT-proBNP

Chúng tôi tiến hành xét khả năng dự đoán VIS liều cao tức là trên 15 điểm và thời gian sử dụng vận mạch kéo dài trên 144 giờ của troponin I và NT-proBNP. Bằng việc sử dụng mô hình đường cong ROC, độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong, giá trị của điểm cắt của mỗi thời điểm Troponin I và NT-proBNP trong dự đoán thang điểm VIS ≥ 15 và thời gian sử dụng vận mạch ≥ 144 giờ được xác định. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở thời điểm T2, nồng độ troponin I và NT-proBNP có ý nghĩa và giá trị dự đoán cao nhất. Khả năng dự đoán VIS cao trên 15 điểm của troponin I tại T2 với điểm cắt tối ưu là 26 ng/ml có độ nhạy 0,64, độ đặc hiệu 0,69, diện tích dưới đường cong 0,7 (biểu đồ 3.3). Khả năng dự đoán VIS liều cao của NT-proBNP ở thời điểm T2 với điểm cắt 1562 pg/ml có độ nhạy 0,83, độ đặc hiệu 0,7, diện tích dưới đường cong 0,829 (biểu đồ 3.4).

Ngoài quan tâm đến liều cao của các thuốc vận mạch thì trong thực hành điều trị còn quan tâm đến vấn đề thời gian sử dụng thuốc vận mạch, chỉ số nào phản ánh tình trạng suy tim, tổn thương cơ tim sớm mà ảnh hưởng đến việc phải dùng kéo dài thuốc vận mạch. Kết quả nghiên cứu từ biểu đồ 3.5 và biểu đồ 3.6 của chúng tôi cho thấy: Khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ của troponin I tại T2 có điểm cắt 22ng/ml, độ nhạy 0,63, độ đặc hiệu 0,61, diện tích dưới đường cong 0,6175. Khả năng dự đoán của NT-proBNP thời điểm T2 với điểm cắt 1352 pg/ml, độ nhạy 0,84, độ đặc hiệu 0,61, diện tích dưới đường cong 0,74. Sau khi tiến hành phân tích đơn biến và hồi quy đa biến các yếu tố giúp tiên lượng thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài, kết quả cho thấy NT-proBNP tại T2 >1352 pg/ml là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 120 giờ với OR 5,8(95CI 2,6-12,8), $p<0,01$ (bảng 3.18). Tác giả Jiangbo Qu khi nghiên cứu về vai trò tiên lượng của NT-proBNP ở trẻ em sau phẫu thuật tim bẩm sinh dưới hỗ trợ THNCT đã đưa ra kết luận nồng độ NT-proBNP ở tất cả các thời điểm trước phẫu thuật, sau phẫu thuật 1 giờ, 12 giờ, 36 giờ đều có khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch trên 3 ngày tuy nhiên ở thời điểm sau phẫu thuật 1 giờ cho kết quả dự đoán tốt hơn với điểm cắt 1766 pg/ml, độ nhạy 83,5%, độ đặc hiệu 62,8%, AUC =0,79.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị điểm cắt của NT-proBNP có thấp hơn có thể do sự khác nhau về đối tượng bệnh nhân nghiên cứu, mức độ dị tật tim, khác nhau về kỹ thuật trong THNCT, bảo vệ cơ tim, phẫu thuật hay vấn đề kiểm soát giai đoạn hồi sức sau mổ,

nhưng về cơ bản các nghiên cứu đều chỉ ra rằng có mối tương quan của troponin I, NT-proBNP với tình trạng huyết động sau phẫu thuật, thang điểm thuốc vận mạch và thời gian sử dụng thuốc vận mạch.

4.4. VAI TRÒ CỦA TROPONIN I, NT-proBNP TRONG DỰ ĐOÁN HCCLTT.

4.4.1. Giá trị dự đoán HCCLTT của troponin I và NT-proBNP

Việc chẩn đoán HCCLTT bằng cách đo xâm lấn theo dõi các chỉ số tim có nhiều sự cố bất lợi đặc biệt là trẻ nhỏ, cân nặng thấp, chi phí điều trị cao; do vậy hiện nay ít được áp dụng tại một số trung tâm tim mạch trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Do vậy nhiều trung tâm trên thế giới chẩn đoán HCCLTT sau phẫu thuật tim trẻ em dựa vào đặc điểm lâm sàng khi đã có tình trạng giảm tưới máu mô, toan chuyển hóa, lactat máu, siêu âm tim. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán theo Camona Fabio, kết quả cho thấy có 58/212 bệnh nhân có HCCLTT chiếm 27,36%. Tỷ lệ này về cơ bản tương đồng với một số trung tâm khác trên thế giới thường giao động từ 15-60%. Với việc chẩn đoán dựa vào dấu hiệu trên lâm sàng thì thường là muộn khi đã có tình trạng giảm tưới máu mô ảnh hưởng đến chức năng các tạng. Việc sử dụng một số dấu ấn sinh học trong dự đoán HCCLTT đã được nghiên cứu trong một vài năm gần đây tại một số trung tâm phẫu thuật tim trên thế giới. Kết quả cho thấy dấu ấn sinh học đã thể hiện được những vai trò nhất định trong tiên lượng HCCLTT sau PT. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã ghi nhận được những kết quả nhất định từ việc xác định vai trò dự đoán HCCLTT sau PT tim mở tim bẩm sinh của troponin I và NT-proBNP thông qua mô hình đường cong ROC và chỉ số youden.

Biểu đồ 3.7 cho thấy troponin I thời điểm T2 (sau PT 12 giờ) cho khả năng dự đoán HCCLTT tốt nhất với diện tích dưới đường cong $AUC=0,68$ (95%CI 0,57-0,78), độ nhạy 0,68, độ đặc hiệu 0,63, điểm cắt 26 ng/ml. Norbert R Froese (2006-Canada) nghiên cứu về khả năng dự đoán HCCLTT trên 99 trẻ dưới 16 tuổi được phẫu thuật tim bẩm sinh có THNCT kết quả cho thấy nồng độ troponin I 4 giờ sau PT $>13\text{ng/ml}$ có khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,78, độ đặc hiệu 0,72, diện tích dưới đường cong 0,75. Một nghiên cứu gần đây của JL Perez-Navero (2017 tại Tây Ban Nha) về tìm hiểu khả năng dự đoán HCCLTT của một số chất chỉ điểm sinh học sau phẫu thuật tim mở ở trẻ em thấy rằng troponin I sau phẫu thuật 2 giờ $> 14 \text{ ng/ml}$ có khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,55, độ đặc hiệu 0,86, giá trị dự đoán dương tính 0,6, giá trị dự đoán âm tính 0,83, $AUC 0,7(95\%CI 0,58-0,81)$.

Kết quả của chúng tôi cho thấy vai trò của troponin I, tuy nhiên điểm khác so với các nghiên cứu khác đó là thời điểm có khả năng dự đoán HCCLTT của chúng tôi là sau mổ 12 giờ trong khi của các tác giả khác giao động trong những giờ đầu sau mổ và giá trị điểm cắt của chúng tôi có cao hơn. Điều này có thể được giải thích bởi sự khác nhau cơ bản về đối tượng nghiên cứu, loại dị tật tim, đặc biệt là kỹ thuật trong phẫu thuật, thời gian cấp động mạch chủ và khả năng bảo vệ cơ tim có thể chưa thực sự được tốt do vậy nồng độ troponin I của phần lớn bệnh nhân trong những giờ đầu đều rất cao do vậy không phản ánh được rõ rệt mối tương quan với các biến chứng sau PT trong đó có HCCLTT. Do vậy chỉ những bệnh nhân thực sự nặng, tổn thương cơ tim nhiều thì ở thời điểm sau 12 giờ nồng độ TnI vẫn còn cao phản ánh rõ hơn sự tương quan của TnI với các biến chứng về huyết động và kết quả điều trị.

Nồng độ NT-proBNP tất cả các thời điểm đều có khả năng dự đoán HCCLTT, tuy nhiên ở thời điểm sau PT 12 giờ cho kết quả dự đoán tốt nhất với độ nhạy 0,88, độ đặc hiệu 0,72, diện tích dưới đường cong $AUC=0,866$ với điểm cắt của NT-proBNP tìm được là 1562 pg/ml (biểu đồ 3.8). Năm 2008 tại Brazil Fabio Camona nghiên cứu về phân tầng nguy cơ của của các yếu tố viêm, NT-proBNP, troponin I ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bị mắc bệnh tim bẩm sinh được phẫu thuật dưới THNCT. Bằng mô hình đường cong ROC kết quả cho thấy NT-proBNP trước phẫu thuật > 455 fmol/ml có khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 68%, giá trị dự đoán dương tính 82%, giá trị 100%. Sau khi đưa vào mô hình hồi quy logistic tác giả nhận định NT-proBNP là một yếu tố độc lập trong dự đoán HCCLTT. Tamass Breuer (Hungary năm 2010) nghiên cứu về mối quan hệ giữa peptid thải natri niệu và tình trạng huyết động sau phẫu thuật tim bẩm sinh ở trẻ em dưới 1 tuổi. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ đỉnh của NT-proBNP ở thời điểm 24 giờ sau mổ > 2051 pg/ml có khả năng dự đoán cung lượng tim thấp với chỉ số tim $CI < 3$ l/m²/h với độ nhạy 0,79, độ đặc hiệu 0,95, diện tích dưới đường cong AUC 0,87. Tác giả đã đưa ra kết luận nồng độ NT-proBNP là một chỉ số đáng tin cậy của tình trạng huyết động và HCCLTT sau phẫu thuật tim.

4.4.2. Sự kết hợp của một số yếu tố trong dự đoán HCCLTT

Có nhiều yếu tố nguy cơ trước, trong và sau phẫu thuật của HCCLTT, những yếu tố nguy cơ này có thể giúp tiên lượng sớm HCCLTT và kết quả điều trị. Xuất phát từ lý do này chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến một số yếu tố tiên lượng HCCLTT từ đó chạy mô hình hồi quy đa biến tìm yếu tố có khả năng dự đoán độc lập với HCCLTT sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.7 cho thấy nồng độ NT-proBNP thời điểm $T2 \geq 1562$ pg/ml, troponinI $T2 \geq 26$ ng/ml, lactat ở thời điểm $T2 \geq 2,25$

mmol/l, glucose thời điểm $T_2 \geq 11$ mmol/ là những yếu tố tiên lượng độc lập của HCCLTT. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy những kết quả tương đồng. Nghiên cứu của tác giả Fabio Camona thấy rằng NT-proBNP >455 fmol/ml là yếu tố độc lập dự đoán HCCLTT. Perez-Navero trong nghiên cứu về các dấu ấn sinh học tim của HCCLTT sau phẫu thuật tim bẩm sinh ở trẻ em cho thấy troponin I 2 giờ sau mổ >14 ng/ml là yếu tố dự đoán độc lập của HCCLTT.

Trong thực hành lâm sàng để dự đoán HCCLTT sớm ở BN sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh nếu chỉ dựa vào một yếu tố thì hiệu quả dự đoán có thể chưa được cao. Khi kết hợp một vài yếu tố cùng có giá trị dự đoán sớm HCCLTT thì có thể cho giá trị dự đoán với độ nhạy độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong AUC cao hơn. Thật vậy trong nghiên cứu này khi kết hợp 4 yếu tố: NT-proBNP $T_2 >1562$ pg/ml+lactate $T_2 >2,25$, glucose $T_2 \geq 11$ mmol/l và thời gian THNCT >146 phút thì khả năng dự đoán HCCLTT tốt hơn với độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,76; 0,91; 0,91 (bảng 3.6). Fabio Camona xuất phát từ việc xét vai trò của một số yếu tố viêm kết hợp tình trạng suy tim, chấn thương cơ tim với tình trạng cung lượng tim thấp ở trẻ em sau phẫu thuật tim mở cho thấy khi kết hợp nồng độ NT-proBNP > 455 fmol/ml + tiểu cầu sau phẫu thuật 4 giờ $< 113.000/mm^3$ cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT tốt hơn với độ nhạy 0,93, độ đặc hiệu 0,75, AUC 0,84. JL Perez-Navero trong nghiên cứu về các dấu ấn sinh học của tim với HCCLTT ở trẻ em sau phẫu thuật tim mở thấy rằng việc kết hợp hai yếu tố troponin I 2 giờ sau phẫu thuật >14 ng/ml + nồng độ MR-proADM 24 giờ sau phẫu thuật $>1,5$ nmol/l làm cải thiện đáng kể khả năng dự đoán HCCLTT với AUC 0,885 (95%CI 0,58-0,81), độ nhạy 0,45, độ đặc hiệu 0,91. Khi kết hợp thêm thang điểm sử dụng thuốc vận mạch VIS $> 15,5$ điểm thì kết quả dự đoán HCCLTT có độ nhạy 0,61, độ đặc hiệu 0,85, AUC 0,85.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 212 bệnh nhi sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh tại Bệnh viện Nhi Trung Ương chúng tôi rút ra được một số kết luận chính sau:

1. Sự biến đổi nồng độ troponin I và NT-proBNP ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh:

- Nồng độ Troponin I đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm sau phẫu thuật 1 giờ, giảm dần ở các thời điểm sau 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau PT

với $p < 0,0001$. Tăng nồng độ TnI có tương quan với thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian PT.

- Nồng độ NT-proBNP đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm sau phẫu thuật 12 giờ và giảm dần ở thời điểm sau 24 giờ, sau 48 giờ sau PT. Tăng nồng độ NT-proBNP có tương quan với tuổi, cân nặng, thang điểm RACHS-1.

2. Mối liên quan giữa troponin I, NT-proBNP với thang điểm VIS sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.

- Nồng độ Troponin I thời điểm sau 12 giờ sau PT ≥ 26 ng/ml có khả năng dự đoán sử dụng thuốc vận mạch VIS trên 15 điểm, với điểm cắt ≥ 22 ng/ml có khả năng dự đoán sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ.

- Nồng độ NT-proBNP thời điểm sau 12 giờ sau PT ≥ 1562 pg/ml có khả năng dự đoán sử dụng thuốc vận mạch VIS trên 15 điểm, với điểm cắt ≥ 1352 pg/ml có khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ.

3. Giá trị tiên lượng của NT-proBNP và Troponin I trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp.

- Nồng độ Troponin I thời điểm 12 giờ sau PT ≥ 26 pg/ml có khả năng dự đoán HCCLTT cao nhất trong các thời điểm. Là yếu tố độc lập dự đoán HCCLTT.

- Nồng độ NT-proBNP thời điểm 12 giờ sau PT ≥ 1562 pg/ml có khả năng dự đoán HCCLTT cao nhất trong các thời điểm. Là yếu tố độc lập trong tiên đoán HCCLTT.

- Khi kết hợp 4 yếu tố: NT-proBNP sau 12 giờ sau PT ≥ 1562 pg/ml + lactat 12 giờ sau PT $\geq 2,25$ mmol/l + glucose 12 giờ sau PT ≥ 11 mmol/l + thời gian THNCT ≥ 146 phút làm tăng khả năng dự đoán HCCLTT với AUC 0,9.

KIẾN NGHỊ

Nên làm xét nghiệm troponin I và NT-proBNP thời điểm sau 12 giờ sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh. Nếu nồng độ troponin I ≥ 26 ng/ml, nồng độ NT-proBNP ≥ 1562 pg/ml cần xem xét khả năng xảy ra HCCLTT để có kế hoạch theo dõi, dự phòng.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



DANG VAN THUC

**PROGNOSTIC ROLE OF TROPONIN I, NT-
proBNP IN CRITICAL CARE AFTER OPEN
HEART SURGERY IN CHILDREN WITH
CONGENITAL HEART DISEASE**

Specialized : Pediatrics

Code : 62720135

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HANOI – 2019

THE THESIS IS COMPLETED IN HANOI UNIVERSITY

**Supervisor: Prof. PhD. Tran Minh Dien
MD. PhD. Tran Thi Chi Mai**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be protected at the Board of University doctoral thesis evaluation at the Hanoi Medical University:

The contents of the thesis can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University

LIST OF PAPERS RELATED TO THESIS

1. Dang Van Thuc, Tran Thi Chi Mai, Tran Minh Dien. "The Changes of serum Troponin I and NT-proBNP levels in children after open heart surgery", Ho Chi Minh City Journal of Medicine, vol. 22, No. 3, 2018.
2. Dang Van Thuc, Tran Minh Dien and Tran Thi Chi Mai "The role of NT-proBNP in early prediction of outcome in the children after open heart surgery". Vietnam Medical Journal, volume 471, October, No. 2-2018.
3. Dang Van Thuc, Tran Minh Dien, Tran Thi Chi Mai, Cao Viet Tung, Pham Hong Son. "The role of NT-proBNP in predicting the low cardiac output syndrome in the children after open heart surgery". Vietnam medical Journal, Vol 476, March, No. 1 and 2, 2019.

INTRODUCTION

Congenital heart disease is becoming increasingly common in pediatric pathology. However, treatments mainly based on cardiopulmonary bypass surgery (CPB) is a special type of surgery and have many complications during the resuscitation period after surgery; one of the most common complications is entanglement, hemodynamic disorders, characterized by a low cardiac output syndrome (LCOS) (15-60% affecting the outcome of treatment and mortality after surgery). Early identification of LCOS for treatment and prevention planning is essential. However, the use of invasive methods to measure cardiac output in children has many drawbacks. Many studies on cardiac biomarkers have shown their role in predicting LCOS, some complications, and treatment outcomes. NT-proBNP is a cardiac biomarker released when the pressure and volume of the heart chamber both increase. Troponin I (TnI) is a specific biomarker for myocardial damage, which is one of the most common problems in open heart surgery. In Vietnam, to our knowledge, there has not been any systematic study of the role of troponin I and NT-proBNP in young children especially after congenital heart disease. The National Pediatric Hospital is the leading hospital in the country in the field of child care, each year there are nearly 1000 cases of open heart surgery. The monitoring and early predictions of complications, to plan timely treatment is very important. From the above reasons, we have carried out the thesis: Studying the prognostic role of troponin I, NT-proBNP in critical care after open heart surgery in children with congenital heart disease "with the following objectives:

1. *Evaluate changes in troponin I and NT-proBNP concentrations before and after open congenital heart surgery in children.*
2. *Determine the relationship between troponin I, NT-proBNP and some parameters of hemodynamic and Vasoactive Inotropic Score - VIS after open congenital heart surgery.*
3. *Evaluate the role of NT-proBNP and Troponin I in predicting low cardiac output syndrome and their relation to early treatment outcome*

THE NECESSITY OF THE THESIS

The incidence of congenital heart disease in children is 0.7-1%. In the US there are about 40,000 children with congenital heart disease in 4 million live births. There have been many advances in treatment with open heart surgery under CPB, but there are many complications especially hemodynamic disorders, low cardiac output syndrome in

postoperative resuscitation which is still a challenge for paediatric cardiologists. Early complications detection and timely management are essential to limit adverse effects on treatment outcomes of open heart surgery. Therefore, our study was carried out to determine the prognostic role of troponin I and NT-proBNP in children after open heart surgery. This provides the scientific evidence and practical value, may help to improve the treatment quality of pediatric congenital heart disease.

NEW CONTRIBUTIONS OF THIS THESIS

This study results have some contribution to the science and practice of resuscitation for congenital cardiac patients after open heart surgery:

- Demonstration of myocardial injury after cardiac surgery under CBP affected hemodynamics through the changes of TnI and NT-proBNP concentrations after surgery.

- The cut-off point of TnI, NT-proBNP at 12 hours after cardiac surgery were determined and they are able to predict the inotropic therapy with high dose (VIS over 15 points) and the duration more than 120 hours, thereby helping doctors have plans for resuscitation after surgery.

- Demonstration of the independent prognostic values of TnI, NT-proBNP for LCOS, the most serious complication after open heart surgery.

- Prognostic model of combination TnI, NT-proBNP with other clinical and laboratory indicators for LCOS after congenital heart open surgery was developed.

THESIS LAYOUT

There are 134 pages in this thesis, including: 3 pages of introduction, 2 pages of conclusions, 1 page of recommendations, and 4 Chapters: Literature review (39 pages), Subjects and Methods (19 pages), Results (33 pages), and Discussions (37 pages). The Thesis contains 36 Tables, 13 Figures, 147 References (08 Vietnamese and 139 English documents).

CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

1.1. The low cardiac output syndrome after open heart surgery

- A common complication in the first 12 to 48 hours after surgery.
- Diagnosis by clinical signs is often late when there are reduced tissue perfusion, metabolic acidosis, increased lactate ...

- Invasive methods to measure cardiac output difficult to perform in children due to many risks, high cost.
- Some risk factors for LCOS prognosis: age, low weight, complex heart defects, high RACHS-1, long of CPB time, long time of aorta clamp, arrhythmia, some biomarkers ...

1.2. Troponin I

- A specialized biomarker for myocardial injury
- Increased troponin levels after heart surgery may be due to mechanisms:
 - Ischemic injury - reperfusion during CPB and myocardial protection with heart paralysis.
 - Myocardial mechanical injury during surgery
 - Some factors contribute to increased risk for myocardial injury in surgery: age, low weight, complex heart defects, especially in cases of needing cut ventricular muscle, long duration of aorta clamp and CPB time.
- Some studies have shown that the increase troponin I level after cardiac surgery is usually over 10 times higher than the normal value then gradually decreases at 12 hours, 24 hours, 48 hours after surgery. The high troponin I levels after surgery demonstrate more severe myocardial injury and poorer treatment results.
- Role of troponin I in patients after open heart surgery:

One of the main etiological factors of LCOS is the myocardial injury during surgery, leading to a range of other risks such as regional movement disorders, myocardial contractility disorder, cardiac conduction disturbances, reduced heart contractions... Troponin I and some cardiac biomarkers are strongly correlated with myocardial injury, predicting hemodynamic complications after surgery especially LCOS, help resuscitators have a correct way, good treatment plans for patients to reduce the risk of death.

In Vietnam, some studies on the role of troponin I were mainly carried out in adults in a number of conditions such as heart failure, myocardial infarction, acute coronary syndrome. Some foreign studies also showed that TnI was significantly correlated with duration mechanical ventilation, duration intensive care unit, duration inotropic therapy, correlated with death ...

1.3. NT-proBNP

- A peptide is excreted mainly from the heart when there is an

overload of pressure and volume of the ventricular chamber.

- Extracorporeal circulation in cardiac surgery is a non-physiological process that can lead to a strong systemic inflammatory response, release of inflammatory factors, cytokines leading to postoperative myocardial dysfunction, duration aortic clamping prolonged, myocardial injury in surgery, myocardial ischemia, reperfusion process, myocardial edema, pressure overload, pulmonary hypertension ... all the reasons is a favorable condition for the enhancement of release of BNP, NT-proBNP leads to higher concentrations of these substances at the post-surgery resuscitation period.

- The role of NT-proBNP in patients after open heart surgery

+ Some studies have shown that NT-proBNP is correlated with hemodynamic status after open heart surgery such as prediction of arrhythmia, time and dose inotropic therapy, especially as an independent factor in predicting LCOS.

+ NT-proBNP is also an important predictor of duration mechanical ventilation, duration intensive care unit, duration inotropic therapy, an indicator of prognosis in the management for patients after congenital heart repair surgery This biomarker helps risk stratification.

CHAPTER 2: MATERIALS AND METHODS

2.1. Study subjects

This includes patients who had open heart surgery at the National Children's Hospital from February 1, 2017 to April 30, 2018.

2.1.1. Criteria for selecting patients

- Age: 0 - 5 years old.
- To be diagnosed with congenital heart by echocardiography and/or cardiac catheterization at National Children Hospital.
- RACHS-1 ≥ 2
- There were open heart surgery indications to repair congenital heart.
- Had opened heart surgery under CPB.
- Was treated at the cardiology intensive care unit department - National Children Hospital.

2.1.2. Exclusion criteria:

- The patient died in surgery or immediately after the surgery - Patients with renal failure before surgery (according to the standard of RIFLE-appendix 2).
- Patients did not meet the criteria for selecting patients

2.2. Research methodology

2.2.1. Research design:

The prospective description, cross sectional study: monitoring progression of biomarker concentration over time (preoperative, resuscitation after surgery) and finding correlation with clinical complications, especially the fluctuations of hemodynamic status and results of resuscitation treatment after surgery.

2.2.2. Sample selection process:

Convenient sampling method. The sample size is calculated according to the sample size estimation formula to determine the sensitivity and specificity for a test index. $n = \frac{FP+TN}{1-P_b}$; $FP + TN = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times P_{sp} \times (1-P_{sp})}{W^2}$

P_b is the incidence or pathological condition, $FP + TN$ is a positive rate false + true negative; z : is the coefficient of confidence: for $\alpha = 0.05$, $z^2 (1-\alpha/2) = 1.96$; P_{sp} is specific when using NT-proBNP, TnI to predict LCOS; w is the desired accuracy. With P_b (rate of LCOS) = 0.42 (R.J. Butt and colleagues), $P_{sp} = 0.95$, $w = 0.04$, the estimated minimum sample size is $n = 197$. In this study, we collected 212 patients.

2.2.3. Study process

2.2.3.1. Study criteria

- Study criteria for objective 1: average concentration, median of TnI, NT-proBNP over time.
- Evaluation criteria for objective 2: ability to predict LOCATION, duration of vasodilator use of TnI, Nt-proBNP
- Target research objective 3: ability to predict IRIS of TnI, NT, proBNP: Sp, Se, AUC, threshold value.

2.2.3.2. Study process

Before surgery: The patient received an echocardiogram at least twice or a cardiac catheterization confirmed the diagnosis. Test of TnI, NT-proBNP, time before surgery (T0).

In surgery:

The procedures of open heart surgery, CPB, anesthesia for resuscitation in surgery: were carried out synchronously according to the procedure of the anesthesia surgery department - Children's heart center.

After surgery:

- Resuscitation procedure after open heart surgery: according to resuscitation protocol after open heart surgery is applied in SICU- National Hospital of Pediatrics.
- Doppler echocardiography in bed by routine cardiologists within the

first 24 hours after surgery

- NT-proBNP and Troponin I quantitation.

- o at T1, T2, T3, T4 corresponding to 1 hour, 12 hours, 24 hours, 48 hours after the end of surgery, the patient was transferred to ICU.

- + NT-proBNP was performed by luminescent electrochemical immunization according to the principle of sandwich on Cobas e601 (Roche).

- + Troponin I was quantified by luminescent immunoassay on the ADVIA Centaur (Siemens) based on the principle of sandwich.

2.2.3.3. Study variables

General characteristics of study subjects:

- Age, gender, weight

- Risk adjustment congenital heart surgery-1 score (RACHS-1)

- Classify heart failure preoperative according to Ross score

- Duration of the cardiopulmonary bypass (minutes): Calculated from the beginning of the running until the end.

- Duration aortic clamping (minutes): Calculated from clamping aortic until the aorta is opened.

- Duration of surgery (minutes): Calculated from the time of opening of the chest until the chest is closed.

Study variables for objective 1

Concentration of troponin I and NT-proBNP: troponin I, NT-proBNP values at times: T0 before surgery, T1, T2, T3, T4 after 1 hour, after 12 hours, after 24 hours, after 48 hours after surgery the patient is transferred to ICU. The finding correlation with some complications on hemodynamics, LCOS, complications in resuscitation period, treatment results.

Some factors affecting to troponin I and NT-proBNP levels: age, weight, RACHS-1, duration of CPB, duration of aortic clamp, surgery time.

Study variables for objective 2

- Pulse, blood pressure, central venous pressure: monitored continuously on mornitor fully recorded in the bedside monitoring table every 1 hour.

- Vasoactive Inotropic Score (VIS): collected from postoperative resuscitation monitoring table, recorded specifically for each hour, calculated according to the formula: $VIS = \text{dose of dopamine mcg / kg / min} + \text{dobutamin dose mcg / kg / min} + 100 \times \text{adrenaline dose mcg / kg / min} + 100 \times \text{dose of noradrenalin mcg / kg / min} + 10 \times \text{dose Mmilrinon mcg / kg / min} + 1000 \times \text{dose of vasopressin mcg / kg / minute}$.

- In this study VIS max had bèn hight if $VIS > 15$ points, the duration

inotropic therapy was length if >75 percentile (144 hours). Thereby finding the correlation, the ability to predict the using vasopressor with VIS max over 15 points and the duration of vasopressors prolonged over 120 hours of troponin I and NT-proBNP.

Study variables for objective 3

- Syndrome of low cardiac output:

The diagnosis of LCOS was made by the presence of at least two of the following criteria at any post-operative time point:

(a) clinical and/or laboratory findings suggestive of low cardiac output (capillary refill time >3 s, hypotension (systolic blood pressure below the 5th percentile for age and gender), low urine output

(<1 ml/kg/h for at least 6 h, with no response to diuretics), persistently elevated arterial lactate levels and metabolic acidosis);

(b) inotropic score >20;

(c) cardiac death within 48 h after surgery;

(d) left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% (Teicholz) by echocardiography

2.3. Statistical analysis of data

- Collect data in the form of study medical records. The collected data were entered on EpiData 3.1 software, processed according to medical statistical algorithms on computers by Stata software program 14.2.

- The correlation between 2 variables: Continuous variable and standard distribution, calculate the correlation coefficient pearson. With continuous variable non-standard distribution and hierarchical variable (scale) calculate the correlation coefficient Spearman.

- The ability predict: LCOS, duration of use of vasopressors drugs, duration of mechanical ventilation and prolonged resuscitation of troponin I, NT-proBNP at different times. Using the curve (ROC) and calculating the area under the curve (AUC), the youden index is used to select the best predictive threshold of TnI and NT-proBNP (cut-off point).

- Run logistic multivariate regression analysis model to find independent factors for prediction: LCOS, duration of vasopressors drugs, duration of mechanical ventilation, duration of intensive care unit stay prolonged.

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. General characteristics of the study subjects

212 congenital heart patients after open heart surgery at National children Hospital from February 2017 to April 2018 were enrolled.

Among them, 134 patients were male (63%), 58/212 patients had LCOS after surgery, the median age was 92.5 days, 83.49% was less than 12 months, 22.64% was less than 1 month old, the average weight was 5.09 ± 2.24 kg, 120/212 (56, 6%) patients under 5kg. Mainly congenital heart complex with 75.94% patients with RACHS-1 \geq 3; 47.64% of patients have heart failure with Ross \geq 2.

3.2. Changes of troponin I and NT-proBNP concentrations

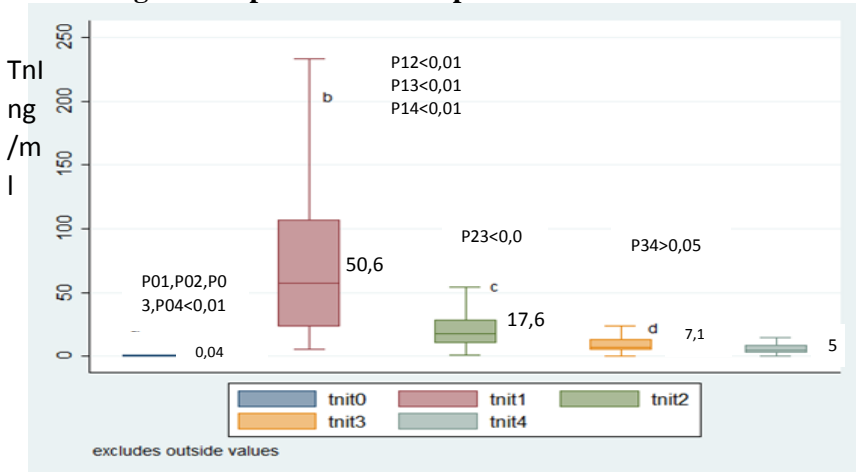


Figure 3.1. Distribution of troponin I concentration over time

The average concentration of troponin I reached the highest level at T1 (68.43 ng / ml), then gradually decreased at the time of T2 (21.92 ng / ml), T3 time was 10.53 ng. / ml, T4 time is 8.93 ng / ml. The change is statistically significant with $P < 0.01$.

Comment:

- a: Preoperative TnI concentration is lower than postoperative time with $p < 0.01$
- b: TnI concentration at T1 was higher than that of T2, T3, and T4 with $p < 0.01$
- c: TnI concentration in T3 is higher than T4 but not statistically significant $p > 0.05$.

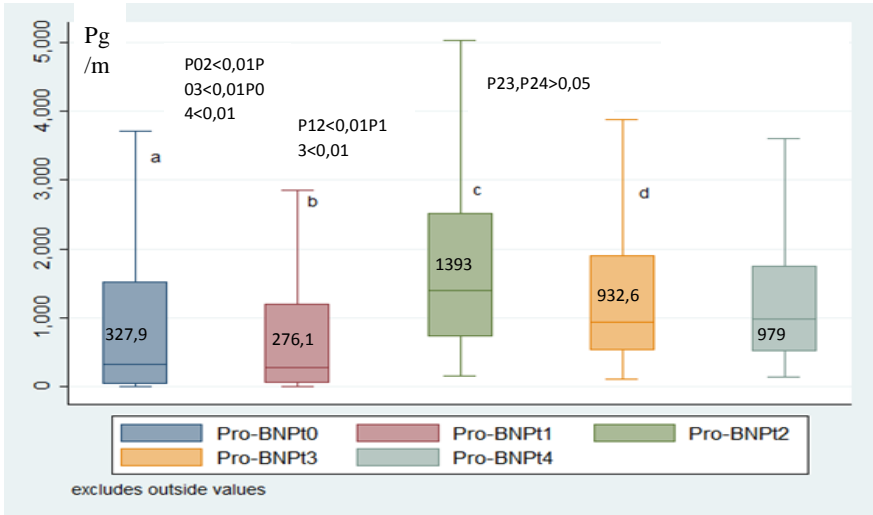


Figure 3.2. Distribution of NT-proBNP concentrations over time

The average NT-proBNP concentration before surgery was 1308 pg/ml, reaching the highest level at T2 (2133.45 pg/ml); then decreased gradually at T3 (1694.03 pg/ml), T4 time was 1476.66 pg/ml. The difference in concentration between time points is statistically significant with $p < 0.01$

Comment:

a: Pre-operative NT-proBNP concentration was lower than that of T2, T3, T4 with $p < 0,01$

b: NT-proBNP concentration at T1 was lower than T2, T3 was statistically significant with $p < 0.01$

Table 3.1. Correlation of NT-proBNP with age, weight, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery -1 (RACHS-1)

Time point	age		weight		RACHS-1	
	r	p	r	p	r	p
NT-proBNP T0	-0,7	< 0,01	-0,69	< 0,01	0,47	< 0,01
NT-proBNP T1	-0,65	< 0,01	-0,64	< 0,01	0,43	< 0,01
NT-proBNP T2	-0,47	< 0,01	-0,51	< 0,01	0,42	< 0,01
NT-proBNP T3	-0,39	< 0,01	-0,44	< 0,01	0,36	< 0,01
NT-proBNP T4	-0,31	< 0,01	-0,31	< 0,01	0,37	< 0,01

Comment:- NT-proBNP concentration is negatively correlated with age and weight at all times with $p < 0.01$.

- NT-proBNP levels were positively correlated with the RACHS-1 surgical risk score at all times with $p < 0.01$.

Table 3.2. The correlation between the highest concentration of troponin I (T1) and the duration of cardiopulmonary bypass(CPB), duration aortic cross clamping (ACC), duration of surgery

	r	p	linear equation
Duration of CPB (min)	0,37	< 0,01	$y = 0,21x + 127,87$
Duration of ACC (min)	0,48	< 0,01	$y = 0,22x + 84,78$
Duration of surgery (min)	0,33	< 0,01	$y = 0,26x + 238,58$

Comment:

The highest troponin I concentration at T1 time had a positive correlation with duration of cardiopulmonary bypass(CPB), duration aortic cross clamping (ACC), duration of surgery with $p < 0.01$.

3.3. The relationship between troponin I and NT-proBNP with vasoactive-inotropic score (VIS).

Table 3.3. General characteristics of VIS max, duration inotropic therapy.

	Average	Median (interquartile range)	min	max
VIS max	15,03±15,06	10(7,5-17,5)	2	95
Duration of inotropic therapy	120,13±110,06	96(60-144)	24	760

Table 3.4. Correlation between troponin I, NT-proBNP with VIS maximum value and duration inotropic therapy.

	VIS max		duration inotropic therapy	
	r	p	r	P
Troponin I T0	0,29	<0,01	0,38	< 0,01
Troponin I T1	0,027	0,7	0,007	0,9
Troponin I T2	0,28	<0,01	0,18	0,01
Troponin I T3	0,17	0,01	0,18	0,01
Troponin I T4	0,16	0,06	0,19	0,03
NT-proBNP T0	0,35	< 0,01	0,41	< 0,01
NT-proBNP T1	0,42	< 0,01	0,41	< 0,01
NT-proBNP T2	0,69	< 0,01	0,7	< 0,01
NT-proBNP T3	0,49	< 0,01	0,45	< 0,01
NT-proBNP T4	0,32	<0,01	0,4	< 0,01

Comment:

- At the time before surgery, the concentration of troponin I is positively correlated with VIS max and duration inotropic therapy.

- NT-proBNP concentration is positively correlated with VISmax index and vasomotor time at all times but the strongest correlation is at T2.

• **Ability to predict VIS max of troponin I and NT-proBNP at time T2.**

Considering the ability to predict VIS max over 15 points of troponin I and NT-proBNP at all times, we found that at T2, the highest AUC result was obtained.

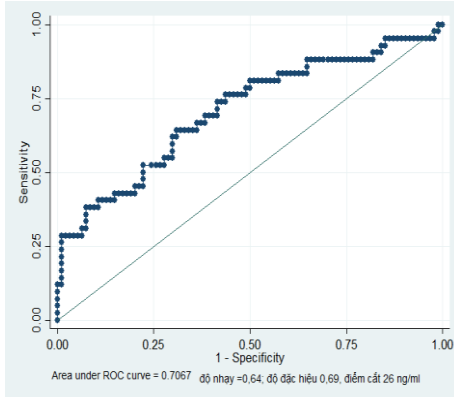


Figure 3.3. Predictive value VIS max of Troponin I at T2

Comment: The ability prediction high VIS over 15 of Troponin I at T2 with a cut point 26 ng/ml has sensitivity 0.64, the specificity 0.69 of the area under the curve 0.7.

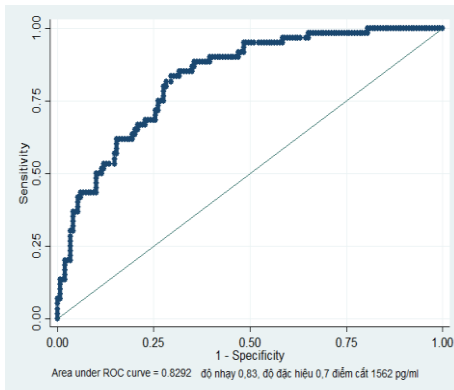


Figure 3.4. Predictive value VIS max of NT-proBNP at T2

Comment: The ability prediction high VIS over 15 of NT-proBNP at T2 with a cut point 1562 pg/ml has sensitivity 0.83, the specificity 0.7, the area under the curve 0.829.

• **The ability to predict the duration of inotropic therapy over 120 hours (5 days) by Troponin I and NT-proBNP at T2 time.**

In this study, the 75 percent percentile of duration of inotropic therapy was 144 hours. Considering the ability to predict the duration of inotropic over 144 hours of TnI and NT-proBNP at all times, we found that at T2, the highest AUC results were obtained.

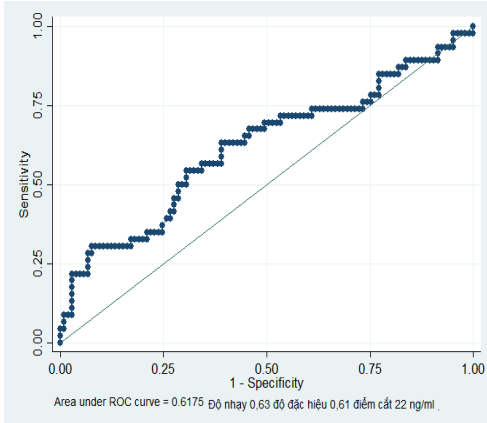


Figure 3.5. The predictive value duration of inotropic of TnI at T2

Comment:

The ability to predict duration of inotropic therapy over 120 hours of TnI at T2 with cutoff point (22ng/ml) with sensitivity 0.63, specificity 0.61, area under the curve 0.6175.

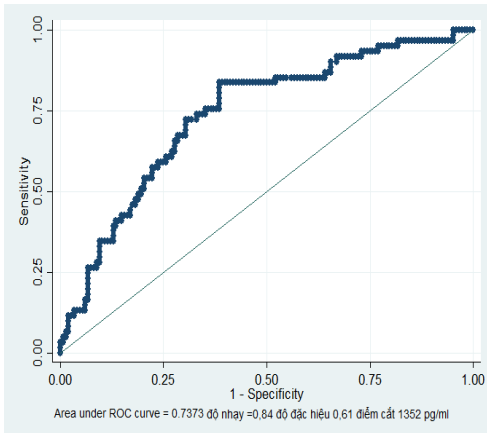


Figure 3.6. The predictive value duration of inotropic therapy of NT-proBNP at T2

Comment:

The ability to predict duration of inotropic therapy over 144 hours of NT-proBNP at T2 with cutoff point (1352pg/ml) with sensitivity 0.84, specificity 0.61, area under the curve 0.7373.

Table 3.5. Univariate and multivariate logistic regression for the prediction of duration inotropic therapy over 120 hours

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	P
age < 6 months	1,7 (0,9-3,3)	0,08		
weight < 5kg	1,5 (0,8-2,8)	0,1		
RACHS-1 \geq 4	1,5(0,8-2,9)	0,1		
arrhythmia	2,3(1,2-4,6)	0,01		
Heart failure	1,9(1,04-3,4)	0,03		
Duration of CBP \geq 160 min*	2,8(1,5-5,3)	<0,01	3,8(1,8-8)	0,01
Duration of ACC \geq 100 min*	2,4(1,1-5,2)	0,01		
Duration of surgery \geq 300 min*	2,8(1,5-5,3)	< 0,01		
Troponin I at T2 > 24ng/ml*	1,7(1,04-3,1)	0,06		
NT-proBNP at T2 > 1343 pg/ml*	7,7(3,6-13,4)	<0,01	5,8(2,6-12,8)	< 0,01
Lactat 12h PO > 1,85 mmol/l*	5,3(2,7-10,6)	<0,01	2,3(1,1-4,9)	< 0,01

Note: (*) are the cut-off values predicting duration inotropic therapy over 120 hours of each factor: duration CBP, duration of ACC, duration surgery, lactate concentration at T2, troponin I at T2, NT-proBNP at T2, glucose at T2.

Comment:

NT-proBNP concentration at T2 > 1352 pg / ml, lactate T2 > 1.85, duration of CBP 160 minutes are independent factors in predicting duration of inotropic therapy over 144 hours with $p < 0.05$.

3.4. The prognostic value of NT-proBNP and Troponin I in predicting low cardiac output

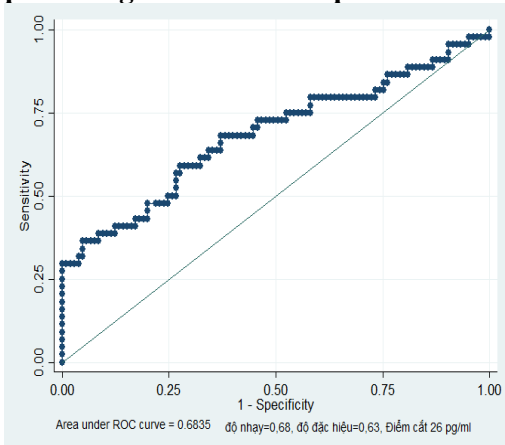


Figure 3.7. The predictive value LCOS of TnI at T2

Comment:

The ability to predict LCOS of TnI at T2 with cut point (26ng/ml) with sensitivity 0.68, specificity 0.63, area under the curve 0.68.

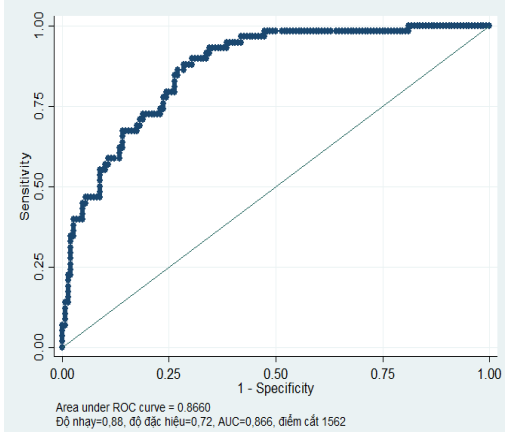


Figure 3.8. The predictive value LCOS of NT-proBNP at T2

Comment:

The ability to predict LCOS of NT-proBNP at T2 with cut point (1562pg/ml) with sensitivity 0.88, specificity 0.72, area under the curve 0.866.

Bảng 3.6. The combination of NT-proBNP T2 with some other factors in predicting LCOS

	sensitivity	specificity	AUC
NT-proBNP (T2) \geq 1562 pg/ml + lactat (T2) \geq 2,25 mmol/l	0,69	0,92	0,87
NT-proBNP (T2) \geq 1562 pg/ml + TnI (T2) \geq 26 ng/ml + lactat at T2 \geq 2,25 mmol/l	0,83	0,85	0,89
NT-proBNP (T2) \geq 1562 pg/ml + lactat at (T2) \geq 2,25 mmol/l + glucose (T2) \geq 11 mmol/l + duration of CBP \geq 146 min	0,76	0,91	0,9

Comment:

When combining four factors: NT-proBNP T2 on 1562 pg / ml with lactate T2 on 2.25 mmol / l and glucose T2 on 11 mmol / l, duration of NDT of 146 minutes. LCOS predictability with sensitivity of 0.76; specificity 0.91; area under curve 0.9.

Table 3.7. Univariate and multivariate logistic regression for the prediction LCOS

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	P
age ≤ 6 months	2,5(1,2-5,1)	<0,01		
weight < 5kg	1,6(0,8-3,1)	0,1		
RACHS-1 ≥ 4	1,8(0,9-3,5)	0,05		
Heart failure	4,7(2,4-9,2)	<0,01		
arrhythmia	3,1(1,6-6,3)	<0,01		
Duration of CBP ≥ 146 min*	2,8(1,5-5,2)	<0,01		
Duration of ACC ≥ 142 min*	3,1(1,4-6,9)	<0,01		
Duration of surgery ≥ 295 min*	3,6(1,8-6,9)	<0,01		
Glucose at T2 ≥ 11mmol/l*	5,2(2,7-10,2)	<0,01	3,3(1,36-8,01)	<0,01
Lactate T2 ≥ 2,25 mmol/l*	10(4,9-20,3)	<0,01	6,38(2,85-16,36)	<0,01
NT-proBNP at T2 ≥ 1562 pg/ml*	17,1(7,2-40,2)	<0,01	14,45(5,48-38,07)	<0,01
Troponin I at T2 ≥ 26 ng/ml*	2,2(1,2-4,2)	0,01	2,49(1,04-5,93)	0,03

Note: (*) are the cut-off values predicting LCOS of each factor: duration CBP, duration of ACC, duration surgery, lactate concentration at T2, troponinI at T2, NT-proBNP at T2, glucose at T2.

Comment:

Logistic multivariate regression analysis of prognostic factors of LCOS after surgery showed that: NT-proBNP at T2 > 1562 pg / ml, troponinI T2 > 26 ng / ml, T2-lactate > 2.25 mmol /ml, glucose at T2 > 11 mmol/ml independent prognostic factors were statistically significant.

CHAPTER 4. DISCUSSION

4.1. SOME CHARACTERISTICS OF THE STUDY SUBJECT

4.1.1. Age, weight surgery

In the last few decades with a comprehensive development in the treatment of congenital heart diseases as early as possible even during fetal period, the children with congenital heart diseases including low weight were treated very early . In this study, the average and median age of the study group were 180 days and 92.5 days respectively. The average and median weight of pediatric patients were 5 kg and 4.2 kg respectively. The demography of our study population is similar to some other authors (Maria Rosa Perez piaya, Fabio Carmona, Jiangbo Qu, Rowan Walsh, Tamass Breuer). The age and weight of our study patients

were relatively low, because most of our surgical subjects had congenital heart defects frequently seen in low weight children.

4.1.2. Characteristics of congenital heart classification, RACHS-1 surgical risk scale and preoperative heart failure status.

With the majority of these complex types of congenital heart disease, many complex surgical techniques have been performed at our center. This is partly reflected in the results showing that up to 75.94% patients with RACHS-1 ≥ 3 which was higher than some studies, In the study of M. R Perez piaya, there was only 47.05% patients with RACHS- 1 ≥ 3 . In the study of Tatiana Boulos, 44.32% patients had RACHS-1 from 3 points or more. Due to the complex congenital heart types, the percentage of pre-operative heart failure status in this study was higher than that in other center. According to Ross score, 47.64% of our patients had pre-operative heart failure. In the study of MR Perezpiaya, there was 36.76% of patients with previous heart failure. It might be due to differences in study subjects.

4.2. THE CHANGE TROPONIN I AND NT-proBNP IN PATIENT AFTER OPEN HEART SURGERY

4.2.1. The change in the concentration of troponin I

In the open heart surgery, myocardial injury may be due to damaged heart muscle, ischemia and the reperfusion process ... Cardiac troponin I (TnI), an intracellular protein unique to myocardial cell, is thought to be very specific for myocardial injury.

In our study, the median of preoperative troponin I level was 0.04ng/ml. The highest level was at the 1hour after surgery (T1) with median value of 50.6 ng/ml, then gradually decrease at T2 (17.62 ng / ml), T3 (7.18ng/ml) and T4 (5 ng /ml). The change in TnI concentrations at different times was different with $p < 0.0001$. The postoperative TnI level was increased significantly compared to the preoperative one with $p < 0.01$. The concentration of troponin I at T1 was higher than that at T2, T3 and T4 with $p < 0.01$ (figure 3.1).

Norbert R Froese et al studied the TnI levels in 99 congenital cardiac children with open heart surgery. They found that the preoperative troponin I levels were 0.02 ng/ml, TnI level 4 hours after surgery was 10.6ng/ml, the concentration decreased gradually at 12 hours, 24 hours, 36 hours after surgery. Author Huilya Yilmaz Ak studied 95 congenital heart disease patients after surgery. It showed that troponin I concentration changes over time, the preoperative TnI was 0.02 ng/ml, the highest level was at 1 hour after surgery (24.82 ng/ml),

then gradually decreased at 24 hours and 48 hours after surgery (16.55 ng/ml and 11.65 ng/ml respectively) ($p < 0.001$).

The concentration of troponin I in our study was higher than that found in some authors at all time points., This can be explained by the complex congenital heart defects in our patient subjects. The large number of patients in our study had the complex congenital hearttype, the low weight, early heart failure, dilated heart chamber, thereby the preoperative troponin I levels was higher than the cut off of normal (<0.1 ng/ml). The TnI level at time points after surgery was also higher than that of other study. It might be due to complications of heart defects leading to prolonged surgery, long duration ACC, long duration CPB. Other explanations werethat the process of protecting the heart muscle was not really good, the surgical technique had not achieved the desired standards. In the major centers around the world, they have carried out the open heart surgery for many years, had many experiences in CPB and myocardial protection. Their facilities are well equipped for the overall process of congenital heart surgery.

4.2.2. Change in concentration of NT-proBNP

The pre-operative average and median of NT-proBNP levels were 1308 pg/ml and 327.9pg/ml respectively. The average and median of NT-proBNP level 1 hour after surgery decreased to 971.4 pg/ml and 276.1pg/ml respectively, howeverthis decrease was not statistically significant ($p>0.05$). The concentration of NT-proBNP increased again and peaked at 12 hours after surgery (average : 2133.4 pg/ml and median :1393pg/ml) and gradually decreased at 24 and 48 hours after surgery. The differences in concentration between time points were statistically significant ($p = 0.0005$). Elevated NT-proBNP levels at T2, T3, and T4 were statistically significantly higher with NT-proBNP levels preoperative and T1 ($p < 0.01$) (figure 3.2).

Some other study also showed the similar changes of NT-proBNP concentrations before and after surgery. In the study of M.R Perez piaya et al, the median NT-proBNP concentration before surgery was 691 pg / ml, decreased at the 1 hour post-operative (427 pg / ml), but this was not statistically significant ($p> 0.05$). The NT-proBNP concentration peaked at 12-24 hours and gradually decreased at 48 and 72 hours after surgery, but the difference was not statistically significant. A recent study of Jiangbo Qu showed the median NT-proBNP concentration before surgery was 808.6 pg / ml, the highest level found at 12 hours after surgery (4561.3 pg / ml), then gradually decreased at 36 hours (3465,1pg / ml).

Through some studies, we have found that there is a similarity in the changing of NT-proBNP concentration after cardiac surgery, often peak at 12 hours after surgery and gradually decreasing at later times when the patient's condition was stable. That may be explained after the complicated surgical intervention supported by CPB, a series of postoperative fluctuations, especially the myocardial injury, postoperative heart failure usually manifests at about 12 to 24 hours after surgery and this may also increase the concentration of some cardiac biomarkers at this time including NT-proBNP.

However, the absolute concentrations of NT-proBNP at different times points between the centers were different. This may be due to the differences in study subjects, different types of heart defects, age and weight at surgery, duration of surgery, technical progress in surgery, CPB, myocardial protection, standards in resuscitation after surgery. To further explain the changes in the concentration of cardiac biomarkers during congenital heart surgery, in this study, we investigated the risk factors affecting troponin I and NT-proBNP levels. The results showed that troponin I concentrations correlated with the duration ACC, duration of CPB and surgery. NT-proBNP levels correlate with age, weight and RACHS-1 score. This is similar to other studies in the world.

4.3. RELATIONSHIP BETWEEN TROPONIN I, NT-proBNP WITH VASOACTIVE INOTROPIC SCORE –VIS.

4.3.1. Correlation between troponin I, NT-proBNP concentrations with VIS.

The VIS reflects the use of inotrop drugs of each patient so that it indirectly reflects the hemodynamic condition of the patient. If the patient needs to use multiple vasopressors with high doses proves, the patient has serious hemodynamic disorder, low cardiac output. So what is the correlation between hemodynamic status - VIS with some cardiac biomarkers such as TnI, NT-proBNP? Troponin I, NT-proBNP has been shown to increase concentration in the presence of myocardial injury, heart failure after surgery.

Our results from table 3.4 show that troponin I concentration at T0 is positively correlated with the maximum value of VIS ($r = 0.29$, $p = 0.0001$); duration of inotropic therapy ($r = 0.38$, $p = 0.0001$). Troponin I at T2 correlates with the maximum value of the VIS scale with $r = 0.31$, $p = 0.0001$. Norbert R Froese, when studying the role of troponin I in open heart surgery in children, found that TnI after 4 hours after surgery had a linear correlation with VIS_{max} and duration of inotropic therapy.

In the study of Pau Modi et al, they found that the troponin I peak correlated with duration of inotropic therapy of ventricular septal group ($r = 0.32$, $p = 0.04$); Fallot group 4 ($r = 0.51$, $p = 0.0004$). Our study showed that troponin I levels prior to surgery and after 12 hours of surgery are correlated with VISmax and the duration of inotropic therapy. This was different to some other researches. The reason may be due to our patients were mostly low weight patients, complicated heart defects, preoperative heart failure, longer duration of ACC and CPB, protection techniques cardiomyopathy is not really good so the concentration at the time immediately after surgery was very high and it is relatively uniform in most subjects, so it is difficult to find differences when considering the correlation with complications as well as the treatment results. But at 12 hours after surgery, troponin I level decreased significantly, especially in mild patients, less cardiovascular complications, this is probably the reason that at this time with patients having elevated levels of troponin I is actually correlated with some common complications, and treatment result.

NT-proBNP concentrations at all times correlated with the maximum of VIS and duration of inotropic therapy, especially after postoperative peak concentration after surgery. at (T2) gives the most closely correlated results with VISmax $r = 0.69$, $p < 0.0001$; duration of inotropic therapy $r = 0.7$, $p < 0.0001$ (table 3.4). In Peter Gessler's study, the prognostic value of NT-proBNP in infants after congenital heart surgery in Switzerland in 2006 was investigated. The data showed that the NT-proBNP level preoperative correlated with the duration of inotropic therapy ($r = 0.56$, $p = 0.0003$). Peak NT-proBNP concentration after surgery correlates the duration of inotropic therapy ($r = 0.57$, $p = 0.0002$). The MR Perez piaya's study (2011) on the predicted value of NT-proBNP showed that the peak concentration of NT-proBNP after surgery was positively correlated with VISmax ($r = 0.46$, $p < 0.001$), duration of inotropic therapy ($r = 0.44$, $p < 0.001$). Thus, if the preoperative NT-proBNP concentration or peak postoperative concentration increases, it is possible to predict increased vasopressors dose and the ability to prolong the duration of vasopressors drug using.

From this correlation, we investigated the predictability of long-term and high-dose vasopressors of troponin I and NT-proBNP.

4.3.2. Ability to predict high VISmax and longer duration inotropic therapy of troponin I and NT-proBNP

The results of our study show that the drug transport scale of VIS has an average value of 15 points and the average duration of inotropic therapy is 120 hours (5 days). Therefore, we consider the ability of troponin I and NT-proBNP to predict high-dose VIS over 15 points and the duration of inotropic therapy more than 120 hours.

By using the ROC curve model we determined the sensitivity, specificity of Troponin I and NT-proBNP, area under the curve, the value of the cut-off point at each time to predict $VIS \geq 15$ and duration inotropic therapy ≥ 144 hours. Our results showed that at the time T2, Troponin I and NT-proBNP levels had the highest predictive value. The ability of troponin I with cut point of 26 ng / ml to predict VIS over 15 points at T2 had a sensitivity of 0.64, specificity of 0.69, area under the curve of 0.7 (Figure 3.3). NT-proBNP at T2 with a cut point of 1562 pg / ml had a sensitivity of 0.83, specificity of 0.7, area under the curve of 0.829 (-Figure 3.4).

In addition to being interested in high doses of vasopressor drugs, the treatment practice is also concerned with the timing of vasopressors use, which reflects the status of heart failure and early myocardial damage, the use of prolonged vasopressors medication. Our results from figure 3.5 and 3.6 showed that: The ability of troponin I with cutoff point of 22ng / ml to predict the duration of inotropic therapy more than 144 hours at T2 had sensitivity of 0.63, specificity of 0.61, area under the curve of 0.6175. The predictor ability of NT-proBNP with cut-off point of 1352 pg / ml at T2 had sensitivity of 0.84, specificity of 0.61, area under curve of 0.74. After conducting univariate analysis and multivariate regression of factors that help predict the duration of prolonged inotropic therapy, the results showed that NT-proBNP at T2 > 1352 pg / ml is an independent prognostic factor duration of inotropic therapy more than 144 hours with OR 5.8 (95CI 2.6-12.8), $p < 0.01$ (table 3.18). Jiangbo Qu studied the prognostic role of NT-proBNP in children after congenital heart surgery under the support of CPB has concluded the NT-proBNP concentration at all pre-operative times, after 1-hour, 12-hour, 36-hour surgery are capable of predicting the duration of vasopressor therapy over 3 days, but at the time after 1 hour of surgery the results are better predicted with a cut point of 1766 pg / ml, sensitivity of 83.5%, specificity 62.8%, AUC = 0.79. The results of our study show that lower cut-off values of NT-proBNP may be due to differences in study subjects, degree of heart defects, and technical differences in CPB

and protection. Cardiac muscle, surgery or postoperative control problems. this is also explained by the author to the results of his research, but basically, the studies have shown that there is a correlation of troponin I, NT-proBNP with postoperative hemodynamic condition, VIS and duration of vasopressors medications.

4.4.THE ROLE OF TROPONIN I, NT-proBNP IN PREDICTING LCOS.

4.4.1. Predictive value LCOS of troponin I and NT-proBNP

The diagnosis of LCOS by invasive measurement monitors the heart index with many adverse events, especially small children, low weight, high treatment costs; therefore, it is now rarely applied in some cardiovascular centers in the world as well as in Vietnam. Therefore, many centers around the world diagnose LCOS after child heart surgery based on clinical characteristics when there is a decrease in tissue perfusion, metabolic acidosis, blood lactate, echocardiography. In this study, we used diagnostic criteria according to Camona Fabio, the results showed that 58/212 patients with LCOS (27.36%). This rate is basically similar to some other centers in the world which usually fluctuate between 15-60%. With clinical-based diagnosis, it is often late when there is a decrease in tissue perfusion affecting organ function. The use of some biomarkers in predicting LCOS has been studied in recent years in some heart surgery centers around the world have shown certain roles in the prediction of LCOS after surgery. In this study, we have obtained certain results from determining the predictive role of LCOS after congenital cardiac arrest of troponin I and NT-proBNP through the ROC curve and youden index to determination of specificity sensitivity, area under the AUC curve, the most appropriate cut-off point of each NT-proBNP, troponin I.

Figure 3.7 shows the troponin I time T2 (after 12 hours of surgery) for the best predictability of LCOS with the area under the curve AUC = 0.68 (95% CI 0.57-0.78), degree sensitivity 0.68, specificity 0.63, cut point 26 ng / ml. Norbert R Froese (2006-Canada) studied the predictability of LCOS in 99 children under 16 years of age with congenital heart surgery with CBP results showed that troponin I concentration of 4 hours after surgery > 13ng / ml is likely LCOS prediction with 0.78 sensitivity, specificity 0.72, area under 0.75 curve. A recent study by JL Perez-Navero (2017 in Spain) on understanding LCOS predictability of some biological markers after open heart surgery in children found that troponin I after 2 hours of surgery > 14 ng / ml capable of predicting LCOS with 0.55 sensitivity, specificity 0.86, positive predictive value of 0.6, negative predicted value of 0.83, AUC 0.7 (95% CI 0.58-0.81).

Our results show the role of troponin I, but the difference from other studies is that the time to predict our LCOS is 12 hours after surgery while other authors are agitated. In the early hours after surgery and our cut-off values are higher. This may be explained by the fundamental differences in research subjects, types of heart defects, especially in surgical techniques, the time of aortic pair and the ability to protect the heart muscle may not be real. Therefore, the concentration of troponin I of most patients in the early hours is very high, so it does not reflect the correlation with complications after surgery including LCOS. Therefore, only patients who are really heavy, have high heart muscle damage, and after 12 hours, there is a high concentration of striated TnI more clearly reflecting the correlation of TnI with complications of treatment and treatment results.

NT-proBNP levels at all times have the ability to predict LCOS, but at the time of surgery 12 hours gives the best predictive results with 0.88 sensitivity, 0.72 specificity, area under the curve AUC = 0,866 with the cut-off point of NT-proBNP found 1562 pg / ml (Figure 3.8). In 2008 in Brazil Fabio Camona studied the risk stratification of inflammatory factors, NT-proBNP, troponin I in newborns and young children with congenital heart disease under CBP surgery. Using the model ROC curve results showed that NT-proBNP before surgery > 455 fmol / ml has the ability to predict LOCS with 100% sensitivity, 68% specificity, after introducing logistic regression model. The author identified NT-proBNP as an independent factor in prediction LCOS. Tamass Breuer (Hungary, 2010) studies the relationship between sodium urinary peptide and hemodynamic status after congenital heart surgery in children under 1 year of age. The results showed that peak levels of NT-proBNP at 24 hours postoperative > 2051pg / ml were able to predict low cardiac output with CI index <3 l / m² / h with sensitivity of 0, 79, specificity 0.95, area under the curve AUC 0.87. The author has concluded that NT-proBNP concentration is a reliable indicator of hemodynamic status and LCOS after cardiac surgery.

4.4.2. Combination of some factors in predicting LCOS

There are many risk factors before, during and after surgery that affect LCOS, these risk factors can help predict premature LCOS and treatment results. Derived from this reason. We conducted a univariate analysis some prognostic factors LCOS, thus running a multivariate regression model to find factors that are predictable independently of

LCOS after surgery. The results from Table 3.7 show that the concentration of NT-proBNP at $T2 \geq 1562$ pg / ml, troponinI $T2 \geq 26$ ng / ml, lactate at $T2 \geq 2.25$ mmol/l, glucose at $T2 \geq 11$ mmol / are independent prognostic factors of LCOS. Some studies in the world also show similar results. The study by Fabio Camona found that NT-proBNP > 455 fmol / ml was an independent predictor of LCOS. Perez-Navero in the study of cardiac biomarkers of LCOS after congenital heart surgery in children showed that troponin I 2 hours postoperatively > 14 ng / ml was an independent predictor of LCOS.

In clinical practice for predicting early LCOS in patients after congenital cardiopulmonary surgery, if only based on one factor, the predictive effect may not be high. When combining several factors with an early predictive value of LCOS, the predicted value can be given with specific sensitivity, area under the higher AUC curve.

In this study, when combining 4 factors: NT-proBNP $T2 > 1562$ pg/ml + lactate > 2.25 mmol/L at $T2$, glucose ≥ 11 mmol / l at $T2$ and the time of CPB > 146 minutes, their ability to predict well LCOS with sensitivity and specificity, the area under the curve is 0.76; 0.91; 0.91 (table 3.6). Fabio Camona derives from considering the role of some inflammatory factors associated with heart failure, myocardial injury with low cardiac output in children after open heart surgery showed: when combined NT-proBNP > 455 fmol/ml + platelet after 4 hours $< 113,000/mm^3$ showed that the ability predict LCOS was better with sensitive 0.93 specificity 0.75, AUC 0.84. JL Perez-Navero in the study of cardiac biomarkers with LCOS in children after open heart surgery found that the combination of two factors troponin I > 14 ng/ml 2 hours after surgery + MR-concentration ProADM > 1.5 nmol / l 24 hours after surgery significantly improved the predictability of LCOS with AUC 0.885 (95% CI 0.58-0.81), sensitivity 0.45, specificity 0, 91. When combining with the VIS > 15.5 points, the prediction of LCOS has a sensitivity of 0.61, specificity 0.85, AUC 0.85.

CONCLUSION

Through the study 212 congenital heart disease patients after open heart surgery at the National children hospital, we draw some main conclusions:

- 1. Modification of troponin I and NT-proBNP concentrations in patients after congenital heart open surgery:**
 - The concentration of troponin I reached the highest level at 1 hour

after surgery, gradually decreased at the 12 hours, 24 hours, 48 hours after surgery with $p < 0.0001$. The increase in TnI level correlated with the duration of CPB, the duration of ACC, the duration of surgery.

- The NT-proBNP concentration reached the highest level 12 hours after surgery and gradually decreased at 24 hours, 48 hours after surgery. Increased levels of NT-proBNP correlated with age, weight, and RACHS-1.
- 2. The relationship between troponin I and NT-proBNP with hemodynamic status after congenital heart surgery.**
- The concentration of troponin I ≥ 26 ng/ml 12 hours after surgery is possible to predict the using high dose vasopressor with VIS over 15 points, TnI with a cut point 22 ng/ml is capable of predicting the duration vasopressor therapy more than 144 hours.
 - The concentration of NT-proBNP ≥ 1562 pg/ml 12 hours after surgery maybe predict the using high dose vasopressor with VIS over 15 points, NT-proBNP with a cut-off point ≥ 1352 pg/ml is capable of predicting the duration vasopressor therapy more than 144 hours.
- 3. The prognostic value of NT-proBNP and Troponin I in predicting low cardiac output syndrome.**
- The concentration of troponin I ≥ 26 pg/ml at 12 hours after surgery is able to predict the highest level of LCOS in all time points . It is an independent factor in predicting LCOS.
 - The concentration of NT-proBNP ≥ 1562 pg/ml at 12 hours after surgery is able to predict the highest level of LCOS in all time points . It is an independent factor in predicting LCOS.
 - When combining 4 factors: NT-proBNP ≥ 1562 pg / ml at 12 hours after surgery+ lactate ≥ 2.25 mmol / l at 12 hours after surgery + glucose ≥ 11 mmol / l at 12 hours after surgery + duration of CPB ≥ 146 minutes increase the ability predicting LCOS with AUC 0.9.

RECOMMENDATION

Troponin I and NT-proBNP should be measured at 12 hours after congenital heart surgery. If the concentration of troponin I ≥ 26 ng / ml, the concentration of NT-proBNP ≥ 1562 pg / ml should consider the possibility of LCOS to have a monitoring and prevention plan.