

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Trần Minh Điền**
- 2. TS. Trần Thị Chi Mai**

HÀ NỘI - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Đặng Văn Thức, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Trần Minh Điền. TS. Trần Thị Chi Mai.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 26 tháng 12 năm 2019

Người viết cam đoan ký và ghi rõ họ tên

Đặng Văn Thức

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả tấm lòng kính trọng và biết ơn, tôi xin chân thành cảm ơn:

PGS.TS. Trần Minh Điền, *Phó giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương. Người thầy với lòng nhiệt huyết đã truyền thụ kiến thức và chỉ bảo cho tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu, hoàn thành luận án.*

TS. Trần Thị Chi Mai, *Trưởng khoa Hóa sinh Bệnh viện Nhi Trung ương. Người thầy đã hướng dẫn, đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thiện luận án này.*

GS.TSKH. Lê Nam Trà, TS. Đặng Thị Hải Vân, PGS.TS. Phan Hùng Việt, GS.TS. Nguyễn Quốc Kính, PGS.TS. Phạm Thiện Ngọc, GS.TS. Lê Ngọc Thành, TS. Phan Hữu Phúc *đã quan tâm và dành cho tôi những ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án.*

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học và Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội *đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu của tôi.*

Ban giám đốc bệnh viện, tập thể các anh, chị em, đồng nghiệp *Trung tâm Tim mạch trẻ em và Khoa Hồi sức Ngoại khoa, khoa Hóa sinh - Bệnh viện Nhi Trung Ương* luôn giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình hoàn thiện luận án này.

Các người bệnh và gia đình người bệnh *đã nhiệt tình tham gia nghiên cứu giúp tôi hoàn thành luận án này.*

Gia đình, người thân *đã luôn bên cạnh tôi, cùng tôi chia sẻ khó khăn, động viên, khích lệ và hết lòng giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.*

Hà Nội, ngày 26 tháng 12 năm 2019

Tác giả luận án

Đặng Văn Thúc

DANH MỤC VIẾT TẮT

ANP	: Atrial Natriuretic Peptide
AUC	: Area under curve (diện tích dưới đường cong)
ALĐMP	: Áp lực động mạch phổi
BNP	: Brain Natriuretic Peptide
CVP	: Central Veinous Pressure - Áp lực tĩnh mạch trung tâm
ĐMC	: Động mạch chủ
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation Trao đổi ô xy qua màng ngoài cơ thể.
HCCLTT	: Hội chứng cung lượng tim thấp
NT-proBNP	: N Terminal-pro brain Natriuretic Peptide
PT	: Phẫu thuật
RACHS-1	: Risk adjustment congenital heart surgery-1 score Thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim bẩm sinh.
ROC	: Receiver operating characteristic (đường cong ROC)
THNCT	: Tuần hoàn ngoài cơ thể
TnT	: Troponin T
TnI	: Troponin I
VIS	: Vasoactive Inotropic Score Chỉ số thuốc vận mạch tăng co bóp cơ tim
VAP	: Ventilator Associated Pneumonia Viêm phổi liên quan đến thở máy

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	4
1.1. PHẪU THUẬT TIM MỞ DƯỚI TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ.....	4
1.1.1. Tuần hoàn ngoài cơ thể và bảo vệ cơ tim trong phẫu thuật tim mở.....	4
1.1.2. Một số yếu tố nguy cơ giúp tiên lượng trong phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.....	7
1.2. TROPONIN I.....	20
1.2.1. Nguồn gốc, cấu trúc, vai trò sinh lý.....	20
1.2.2. Troponin và tổn thương tế bào cơ tim.....	21
1.2.3. Troponin trong một số bệnh lý tim mạch.....	23
1.2.4. Troponin sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.....	25
1.3. TỔNG QUAN VỀ NT-proBNP.....	30
1.3.1. Một vài nét về lịch sử nghiên cứu các peptid thải natri niệu.....	30
1.3.2. Cấu trúc phân tử và quá trình tổng hợp NT- proBNP.....	31
1.3.3. Cơ chế phóng thích và thải trừ nồng độ NT- proBNP huyết thanh ...	33
1.3.4. Định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh.....	34
1.3.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh ..	35
1.3.6. NT-proBNP ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.....	37
1.4. SỰ KẾT HỢP CỦA CÁC DẤU ẤN SINH HỌC TRONG DỰ ĐOÁN CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH, HCCCTT VÀ NGUY CƠ TỬ VONG SAU PT TIM BẨM SINH.....	42
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	44
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	44
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	44
2.1.3. Tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu.....	44

2.2. Phương pháp nghiên cứu	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	45
2.2.2. Qui trình chọn mẫu	45
2.2.3. Nội dung nghiên cứu.....	45
2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu.	54
2.2.5. Các biến nghiên cứu	55
2.3. Thu thập và xử lý số liệu.....	60
2.4. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu.....	63
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	64
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	64
3.2. Sự biến đổi nồng độ của troponin I, NT-pro BNP tại các thời điểm trước và sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.....	67
3.2.1. Sự biến đổi nồng độ của troponin I và NT-proBNP theo thời gian...	67
3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ troponin I và NT-proBNP.....	69
3.3. 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.	74
3.3.1. Mối liên quan của troponin I và NT-proBNP với một số thông số huyết động sau phẫu thuật.	74
3.3.2. Mối liên quan giữa troponin I và NT-proBNP với thang điểm thuốc cường tim - vận mạch (VIS).	77
3.4. Giá trị tiên lượng của NT-proBNP và troponin I trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp	83
3.4.1. Tỷ lệ HCCLTT và một số đặc điểm giữa hai nhóm có và không có HCCLTT	83
3.4.2. Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I và NT-proBNP từng thời điểm	86
3.4.3. Sự kết hợp một số yếu tố trong dự đoán HCCLTT	88

3.5. Tương quan của NT-proBNP và troponinI với một số biến chứng sau phẫu thuật và kết quả điều trị sớm	91
3.5.1. Tương quan của NT-proBNP và troponinI với một số biến chứng ...	91
3.5.2. Tương quan của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với kết quả điều trị	92
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	97
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	97
4.1.1. Tuổi, giới, cân nặng phẫu thuật	97
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.	99
4.2. SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ TROPONIN I VÀ NT-proBNP Ở BỆNH NHÂN TIM BẨM SINH SAU PHẪU THUẬT TIM MỎ.....	101
4.2.1. Sự thay đổi nồng độ troponin I và NT-proBNP theo thời gian	101
4.2.2. Mối liên quan của một số yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP, troponin I.....	104
4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NT-proBNP, TROPONIN I VỚI TÌNH TRẠNG TUẦN HOÀN CỦA BỆNH NHÂN TIM BẨM SINH SAU PHẪU THUẬT TIM MỎ.	111
4.3.1. Mối liên quan giữa troponin I, NT-proBNP với một số yếu tố huyết động	111
4.3.2. Mối liên quan của troponinI và NT-proBNP với thang điểm thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim (VIS).....	112
4.4. HỘI CHỨNG CUNG LƯỢNG TIM THẤP VÀ VAI TRÒ CỦA TROPONIN I, NT-proBNP TRONG DỰ ĐOÁN HCCLTT.	120
4.4.1. Tỷ lệ HCCLTT và một số đặc điểm giữa hai nhóm có và không có HCCLTT của bệnh nhân nghiên cứu.....	120
4.4.2. Giá trị dự đoán HCCLTT của troponin I, NT-proBNP	121
4.4.3. Sự kết hợp của một số yếu tố trong dự đoán HCCLTT.....	124

4.5. MỐI LIÊN QUAN CỦA TROPONIN I VÀ NT-proBNP VỚI MỘT SỐ BIẾN CHỨNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM TRONG HỒI SỨC SAU PHẪU THUẬT.	128
4.5.1. Tương quan giữa troponin I và NT-proBNP với một số biến chứng sau phẫu thuật tim mở.	128
4.5.2. Tương quan troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với kết quả điều trị	129
4.5.3. Giá trị dự đoán thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức kéo dài của troponin I, NT-proBNP tại thời điểm T2	130
KẾT LUẬN	134
KIẾN NGHỊ	136
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Đặc điểm cấu trúc của BNP và NT-proBNP	33
Bảng 1.2.	Các phương pháp định lượng NT-proBNP	35
Bảng 3.1.	Đặc điểm về tuổi, cân nặng lúc phẫu thuật	64
Bảng 3.2.	Phân loại thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 và mức độ suy tim trước phẫu thuật của đối tượng nghiên cứu.....	65
Bảng 3.3.	Một số đặc điểm lâm sàng trước phẫu thuật của đối tượng nghiên cứu	65
Bảng 3.4.	Phân loại tim bẩm sinh của đối tượng nghiên cứu	66
Bảng 3.5.	Một số đặc điểm trong và sau phẫu thuật.....	67
Bảng 3.6.	Mối tương quan của troponin I và NT-proBNP với tuổi.....	69
Bảng 3.7.	Mối tương quan của troponin I và NT-proBNP với cân nặng. ..	70
Bảng 3.8.	Tương quan của troponin I và NT-proBNP với thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch (RACHS-1).....	71
Bảng 3.9.	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	73
Bảng 3.10.	Tương quan NT-proBNP thời điểm T2 với thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật.....	73
Bảng 3.11.	Đặc điểm huyết động sau phẫu thuật.....	74
Bảng 3.12.	Tương quan TnI với một số chỉ số của tình trạng huyết động ...	75
Bảng 3.13.	Tương quan của NT-proBNP với một số chỉ số huyết động sau phẫu thuật.	76
Bảng 3.14.	Đặc điểm sử dụng thuốc vận mạch của đối tượng nghiên cứu ..	77
Bảng 3.15.	Đặc điểm chung của thang điểm VIS max, thời gian sử dụng thuốc vận mạch.....	77
Bảng 3.16.	Tương quan giữa troponin I các thời điểm với giá trị lớn nhất của VIS và thời gian dùng thuốc vận mạch.	78

Bảng 3.17.	Tương quan giữa NT-proBNP các thời điểm với giá trị lớn nhất của VIS và thời gian dùng thuốc vận mạch.....	78
Bảng 3.18.	Hội quy đơn biến các yếu tố tiên lượng thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài	82
Bảng 3.19.	Hội quy đa biến các yếu tố tiên lượng thời gian dùng thuốc vận mạch kéo dài trên 120 giờ	83
Bảng 3.20.	So sánh một số đặc điểm giữa 2 nhóm có và không có HCCLTT ..	84
Bảng 3.21.	Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I tại các thời điểm...	86
Bảng 3.22.	Khả năng dự đoán HCCLTT của NT-proBNP các thời điểm....	87
Bảng 3.23.	Khả năng dự đoán HCCLTT của một số yếu tố.....	88
Bảng 3.24.	Sự kết hợp của Troponin I với một số yếu tố khác trong dự đoán HCCLTT.....	88
Bảng 3.25.	Sự kết hợp của NT-proBNP T2 với một số yếu tố khác trong dự đoán HCCLTT	89
Bảng 3.26.	Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng đến HCCLTT	90
Bảng 3.27.	Hội quy đa biến các yếu tố tiên lượng của HCCLTT	91
Bảng 3.28.	Tương quan của troponin I (T2), NT-proBNP (T2) với rối loạn nhịp sau phẫu thuật.....	91
Bảng 3.29.	Tương quan của troponin I (T2), NT-proBNP (T2) với tổn thương gan, tổn thương thận sau phẫu thuật.	92
Bảng 3.30.	Tương quan của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với kết quả điều trị.....	92
Bảng 3.31.	Tương quan của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức	93
Bảng 3.32.	Tương quan tuyến tính của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức	93
Bảng 3.33.	Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng thở máy kéo dài	94

Bảng 3.34.	Hội quy đa biến yếu tố tiên lượng thở máy kéo dài	95
Bảng 3.35.	Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng đến thời gian nằm hồi sức kéo dài	95
Bảng 3.36.	Hội qui đa biến các yếu tố tiên lượng đến thời gian nằm hồi sức kéo dài trên 7 ngày.	96
Bảng 4.1.	So sánh tỷ lệ xuất hiện HCCLTT sau phẫu thuật với một số tác giả.	121

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố nồng độ troponin I theo thời gian	68
Biểu đồ 3.2.	Phân bố nồng độ NT-proBNP theo thời gian	68
Biểu đồ 3.3.	Phân bố troponin I theo thang điểm RACHS-1	72
Biểu đồ 3.4.	Phân bố NT-proBNP theo thang điểm RACHS-1	72
Biểu đồ 3.5.	Giá trị dự đoán điểm VIS cao của Troponin I tại T2.....	79
Biểu đồ 3.6.	Giá trị dự đoán điểm VIS cao của NT-proBNP tại T2	80
Biểu đồ 3.7.	Giá trị dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của Troponin I tại T2.....	80
Biểu đồ 3.8.	Giá trị dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của NT-proBNP tại T2	81
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ HCCLTT của nhóm nghiên cứu.....	83
Biểu đồ 3.10:	So sánh nồng độ Troponin I giữa nhóm có và không có HCCLTT	85
Biểu đồ 3.11:	So sánh nồng độ NT-proBNP giữa nhóm có và không có HCCLTT	85
Biểu đồ 3.12.	Giá trị dự đoán HCCLTT của troponin I tại T2	86
Biểu đồ 3.13.	Giá trị dự đoán HCCLTT của NT-proBNP tại T2	87

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Sơ đồ hệ thống THNCT	5
Hình 1.2. Cấu trúc cơ tim	20
Hình 1.3. Diễn tiến Troponin sau phẫu thuật tim, nhồi máu cơ tim	26
Hình 1.4. Quá trình phân tách BNP và NT-proBNP	32
Hình 1.5. Sơ đồ tổng hợp, phóng thích, tác động của NT-proBNP	34

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tim bẩm sinh ngày càng trở nên phổ biến trong các bệnh lý nhi khoa. Trên thế giới tỷ lệ mắc tim bẩm sinh ở trẻ em khoảng 0,7-1% [1]. Tại Mỹ dị tật tim bẩm sinh là nguyên nhân hàng đầu trong các loại dị tật gây tử vong ở trẻ em, có khoảng 40.000 trẻ mắc tim bẩm sinh trong khoảng 4 triệu trẻ sinh ra sống mỗi năm [2]. Ở Việt Nam, theo một số báo cáo của các bệnh viện Nhi, tỷ lệ bệnh tim bẩm sinh khoảng 1,5% trẻ vào viện và khoảng 50-90% trong số trẻ bệnh tim mạch [3]. Tại Khoa Sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương có 24,2% trẻ bị tim bẩm sinh nhập khoa [4]. Số bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật (PT) mà chưa được PT hoặc PT muộn còn cao [5], đặc biệt là các dị tật tim bẩm sinh phức tạp ở trẻ sơ sinh, vấn đề giải quyết các bệnh nhân này ở Việt Nam còn gặp nhiều khó khăn do số lượng bệnh nhân lớn, các trung tâm tim mạch có thể đảm nhiệm được còn chưa nhiều.

Trong hai thập kỉ trở lại đây, đã có nhiều sự tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, đặc biệt với xu thế trong điều trị ngoại khoa là PT sớm và triệt để, do vậy các bệnh tim bẩm sinh phức tạp ở cả trẻ sơ sinh và trẻ có cân nặng thấp đã được can thiệp một cách kịp thời giúp cải thiện tiên lượng cũng như chất lượng sống của các bệnh nhân tim mạch [1],[5].

Phẫu thuật tim mở dưới THNCT là một quá trình không sinh lý làm gia tăng nhiều biến chứng giai đoạn hồi sức sau mổ, điển hình là hội chứng cung lượng tim thấp (HCCLTT) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu với tỷ lệ khoảng 15-60% [6],[7].

HCCLTT ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở là do tình trạng rối loạn chức năng cơ tim sau THNCT, đáp ứng viêm hệ thống, tổn thương cơ tim do thiếu máu cục bộ cơ tim, hạ thân nhiệt, chấn thương tái tưới máu, bảo vệ cơ tim không đầy đủ. Việc phát hiện HCCLTT chủ yếu dựa vào lâm sàng khi đã có sự ảnh hưởng của giảm tưới máu mô: mạch nhanh yếu, huyết áp giảm, chi

lạnh, nước tiểu ít, lactat máu tăng, toan chuyển hoá, bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn giảm [6]. Ngoài các dấu hiệu lâm sàng, còn có nhiều phương pháp thăm dò xâm lấn để đo cung lượng tim, tuy nhiên với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ việc dùng các biện pháp này thực hiện khó khăn và mang lại nhiều bất lợi [8]. Các nghiên cứu gần đây đã sử dụng thành công trên lâm sàng các dấu ấn sinh học để tiên đoán trước các biến chứng sau PT tim mở tim bẩm sinh, đặc biệt là HCCLTT [6],[7],[9].

NT-proBNP là một trong những peptid thải natri niệu được phát hiện chính có nguồn gốc từ tim, một dấu ấn sinh học đại diện của tim [10]. Trong những năm gần đây, thế giới đã có những công trình nghiên cứu tìm hiểu vai trò của NT-proBNP trong tiên lượng một số bệnh như bệnh nhồi máu cơ tim, phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh, cho thấy có mối liên quan với tỷ lệ tử vong, các biến chứng tim mạch, HCCLTT, và NT-proBNP là một yếu tố độc lập với các yếu tố nguy cơ khác, giúp theo dõi và dự đoán kết quả điều trị [6],[11],[12],[13].

Bên cạnh việc theo dõi tình trạng suy tim cung lượng tim thấp, rối loạn chức năng thất thì việc theo dõi vấn đề bảo vệ cơ tim, tình trạng tổn thương cơ tim trong phẫu thuật cũng rất quan trọng. TroponinI (TnI) được xem như là dấu ấn sinh học đặc hiệu cho chẩn đoán tổn thương tế bào cơ tim, có giá trị tốt trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim [14]. Tăng Troponin I được khảo sát sau hầu hết các phẫu thuật tim mở, một số nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng của Troponin I sau phẫu thuật tim mở đối với các biến chứng tim mạch và dự đoán nguy cơ tử vong [6],[7].

Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu hệ thống về vai trò của các dấu ấn sinh học của tim ở trẻ em, đặc biệt trẻ sau phẫu thuật tim mở. Bệnh viện Nhi Trung ương là bệnh viện đầu ngành trong cả nước về lĩnh vực chăm sóc nhi khoa, hàng năm có khoảng gần 1000 bệnh nhân được phẫu thuật tim mở, các

đôi tượng tim bẩm sinh phức tạp chủ yếu ở trẻ sơ sinh, việc theo dõi dự đoán sớm các biến chứng để có kế hoạch kịp thời trong điều trị là rất quan trọng. Vậy nồng độ của Troponin I, NT-proBNP ở trẻ em sau PT tim mở biến đổi như thế nào? Có sự liên quan gì với đặc điểm lâm sàng, tình trạng huyết động đặc biệt là hội chứng cung lượng tim thấp (HCCLTT), và các biến chứng tim mạch khác không? Giá trị giúp tiên lượng kết quả điều trị sớm ở bệnh nhân sau PT tim mở? Đó là những câu hỏi cần giải đáp. Xuất phát từ những lí 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 với kết quả điều trị sớm trong hồi sức sau phẫu thuật tim mở.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. PHẪU THUẬT TIM MỞ DƯỚI TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ

1.1.1. Tuần hoàn ngoài cơ thể và bảo vệ cơ tim trong phẫu thuật tim mở

Sự ra đời của phẫu thuật tim mở dưới THNCT đã mang lại sự sống cho bệnh nhân bị bệnh tim bẩm sinh phức tạp. Trong những thập kỉ gần đây, trên thế giới cũng như trong nước có sự phát triển mạnh mẽ về khoa học kĩ thuật, các tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị, dự phòng vì thế mà các bệnh tim bẩm sinh đã từng bước được giải quyết một cách triệt để, đặc biệt là các bệnh lí tim bẩm sinh phức tạp ở trẻ sơ sinh.

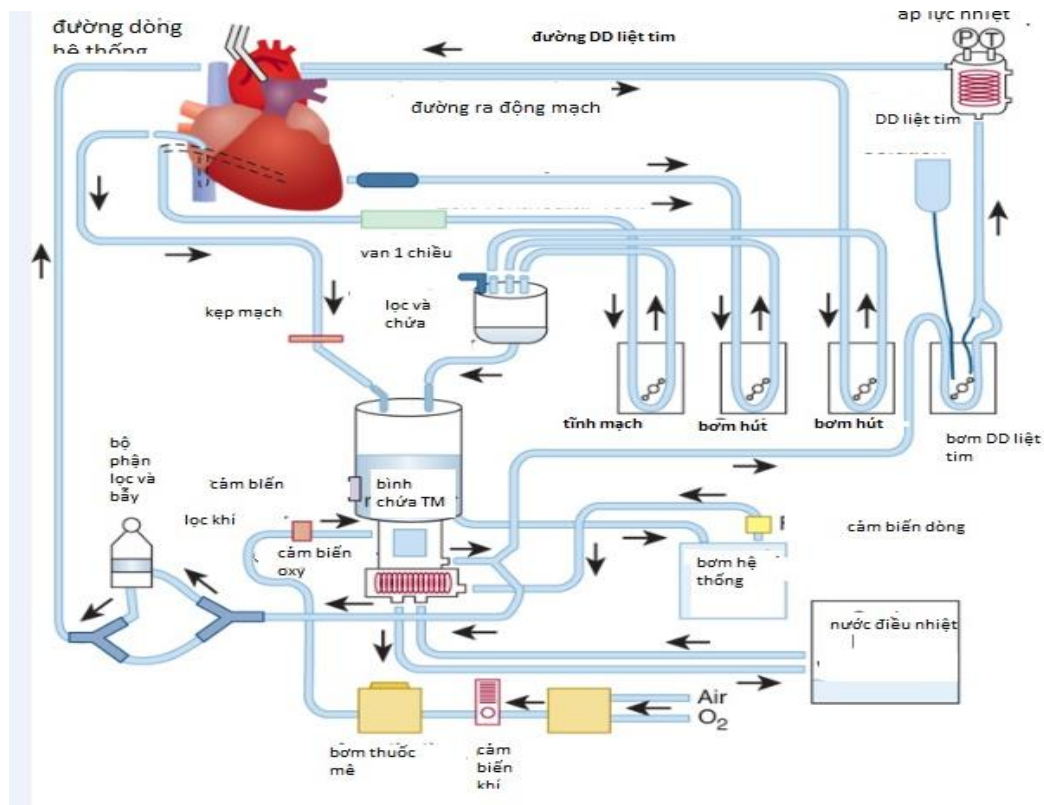
1.1.1.1. *Khái niệm*

Tuần hoàn ngoài cơ thể là một kỹ thuật nhằm thay thế tạm thời chức năng tim và phổi bởi một hệ thống cơ học nối vào các mạch máu của người bệnh. Máy THNCT bao gồm một màng trao đổi oxy thay thế chức năng phổi và một bơm nhằm thay thế chức năng tim. Mục đích của THNCT cho phép phẫu thuật viên có thể sửa chữa các tổn thương trên một quả tim ngừng đập và phẫu trường không có máu [15].

1.1.1.2. *Nguyên lý*

Máu tĩnh mạch trở về tim từ nhĩ phải được dẫn lưu qua một hoặc hai can nuyen tĩnh mạch về màng trao đổi oxy. Tại đây, máu được trao đổi khí (hấp thụ O_2 và thải trừ CO_2) để đạt được các thành phần giống như ở máu sau khi qua phế nang.

Máu động mạch, sau đó được chuyển qua một bơm để được bơm trở lại hệ thống động mạch của bệnh nhân qua đường động mạch chủ nhằm đảm bảo lưu lượng tuần hoàn và huyết áp hệ thống trong thời gian tim và phổi bệnh nhân ngừng hoạt động.



Hình 1.1. Sơ đồ hệ thống THNCT [15]

1.1.1.3. Nguyên tắc bảo vệ cơ tim trong phẫu thuật tim mở [17],[18].

Bảo vệ cơ tim trong quá trình THNCT có vai trò quan trọng trong sự hồi phục tốt chức năng tim và ổn định tình trạng huyết động vào cuối cuộc phẫu thuật và giai đoạn hồi sức sau mổ. Nguyên lý bảo vệ cơ tim là cung cấp đủ và giảm tiêu thụ oxy của tế bào cơ tim, cung cấp năng lượng thiết yếu cho tế bào cơ tim làm ngừng hoạt động điện cơ và duy trì cho sự sống của tế bào cơ tim [16].

Trong PT tim mở dưới sự hỗ trợ của THNCT, tim được tách ra khỏi hoạt động của hệ tuần hoàn bởi việc kẹp ngang trên các lá sigma của van động mạch chủ, lúc này sự tưới máu động mạch chủ được đảm bảo bởi THNCT. Quả tim sẽ ngừng đập, không có máu trong buồng tim và cơ tim không được tưới máu. Cơ tim bị thiếu máu kéo dài sẽ dẫn đến nguy cơ chết tế bào. Thời gian tối đa cho phép là 15 phút trong điều kiện bình thường và không có biện pháp bảo vệ cơ tim hỗ trợ. Do vậy cơ tim được bảo vệ bằng dung dịch làm liệt tim theo hai cách:

Liệt tim xuôi dòng: Bơm dung dịch liệt tim vào gốc động mạch chủ hoặc trực tiếp vào lỗ động mạch vành để tưới dung dịch liệt tim vào 2 động mạch vành.

Liệt tim ngược dòng: dung dịch liệt tim được bơm theo đường ngược dòng vào xoang vành.

Dung dịch liệt tim: dung dịch Custadiol bao gồm dịch tinh thể, chất dinh dưỡng, điện giải, yếu tố ngăn cản thay đổi pH, yếu tố trung hòa gốc tự do và bổ sung năng lượng. Dung dịch liệt tim được để lạnh ở nhiệt độ 4-12 độ C, thời gian làm liệt tim 6-8 phút, thể tích cần đạt 600ml/m², áp lực duy trì trong quá trình liệt tim tùy theo lứa tuổi từ 30-80 mmHg.

Hạ thân nhiệt toàn thân: Hạ thân nhiệt (bởi THNCT) phối hợp với hạ nhiệt độ khoang màng ngoài tim nhằm làm chậm tưới máu tim và làm giảm tiêu thụ oxy của tất cả các cơ quan trong cơ thể. Tuy nhiên, hạ thân nhiệt làm giảm tưới máu đáng kể ở các mô cơ thể, do tác dụng co mạch và do dòng chảy không mạch đập của THNCT. Vì vậy, ngày nay thường chỉ hạ thân nhiệt nhẹ khoảng 32- 34°C khi chạy THNCT trong phẫu thuật tim mở.

1.1.1.4. Ảnh hưởng của THNCT lên một số tạng

Tuần hoàn: Sự thay đổi đầu tiên về cấu trúc sau khi liệt tim là tăng tính thấm của mao mạch dẫn đến phù nề. Điều này xảy ra sớm và có thể được ghi nhận ngay sau khi cạy động mạch chủ. Các tổn thương liên quan đến cả nội mạc và tế bào cơ tim. Nhiều thay đổi nghiêm trọng của cơ tim là hậu quả của thiếu máu cơ tim với sự mất cân bằng của Na⁺ và thay đổi nồng độ Ca⁺⁺. Hậu quả dẫn tới suy chức năng thất trái sớm và gây ra hội chứng cung lượng tim thấp ngay sau phẫu thuật [2],[5]. Tăng sức cản mạch máu ngoại vi do phóng thích các catecholamine, giảm các thụ cảm thể beta ở cơ tim, rối loạn vi tuần hoàn và tưới máu mô [19],[20].

Hô hấp: Áp lực riêng phần oxy trong máu động mạch giảm do tăng khoảng chết và rối loạn thông khí/tưới máu. Phù phổi do bạch cầu đa nhân trung tính bị kẹt ở phổi, giải phóng các chất trung gian hóa học, gốc tự do gây co mạch, tăng tính thấm, tổn thương màng tế bào [2],[20].

Huyết học: Rối loạn đông máu do giảm số lượng và chất lượng tiểu cầu, giảm yếu tố đông máu, chưa trung hòa hết Heparin [20].

Đáp ứng viêm hệ thống: các yếu tố viêm được giải phóng như bổ thể, cytokine, interleukin ... hoạt hóa gây tăng tính thấm thành mạch, phù thoát dịch gian bào, đáp ứng với thần kinh nội tiết gây tăng tiết catecholamine, cortisone, glucagon [2],[19],[20].

Rối loạn chức năng thận: Chức năng ống thận giảm do bị ức chế bởi hạ thân nhiệt, giảm tưới máu thận gây thiếu máu tế bào ống thận, chết tế bào ống thận, giảm lưu lượng lọc cầu thận [20].

1.1.2. Một số yếu tố nguy cơ giúp tiên lượng trong phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh

Phẫu thuật tim mở là một loại phẫu thuật đặc biệt, được thực hiện dưới sự hoạt động đồng bộ của nhiều chuyên khoa: nội tim mạch, ngoại tim mạch, tuần hoàn ngoài cơ thể, gây mê và hồi sức tích cực sau PT. Việc nắm bắt được những yếu tố tiên lượng cũng như những biến chứng có thể xảy ra trên bệnh nhân giúp bác sỹ hồi sức cảnh giác và dự đoán những hậu quả xấu nhằm ngăn ngừa và can thiệp điều trị sớm.

1.1.2.1. Một số yếu tố tiên lượng trước phẫu thuật

**** Tuổi và cân nặng***

Tuổi: tuổi càng nhỏ đặc biệt trẻ sơ sinh và trẻ có cân nặng thấp có nhiều yếu tố nguy cơ hơn bởi một lí do các cơ quan ở trẻ sơ sinh sau sinh mới đang dần ổn định. Hệ tuần hoàn sau khi sinh được chuyển đổi từ vòng tuần hoàn bào thai sang tuần hoàn sau sinh, cấu trúc cơ tim ở trẻ sơ sinh chưa đầy đủ đặc biệt là chức năng thất trái [1],[5].

Một số nghiên cứu trên nhiều trung tâm khác nhau cũng đều khẳng định cân nặng lúc phẫu thuật thấp cũng là một trong những yếu tố tiên lượng nặng, đặc biệt liên quan đến hội chứng cung lượng tim thấp, là một trong những yếu tố nguy cơ tử vong sau phẫu thuật [6],[21].

*** *Loại dị tật tim phức tạp***

Các bệnh tim bẩm sinh phức tạp nhiều dị tật kết hợp như đảo gốc động mạch, thất phải hai đường ra, thiếu sản thất trái, fallot 4, bất thường tĩnh mạch phổi... là những yếu tố tăng nặng trong phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh. Một số nghiên cứu cho thấy mức độ thang điểm RACHS-1 càng cao thể hiện mức độ phức tạp của dị tật tim bẩm sinh cho thấy có liên quan đến một số các biến chứng sau PT và kết quả điều trị [6],[21].

*** *Suy tim trước phẫu thuật***

Một trong những yếu tố tiên lượng được sử dụng trong hầu hết các phẫu thuật tim nói chung đó là tình trạng suy tim trước PT. Mức độ suy tim càng nặng thì tiên lượng sau phẫu thuật càng kém. Các trường hợp suy tim NYHA độ IV không có chỉ định phẫu thuật [6],[21].

Phân suất tổng máu và kích thước thất trái trước phẫu thuật có ý nghĩa quan trọng trong sự hồi phục chức năng tim sau phẫu thuật. Sự giảm phân suất tổng máu thất trái được chia làm nhiều mức độ và có ý nghĩa khác nhau trong tiên lượng phẫu thuật tim mở [23]. Nghiên cứu của Nesher cho thấy EF < 40% liên quan đến khả năng xảy ra các biến cố bất lợi sau phẫu thuật [24].

*** *Tăng áp lực động mạch phổi.***

Áp lực ĐMP tâm thu được đo qua dòng hở van 3 lá từ mặt cắt 4 buồng từ mỏm tim. Bình thường áp lực ĐMP tâm thu < 30 mmHg, khi áp lực ĐMP tâm thu \geq 60mmHg thì được xem là tăng áp lực ĐMP nặng. Áp lực ĐMP \geq 60mmHg là một trong những yếu tố tiên lượng nặng trước phẫu thuật [26]. Tăng áp lực động mạch phổi là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị sau phẫu thuật [25].

1.1.2.2. Các yếu tố tiên lượng trong phẫu thuật

Bảo vệ cơ tim không đầy đủ trong quá trình phẫu thuật sẽ dẫn đến tổn thương cơ tim ở nhiều mức độ từ thiếu máu thoáng qua, tình trạng cơ tim choáng đến hoại tử cơ tim gây ra các mức độ suy tim cấp sau phẫu thuật. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự bảo vệ cơ tim trong quá trình phẫu thuật tim mở.

**** Thời gian phẫu thuật***

Loại tim bẩm sinh phức tạp với nhiều thương tổn cần sửa chữa, cần can thiệp trực tiếp vào các buồng tim, van tim đến tổn thương cơ học, phù nề cơ tim, tổn thương đường dẫn truyền, kéo dài thời gian chạy máy, thời gian cặp động mạch chủ thúc đẩy sự tiến triển tổn thương cơ tim trong phẫu thuật tim mở.

**** Thời gian THNCT.***

Trong suốt thời gian THNCT, cung lượng tim và huyết áp trung bình được kiểm soát dễ dàng. Tuy nhiên, thời gian này mô được tưới máu bởi dòng vô mạch và máu tiếp xúc với những bề mặt không sinh lý của hệ thống THNCT. Điều này gây giảm tưới máu mô, giảm sự trao đổi oxy mô, giảm sự dẫn lưu của dòng bạch huyết và tăng khuếch đại phản ứng viêm. Có sự tương quan giữa thời gian THNCT và tình trạng đáp ứng viêm hệ thống [18]. Thời gian THNCT càng dài thì càng làm tăng khả năng rối loạn các hệ cơ quan khác sau phẫu thuật dẫn đến làm chậm quá trình hồi phục, ảnh hưởng đến các biến chứng và kết quả điều trị sau mổ [22].

**** Thời gian cặp động mạch chủ***

Thời gian cặp động mạch chủ là khoảng thời gian quả tim bị ngừng tưới máu. Trong khoảng thời gian này, dung dịch liệt tim được bơm định kỳ vào hệ thống mạch vành nhằm ức chế hoạt động cơ tim và làm giảm tiêu thụ năng lượng cơ tim. Thời gian này kéo dài làm tăng thời gian thiếu máu cơ tim và tăng tổn thương tái tưới máu cơ tim. Sự kéo dài thời gian cặp ĐMC làm

tăng nguy cơ xuất hiện các sự cố bất lợi sau phẫu thuật tim mở [17],[22]. Stephanie Lehrke nhận thấy thời gian cặp ĐMC kéo dài hơn ở nhóm tử vong sau phẫu thuật với $p < 0,001$ [27].

1.1.2.3. Các yếu tố tiên lượng sau phẫu thuật

*** Suy chức năng thất trái sau phẫu thuật.**

Suy chức năng thất trái cấp sau phẫu thuật tim mở xảy ra do thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim cấp, hiện tượng cơ tim choáng, thuốc và đáp ứng viêm toàn thân. Khi suy chức năng thất trái cấp, phân suất tống máu giảm nhưng thể tích tống máu không thay đổi dẫn đến giảm cung lượng tim, sung huyết phổi và giảm tưới máu mô. Theo nghiên cứu của Stephanie Lehrke, suy chức năng thất trái nặng sau phẫu thuật liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong [27].

*** Thang điểm thuốc cường tim - vận mạch (VIS) và thang điểm thuốc tăng cường co bóp cơ tim (IS):**

Trong quá trình hồi sức sau PT tim mạch đặc biệt là các PT tim bẩm sinh phức tạp ở trẻ sơ sinh, trẻ có cân nặng thấp việc ổn định huyết động có vai trò rất quan trọng quyết định sự thành công nhất là trong 48 giờ đầu sau PT đó là khoảng thời gian hay xảy ra những biến đổi về huyết động, sự xuất hiện của HCCLTT.

Thang điểm thuốc tăng cường co bóp cơ tim IS (inotrope score) và thang điểm số thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim VIS (vasoactive inotrope score) đã được nghiên cứu nhằm định lượng số lượng thuốc cần sử dụng, thời gian sử dụng, giá trị tiên lượng nặng của các chỉ số này trên lâm sàng. G. Wernovsky (1995- Mỹ) đã đưa ra chỉ số thuốc tăng cường co bóp cơ tim (IS) khi nghiên cứu huyết động học ở bệnh nhân sau phẫu thuật chuyển gốc động mạch [28]. Tác giả M.G. Gaies đã sử dụng chỉ số thuốc vận mạch - tăng cường co bóp cơ tim (VIS) trong nghiên cứu hồi cứu các trẻ sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh, trên cơ sở phát triển từ chỉ số thuốc tăng cường co

bóp cơ tim nhưng có thêm milrinone, vasopressin và noradrenalin, tác giả đưa ra kết luận chỉ số VIS như một yếu tố tiên lượng tỷ lệ bệnh nặng, tỷ lệ tử vong, các kết quả điều trị sớm ở trẻ nhỏ sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh [29],[30]. R.J. Butts khi nghiên cứu trên 76 trẻ sơ sinh sau PT tim mở cho thấy chỉ số VIS cao trong 48 giờ đầu sau phẫu thuật sẽ làm tăng tỷ lệ bệnh nặng và tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức cũng như thời gian nằm viện [31].

*** Rối loạn chức năng thận sau phẫu thuật**

Có nhiều yếu tố có thể gây tổn thương thận sau phẫu thuật tim trong đó giảm tưới máu thận rất thường gặp. Giảm tưới máu thận có thể xảy ra do giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp hoặc cung lượng tim thấp. Dòng vô mạch trong thời gian THNCT cũng dẫn đến giảm dòng máu đến thận [32],[33].

Nguyên nhân thường gặp là tình trạng cung lượng tim thấp không được điều chỉnh hoặc sử dụng các loại tăng cường co bóp cơ tim ở liều cao gây co mạch thận dẫn đến giảm tưới máu thận giảm độ lọc cầu thận [31],[34].

*** Thời gian thở máy**

Trong PT tim mở với THNCT bệnh nhân cần thở máy sau mổ với khoảng thời gian phụ thuộc vào từng BN, tình trạng suy tim, mức độ tổn thương phổi và chờ cho sự ổn định của các cơ quan sau THNCT [2],[15].

Sự tổn thương cơ tim trong quá trình phẫu thuật dẫn đến suy tim sau phẫu thuật làm giảm tưới máu các cơ quan và sung huyết phổi, điều này làm kéo dài thời gian cần hỗ trợ thông khí. Thở máy kéo dài làm tăng các nguy cơ tai biến do thở máy như chấn thương đường thở, chấn thương áp lực, viêm phổi liên quan thở máy, ngộ độc oxy, ảnh hưởng lên hệ tuần hoàn do thông khí áp lực dương và nhiều tai biến khác. Theo nghiên cứu của Nahum Nesher, thời gian thở máy kéo dài gấp 2 lần ở nhóm xảy ra các biến cố bất lợi sau phẫu thuật với $p < 0,0001$ [24].

*** Thời gian nằm hồi sức**

Sự suy giảm chức năng tim sau phẫu thuật không chỉ làm kéo dài thời gian thở máy mà còn làm giảm tưới máu đến các cơ quan khác như hệ thần kinh trung ương, hệ tiêu hóa... dẫn đến sự hồi phục chậm của các hệ cơ quan sau phẫu thuật và kéo dài thời gian điều trị tại phòng hồi sức. Ngoài vấn đề chi phí cho việc điều trị, thời gian nằm hồi sức kéo dài làm tăng nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện và ảnh hưởng đến vấn đề tâm lý bệnh nhân và gia đình người bệnh [22].

*** Tử vong sau phẫu thuật**

Tử vong sớm sau phẫu thuật đánh dấu sự thất bại của cuộc phẫu thuật. Ngoài các nguyên nhân do tai biến trực tiếp từ phẫu thuật như chảy máu, rối loạn hoạt động van tim thì nguyên nhân do suy tim cấp không hồi phục và nhiễm trùng thường gặp nhất sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh [34],[35].

1.1.2.4. Hội chứng cung lượng tim thấp sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh

HCCLTT là một trong những biến chứng quan trọng nhất sau PT tim mở tim bẩm sinh, làm tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ các biến chứng về hô hấp như kéo dài thời gian thở máy, suy thận, kéo dài thời gian nằm hồi sức và thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị. Vì vậy nó được dự đoán là một trong những yếu tố nguy cơ cao nhất của tử vong sau PT tim [6],[8],[36].

Hội chứng cung lượng tim thấp (HCCLTT) là tình trạng giảm cung lượng tim nguyên nhân gồm nhiều yếu tố và được cho là liên quan đến sự phối hợp của thiếu máu cơ tim, tổn thương tái tưới máu, rối loạn chức năng cơ tim do liệt tim và bệnh tim sẵn có.

Cung lượng tim (CO: cardiac output) là một thước đo tình trạng co bóp của cơ tim. Nó được định nghĩa là thể tích của máu được tim bơm đến tuần hoàn hệ thống trong 1 phút [37]. Cung lượng tim phụ thuộc vào tần số tim và thể tích nhát bóp. Thể tích nhát bóp bị ảnh hưởng bởi ba thành phần phụ thuộc lẫn nhau là tiền gánh, hậu gánh và sự co bóp của cơ tim. Nếu một hoặc

nhều hơn trong số các thành phần trên bị ảnh hưởng, thì sẽ gây nên tình trạng giảm cung lượng tim [30],[31].

➤ **Lâm sàng**

Trên lâm sàng HCCLTT được biểu hiện bởi những dấu hiệu cổ điển: Nhịp tim nhanh, huyết áp thấp, thiếu niệu, kém tưới máu mô, hệ thống [38],[39],[40].

➤ Nhịp tim: Nhịp tim nhanh làm giảm thời gian tâm trương của thất, giảm thời gian đổ đầy thất, giảm thể tích nhát bóp, cung lượng tim và tưới máu cơ tim kém dẫn đến suy chức năng cơ tim [41],[42].

❖ Huyết áp

Huyết áp thường thấp. Tuy nhiên, HCCLTT có thể xuất hiện ngay cả khi huyết áp bình thường hoặc cao trong trường hợp cơ chế còn bù (giải phóng catecholamine) hoặc hẹp động mạch chủ, hẹp eo động mạch chủ [37],[41].

➤ Kém tưới máu mô, hệ thống

Biểu hiện lâm sàng bởi tình trạng da tái, chi lạnh, có thể nổi vân tím. Thời gian làm đầy mao mạch kéo dài trên 3 giây [43],[44]. Thời gian làm đầy mao mạch kéo dài có thể do giảm thể tích trong lòng mạch hoặc sự co mạch tuy nhiên phải loại trừ các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian làm đầy mao mạch như sốt, nhiệt độ môi trường xung quanh, sử dụng thuốc vận mạch trước khi chẩn đoán HCCLTT [37]. Chênh lệch nhiệt độ trung tâm và ngoại vi trên 3 độ C được sử dụng như một chỉ số phản ánh kém tưới máu mô, khi nhiệt độ ngoại vi dưới 34 độ cần xem xét vấn đề shock có thể xảy ra [45].

➤ Lưu lượng nước tiểu giảm: Khi cung lượng tim giảm làm giảm tưới máu thận, giảm mức lọc cầu thận dẫn đến thiếu niệu hoặc vô niệu (dưới 0.5ml/kg/h trong 4-6 giờ liên tiếp) [37].

➤ **Cận lâm sàng**

❖ **Một số chỉ số hóa sinh máu:** Có một số chỉ số hóa sinh được sử dụng như là các biện pháp gián tiếp để đo cung lượng tim và phản ánh tưới

máu mô tổ chức với độ nhạy cao, có thể biểu hiện sớm hơn so với các dấu hiệu về huyết động trên lâm sàng [44] như chênh lệch độ bão hòa oxy máu động mạch và tĩnh mạch từ trên 30% [45], toan chuyển hóa với kiềm thiếu hụt trên 5 mmol/l, tăng lactate máu trên 2 mmol/l [46], độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn SvO₂ dưới 65% [47]. Tuy nhiên vẫn là những chỉ số xuất hiện sau khi đã có tình trạng giảm tưới máu mô.

❖ ***Siêu âm tim:***

Siêu âm tim là công cụ có giá trị để đánh giá cấu trúc và chức năng tâm thu và tâm trương tim, ước lượng được cung lượng tim. Có thể góp phần xác định nguyên nhân HCCLTT bao gồm tràn dịch màng ngoài tim, tổn thương cấu trúc tồn lưu, bất thường vận động vùng thành, vách liên thất, giãn buồng nhĩ và thất, hẹp hoặc hở van, hẹp hay cản trở đường ra thất [41].

Phân suất tổng máu thất trái (LVEF) <50% được xác định là giảm khả năng co bóp của tim, tuy nhiên phụ thuộc vào sự đồng bộ của vận động vùng thất, vách liên thất và khách quan của người làm siêu âm [41].

❖ ***Một số phương pháp thăm dò đo cung lượng tim:***

- Phương pháp đo kháng trở điện học: Phương pháp đo cung lượng tim theo nguyên lý điện thế sinh học bằng miếng dán trên hõm ức ngực cổ có độ chính xác không cao và chi phí thủ thuật lớn.

- Phương pháp đo bằng sóng siêu âm doppler qua đầu dò được đặt trong thực quản. Nhược điểm của phương pháp này là cố định đầu dò khó, hình ảnh thay đổi không ổn định, thời gian dùng đầu dò ngắn cho mỗi bệnh nhân và chi phí thủ thuật rất lớn.

- Phương pháp pha loãng chất chỉ thị:

- Phương pháp đo cung lượng tim bằng Catheter động mạch phổi Swan-Ganz: được xem như là tiêu chuẩn vàng theo dõi cung lượng tim và các chỉ số huyết động học [48],[49]. Tuy nhiên có nhược điểm: Nhiễm trùng, huyết khối,

loạn nhịp thất, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, tổn thương van tim, thủng tim, thủng động mạch phổi do catheter, khó áp dụng cho trẻ em, chi phí thủ thuật cao [50]. Một vài nghiên cứu chỉ ra hiệu quả không rõ ràng của nhóm bệnh nhân được đặt catheter động mạch phổi với nhóm không được đặt [51].

- Phương pháp đo cung lượng tim bằng hệ thống PiCCO (pulse contour cardiac output) [52],[53],[54]. PiCCO có thể đo được cung lượng tim liên tục theo từng nhịp tim dựa vào đường cong áp lực động mạch chủ bụng. Phương pháp này có thể đo được tiền gánh, khả năng co bóp của cơ tim, tình trạng đáp ứng với bù dịch, quá tải dịch và phù phổi. Hạn chế xâm lấn hơn so với catheter động mạch phổi, hạn chế được nguy cơ chảy máu. Tuy nhiên nhược điểm có nguy cơ nhiễm trùng liên quan đến xâm nhập mạch máu lớn, chi phí thủ thuật còn cao, khó thực hiện ở trẻ nhỏ liên quan đến nguy cơ tổn thương động mạch chủ bụng do catheter.

❖ Một số dấu ấn sinh học của tim có vai trò dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp:

Vai trò tiên lượng hội chứng cung lượng tim thấp, các biến chứng tim mạch và nguy cơ tử vong của Troponin tim và các peptid thải natri niệu đã được chứng minh trong các nghiên cứu và được nhiều trung tâm phẫu thuật tim mạch sử dụng. Theo Fabio Carmona [6] nồng độ NT-proBNP trước mổ > 455fmol/ml có khả năng dự đoán được HCCLTT với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 68%. Szekely và Breuer cho thấy NT-proBNP \geq 079 pmol/l dự đoán HCCLTT với độ nhạy 89%, độ đặc hiệu 90% (AUC: 0,91 \pm 0,05) [36], tác giả cũng kết luận có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ NT-proBNP với các thông số huyết động và với mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng thận sau phẫu thuật. Vì vậy, NT-proBNP là một chỉ số đáng tin cậy cho các nhà hồi sức trong tiên lượng hội chứng cung lượng tim thấp sau phẫu thuật bệnh đảo gốc động mạch ở trẻ sơ sinh [55].

Nghiên cứu của Norbert R Foroese [7] nồng độ TnI thời điểm 4 giờ >10ng/ml sau thả cặp động mạch chủ có giá trị dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,78, độ đặc hiệu 0,72, AUC 0,75. Nghiên cứu của Pérez-Navero về tìm hiểu vai trò dự đoán HCCLTT ở trẻ sau phẫu thuật tim mở cho thấy TroponinI thời điểm 2 giờ sau THNCT >14 ng/ml và nồng độ mid-regional pro-adrenomedulina (MRproADM) >1.5 nmol/L 24 giờ sau THNCT là yếu tố độc lập dự đoán HCCLTT [56].

➤ **Chẩn đoán hội chứng cung lượng tim thấp**

Nghiên cứu PRIMACORP là một nghiên cứu đánh giá sự an toàn và hiệu quả của milrinone truyền tĩnh mạch dự phòng hội chứng cung lượng tim thấp ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim cho thấy chẩn đoán HCCLTT bằng cách đo chỉ số tim là một giải pháp không thực tế ở những bệnh nhân có shunt trong tim, mặt khác kỹ thuật này bị hạn chế ở những bệnh nhân sơ sinh và trẻ nhỏ [30]. Vì vậy một số nghiên cứu ứng dụng sự tương quan của các chỉ số sinh học với HCCLTT như: đo nồng độ oxy máu tĩnh mạch trộn, lactate, tình trạng nhiễm toan. Một số dấu ấn sinh học tim đã được nghiên cứu cho thấy có thể dự đoán sớm HCCLTT như troponin, NT-proBNP [6].

Tiêu chuẩn chẩn đoán: Theo tiêu chuẩn của Fabio Carmona [6]:

Chẩn đoán HCCLTT được xác định khi có hiện diện của ít nhất hai trong số những tiêu chí sau đây tại bất kỳ thời điểm nào trong giai đoạn hậu phẫu:

- Phát hiện lâm sàng và/hoặc xét nghiệm gợi ý dấu hiệu cung lượng tim thấp: Mạch nhanh yếu, đầu chi lạnh, thời gian làm đầy mao mạch ≥ 3 giây, hạ huyết áp (huyết áp tâm thu dưới 5 bách phân vị theo 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 mg/dl trong 2 lần làm khí máu liên tiếp, toan chuyển hóa.

- Chỉ số thuốc vận mạch VIS > 20;
- Tử vong do nguyên nhân tim trong vòng 48 giờ sau khi phẫu thuật;

- Phân suất tống máu thất trái (LVEF) <50% xác định qua siêu âm tim.

Theo tác giả Hoffman bệnh nhân được chẩn đoán là HCCLTT nếu như có các triệu chứng lâm sàng sau: Nhịp tim nhanh, thiếu niệu, chi lạnh hoặc ngừng tim và có hoặc không có sự chênh lệch độ bão hòa oxy giữa máu động mạch với máu tĩnh mạch trộn $\geq 30\%$ hoặc nồng độ lactate > 2 mg/dL trong 2 lần làm khí máu liên tiếp [8].

➤ ***Điều trị hội chứng cung lượng tim thấp***

Một trong những chiến lược điều trị cốt lõi cho việc hồi sức sau phẫu thuật tim mở là dự đoán, tiên lượng được các yếu tố góp phần gây HCCLTT từ đó có biện pháp phòng tránh hoặc can thiệp kịp thời [57].

Đích điều trị (nguyên tắc điều trị) HCCLTT là [58],[59]:

- Tối ưu hóa tiền gánh

- Giảm hậu gánh: giảm hậu gánh thất phải, thất trái bằng các biện pháp thông lệ cũng như sử dụng các thuốc giãn mạch phổi, giãn mạch hệ thống phù hợp.

- Điều chỉnh chức năng co bóp, chức năng tâm trương của tim: điều chỉnh các rối loạn điện giải, toan, rối loạn nhịp. Việc sử dụng các thuốc vận mạch tăng co bóp cơ tim hợp lý giúp cải thiện chức năng tim.

- Việc xác định nguyên nhân loại trừ sớm các nguyên nhân gây HCCLTT mang lại hiệu quả hữu ích.

➤ ***Các yếu tố ảnh hưởng đến HCCLTT sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.***

❖ ***Các yếu tố trước phẫu thuật***

Tổn thương tim bẩm sinh phức tạp trước phẫu thuật, rối loạn chức năng cơ tim, suy tim xung huyết, phì đại tâm thất, các trường hợp sinh lý một thất, rối loạn dẫn truyền, những tồn tại phẫu thuật trước đó đều là những yếu tố ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp ảnh hưởng đến các kết quả điều trị cũng như tình trạng huyết động trong giai đoạn hồi sức sau phẫu thuật. Tình trạng

nhhiem toan, suy tuan hoan giai doan truuoc phau thuat la nhung yeu to lam gia tang HCCLTT sau phau thuat [60],[61].

❖ *Các yếu tố trong phẫu thuật*

Phẫu thuật tim mở dưới tuần hoàn ngoài cơ thể là một quá trình không sinh lý. Sự co bóp cơ tim giảm thường là kết quả của phản ứng viêm với THNCT, thiếu máu cơ tim do thời gian cặp động mạch chủ kéo dài, hạ thân nhiệt trong chạy máy, tái tưới máu và bảo vệ cơ tim không đầy đủ... là những yếu tố góp phần vào sự tiến triển của HCCLTT [61]. Những chấn thương cơ học trực tiếp có thể xảy ra do thao tác trên tim trong quá trình phẫu thuật có thể làm tăng tình trạng phù nề cơ tim, rối loạn đường dẫn truyền và làm giảm sự co bóp cơ tim [61].

❖ *Các yếu tố sau phẫu thuật*

• *Tình trạng đáp ứng viêm hệ thống*

- Quá trình THNCT tiếp xúc với các thành phần của máu với các chất không phải nội mạch, quá trình kích thích giải phóng các hóa chất trung gian, các yếu tố viêm như bồ thể, cytokine, interleukin ... hoạt hóa gây tăng tính thấm thành mạch, rối loạn cân bằng dịch và phù đáp ứng với thần kinh nội tiết gây tăng tiết catecholamine, cortisol, glucagon. Đáp ứng viêm hệ thống có thể xảy ra trong 24 giờ đầu sau THNCT được biểu hiện bởi tình trạng sốt, nhịp tim nhanh, chỉ số viêm tăng như bạch cầu, CRP làm ảnh hưởng đến cung lượng tim, chức năng các tạng [61],[62],[63],[64].

-Hiện nay với phương pháp tiếp cận mới các nhà khoa học đang muốn tìm xu hướng sử dụng các dấu ấn sinh học sau THNCT để cung cấp những thông tin phản ánh rối loạn chức năng nội mạch, tổn thương mô, tình trạng viêm, dự báo sớm HCCLTT, và dự đoán kết quả điều trị sớm, một số yếu tố nguy cơ sau phẫu thuật của bệnh nhân [56],[65].

- ***Rối loạn nhịp tim***

Nhịp tim nhanh hoặc chậm, rối loạn đồng bộ nhĩ - thất là những căn nguyên của HCCLTT sau phẫu thuật. Tỷ lệ mắc rối loạn nhịp ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở cao khoảng 30% [66]. Yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn nhịp bao gồm tình trạng rối loạn nhịp sẵn có trước phẫu thuật, đáp ứng viêm trong THNCT, chấn thương cơ học trong mổ, thao tác phẫu thuật, phù nề và xuất huyết gần hệ thống dẫn truyền cũng như kích thích giao cảm từ các thuốc ảnh hưởng đến nhịp tim THNCT kéo dài, kẹp chủ kéo dài [61],[67].

- ***Tăng áp động mạch phổi, tăng hậu gánh thất phải***

Tổn thương tim bẩm sinh có tăng sức cản mạch phổi nặng trước phẫu thuật như nhóm tim bẩm sinh có luồng thông trái – phải, hoặc một số bệnh lý còn tồn tại trước đó như tắc nghẽn tĩnh mạch phổi, hẹp van hai lá, shunt tồn lưu sau PT. Các yếu tố này góp phần làm tăng áp lực động mạch phổi cấp và mạn tính và làm khó khăn thêm cho quá trình hồi sức sau mổ đặc biệt những bệnh nhân có suy thất phải, dày thất phải, giãn xuất thất phải kém, sinh lý một thất cần cân bằng giữa dòng máu lên phổi và máu hệ thống [44].

- ***Tiền gánh***

Giảm tiền gánh là phổ biến sau phẫu thuật tim mở do hậu quả của giảm thể tích thứ phát: mất máu và dịch trong phẫu thuật, rò rỉ qua mao mạch vào khoảng kẽ, xu hướng giãn mạch sau chạy máy, ứ dịch ngoại bào nhưng giảm thể tích dịch nội bào. Việc sử dụng siêu lọc trong chạy máy THNCT cũng góp phần giảm thể tích tuần hoàn tương đối [59]. Giảm tiền gánh có thể do giãn xuất tâm thất kém, phì đại tâm thất, tràn dịch màng tim, màng phổi [44],[68].

- ***Tổn thương tồn lưu sau phẫu thuật:*** Cần phải xem xét các dữ liệu trước mổ và trong quá trình mổ bao gồm siêu âm tim qua thực quản, đo áp lực và bão hòa oxy. Tổn thương tồn lưu của tim có thể tác động nặng nề đến cung lượng tim, tăng cường rối loạn huyết động, các biến chứng, tỷ lệ tử vong cao hơn. Do vậy nhận biết sớm tổn thương tồn lưu và tái can thiệp có thể cải thiện kết quả điều trị [60].

1.2. TROPONIN I

1.2.1. Nguồn gốc, cấu trúc, vai trò sinh lý

1.2.1.1. Nguồn gốc, cấu trúc

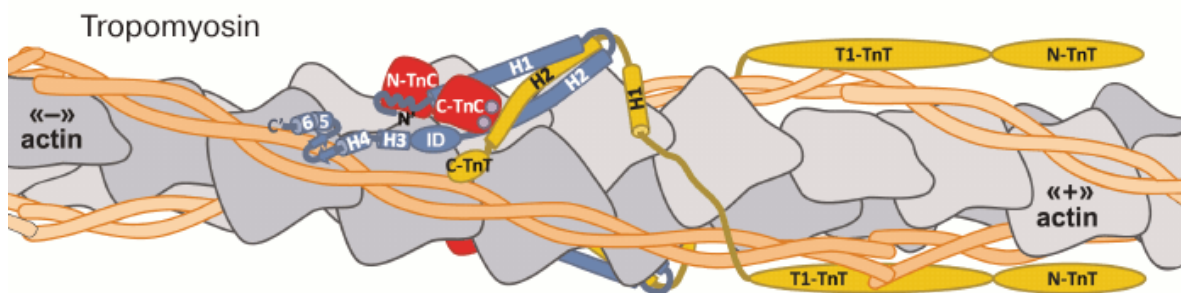
Troponin là một chất chỉ điểm sinh học bản chất là protein nằm trong cơ vân và cơ tim. Bộ máy co thắt của cơ vân và cơ tim gồm 2 loại sợi cơ khác nhau: sợi dày và sợi mỏng. Sợi dày: gồm các phân tử myosin, được bao xung quanh bởi 1 khối hình 6 cạnh của các sợi mỏng. Sợi mỏng: gồm 3 thành phần protein khác nhau: actin, tropomyosin và phức hợp troponin [69],[70].

Troponin là một phức hợp protein gắn với tropomyosin giúp điều hòa sự co thắt cơ qua trung gian canxi gồm 3 thành phần với cấu trúc, chức năng khác nhau [69],[70]:

- + Troponin C [TnC] có 3-4 vị trí gắn kết canxi có nhiệm vụ điều hòa quá trình hoạt động của sợi cơ mỏng trong thời kì co thắt của cơ tim.

- + Troponin T [TnT] gắn vào phân tử tropomyosin giúp gắn phức hợp troponin vào sợi mỏng.

- + Troponin I [TnI] gắn kết với actin là một tiểu đơn vị ức chế tác động lên hoạt động của ATPase actomyosin ở tim, qua đó ức chế sự tương tác actin-myosin, ngăn sự co thắt cơ tim khi không có canxi. Troponin I của cơ tim người (cardiac troponin I- cTnI) có thêm 31 acid amin về phía đầu N tận so với troponin của cơ xương, do vậy mà đã được sử dụng làm chất đánh dấu. Là loại troponin hiện diện duy nhất trong cơ tim, do vậy đã được sử dụng làm chất đánh dấu được lựa chọn để xác định tổn thương cơ tim vì tính chuyên biệt cho mô tim cao [7].



Hình 1.2. Cấu trúc troponin [71]

1.2.2. Troponin và tổn thương tế bào cơ tim

Khi cơ tim bị tổn thương sẽ tạo ra những lỗ hổng ở màng tế bào, do đó những protein trong tế bào sẽ khuếch tán vào mô kẽ rồi vào trong mạch máu và bạch mạch. Sự xuất hiện của những chất này trong máu và thời gian đo được chúng tùy thuộc vào 4 yếu tố [69]:

- ◆ Vị trí trong tế bào: dạng tự do hay kết hợp.
- ◆ Trọng lượng phân tử: chất có trọng lượng phân tử lớn hơn sẽ khuếch tán với tốc độ chậm hơn.
- ◆ Sự lưu thông của máu và bạch huyết tại chỗ.
- ◆ Tốc độ thanh thải chất đó ra khỏi dòng máu.

Sau khi tế bào cơ tim bị tổn thương, các troponin được giải phóng từ tế bào cơ tim và nồng độ TnI và TnT tỷ lệ thuận với mức độ của tổn thương cơ tim.

• *Troponin C*

Troponin C của cơ tim và cơ xương có khác nhau về cấu trúc, troponin C của cơ xương có 4 vị trí gắn kết calci trong khi của cơ tim chỉ có 3 vị trí gắn kết canxi tuy nhiên gen mã hóa cho các đồng phân TnC của cơ xương và cơ tim thì giống nhau, nên không có sự khác biệt cấu trúc. Do vậy không có một xét nghiệm chuyên biệt cho troponin C của cơ tim mà không có phản ứng chéo với troponin C của cơ xương. Trong khi đó đồng phân của troponin T và I của cơ xương và cơ tim thì lại khác nhau đặc biệt là về cấu trúc và tính chất miễn dịch [69],[70].

• *Troponin T [70]*

Có 3 loại troponin T: 1 loại đặc hiệu cho cơ tim và 2 loại đặc hiệu cho cơ xương. Troponin T tim có 11 acid amin không hiện diện trong cơ xương điều đó có thể giúp ta phân biệt được troponin T tim và troponin T cơ xương dựa vào phương pháp miễn dịch dựa trên nguyên lý tương tác kháng nguyên - kháng thể.

Troponin T không có hay có với nồng độ rất thấp trong máu người bình thường: $< 0,1$ ng/ml. Khi nồng độ troponin T tim trong huyết thanh tăng, chứng tỏ có sự tổn thương tế bào cơ tim. Tuy nhiên, ngoài nguồn gốc từ cơ tim, troponin T còn xuất hiện trong các bệnh khác: troponin T có thể tăng trong bệnh cơ hoặc tình trạng tái tạo của cơ vân như loạn dưỡng cơ hay viêm đa cơ [72]. Troponin T cũng tăng trong suy thận ở các mức độ do troponin thoái hóa thành các phân tử nhỏ để lọc qua thận trong điều kiện bình thường, vì thế rối loạn chức năng thận gây tích lũy các thành phần này ở những BN suy thận mạn, suy thận nặng; đồng thời bệnh cơ do ure huyết cao cũng có thể giải thích nồng độ troponin T tăng giả trên những bệnh nhân lọc thận [73].

- ***Troponin I***

Troponin I cũng có 3 loại: 1 loại chuyên biệt cho cơ tim và 2 loại cho cơ xương. Troponin I tim có 31 acid amin không hiện diện trong cơ xương do vậy thể hiện sự khác nhau đến 40% với thể đồng dạng ở cơ xương đặc biệt về cấu trúc và các tính chất miễn dịch. Bởi vậy, các xét nghiệm miễn dịch liên kết enzyme cho troponin I tim dựa trên nguyên lý tương tác kháng nguyên – kháng thể rất đặc hiệu cho troponin tim, và có thể dùng để phân biệt với troponin cơ xương. Điều đó đã giúp troponin I trở thành chất chỉ điểm có tính chuyên biệt nhất cho tổn thương cơ tim, là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán sớm nhồi máu cơ tim. Troponin I tim đã cho thấy có hiệu quả trong việc phát hiện những tổn thương cơ tim tối thiểu ở những bệnh nhân có hội chứng vành cấp [69].

Nồng độ troponin I tim bình thường: $< 0,16$ ng/ml [74]; $< 0,2$ ng/ml [75]. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu có nồng độ troponin I tim trên người bình thường cao hơn (< 1 ng/ml) [76]. Do có nhiều nhà sản xuất kit định lượng troponin I, nên các trị số troponin I tim trên người bình thường có thể khác nhau. Do đó, khi đánh giá kết quả nồng độ troponin I tim, nên chú ý đến giá trị troponin I tim bình thường của phòng xét nghiệm đó.

Các kháng thể kháng động vật (heterophilic) có thể làm xét nghiệm troponin I dương tính giả do loại kháng thể này đều gắn kết với các kháng thể gắn và kháng thể liên hợp như troponin I. Nhiều nguồn khác nhau gây ra kháng thể kháng động vật như là sử dụng kháng thể đơn dòng của chuột trong chẩn đoán hình ảnh và điều trị ung thư, tiếp xúc với kháng nguyên vi sinh vật, tiếp xúc với protein động vật lạ, và bệnh tự miễn như viêm đa khớp dạng thấp. Yếu tố thấp cũng có thể ảnh hưởng đến việc định lượng troponin theo cơ chế tương tự [77],[78].

1.2.3. Troponin trong một số bệnh lý tim mạch

1.2.3.1. Nhồi máu cơ tim, tổn thương cơ tim liên quan đến động mạch vành.

Trong những trường hợp nhồi máu cơ tim cấp thì TnI tim tăng trong khoảng 3 - 4 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng, đạt đỉnh sau 12-24 giờ và trở về giá trị bình thường sau 5-14 ngày. Với bệnh nhân được tái tưới máu sớm thành công, troponin I đạt nồng độ đỉnh sớm hơn và sau đó giảm nhanh, thường sau khoảng 14 giờ sau khi bắt đầu đau ngực [79],[80].

Từ năm 2000, Hiệp hội Tim mạch học Châu Âu và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ đã đề xuất troponin I như là một tiêu chí mới trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp [81]. C.W. Hamm và cộng sự đã nghiên cứu troponin I như là một chỉ điểm dự báo độc lập cho tiên lượng ngắn hạn, trung hạn và cả dài hạn của bệnh nhân có hội chứng vành cấp [82]. Sau đó, M. Licka và cộng sự cũng đã nghiên cứu về nồng độ troponin T 72 giờ sau nhồi máu là một chỉ điểm để ước lượng kích thước ổ nhồi máu [83].

1.2.3.2. Troponin I tim trong các bệnh lý tim ngoài bệnh mạch vành

Tăng troponin tim trên BN không có bệnh tim thiếu máu cục bộ do tưới máu vành [77].

- Chấn thương tim (bầm dập, đốt điện, đặt máy tạo nhịp, shock điện, phẫu thuật tim).

- Suy tim cấp hoặc nặng bao gồm phù phổi cấp.

- Viêm cơ tim.
- Viêm màng ngoài tim cấp.
- Nhồi máu phổi.
- Tăng huyết áp.
- Loạn nhịp nhanh.
- Thải tim ghép.
- Suy thận.
- Nhược giáp.
- Nhiễm trùng và/ hoặc sốc.
- Độc tính ở tim do điều trị ung thư.
- Troponin dương tính giả:
 - + Kháng thể kháng động vật (Heterophilic antibody).
 - + Yếu tố thấp.
 - + Cục máu đông có fibrin.
 - + Rối loạn hoạt động của máy phân tích

❖ *Troponin trong viêm cơ tim*

Bệnh nhân viêm cơ tim thường kèm theo hoại tử tế bào cơ tim, làm tăng troponin. Troponin tăng nhiều hơn trong viêm cơ tim lan tỏa so với viêm cơ tim khu trú. Có nhiều trường hợp enzym tim không tăng, nhưng troponin tim sẽ tăng khi BN có biểu hiện cấp tính và bệnh diễn biến xấu nhanh chóng. Sự gia tăng của TnI chuyên biệt tim có thể được phát hiện trong 1/3 số BN [84]. Tác giả C. Stacy trong nghiên cứu “Sự gia tăng của troponin I tim trong viêm cơ tim: mối tương quan giữa thực nghiệm và lâm sàng” ghi nhận sự gia tăng của troponin I tim xảy ra thường xuyên hơn sự gia tăng của CK-MB trên những BN viêm cơ tim đã được chứng minh bằng sinh thiết. Tăng nồng độ của troponin I tim trên BN viêm cơ tim có mối tương quan có ý nghĩa với triệu chứng suy tim sau viêm cơ tim trong thời gian ≤ 1 tháng ($P= 0,02$) [85].

Có sự khác biệt về động học tăng troponin giữa nhồi máu cơ tim, tổn thương cơ tim tối thiểu và viêm cơ tim. Trong nhồi máu cơ tim, troponin tăng nhanh và giảm dần, trở về bình thường sau 1 đến 2 tuần. Trong tổn thương cơ tim tối thiểu, troponin tăng nhẹ và nhanh chóng về bình thường (thường sau 2 ngày). Ngược lại, trong viêm cơ tim, troponin thường tăng nhẹ, ít thay đổi và kéo dài hơn [86].

❖ *Troponin trong suy tim*

Cơ chế tăng troponin ở bệnh nhân suy tim vẫn chưa được rõ, có thể liên quan đến tình trạng suy tim làm giãn buồng tim, thay đổi cấu trúc tế bào cơ tim, thoái hóa cơ tim và những ổ tế bào cơ tim chết.

Có một số nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng nồng độ troponin tim ở bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu của Xue (2011) trên 144 BN suy tim ghi nhận nồng độ troponin T > 14ng/ml gặp ở 61,5% bệnh nhân [87]. Latini (2007) cho thấy có tới 92% bệnh nhân suy tim nặng có mức troponin T > 10ng/ml [88].

1.2.4. Troponin sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh

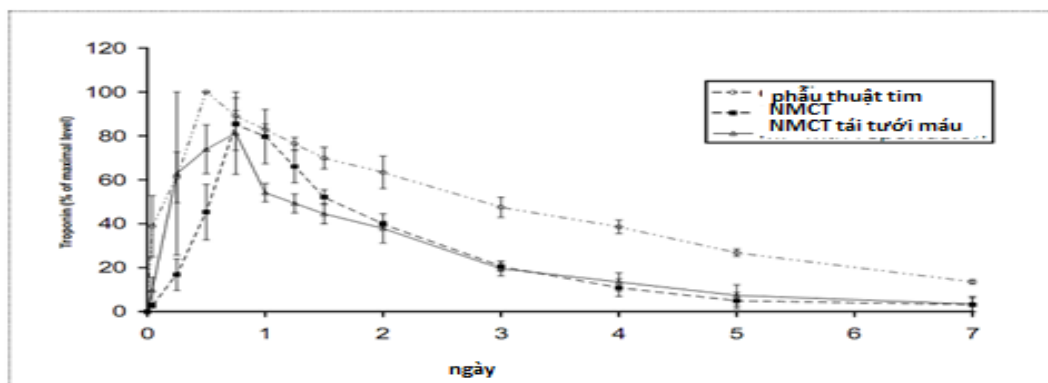
1.2.4.1. Nồng độ Troponin I sau phẫu thuật tim mở

Nồng độ troponin tăng sau phẫu thuật tim có thể do các cơ chế sau:

- 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, làm kéo dài thời gian, mức độ phức tạp trong phẫu thuật, thời gian cấp ĐMC và thời gian THNCT kéo dài [89]. Trong phẫu thuật tim, phản ứng viêm sau THNCT gây tăng tính thấm màng tế bào nhiều hơn trong tổn thương tế bào trong nhồi máu cơ tim cộng với sự tái tưới máu ngay sau mở cấp ĐMC gây ra tình trạng rò rỉ protein tăng lên nhanh chóng từ trong tế bào làm cho nồng độ troponin I tăng cao từ rất sớm sau phẫu thuật, đạt đỉnh ở khoảng từ 2-4 giờ sau THNCT. Tuy nhiên, phản ứng viêm hệ thống và rối

loạn các cơ quan sau phẫu thuật làm chậm thải trừ troponin I nên sau đó nồng độ troponin I giảm xuống từ từ tương tự như trong nhồi máu cơ tim [89],[90],[91].

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 [7],[56]. 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 [7],[56].



Hình 1.3. Diễn tiến troponin sau phẫu thuật tim, nhồi máu cơ tim [90]

1.2.4.2. Vai trò của Troponin ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở:

Phẫu thuật tim mở với tuần hoàn ngoài cơ thể là một quá trình không sinh lí làm ảnh hưởng đến chức năng của nhiều cơ quan. Tổn thương cơ tim là một trong những hậu quả nghiêm trọng của rối loạn chức năng tim sau phẫu thuật có mối liên quan với tỷ lệ tử vong, tỷ lệ sống sót sau mổ. Nguyên nhân có thể do quá trình tổn thương cơ tim làm ảnh hưởng trực tiếp đến vấn đề huyết động sau phẫu thuật, đặc biệt là tình trạng suy tim cung lượng tim thấp, tình trạng rối loạn chức năng tim, rối loạn nhịp do tổn thương dẫn truyền hoặc phù nề cơ tim.

Troponin I là một dấu ấn sinh học cụ thể và nhạy cảm đối với chấn thương cơ tim. Ngày nay troponin tim sau phẫu thuật ngày càng được sử dụng để dự đoán các biến chứng sau phẫu thuật ở trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh [92],[93].

Hiện nay, xu hướng thực hiện phẫu thuật tim mở tiến hành ngay ở độ tuổi nhỏ, tuổi sơ sinh có một số trường hợp phẫu thuật cấp cứu ngay trong những ngày đầu sau sinh. Ở nhóm trẻ này có nhiều nguy cơ, nhiều yếu tố tăng nặng, nhiều biến chứng hơn ở trẻ lớn, và một trong các yếu tố làm tăng nặng là cơ tim của trẻ sơ sinh dễ bị tổn thương, phù nề hơn [94].

Việc xét nghiệm thường qui các chất chỉ điểm sinh học trong đó có chất chỉ điểm sinh học của tim là cần thiết, troponin I có vai trò quan trọng trong dự đoán các biến cố trong và sau phẫu thuật 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.

1.2.4.3. Troponin với hội chứng cung lượng tim thấp và tình trạng huyết động sau phẫu thuật

Phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh dưới tuần hoàn ngoài cơ thể là loại PT đặc biệt gồm nhiều khâu phức tạp. Sửa chữa trực tiếp trên cơ tim và mạch máu kết hợp với quá trình bảo vệ cơ tim không tốt, thời gian cặp ĐMC kéo dài, thời gian THNCT và thời gian phẫu thuật kéo dài... là những yếu tố làm tăng nguy cơ tổn thương cơ tim. Từ đó làm tăng tỷ lệ mắc HCCLTT và rối loạn huyết động trong quá trình hồi sức sau phẫu thuật, ảnh hưởng nặng nề đến kết quả điều trị. 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 và các biến chứng về huyết động sau phẫu thuật.

Một nghiên cứu gần đây năm 2017 tại Tây Ban Nha của tác giả JL Pérez-Navero về vai trò của một số chất chỉ điểm của với HCCLTT ở 117 trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh kết quả chỉ ra bằng phép hồi quy đa biến cho thấy nồng độ troponin I tăng cao ở thời điểm 2 giờ sau THNCT trên

14 ng/ml có mối tương quan với HCCLTT sau phẫu thuật (OR, 4.05; 95%CI: 1.29-12.64; $p = .016$) và có vai trò dự đoán HCCLTT với độ nhạy 55% (95% CI: 0,36-0,73), độ đặc hiệu 86% (95%CI:0,78-0,94), diện tích dưới đường cong ROC 0,76 (95% CI: 0,69-0,85). Khi kết hợp với yếu tố MR-proADM thời điểm 24 giờ sau THNCT > 1,5 mmol/l để dự đoán HCCLTT có độ nhạy 45% (95% CI: 0,27-0,64), đặc hiệu 91% (95% CI: 0,84-0,91), ROC 0,78 (95% CI: 0,7-0,86) [56].

- Nghiên cứu của N.R Foroese [7] tại Canada năm 2009 về đánh giá vai trò dự đoán HCCLTT của Tn I trong theo dõi hồi sức sau phẫu thuật tim mở ở trẻ em kết quả cho thấy nồng độ TnI thời điểm sau thả cặp động mạch chủ 4 giờ > 10ng/ml có giá trị dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,78 (95%CI: 0,56-0,93), độ đặc hiệu 0,72(95%CI: 0,61-0,82), diện tích dưới đường cong ROC là 0,75 (95%CI: 0,63-0,88).

1.2.4.4. Các nghiên cứu về troponin với tổn thương cơ tim.

❖ Nghiên cứu trong nước:

Hiện nay chưa có công trình nghiên cứu trong nước về troponin I ở trẻ em nói chung và trẻ sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh. Chúng tôi có ghi nhận một số công trình nghiên cứu về troponin ở người lớn:

+ Nghiên cứu của Trần Mai Hùng năm 2018 về vai trò của troponin T siêu nhạy trong hồi sức sau phẫu thuật bệnh fallot 4 kết quả cho thấy troponin T siêu nhạy tại thời điểm sau thả kẹp ĐMC 2 giờ > 4665 ng/L có khả năng tiên lượng HCCLTT với độ nhạy 0,77; độ đặc hiệu 0,64, diện tích dưới đường cong AUC 0,73. Với ngưỡng điểm cắt > 7503 ng/L tiên lượng chỉ số thuốc vận mạch tăng co bóp cơ tim VIS cao với AUC 0,78; độ nhạy 0,71; độ đặc hiệu 0,85 đồng thời nghiên cứu cũng cho thấy có sự thay đổi nồng độ của troponin T siêu nhạy theo thời gian ở bệnh nhân sau phẫu thuật fallot 4 [95].

+ Nghiên cứu của Trần Hồng Ân về vai trò của troponin I trong chẩn đoán hội chứng vành cấp được thực hiện năm 2003 trên trên 240 trường hợp ghi nhận nồng độ của troponin I tăng rõ rệt ở BN nhồi máu cơ tim cấp, có liên quan đến tỷ lệ tử vong [96].

+ Tác giả Cao Hoài Tuấn Anh qua khảo sát 95 BN suy tim cho thấy có sự gia tăng nồng độ của troponin ở BN suy tim và có mối liên quan mật thiết với mức độ suy tim theo NYHA, phân độ suy tim càng nặng thì nồng độ troponin càng cao [97].

+ Nghiên cứu của Tạ Thị Thanh Hương trên 301 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp cho thấy nồng độ troponin I có giá trị trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp giai đoạn sớm với độ nhạy 74,4%, độ đặc hiệu 82,8%, ở giai đoạn muộn độ nhạy là 94,7%, tác giả cũng ghi nhận có mối liên quan giữa nồng độ troponin I với tiên lượng bệnh nặng và tử vong [98].

❖ *Một số công trình nghiên cứu ở nước ngoài.*

Nghiên cứu của Foroese [7] tại Canada năm 2009 về đánh giá vai trò troponin I trong dự đoán HCCLTT sau phẫu thuật tim mở ở trẻ em qua phân tích hồi quy đa biến cho thấy troponin I có tương quan đáng kể với tăng thời gian dùng thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim, tăng chỉ số co bóp tim tối đa, thời gian lưu ồng nội khí quản và thời gian nằm hồi sức.

Một nghiên cứu khác tại Mỹ của R. Neeta Saraiya khi nghiên cứu nồng độ của TnI trên 45 bệnh nhân sơ sinh sau phẫu thuật tim mở cho thấy nồng độ đỉnh của TnI là ở 6-12 giờ sau chạy máy tim phổi và có mối tương quan khá chặt giữa thời gian chạy máy kéo dài và tăng nồng độ TnI [99].

Nghiên cứu của Fabio Carmona về phân tầng nguy cơ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sau phẫu thuật tim mở với THNCT bằng cách tiếp cận từ các dấu ấn sinh học. Bằng phép hồi quy logistic đa biến để dự đoán tử vong bệnh viện và HCCLTT nghiên cứu cho thấy cTnI 4 giờ sau phẫu thuật > 35 ng/ml có giá trị dự đoán tử vong bệnh viện (OR: 8,4;95%CI: 1,07-66,1; p = 0,04) độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 72%. diện tích dưới đường cong ROC là 0,73. Khi kết hợp cùng yếu tố thời gian THNCT kéo dài > 110 phút (OR 17,9; 95%CI: 1,7-187; p=0,02) thì độ nhạy 100% và độ đặc hiệu dự đoán tử vong 65% [6].

Trong một nghiên cứu gần đây năm 2017 tại Ấn Độ của tác giả E.S. Evers về vai trò của một số chất chỉ điểm sinh học của tim ở trẻ sơ sinh và trẻ

nhỏ sau phẫu thuật tim bẩm sinh. Kết quả cho thấy nồng độ troponin I tăng sau phẫu thuật có mối tương quan với thời gian cấp động mạch chủ $r=0,49$, $p=0,005$, thời gian THNCT $r=0,46$ $p=0,008$, thời gian dùng thuốc vận mạch $r=0,45$, $p=0,01$ [100].

Yvette nghiên cứu tại Ba Lan năm 2010 nồng độ của TnI những giờ đầu sau phẫu thuật có giá trị tiên lượng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành và thay van tim [91].

1.3. TỔNG QUAN VỀ NT-proBNP

1.3.1. Một vài nét về lịch sử nghiên cứu các peptid thải natri niệu

Các peptid thải natri niệu (natriuretic peptides) được bài tiết để điều hoà thể tích máu, huyết áp và cân bằng điện giải. Peptid thải natri niệu từ tâm nhĩ - ANP (atrial natriuretic peptid) được mô tả lần đầu vào năm 1981 bởi Bold và cộng sự tại phòng thí nghiệm Viện tim Ottawa-Canada [101]. Thử nghiệm này thực hiện chích mô tâm nhĩ của chuột và nhận thấy có hiện tượng tăng thải natri trong nước tiểu. Do đó, tác giả cho rằng: “trái tim con người là một cơ quan nội tiết”. Bốn năm sau Kanagawa và cộng sự đã chiết xuất từ tâm nhĩ được một cấu trúc peptid thải natri niệu (ANP-Atrial Natriuretic Peptide), có vai trò lợi tiểu và giãn mạch. Đến năm 1988, nhóm của Sudoh chiết xuất được một chất từ não heo có phản ứng tương tự như ANP, cấu trúc thứ hai trong họ natriuretic peptid, và đặt tên Brain Natriuretic Peptid (BNP) [102]. Mặc dù mang tên BNP, nhưng sau đó các nhà khoa học đã tìm thấy nơi tổng hợp chính của chất này không phải tại mô não mà chính tại mô tâm thất, khi có sự gia tăng áp lực thành tâm thất, quá tải thể tích trong tâm thất và sức căng thành cơ tim. Peptid thải natri niệu typ B (BNP) được phát hiện sớm có nguồn gốc từ tim và đại diện cho hormon của tim. Pre- proBNP được phân tách nhờ các enzym thành tiền hormon pro-BNP, chất này được tách ra thành BNP hoạt hóa về mặt sinh học và NT-proBNP bất hoạt nhưng bền vững hơn. BNP và ProBNP được tổng hợp và tiết ra từ tế bào cơ tâm thất, phóng thích vào hệ tuần hoàn với mức độ hằng định, giá trị của BNP và NT-proBNP gia

tăng có khả năng chẩn đoán, tiên lượng, và phân tầng nguy cơ một số bệnh tim mạch [6],[9],[55].

Cuối năm 1990, Sudoh và cộng sự phân tích được một peptid thải natri niệu thứ ba cũng trích ra từ não heo, và đặt tên là peptid thải natri niệu tít C (C- type natriuretic peptide, CNP). Chất CNP hiện diện nhiều hơn trong hệ thống thần kinh trung ương và từ nội mạc mạch máu. Cả ba loại natriuretic peptid ANP, BNP, và CNP đều có chung một cấu trúc vòng 17 amino-acid, nhưng chỉ có BNP là liên quan mật thiết với tim mạch [102].

Peptid thải natri niệu giữ vai trò cải thiện cân bằng thể tích nội mô, thẩm thấu và điều hòa áp lực hệ thống tuần hoàn. Gần đây, chứng cứ khoa học chứng minh các peptid thải natri niệu của hệ tim mạch đóng vai trò nội tiết tự động và bán tự động trong việc kiểm soát cấu trúc và chức năng cơ tim [103],[104]. Peptid thải natri niệu của hệ tim mạch bao gồm 6 loại: type A (ANP), type B (BNP), type C (CNP), type D (DNP), type V (VNP) và urodilatin ở thận, nhưng liên quan mật thiết với tim mạch nhiều nhất là peptid lợi niệu nhóm B (BNP và NT-proBNP) [105].

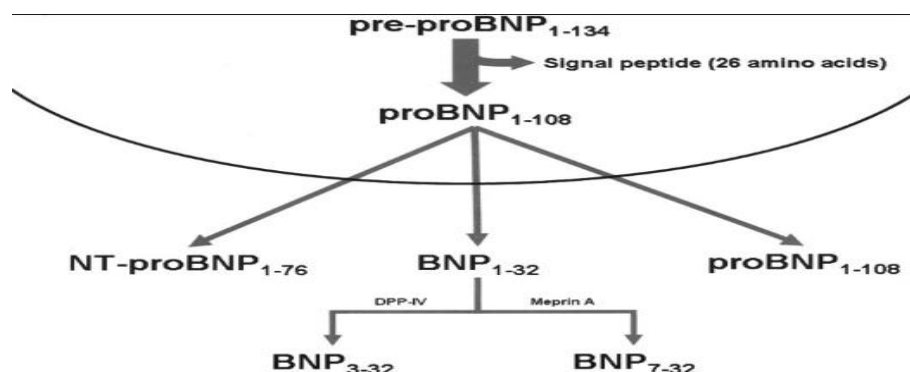
Có 3 loại thụ thể của peptid thải natri niệu gồm: thụ thể A và B giữ vai trò tác động sinh học và thụ thể C có vai trò thanh thải peptid và ức chế tăng sinh tế bào. Các thành phần của peptid thải natri niệu hệ tim mạch bao gồm ANP, BNP, DNP và VNP được tiết ra từ tim và ở các tế bào khác ngoài tế bào cơ tim. Riêng peptid thải natri niệu type-C (CNP) được tiết ra từ những tế bào nội mô và đóng vai trò nội-ngoại tiết ở não và hệ mạch máu. Mặc dù vậy, mỗi loại peptid thải natri niệu đều có tác dụng giãn mạch, lợi niệu và thải natri niệu [103],[104].

1.3.2. Cấu trúc phân tử và quá trình tổng hợp NT- proBNP

Gen BNP nằm trên nhiễm sắc thể số 1. Chủ yếu tập trung ở cơ tim. Khi có tình trạng bệnh lí ảnh hưởng đến tâm thất như tình trạng suy tim, làm tăng biểu lộ gen BNP, quá trình giải mã gen BNP với sản phẩm đầu tiên là pre-

proBNP₁₋₁₃₄. Peptid này nhanh chóng tách bỏ 26 amino acid để tạo thành proBNP₁₋₁₀₈ với 108 acid amin. Chất này tiếp tục được phân tách bởi các enzym thủy phân corin, furin thành 2 thành phần: phân tử 76 amino acid (NT-proBNP) không hoạt tính sinh học, phân tử 32 amino acid (BNP) có hoạt tính sinh học trong đó có vòng 17 acid amin vòng này chung cho cả 3 loại natriuretic peptide. Tác dụng sinh học chính của BNP là thải natri niệu, lợi niệu, giãn mạch ngoại biên, ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron và thần kinh giao cảm. Ngoài ra, BNP còn ức chế sự co tế bào cơ thất, tiến trình tái định dạng và viêm của tế bào cơ tim [103],[104]. Phân tử BNP₁₋₃₂ được phân tách thành BNP₃₋₃₂ bởi dipeptidyl peptidase- IV hoặc BNP₇₋₃₂ bởi peptidase meprin A. Các peptid này ít có hoạt tính sinh học.

Phân tử BNP được đào thải khỏi huyết tương do gắn với thụ thể peptid thải natri type C (NPR-C) và thông qua quá trình thủy phân thành các phân tử protein bởi những endopeptidase trung tính. Ngược lại, phân tử NT-proBNP được đào thải chủ yếu qua thận [103]. Thời gian bán hủy của phân tử BNP là 20 phút và NT-proBNP là 120 phút. Vì vậy, giải thích tại sao giá trị nồng độ NTproBNP huyết thanh cao hơn 6 lần so với BNP, mặc dù cả hai phân tử này được phóng thích với nồng độ cân bằng [104]. Do vậy trên lâm sàng hiện nay NT-proBNP được sử dụng rộng rãi hơn do tính ổn định và độ nhạy cao hơn.



Hình 1.4: Quá trình phân tách BNP và NT-proBNP [103]

Bảng 1.1. Đặc điểm cấu trúc của BNP và NT-proBNP [103],[104]

	BNP	NT-ProBNP
Acid amin	32	76
Trọng lượng phân tử (kd)	3,5	8,5
Thời gian bán hủy (phút)	22	
Tính ổn định	6 giờ	72 giờ
Thanh thải		
✓ Cơ chế chủ yếu	Endopeptidase trung	Thận
✓ Thụ thể thanh thải	tính NPR-C	Thận
Tương quan với độ lọc cầu thận	Trung bình	Mạnh
Tác dụng sinh học	Có	Không

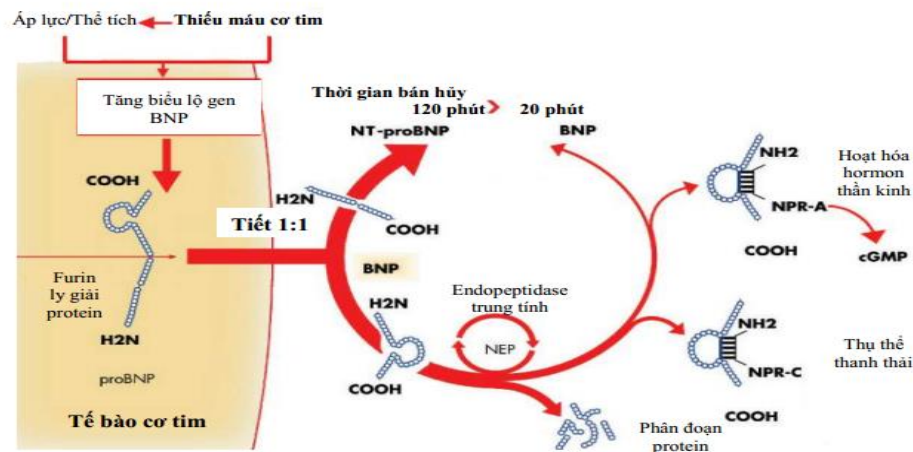
1.3.3. Cơ chế phóng thích và thải trừ nồng độ NT- proBNP huyết thanh

1.3.3.1. Sự phóng thích của NT-proBNP

Nồng độ NT-proBNP được tiết chủ yếu từ cơ tâm thất và một lượng nhỏ ở nhĩ. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP còn được tiết ra ở não, phổi, thận, động mạch chủ và tuyến thượng thận với nồng độ thấp hơn ở nhĩ [103].

Một số tác giả cho thấy sự liên quan giữa kích thước buồng thất trái, áp lực cuối tâm trương thất trái và nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Sự phóng thích của nồng độ NT-proBNP huyết thanh được điều tiết bởi cả áp lực và thể tích thất trái [103],[104],[105].

Tình trạng gia tăng sức căng thành cơ tim là yếu tố kích thích mạnh mẽ sự phóng thích nồng độ BNP và NT- proBNP huyết thanh. Trong nhiều mô hình thực nghiệm cho thấy sự gia tăng nhanh chóng (<1 giờ) của gen biểu lộ BNP sau tình trạng quá tải áp lực cấp tính của nhĩ và thất, những thay đổi này dẫn đến tăng tiết nồng độ NT-proBNP huyết thanh [103],[104].



Hình 1.5. Sơ đồ tổng hợp, phóng thích, tác động của NT-proBNP [104]

1.3.3.2. Sự thanh thải nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Phân tử BNP được thanh thải qua thận do gắn kết với thụ thể peptid thải natri niệu type C, cũng như bị phân cắt thành các phân đoạn protein thông qua hoạt động của enzym endopeptidase trung tính trong máu. Ngược lại, NT-proBNP không có cơ chế thanh thải chủ động mà nó được thải thụ động chính qua thận [103],[106],[107].

Trước đây, các tác giả cho rằng NT-proBNP được thải duy nhất ở thận và phụ thuộc vào chức năng thận nhiều hơn BNP. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chứng minh rằng tỷ lệ bài tiết thận của BNP và NT-proBNP là như nhau và chỉ khoảng 15-20% [104].

Nghiên cứu sự thanh thải của thận đối với BNP và NT-proBNP huyết thanh cho thấy nồng độ BNP và NT-proBNP huyết thanh tương quan với độ lọc cầu thận là tương đương ($r = -0,35$ và $r = -0,3$ với $p < 0,001$ cả hai nhóm) [108].

1.3.4. Định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Hunt là người đầu tiên đưa ra phương pháp xét nghiệm định lượng NT-proBNP huyết thanh. Thời gian sau có thêm một số phương pháp định lượng

khác được đưa ra. Nhưng tất cả các phương pháp này đều dựa trên nguyên lý phản ứng kháng nguyên - kháng thể [108].

NT-proBNP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) trên máy miễn dịch của hãng Roche [110]. Phương pháp định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh bằng cách dùng 2 kháng thể đa dòng để kết hợp kháng nguyên tại vị trí đã bộc lộ là 1-21 và 39-50 được đánh dấu bởi Biotin phức hợp Ruthenium, để gắn với NT-proBNP hình thành phức bộ “kẹp”. Phức hợp này sau đó được gắn kết thông qua phản ứng Biotin-Streptavidin.

Kết quả định lượng NT-proBNP huyết thanh là không tương đồng do phụ thuộc chính vào kháng thể gắn kết và phương pháp xét nghiệm đặc hiệu.

Bảng 1.2. Các phương pháp định lượng NT-proBNP [108]

Tác giả	Phương pháp	Trung vị (pmol/l)
Hughes	Miễn dịch huỳnh quang	159 (120–245)
Schulz	Miễn dịch phóng xạ	29 (13–75)
Mueller	Miễn dịch enzym	78 (38–145)
Protera	Miễn dịch điện hóa phát quang	6,1 ± 4,1

1.3.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh

1.3.5.1. Tuổi

- Ở trẻ em: Nồng độ NT-proBNP tăng cao ở 02 ngày đầu sau sinh sau đó giảm dần trong vòng 1 tuần giá trị trung bình 1937 pg/ml tiếp tục giảm và ổn định từ ngày thứ 31, trẻ 4 tháng đến 15 tuổi có ổn định hơn nằm trong khoảng 5-391 pg/ml [10].

- Ở người lớn: nhiều nghiên cứu cho thấy mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với độ tuổi, tuổi càng cao thì nồng độ NT-ProBNP tăng. Điều này được giải thích là do tăng khối lượng cơ tim và giảm mức lọc cầu thận theo tuổi [107].

1.3.5.2. Giới tính

Nồng độ NT-proBNP ở phụ nữ cao hơn nam giới, sự khác biệt này có thể liên quan đến estrogen, tăng nhẹ nồng độ BNP huyết thanh ở những người có bổ sung estrogen. Nghiên cứu trong dân số phụ nữ trẻ, không thấy có sự liên quan giữa NT-proBNP và estrogen, nhưng có tương quan nghịch chặt chẽ với nồng độ testosterone tự do [107].

1.3.5.3. Béo phì

Một số nghiên cứu cho thấy mối tương quan nghịch giữa nồng độ BNP/NT-proBNP với chỉ số khối cơ thể, cơ chế này là do các thụ thể thanh thải peptide thải natri niệu trong mô mỡ [111]. Nghiên cứu của Dallas Heart chứng minh mối tương quan nghịch giữa trọng lượng cơ thể với NT-proBNP và không tương quan với khối lượng mỡ dựa vào kết quả phân tích đa biến được hiệu chỉnh bởi tuổi, giới, chủng tộc, đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sử nhồi máu cơ tim, khối cơ và thể tích cuối tâm trương thất trái [112].

1.3.5.4. Suy thận

Suy giảm chức năng thận làm giảm độ thanh thải của các peptid thải natri niệu, do vậy nồng độ NT-proBNP và BNP tăng ở bệnh nhân có suy thận. Trong suy thận có thể kèm theo các bệnh lý tim mạch như phì đại thất trái, tăng huyết áp, các rối loạn nhịp, tăng áp động mạch phổi, thiếu máu cơ tim... dẫn đến tăng nồng độ NT-proBNP. Vì vậy sử dụng giá trị NT-pro BNP trong chẩn đoán và điều trị suy tim cần chú ý bệnh lý thận kèm theo. NT-proBNP còn có giá trị chẩn đoán và phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân suy thận [113].

1.3.5.5. Một số yếu tố ảnh hưởng khác

BNP, NT-proBNP có thể tăng trong một số bệnh lý nặng: nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm trùng, sốc do các nguyên nhân khác, đái tháo đường, suy chức năng giáp trạng... Nguyên nhân chung tăng NT-proBNP của các bệnh này có thể do mô cơ tim bị thiếu máu hoặc thiếu oxy [112].

1.3.6. NT-proBNP ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh

1.3.6.1. Cơ chế phóng thích NT-proBNP ở bệnh nhân sau PT tim mở

Bệnh nhân bị bệnh tim bẩm sinh thường có biểu hiện tình trạng suy tim trước phẫu thuật, tình trạng quá tải về áp lực và thể tích buồng thất đây là lí do làm phóng thích các peptid thải natri niệu BNP và NT-proBNP. Một nghiên cứu khác được đo BNP ở 379 bệnh nhân, người lớn và trẻ em, bị bệnh tim bẩm sinh. Các tác giả cho thấy rằng nồng độ của peptide natriuretic tương ứng phân độ suy tim theo NYHA cho bất kỳ loại thương tổn tim, có nghĩa là giá trị BNP là 4 pg/mL để kiểm soát suy tim, 23 pg/mL cho NYHA I, 53 pg/mL cho NYHA II, và 150 pg/mL cho NYHAIII và IV [112]. Kết quả tương tự đã được báo cáo bởi Lin và cộng sự [114] nghiên cứu trong 216 bệnh nhi với các biểu hiện dị tật tim bẩm sinh khác nhau cho thấy mức BNP tương quan với áp lực làm đầy thất và chức năng thất nhưng không tương quan với tuổi, chủng tộc, loại thương tổn tim. Các nghiên cứu gần đây ở trẻ em bị suy hô hấp vì bệnh tim bẩm sinh có nồng độ BNP (693 pg/ml) cao hơn đáng kể so với trẻ suy hô hấp vì bệnh phổi (45 pg/mL) [114]. Kết quả tương tự đã được báo cáo cho NT-proBNP ở trẻ sơ sinh [115], mức trung bình NT-proBNP ở trẻ bị bệnh tim là 15.403 pg/ml, so với 311 pg/mL ở trẻ bệnh phổi và 164 pg/mL trong nhóm đối chứng. Những kết quả này đề nghị rằng các phép đo nồng độ của BNP và NT-proBNP trong máu có thể phân biệt giữa trẻ suy hô hấp nặng vì bệnh tim hay tổn thương phổi.

Các peptide thải natri niệu (BNP và NT-proBNP) được phóng thích nhanh chóng sau tổn thương thiếu máu cơ tim cấp. Nồng độ NT-proBNP tăng sau thiếu máu cơ tim có lẽ do nhiều yếu tố khác nhau. Thiếu máu cơ tim gây ra tăng tình trạng căng giãn của tế bào cơ tim, dẫn đến rối loạn chức năng tâm thu và/hoặc tâm trương thất trái là tác nhân quan trọng gây phóng thích NT-proBNP huyết thanh [104],[105],[116].

Ngoài ra, thiếu máu cơ tim và giảm oxy tế bào cũng kích thích sản xuất NT-proBNP huyết thanh. Những yếu tố khác trong thiếu máu cơ tim bao gồm tăng tần số tim, những cytokin tiền viêm và nội tiết tố thần kinh như co mạch, chống bài niệu, phì đại và tế bào tăng sinh cũng gây kích thích tổng hợp NTproBNP. Hơn nữa, thiếu máu cơ tim gây hoạt hóa biểu thị gen BNP tim dẫn đến tiết ra nồng độ NT-proBNP [106],[117].

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 [10],[117],[118],[119].

1.3.6.2. Mối liên quan của BNP, NT-proBNP với tình trạng huyết động sau phẫu thuật [36]

Tác giả	Từ khóa	n	Loại tim bẩm sinh	Kết quả	Điểm cắt	Ghi chú đặc biệt
Gessler P (Gessler 2006)	Phân tầng nguy cơ PT tim bẩm sinh, thang điểm RACHS-1, lactat, thời gian THNCT, khuyết tật tim có tím	40	Thương tổn tắc nghẽn, shunt trái – phải, khuyết tật có tím	NT-proBNP cao trước mổ dự đoán liệu trình vận mạch kéo dài sau PT		Phân tầng nguy cơ cho PT tim bẩm sinh
Pietrazak R (2009)	Sửa chữa fallot 4, suy thất phải, thời gian QRS	20	Nồng độ NT-proBNP cao có thể giúp xác định BN có nguy cơ loạn nhịp, suy thất phải sau PT	Sau PT sửa toàn bộ Fallot 4	18 fmol/l	NT-proBNP cao sau sửa chữa Fallot 4
Kanedo K (2011)	Hội chứng Kawasaki, NT-proBNP, tổn thương ĐM vành	43	Nguy cơ tiên triển tổn thương ĐM vành tăng 10 lần với NT-proBNP >1000pg/ml		NT-proBNP >1000pg/ml	
Mazurek B (2009)	Rối loạn nhịp thất tự phát, suy chức năng tim mạch	36	Tăng NT-proBNP với loạn nhịp ác tính	Loạn nhịp thất nguyên phát	66pg/ml là giá trị trung bình nhóm loạn nhịp ác tính	
Tamas Breuer (2010)	NT-proBNP, huyết động, phẫu thuật tim ở trẻ nhỏ	30	NT-proBNP, chẩn đoán HCCLTT với độ nhạy 79%, độ đặc hiệu 95%, AUC 0,87±0,06	Phẫu thuật Tim bẩm sinh ở trẻ nhỏ	NT-proBNP 2051pmol/l	

1.3.6.3. Vai trò của NT-proBNP trong dự đoán HCCLTT

Hội chứng cung lượng tim thấp là một trong những biến chứng phổ biến trong quá trình theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở với tuần hoàn ngoài cơ thể, nó cũng là một trong những yếu tố nguy cơ chính liên quan tử vong sau phẫu thuật. Việc phát hiện, dự đoán sớm HCCLTT giúp các nhà hồi sức nhìn nhận đúng đắn, có kế hoạch tốt trong liệu pháp sử dụng vận mạch, cân đối thể tích dịch và ngăn chặn các biến đổi về huyết động [120],[121],[122].

Vai trò tiên lượng hội chứng cung lượng tim thấp, các biến cố tim mạch và nguy cơ tử vong của BNP và NT-proBNP đã được chứng minh. Trong một nghiên cứu tại Brazil năm 2008 của Fabio Carmona [6] trên 46 trẻ dưới 18 tháng bị mắc tim bẩm sinh đã được phẫu thuật cho thấy nồng độ NT-proBNP trước mổ > 455 fmol/ml có khả năng dự đoán HCCLTT với (OR 8,1 [1-65,4] $p=0,006$) độ nhạy và độ đặc hiệu 100%, 68%.

Một nghiên cứu khác tại Hungary của Tamas Breuer và Andrea Szekely trên 30 trẻ sau PT tim bẩm sinh cho thấy nồng độ NT-proBNP ≥ 2051 pg/ml có giá trị chẩn đoán HCCLTT với $CI < 3$ l/phút/m² với độ nhạy 79%, độ đặc hiệu 90%, (AUC: $0,91 \pm 0,05$), NT-proBNP ≥ 079 pmol/l dự đoán HCCLTT với 89% độ nhạy và 90% độ đặc hiệu (AUC: $0,91 \pm 0,05$) [36].

Tamas Breuer khi nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân đảo gốc động mạch sau mổ sửa toàn bộ cho thấy mức độ NT-proBNP tương quan nghịch với chỉ số tim (CI, $r = -0,47$, $P = 0.030$), có tương quan nghịch giữa sự thay đổi của các mức độ NT-proBNP và sự thay đổi của CI giữa hai phép đo liên tiếp trong giai đoạn hậu phẫu ($r = -0,79$, $p = 0,001$). Tác giả cũng kết luận có mối tương quan chặt giữa nồng độ NT-proBNP với các thông số huyết động và với mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng thận sau PT. Vì vậy, NT-proBNP là một chỉ số đáng tin cậy cho các nhà hồi sức trong tiên lượng hội chứng cung lượng tim thấp sau PT đảo gốc động mạch ở trẻ sơ sinh [55].

Năm 2007, Jong-Hau Hsu nghiên cứu về giá trị dự đoán của BNP với các biến biến chứng sau PT tim bẩm sinh ở trẻ sơ sinh cho thấy HCCLTT tiến triển trong 48 giờ sau PT gặp 7 bệnh nhân (100%) trong nhóm có BNP tăng 24h sau mổ/ BNP trước mổ $\geq 1,1/29$ BN (34%) nhóm có BNP 24h sau mổ/ BNP trước mổ < 1 , có sự khác biệt giữa hai nhóm với $P = 0,02$, có mối liên quan giữa tăng nồng độ BNP với HCCCTT sau phẫu thuật [9].

1.3.6.4. Các nghiên cứu về vai trò của NT-proBNP

Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy nồng độ các peptid thải natri não BNP, NT-proANP, NT-proXNP, NT-proBNP có mối tương quan với tình trạng suy tim, các chỉ số huyết động trước, trong, sau phẫu thuật ở các bệnh nhân tim bẩm sinh, đồng thời cũng chỉ ra mối tương quan với các kết quả điều trị như thời gian THNCT, thời gian cặp ĐMC, thời gian, liều dùng thuốc vận mạch, thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, tình trạng loạn nhịp, rối loạn chức năng thận trong hồi sức sau PT tim bẩm sinh.

Năm 2006 Peter Gessler nghiên cứu tại Switzzeland trên 40 trẻ em bị tim bẩm sinh được PT tim mở với THNCT để tìm hiểu khả năng dự đoán của NT-proBNP huyết tương với các biến cố tim mạch. Kết quả cho thấy rằng nồng độ NT-proBNP trước PT cao có mối tương quan với thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,56$, $p=0,0003$), điểm số thuốc tăng co bóp tim IS inotropic score ($r=0,5$, $p=0,0013$), thời gian thở máy sau mổ ($r=0,45$, $p=0,0047$), tác giả đưa ra kết luận NT-pro BNP là chỉ điểm sinh học giúp phân tầng nguy cơ ở BN sau PT tim bẩm sinh [11].

Một nghiên cứu tại Đức năm 2006 của T.S. Mir [12] trên 23 trẻ được PT tim bẩm sinh ghi nhận sự tương quan nồng độ của NT-proBNP trước PT và nồng độ lớn nhất sau PT với liều thuốc vận mạch ($r=0,41$, $p<0,002$ và $r=0,83$, $p<0,0001$).

Tác giả P.R. Maria trong một nghiên cứu tại Tây Ban Nha năm 2011 trên 77 trẻ sau PT tim bẩm sinh để xác định khả năng dự đoán của NT-proBNP như một chất chỉ điểm sinh học. Kết quả cho thấy giá trị NT-proBNP cao nhất trong 24h sau PT có mối tương quan với thang điểm nguy cơ PT ($r=0,37$, $p<0,001$), thời gian THNCT kéo dài ($r=0,57$, $p<0,0001$), tuổi ($r=-0,55$, $p<0,0001$), cân nặng ($r=-0,46$, $p<0,001$), điểm số thuốc co bóp tim IS max ($r=0,46$, $p<0,001$), thời gian dùng thuốc vận mạch ($r=0,44$, $p<0,001$), thời gian thở máy ($r=0,39$, $p<0,0001$), thời gian nằm hồi sức ($r=0,45$, $p<0,001$) [123].

Năm 2008 Rowan Walsh [13] nghiên cứu nồng độ NT-proBNP trên 38 trẻ sau PT tim bẩm sinh tại Mỹ cho thấy NT-proBNP trước phẫu thuật tương quan với thời gian THNCT ($r=0,529$, $p<0,001$), thời gian thở máy ($r=0,445$, $p<0,005$). NT-proBNP tăng gấp 5 lần trong vòng 12 giờ sau THNCT (14.685 ± 14.317 pg / mL). Phân tích hồi quy đa biến cho thấy NT-proBNP cao nhất sau PT là một yếu tố dự báo quan trọng của thời gian nằm hồi sức ($r=0,492$, $p=0,002$) và mức độ cần chăm sóc hệ thống y tế chuyên sâu TISS ($r=0,46$, $p=0,004$). Tác giả cũng đưa ra kết luận rằng đo nồng độ NT-proBNP trước và sau PT có thể là một chỉ số tiên lượng trong việc quản lý các bệnh nhi sau can thiệp phẫu thuật sửa chữa tim bẩm sinh.

1.4. SỰ KẾT HỢP CỦA CÁC DẤU ÁN SINH HỌC TRONG DỰ ĐOÁN CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH, HCCCTT VÀ NGUY CƠ TỬ VONG SAU PT TIM BẨM SINH.

Việc dự đoán các biến cố tim mạch và kết quả điều trị cũng như nguy cơ tử vong trong hồi sức bệnh nhân sau phẫu thuật tim bẩm sinh có ý nghĩa quan trọng, góp phần nâng cao chất lượng, hiệu quả thành công trong điều trị. Đặc biệt với các phẫu thuật tim bẩm sinh nặng, phức tạp ở sơ sinh, trẻ có cân nặng thấp dưới 5kg.

Chưa có nhiều nghiên cứu kết hợp các dấu ấn sinh học trong tiên lượng bệnh. Nghiên cứu của Fabio Carmona [6] trên 46 BN sau PT tim mở tim bẩm sinh và tìm hiểu khả năng dự đoán nguy cơ tử vong và HCCLTT của một số yếu tố kết quả cho thấy mô hình kết hợp IL-8 4h sau PT $\geq 128\text{pg/ml}$ (OR=30,1 [4,6-197,3] p <0,001) và NT-proBNP trước PT > 455 fmol/ml (OR = 8.1 [1,0-65,4] p = 0,04) thu được một R^2 0,81, sau khi loại trừ 2 giá trị ngoại lai (p <0,001). Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính lần lượt là 100%, 68%, 82% và 100%. Tác giả đưa ra kết luận khi sử dụng mô hình kết hợp các chỉ điểm sinh học, yếu tố viêm... có giá trị xác định nguy cơ cao của HCCLTT và tử vong bệnh viện ở bệnh nhân sau PT tim.

Nghiên cứu của tác giả L Juan, năm 2017 tại Tây Ban Nha về vai trò của một số dấu ấn sinh học của tim với HCCLTT ở 117 trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh kết quả chỉ ra bằng phép hồi quy đa biến cho thấy nồng độ Troponin I tăng cao ở thời điểm 2 giờ sau THNCT trên 14 ng/ml khi kết hợp với yếu tố MR-proADM thời điểm 24 giờ sau THNCT > 1,5 mmol/l để dự đoán HCCLTT có độ nhạy 45% (95%CI 0,27-0,64), đặc hiệu 91% (95%CI 0,84-0,91), AUC 0,78 (95%CI 0,7-0,86) [56].

Trong một nghiên cứu về các chỉ điểm sinh học cho dự đoán rối loạn huyết động sau PT tim ở người lớn được thực hiện năm 2013 của tác giả Jonas Holm thấy rằng nếu kết hợp NT-proBNP với bảng điểm tiên lượng sau PT tim theo khung châu Âu cho kết quả AUC 0,93, 95%CI [0,87-0,98], p<0,001 [123].

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 bệnh 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.
- Được phẫu thuật tim mở dưới THNCT.
- 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 thời điểm phẫu thuật mà chưa được đưa về hồi sức tại khoa Hồi sức Ngoại Tim mạch.
- 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 BN nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu

- Bệnh nhân phải phẫu thuật lại có hỗ trợ THNCT trong vòng 48 giờ sau phẫu thuật lần đầu để giải quyết các tổn thương tồn lưu.
- Không thu thập đủ số liệu phục vụ nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiến 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:

- Theo công thức ước tính cỡ mẫu để xác định độ nhạy, độ đặc hiệu cho một chỉ số xét nghiệm.

$$n = \frac{FP + TN}{1 - P_b}$$

$$FP + TN = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times P_{đh} \times (1 - P_{đh})}{W^2}$$

- 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 $z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$.

$P_{đh}$ là độ đặc hiệu khi sử dụng NT-proBNP, TnI để tiên lượng HCCLTT

w : độ chính xác mong muốn

- Với P_b (tỷ lệ bị HCCLTT) = 0,42 [31], $P_{đh} = 0,95$, $w = 0,04$ 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 đánh giá nghiên cứu

* Tiêu chí đánh giá cho mục tiêu 1:

- Giá trị trung bình, trung vị của nồng độ troponin I, NT-proBNP tại các thời điểm.

- Giá trị trung vị của nồng độ troponin, NT-proBNP theo thang điểm RACHS-1.

- Mối tương quan giữa nồng độ troponin I, NT-proBNP với tuổi, cân nặng, RACHS-1, thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật.

*** Tiêu chí đánh giá cho mục tiêu 2**

- Đặc điểm tuần hoàn sau phẫu thuật tại các thời điểm nghiên cứu: giá trị trung bình của các chỉ số: nhịp tim, huyết áp trung bình, áp lực tĩnh mạch trung tâm, nước tiểu, lactat, EF đo được tại phòng hồi sức.

- Mối tương quan của nồng độ troponin I, NT-proBNP với giá trị trung bình của nhịp tim, huyết áp trung bình, áp lực tĩnh mạch trung tâm, lưu lượng nước tiểu, lactat máu, chỉ số EF sau mổ.

- Mối liên quan của nồng độ troponin I, NT-proBNP với chỉ số thuốc cường tim - vận mạch (VIS):

+ Tỷ lệ số bệnh nhân dùng thuốc vận mạch, giá trị trung bình của VIS max, thời gian dùng thuốc vận mạch.

+ Mối tương quan của nồng độ troponin I, NT-proBNP với giá trị VIS lớn nhất và thời gian sử dụng thuốc vận mạch

+ Khả năng dự đoán VIS max trên 15 điểm và thời gian sử dụng thuốc vận mạch trên 144 giờ của nồng độ troponin I, NT-proBNP tại các thời điểm nghiên cứu: Diện tích đường cong ROC (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị ngưỡng (cut-off value). Đưa vào kết quả nghiên cứu thời điểm cho AUC lớn nhất.

+ Phân tích bằng hồi quy đơn biến và đa biến tìm yếu tố giúp tiên lượng độc lập thời gian dùng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ.

*** Tiêu chí đánh giá cho mục tiêu 3**

- Tỷ lệ HCCLTT ở các bệnh nhân nghiên cứu

- Sự khác nhau của một số đặc điểm trước phẫu thuật, trong và sau phẫu thuật giữa nhóm có và không có HCCLTT.

- Giá trị trung bình của nồng độ troponin I, NT-proBNP tại các thời điểm ở nhóm có và không có HCCLTT.

- Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I, NT-proBNP tại các thời điểm nghiên cứu: Diện tích đường cong ROC (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị ngưỡng (cut-off value).

- Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I, NT-proBNP tại thời điểm 12 giờ sau phẫu thuật khi kết hợp với nhau và với tăng lactat máu, tăng glucose máu, suy tim trước PT, thời gian THNCT: Diện tích đường cong ROC (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu.

- Troponin I, NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc lập (tỷ suất chênh hiệu chỉnh OR) trong dự đoán HCCLTT.

- Mối liên quan giữa nồng độ troponin I, NT-proBNP với kết quả điều trị sớm giai đoạn hồi sức:

- + Mối liên quan giữa nồng độ TnI và NT-proBNP thời điểm 12 giờ sau phẫu thuật với tình trạng: rối loạn nhịp, tổn thương gan cấp, tổn thương thận cấp, kết quả điều trị kém và tử vong.

- + Tương quan giữa TnI và NT-proBNP với thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức.

- + TnI, NT-proBNP là yếu tố độc lập (tỷ suất chênh hiệu chỉnh) trong dự đoán thở máy kéo dài trên 100 giờ và thời gian nằm hồi sức trên 7 ngày.

*** Một số tiêu chí đánh giá khác**

- Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

- + Đặc điểm nhân chủng

- + Phân loại các bệnh tim bẩm sinh, thang điểm RACHS-1, phân độ suy tim theo Ross của đối tượng nghiên cứu.

+ Đặc điểm lâm sàng trước mổ: Tỷ lệ viêm phổi, tăng áp lực động mạch phổi, thở máy, thở oxy, thở khí trời, chỉ số tim ngực >55%, dùng lợi tiểu trước mổ của đối tượng nghiên cứu.

+ Giá trị trung bình của thời gian cấp động chủ, THNCT, phẫu thuật, thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện của đối tượng nghiên cứu.

2.2.3.2. Quy trình nghiên cứu (các bước tiến hành nghiên cứu)

❖ Trước phẫu thuật:

Bệnh nhân được siêu âm tim ít nhất 2 lần tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ hai bác sĩ tim mạch khác nhau và thông tim nếu cần để đánh giá kỹ cấu trúc giải phẫu và chức năng tim trước phẫu thuật.

Bệnh nhân được khám lâm sàng, đánh giá tình trạng suy tim theo thang điểm Ross, chụp X quang phổi, xét nghiệm công thức máu, đông máu, sinh hóa máu, nước tiểu để đánh giá chức năng các tạng, đánh giá tình trạng chung bệnh nhân trước phẫu thuật, loại trừ tình trạng suy thận trước phẫu thuật.

Xét nghiệm troponin I, NT-proBNP, thời điểm trước phẫu thuật (T₀).

Bệnh nhân được hội chẩn thông qua phẫu thuật bởi các bác sĩ Ngoại tim mạch, nội tim mạch, gây mê, chạy máy tuần hoàn ngoài cơ thể và bác sĩ hồi sức sau phẫu thuật.

❖ Trong phẫu thuật:

Can thiệp phẫu thuật tim mở: Theo qui trình phẫu thuật tim mở của khoa Phẫu thuật gây mê hồi sức - Trung tâm tim mạch trẻ em, BVNTU (phụ lục 1).

Chạy máy tim phổi nhân tạo: Theo qui trình chạy máy THNCT của khoa Phẫu thuật gây mê hồi sức tim mạch – Trung tâm tim mạch trẻ em, BVNTU (phụ lục 2).

Gây mê hồi sức trong mổ: Theo qui trình hồi sức trong mổ tim mở của khoa phẫu thuật gây mê hồi sức tim mạch – Trung tâm tim mạch trẻ em, BVNTU (phụ lục 3).

Các chỉ số hô hấp (SpO_2 , $ETCO_2$, thông số máy thở), chỉ số huyết động (mạch, huyết áp xâm nhập, CVP, áp lực nhĩ trái), nước tiểu, thời gian chạy máy THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật, các diễn biến trong mổ được ghi lại trên phiếu theo dõi trong phẫu thuật và bảng theo dõi quá trình chạy máy THNCT.

❖ *Sau phẫu thuật:*

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

- Sau khi kết thúc phẫu thuật, BN được chuyển ra khoa Hồi sức Ngoại Tim mạch bởi bác sỹ gây mê, phẫu thuật viên sẽ bàn giao cho bác sỹ hồi sức thông tin về BN: tuổi, cân nặng, chẩn đoán trước và trong mổ, cách thức phẫu thuật, các diễn biến đặc biệt trong mổ (tình trạng hô hấp, tình trạng huyết động, rối loạn nhịp,...), liều lượng và loại thuốc vận mạch đã được sử dụng, chế phẩm máu đã truyền, các thông số máy thở trong phẫu thuật, xét nghiệm khí máu, hematocrit, tiểu cầu trước khi ra khoa hồi sức, thời gian chạy máy tim phổi nhân tạo, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật.

Các phương tiện theo dõi huyết động thường quy bao gồm catheter tĩnh mạch trung tâm (đường cánh trong hoặc dưới đòn) và catheter động mạch (động mạch quay, cánh tay hoặc động mạch đùi) được đặt trong phòng mổ; Catheter theo dõi áp lực nhĩ trái được đặt trong một số trường hợp, máy theo dõi và hệ thống cấp, cảm biến để theo dõi huyết áp động mạch xâm nhập và CVP được chuẩn bị sẵn tại giường hồi sức trước khi tiếp nhận bệnh nhân.

Bệnh nhân được kết nối với máy thở và hệ thống theo dõi huyết động, hô hấp tại giường hồi sức. Các chỉ số đầu tiên về tình trạng huyết động, hô hấp (thời điểm T1) sẽ được ghi lại sau khi đã điều chỉnh độ chính xác của hệ thống theo dõi, ổn định bệnh nhân. Cài đặt máy thở tối ưu (dựa vào tuổi, cân nặng,

bệnh lý phổi nếu có, các thông số máy thở và khí máu trong mô, độ giãn nở thành ngực...), ổn định các đường truyền tĩnh mạch, liều thuốc vận mạch.

Điều chỉnh các thông số máy thở, bù dịch và các chế phẩm máu, điều chỉnh thuốc vận mạch, điều chỉnh điện giải và rối loạn thăng bằng toan kiềm và các điều trị khác được thực hiện theo phác đồ điều trị sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.

Các thông số về hô hấp, tuần hoàn, nước tiểu, dịch dẫn lưu, liều thuốc vận mạch... được ghi lại mỗi 1 giờ trong quá trình hồi sức hoặc có thể ghi chép với khoảng cách ngắn hơn khi có diễn biến đặc biệt trong bảng theo dõi đầu giường của khoa hồi sức.

- Siêu âm tim doppler tại giường bằng máy siêu âm Phillips HD - 11XE: Do bác sĩ tim mạch thực hiện.

+ Siêu âm tim được 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. Hoặc được thực hiện nhiều lần hơn trong trường hợp bệnh nhân có rối loạn huyết động.

+ Thực hiện siêu âm 2D để tính phân suất co cơ FS, phân suất tống máu thất trái LVEF [26].

$$\text{Phân suất co cơ: } FS = \frac{(D_d - D_s) \times 100\%}{D_d}$$

Bình thường 28-45%, trong đó D_d (đường kính thất trái tâm trương), D_s (đường kính thất trái tâm thu).

$$\text{Phân suất tống máu (EF): } EF = \frac{(V_d - V_s) \times 100\%}{V_d}$$

(V_d thể tích tâm trương, V_s thể tích tâm thu thất trái

Giá trị của phân suất tống máu thất trái: bình thường 55-80%, giảm nhẹ 45-54%, trung bình 30-44%, giảm nặng < 30%.

- Tiêu chuẩn cai máy thở:

Bệnh nhân được cai máy thở khi đảm bảo các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân tỉnh táo
- Huyết động ổn định với tốc độ chảy máu trung thất < 1 ml/kg/giờ, tưới máu ngoại biên tốt.
- Thân nhiệt bình thường
- PaO₂ > 80 mmHg với FiO₂ ≤ 40% hoặc PaO₂ > 40 mmHg nếu có luồng thông phải - trái
- PaCO₂ < 50 mmHg
- pH: 7.35 – 7.45
- Các thuốc vận mạch ở liều tối thiểu: Dopamin ≤ 5 mcg/kg/phút, milrinon ≤ 0,5 mcg/kg/phút.
- X- quang không có tràn dịch, tràn khí, xẹp phổi nặng, tổn thương phổi nặng
- Theo dõi phát hiện và xử trí các biến chứng sau phẫu thuật:
 - Hội chứng cung lượng tim thấp
 - Tăng áp lực động mạch phổi
 - Tổn thương thận cấp
 - Chảy máu nặng, rối loạn đông máu, tiểu cầu
 - Nhiễm trùng: Viêm phổi liên quan đến thở máy, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn vết mổ, nhiễm khuẩn tiết niệu.
- **Xét nghiệm định lượng NT-proBNP và Troponin I.**
 - Xét nghiệm Troponin I và NT-proBNP 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.
 - Quy trình xét nghiệm NT-proBNP: Máu chống đông bằng heparin được gửi ngay đến khoa sinh hóa BV Nhi Trung ương. Máu được quay li tâm tách huyết tương. Xét nghiệm định lượng NT-proBNP được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang theo nguyên lí bánh kẹp trên máy Cobas e601 (Roche). Tổng thời gian xét nghiệm là 18 phút.

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: Kháng nguyên trong mẫu thử (15 μ L), kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT-proBNP đánh dấu biotin, và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT-proBNP đánh dấu phức hợp rutheniuma) tạo thành phức hợp bất cặp.

+ Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

+ Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2-điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử hoặc mã vạch điện tử.

+ Khoảng tuyến tính của xét nghiệm là 5-35000 pg/ml.

o Qui trình xét nghiệm Troponin I: Máu chống đông bằng heparin được ly tâm và tách huyết tương. Troponin I được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang trên máy ADVIA Centaur (Siemens) dựa trên nguyên lí bánh kẹp.

Xét nghiệm Atellica IM TnI-Ultra là xét nghiệm miễn dịch bánh kẹp hóa phát quang trực tiếp. Thuốc thử phụ trong giếng được sử dụng để giảm bớt độ gắn kết không đặc hiệu. Thuốc thử Binary Lite bao gồm một kháng thể kháng troponin I đa dòng ở dê được gắn nhãn acridinium ester và kháng thể kháng troponin I đơn dòng ở chuột được gắn biotin. Thuốc thử Pha rắn là các hạt latex có từ tính, liên kết với streptavidin. Các kháng thể trong thuốc thử Binary Lite gắn kết với troponin I trong mẫu. Sau đó, biotin trong phức hợp

miễn dịch sẽ gắn kết với các hạt từ được gắn nhãn streptavidin. Mỗi quan hệ trực tiếp giữa lượng troponin I có trong mẫu bệnh nhân và mức độ ánh sáng tương đối (RLU) do hệ thống phát hiện.

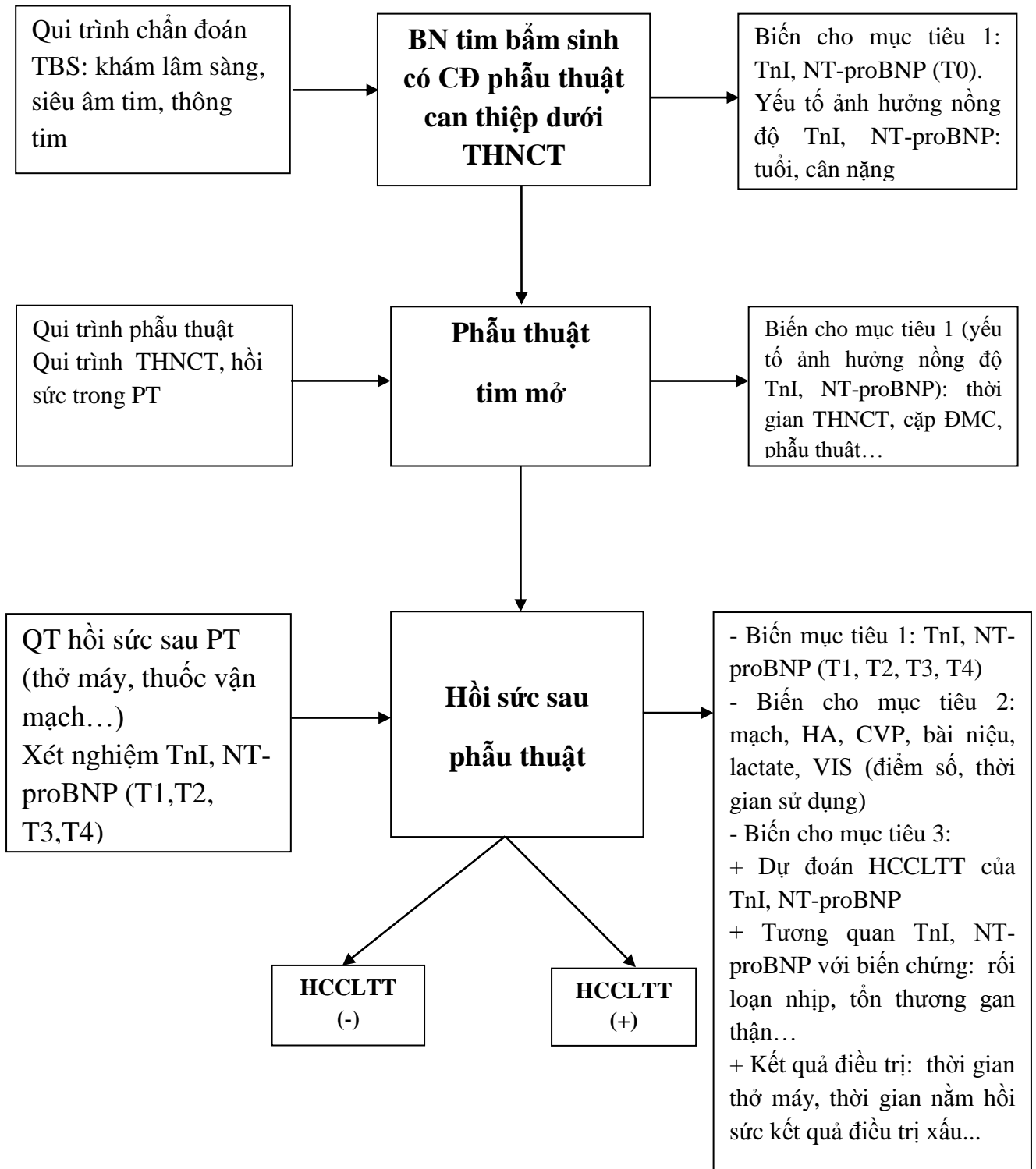
Giá trị bình thường < 0,1 ng/ml. Khoảng tuyến tính của xét nghiệm là 0,0006-30000ng/ml.

- Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học được thực hiện tại các khoa sinh hóa, huyết học của Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2.3.3. Phương tiện, vật liệu nghiên cứu

- Máy ADVIA (siemens) sử dụng để định lượng troponin I.
- Máy Cobas e601 (Roche) được sử dụng để định lượng NT-proBNP.
- Máy THNCT, máy mê, hệ thống mornitor, hệ thống bảng theo dõi mê, theo dõi chạy máy được sử dụng trong phòng mổ.
- Hệ thống mornitor, máy thở, máy ECMO, lọc máu, máy tiêm truyền dịch, bảng theo dõi đầu giường được sử dụng trong khoa hồi sức sau phẫu thuật.

2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu.



2.2.5. Các biến nghiên cứu

2.2.5.1. Những đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi (ngày): được tính từ ngày sinh đến ngày phẫu thuật
- Giới: Nam, nữ
- Cân nặng (kg): trẻ được cân khi khám đánh giá trước phẫu thuật
- Chiều cao (cm): được đo khi khám đánh giá trước phẫu thuật
- Chẩn đoán bệnh tim bẩm sinh: dựa vào kết quả siêu âm doppler tim hoặc thông tim.
- Điểm RACHS-1 phân độ theo thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch từ 1- 6 (phụ lục 4).
- Phân độ suy tim trước phẫu thuật theo điểm Ross (phụ lục 5)
- Thời gian chạy máy THNCT (phút): Được tính từ khi bắt đầu chạy THNCT cho đến khi kết thúc.
- Thời gian cặp ĐMC (phút): Được tính từ khi cặp ĐMC được đặt cho đến khi mở cặp động mạch chủ.
- Thời gian phẫu thuật (phút): Được tính từ lúc bắt đầu mở ngực đến khi đóng ngực xong.

2.2.5.2. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 1

➤ Nồng độ troponin I:

Giá trị troponin I 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 sớm, và một số yếu tố làm tăng nồng độ troponin I.

➤ Nồng độ NT-proBNP:

Giá trị của 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.

- Một số yếu tố liên quan đến nồng độ troponin I và NT- proBNP
 - Tuổi, cân nặng: chia nhóm tuổi trên dưới 6 tháng, trên dưới 5kg.
 - Phân độ nguy cơ phẫu thuật tim mạch theo thang điểm RACHS-1
 - Thời gian cấp động mạch chủ
 - Thời gian THNCT
 - Thời gian phẫu thuật

2.2.5.3. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 2

○ Mạch (lần/phút): Được theo dõi liên tục trên mornitor hiển thị tần số tim và điện tâm đồ 3 chuyển đạo được ghi chép đầy đủ vào bảng theo dõi đầu giường mỗi 1 giờ một lần và bất kỳ thời điểm nào bệnh nhân có diễn biến, lấy giá trị cao nhất trong mỗi khoảng thời điểm nghiên cứu để ghi hồ sơ bệnh án nghiên cứu.

○ Huyết áp tối đa, tối thiểu, trung bình (mmHg): Bệnh nhân được theo dõi huyết áp động mạch liên tục qua hệ thống catheter động mạch quay, cánh tay hoặc bẹn ghi chép sát 1 giờ/lần và bất kỳ thời điểm nào bệnh nhân có diễn biến, lấy giá trị thấp nhất trong mỗi khoảng thời điểm nghiên cứu để ghi hồ sơ bệnh án nghiên cứu.

○ Áp lực tĩnh mạch trung tâm (mmHg): được theo dõi và chi chép hàng giờ qua hệ thống catheter tĩnh mạch trung tâm và máy mornitor. Lấy giá trị cao nhất cho mỗi khoảng thời điểm nghiên cứu để ghi bệnh án nghiên cứu.

○ Chỉ số thuốc cường tim - vận mạch (VIS):

Được thu thập từ bảng theo dõi hồi sức sau mổ, được ghi chép cụ thể theo từng giờ, lấy giá trị cao nhất trong các khoảng thời gian 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ đầu trong hồi sức.

Thang điểm thuốc cường tim - vận mạch được tính dựa vào liều thuốc vận mạch được sử dụng theo công thức:

$$VIS = \text{liều dopamin mcg/kg/phút} + \text{liều dobutamin mcg/kg/phút} + 100 \times \text{liều adrenalin mcg/kg/phút} + 100 \times \text{liều noradrenalin mcg/kg/phút} + 10 \times \text{liều milrinon mcg/kg/phút} + 1000 \times \text{liều vasopressin mcg/kg/phút} [29].$$

Phân loại thang điểm VIS giá trị lớn nhất (VISmax) theo tiêu chuẩn của Sanil Yamuna [125]: + Cao khi $VIS \geq 15$.

+ Không cao khi $VIS < 15$.

Thời gian sử dụng thuốc vận mạch được tính bằng giờ từ lúc bắt đầu sử dụng cho đến khi ngừng hẳn thuốc vận mạch. Được chia làm 2 nhóm: nhóm kéo dài khi ≥ 75 bách phân vị thời gian dùng thuốc vận mạch của mẫu nghiên cứu. Nhóm không kéo dài khi < 75 bách phân vị thời gian dùng thuốc vận mạch của mẫu nghiên cứu. Từ đó tìm mối tương quan, khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài (trên 75 bách phân vị) của troponin I và NT-proBNP.

2.2.5.4. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 3

➤ Hội chứng cung lượng tim thấp:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán: theo tiêu chuẩn của Fabio Carmona [6]:

Việc chẩn đoán HCCLTT đã được thực hiện bởi sự hiện diện của ít nhất hai trong số những tiêu chí sau đây tại bất kỳ thời điểm hậu phẫu:

- 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.

- Điều trị HCCLTT: tối ưu hóa cân bằng đủ lượng dịch an toàn giữ CVP và/hoặc áp lực nhĩ trái ở giới hạn bình thường. Sử dụng các thuốc vận mạch phù hợp.

➤ **Các biến kết quả điều trị:**

○ Thời gian thở máy sau phẫu thuật (giờ): được tính từ lúc bắt đầu thở máy sau mổ tới lần cai máy thành công cuối cùng trong thời gian điều trị tại khoa hồi sức ngoại. Được chia làm 2 nhóm: Nhóm kéo dài khi thời gian thở máy ≥ 75 bách phân vị thời gian thở máy của mẫu nghiên cứu, nhóm không kéo dài khi thời gian thở máy < 75 bách phân vị thời gian thở máy của mẫu nghiên cứu. Từ đó có thể xét tương quan, khả năng dự đoán của Troponin I, NT-proBN với thời gian thở máy.

○ Thời gian nằm hồi sức (ngày): được tính từ sau mổ nhập khoa Hồi sức Ngoại cho đến khi được chuyển khỏi buồng hồi sức, hoặc tử vong, xin về. Được chia làm 2 nhóm: Nhóm kéo dài khi thời gian nằm hồi sức ≥ 75 bách phân vị thời gian nằm hồi sức của mẫu nghiên cứu, nhóm không kéo dài khi thời gian nằm hồi sức < 75 bách phân vị thời gian nằm hồi sức của mẫu nghiên cứu.

○ Kết quả điều trị kém khi có một trong những yếu tố sau:

- Bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị
- Bệnh nhân cần hỗ trợ ECMO
- Bệnh nhân cần hỗ trợ lọc máu liên tục
- Bệnh nhân cần thẩm phân phúc mạc
- Bệnh nhân cần thở khí NO trong tăng áp phổi

○ Kết quả điều trị: Sống (ổn định, chuyển ra khỏi khoa Hồi sức ngoại tim mạch). Tử vong (tử vong hoặc nặng xin về trong giai đoạn điều trị tại hồi sức sau mổ).

2.2.5.5. Một số định nghĩa, tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

➤ **Chỉ định sử dụng thuốc cường tim - vận mạch**

- Các thuốc vận mạch, tăng co bóp cơ tim, thuốc giãn mạch được sử dụng theo nguyên tắc: loại thuốc, liều lượng thuốc phù hợp với tình trạng

huyết động của mỗi bệnh nhân với mục đích là làm tối ưu hóa cung lượng tim, sự thống nhất của bác sĩ phẫu thuật, gây mê trong phòng mổ, bác sĩ hồi sức sau mổ trên mỗi bệnh nhân với từng bệnh cụ thể theo phác đồ của khoa hồi sức ngoại. Các cân nhắc liên quan đến lựa chọn loại thuốc, liều lượng thuốc bao gồm chức năng tâm thất, tình trạng giãn mạch hay co mạch, các chỉ số tuần hoàn (mạch, huyết áp, CVP, chỉ số làm đầy mao mạch...), siêu âm tim. Loại thuốc được sử dụng hàng đầu là milrinone, dopamine, khi chức năng tâm thất kém $EF < 55\%$ huyết áp thấp có thể chỉ định thuốc tăng co bóp cơ tim như adrenalin, dobutamin. Với những trường hợp có suy chức năng tâm trương thất có thể chỉ định thuốc có tác dụng giãn mạch giảm hậu gánh như milrinon, ilomedin, nitropruside. Với noradrenalin, vasopressin là những thuốc co mạch mạnh được sử dụng khi có tình trạng giãn mạch dai dẳng, huyết áp hạ kéo dài có liên quan đến sốc nhiễm khuẩn nặng.

- Các thuốc vận mạch tăng co bóp cơ tim được sử dụng với liều: Adrenalin liều từ 0,05-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$, dobutamin, dopamin liều từ 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$, milrinon liều từ 0,5-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ tùy theo đáp ứng.

Việc dùng phối hợp các thuốc vận mạch có tác dụng chọn lọc sẽ làm hạn chế tác dụng phụ do dùng liều cao đơn lẻ.

Thuốc vận mạch được pha trong dung dịch glucose 5%, được truyền theo liều ổn định bằng bơm tiêm điện qua đường tĩnh mạch trung tâm.

Giảm dần liều thuốc cường tim và vận mạch khi tình trạng huyết động bệnh nhân ổn định:

+ Huyết áp tâm thu $> 70\text{mmHg}$.

+ Không có toan chuyển hóa, lactat trong giới hạn bình thường, tưới máu mô tốt, lưu lượng nước tiểu $\geq 1\text{ml}/\text{kg}/\text{giờ}$.

+ Kết hợp siêu âm tim qua thành ngực ghi nhận chức năng tim tốt ($EF > 55\%$) dưới sự theo dõi, quyết định điều trị của bác sĩ hồi sức sau mổ.

Cách giảm liều các thuốc: dopamine, dobutamin 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$; milrinon giảm 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; adrenalin, norepinephrin giảm 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mỗi 2 giờ.

➤ **Một số biến chứng sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh trong giai đoạn hồi sức**

○ Rối loạn nhịp tim: Đã được xác định dựa vào điện tâm đồ 12 chuyển đạo, ghi nhận rối loạn nhịp cần điều trị bằng thuốc hoặc máy tạo nhịp tạm thời tái đồng bộ nhĩ-thất theo phác đồ hồi sức rối loạn nhịp sau PT tim mở của khoa hồi sức Ngoại Tim mạch.

○ Tổn thương thận cấp: theo tiêu chuẩn chẩn đoán pRIFLE của A. Akcan-Arikan (phụ lục 6) [32].

○ Tổn thương gan cấp: Lâm sàng có suy chức năng gan: gan to, vàng da, thoát dịch, ALT tăng cao gấp 5 lần giới hạn trên, bilirubin > 4mg/dl, rối loạn đông máu có hôn mê gan nếu như prothrombin bất thường trong khoảng 15-19,9 giây hoặc INR 1,5-1,9. Không có hôn mê gan nếu như prothrombin ≥ 20 giây hoặc INR ≥ 2 [126].

○ Viêm phổi liên quan đến thở máy (VAP) [127]: Xuất hiện sau khi thở máy 48 giờ có 1 trong các dấu hiệu sau:

- Sốt trên 38 độ đã loại trừ các nguyên nhân khác
- Bạch cầu tăng $\geq 12 \times 10^9/l$ hoặc giảm $\leq 4 \times 10^9/l$

Và hai trong các tiêu chuẩn:

- Tăng tiết dịch đờm mủ trong nội khí quản
- Khí máu thấy có giảm oxy máu, cần tăng nhu cầu ô xy, tăng PEEP.
- Tổn thương tiến triển thâm nhiễm, đông đặc phổi trên phim x-quang
- Cấy dịch nội khí quản có vi khuẩn

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.

- Mô tả: + Biến định tính: tỷ lệ phần trăm.
- + Biến định lượng (trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị, khoảng tứ phân vị).
- So sánh sự khác biệt:
 - + Biến định lượng: Nếu phân bố chuẩn :so sánh 2 giá trị trung bình bằng t-test độc lập (independent t-test) nếu khác nhóm, t-test ghép cặp (paired t-test) nếu cùng nhóm và so sánh từ trên hai giá trị trung bình bằng test ANOVA. Khi $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Nếu phân bố không chuẩn sử dụng Wilcoxon Mann Whitney test nếu khác nhóm, Wilcoxon signed ranks test nếu cùng nhóm và Kruskal Wallis nếu so sánh từ trên 2 nhóm.
 - + Biến định tính: Bảng test khi bình phương (χ^2) hoặc Fisher's exact test. Khi $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.
- ***Các mối tương quan chính cần xét:***
 - + Xét tương quan giữa 2 biến: Biến liên tục phân bố chuẩn thì tính hệ số tương quan pearson. Với biến liên tục phân bố không chuẩn và biến thứ bậc (dạng thang điểm) tính hệ số tương quan Spearman.
 - + Tương quan giữa NT-proBNP, troponin I các thời điểm với yếu tố trong phẫu thuật (thời gian THNCT, cặp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật).
 - + Tương quan giữa NT-proBNP, troponin I các thời điểm trước PT với các yếu tố về huyết động (mạch, huyết áp, CVP, nước tiểu, lactat, giá trị lớn nhất của thang điểm VIS, thời gian sử dụng thuốc vận mạch). Có thể sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính, phương trình hồi quy logictic.
 - + Xét tương quan của troponin I, NT-proBNP với kết quả điều trị sớm như thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, kết quả điều trị xấu...
 - + Xét tương quan giữa các chỉ số được biểu thị bằng hệ số tương quan r (Pearson Correlation). Hệ số tương quan được xác định theo phương trình tương quan tuyến tính. Hệ số tương quan r có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

+ $|r| < 0,4$: tương quan thấp.

+ $|r| = 0,4 - 0,59$: tương quan trung bình.

+ $|r| = 0,6 - 0,8$: tương quan chặt.

+ $|r| = 0,8 - 1$: tương quan rất chặt chẽ.

- **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.

+ Công thức tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính:

	Có bệnh	Không bệnh
Xét nghiệm dương tính	a	b
Xét nghiệm âm tính	c	d

$$\text{Độ nhạy} = [a/(a+c)] \times 100\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = [d/(b+d)] \times 100\%$$

$$\text{Giá trị dự báo dương tính} = [a/(a+b)] \times 100\%$$

$$\text{Giá trị dự báo âm tính} = [d/(d+c)] \times 100\%$$

Chỉ số Youden được sử dụng để chọn ngưỡng dự báo tốt nhất của troponin I và NT-proBNP (điểm cắt). Ngưỡng dự báo tốt nhất tại thời điểm khi mà độ nhạy + giá trị độ đặc hiệu - 1 có giá trị lớn nhất.

Sử dụng đường cong (ROC) và tính diện tích dưới đường cong ROC (AUC) để tìm giá trị của troponin I, NTproBNP trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp, thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài, thang điểm thuốc vận mạch cao.... Xác định mức độ chính xác của xét nghiệm dựa vào AUC theo thang điểm sau:

- AUC từ 0,5 – 0,59: xét nghiệm không có giá trị tiên lượng
- AUC từ 0,6 – 0,69: xét nghiệm có ít giá trị tiên lượng

- AUC từ 0,7 – 0,79: xét nghiệm có giá trị tiên lượng khá
- AUC từ 0,8 – 0,89: xét nghiệm có giá trị tiên lượng tốt
- AUC từ 0,9 – 1 : xét nghiệm có giá trị tiên lượng rất tốt

+ Chạy mô hình phân tích hồi quy đa biến logistic dựa trên nền tảng phân tích đơn biến các yếu tố (trên lâm sàng có thể ảnh hưởng hoặc liên quan đến yếu tố đích) sau đó chạy đa biến tìm yếu tố độc lập cho dự đoán: HCCLTT, thời gian sử dụng thuốc vận mạch, thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức kéo dài.

Cách chọn yếu tố vào phân tích đơn biến dựa vào:

- Yếu tố nghiên cứu trước có liên quan
- Logic trên lâm sàng yếu tố nào có liên quan

Chọn yếu tố vào phân tích đa biến:

- Các yếu tố có tỷ suất chênh OR có ý nghĩa thống kê (qua phân tích đơn biến)
- Gồm các biến có $p < 0,25$ (qua phân tích đơn biến)
- Loại dần các biến có $p > 0,05$ (mô hình tìm yếu tố tiên lượng chỉ lấy yếu tố có $P < 0,05$)

2.4. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ.
- Các thông tin đảm bảo tính chính xác, được giữ bí mật.
- Quy trình nghiên cứu được thông qua trước nhóm bác sĩ PT, gây mê, nội tim mạch, hồi sức sau PT.

- Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức trường Đại Học Y Hà Nội theo quyết định số 187/HĐĐĐĐHYHN ngày 20 tháng 2 năm 2016.

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%), 88 BN nữ, có 58/212 bệnh nhân có biểu hiện HCCLTT sau phẫu thuật.

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, cân nặng lúc phẫu thuật

Yếu tố		n	%	Trung bình	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	min	max
Tuổi (ngày)	< 30 ngày	48	22,6				
	30-365 ngày	129	60,8				
	≥ 365 ngày	35	16,6				
	Tổng số BN	212	100	184,4	92,5(35-272)	1	1559
Cân nặng (kg)	< 5kg	120	56,6				
	≥ 5kg	92	43,4				
	Tổng số BN	212	100	5,09	4,2(3,3-7)	1,7	14

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có tuổi phẫu thuật <12 tháng (365 ngày) chiếm 83,4%. Cân nặng dưới 5kg chiếm 56,6%.

Bảng 3.2. Phân loại thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 và mức độ suy tim trước phẫu thuật của đối tượng nghiên cứu.

Yếu tố		n	%
RACHS-1	II	51	24,06
	III	99	46,70
	IV	61	28,77
	V	1	0,47
Mức độ suy tim theo Ross	I	111	52,36
	II	73	34,43
	III	28	13,21

Nhận xét:

- Thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 của đối tượng nghiên cứu tập chung chủ yếu nhóm III và IV, trong đó cao nhất là nhóm III chiếm tỷ lệ 46,7%.
- Có 47,64% BN nghiên cứu có biểu hiện suy tim trước phẫu thuật theo thang điểm Ross, chủ yếu tập trung ở mức độ II (chiếm 34,43%).

Bảng 3.3. Một số đặc điểm lâm sàng trước phẫu thuật của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n	Tỷ lệ%
Viêm phổi	59	27,83
Thở máy	28	13,20
Thở hỗ trợ oxy	46	21,69
Thở khí trời	138	65,11
Gan to > 2cm	91	42,92
Chỉ số tim ngực > 55%	115	54,24
Tăng áp phổi	44	20,75
Dùng thuốc lợi tiểu trước mổ	118	55,66

Nhận xét:

- Có 27,83% số bệnh nhân có biểu hiện viêm phổi trước phẫu thuật.
- Chủ yếu là bệnh nhân tự thở, có 34,89% BN thở oxy và thở máy ở thời điểm ngay trước phẫu thuật.
- Có 55,66% số bệnh nhân được dùng thuốc lợi tiểu trước phẫu thuật.

Bảng 3.4. Phân loại tim bẩm sinh của đối tượng nghiên cứu

Loại tim bẩm sinh	n	%
Tứ chứng Fallot	61	28,77
Đảo gốc động mạch	50	23,58
Bất thường tĩnh mạch phổi hoàn toàn	21	9,91
Thất phải hai đường ra	21	9,91
Thông liên thất/thông liên nhĩ	18	8,49
Thông liên thất kèm hẹp eo, thiếu sản, gián đoạn quai động mạch chủ	17	8,02
Teo van động mạch phổi thông liên thất	9	4,25
Khác	15	7,08

Nhận xét:

- Chủ yếu là nhóm bệnh tim bẩm sinh phức tạp: đứng đầu là Fallot 4 có 61 BN chiếm tỷ lệ cao nhất (28,77%), đảo gốc động mạch có 50 BN (23,58%).
- Chỉ có 8,49% số bệnh nhân thông liên thất, thông liên nhĩ đơn thuần mà không kèm teo dị tật khác.

Bảng 3.5. Một số đặc điểm trong và sau phẫu thuật

Yếu tố	Trung bình	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Min	Max
Thời gian THNCT (phút)	143,95	141(118-165)	47	427
Thời gian cấp ĐMC (phút)	101,60	95(78-124)	27	252
Thời gian PT (phút)	258,97	258(220-300)	96	540
Thời gian thở máy (giờ)	96,06	60(38-103,5)	10	760
Thời gian nằm hồi sức (ngày)	6,05	5(3-7)	2	32
Thời gian nằm viện sau mổ (ngày)	19,10	16(12-23)	32	50

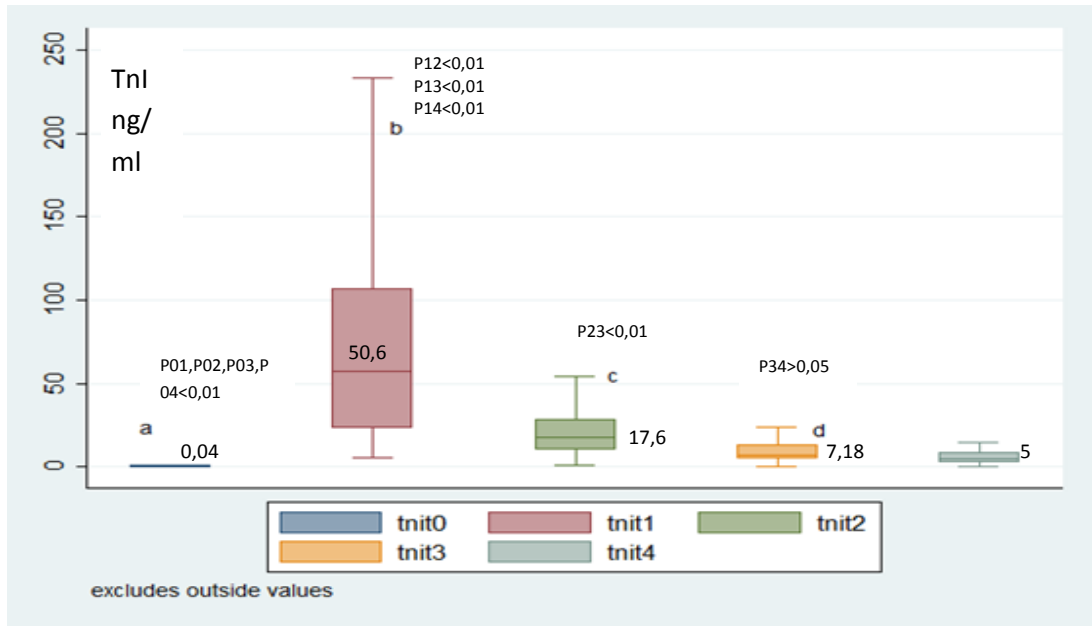
3.2. Sự biến đổi nồng độ của troponin I, NT-pro BNP tại các thời điểm trước và sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh.

3.2.1. Sự biến đổi nồng độ của troponin I và NT-proBNP theo thời gian

Kết quả định lượng nồng độ troponin I và NT-proBNP tại các thời điểm cho thấy:

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 $P < 0,01$.

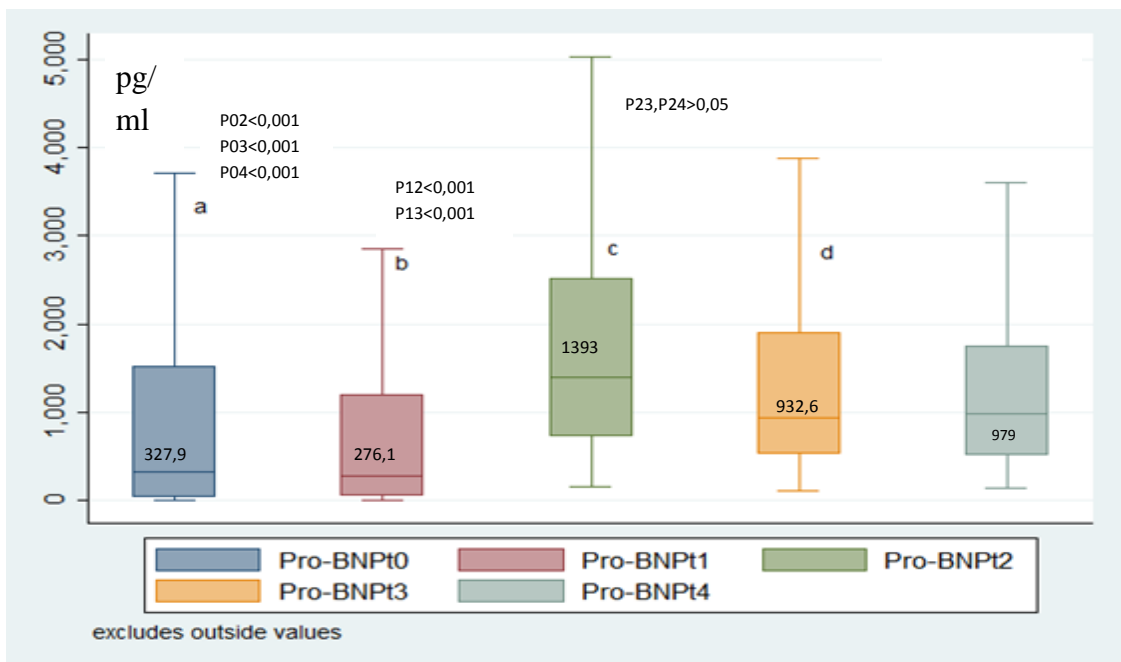
Nồng độ trung bình NT-proBNP trước phẫu thuật là 1308 pg/ml, đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm T2 là 2133,45 pg/ml; sau đó giảm dần ở thời điểm T3 (1694,03 pg/ml), thời điểm T4 là 1476,66 pg/ml. Sự khác biệt nồng độ giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



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

Nhận xét:

- a: Nồng độ troponin I 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

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 $p < 0,01$.

c: nồng độ NT-proBNP ở T2 cao hơn T3, T4 nhưng không ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ troponin I và NT-proBNP.**Bảng 3.6. Môi tương quan của troponin I và NT-proBNP với tuổi.**

Thời điểm	Tuổi	
	r	p
Troponin I T0	-0,57	< 0,01
Troponin I T1	0,43	< 0,01
Troponin I T2	0,26	< 0,01
Troponin I T3	0,23	< 0,01
Troponin I T4	0,36	< 0,01
NT-proBNP T0	-0,7	< 0,01
NT-proBNP T1	-0,65	< 0,01
NT-proBNP T2	-0,47	< 0,01
NT-proBNP T3	-0,39	< 0,01
NT-proBNP T4	-0,31	< 0,01

Nhận xét:

- Nồng độ troponin I có tương quan nghịch biến với tuổi ở thời điểm chưa phẫu thuật nhưng có tương quan đồng biến với tuổi ở các thời điểm sau phẫu thuật với $p < 0,01$.
- Nồng độ NT-proBNP có tương quan nghịch biến chặt chẽ với tuổi ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$.

Bảng 3.7. Mối tương quan của troponin I và NT-proBNP với cân nặng.

Yếu tố	Cân nặng	
	r	P
Troponin I (T0)	-0,55	< 0,01
Troponin I (T1)	0,38	< 0,01
Troponin I (T2)	0,19	< 0,01
Troponin I (T3)	0,17	0,01
Troponin I (T4)	0,28	< 0,01
NT-proBNP (T0)	-0,69	< 0,01
NT-proBNP (T1)	-0,64	< 0,01
NT-proBNP (T2)	-0,51	< 0,01
NT-proBNP (T3)	-0,44	< 0,01
NT-proBNP (T4)	-0,31	< 0,01

Nhận xét:

- Nồng độ troponin I có tương quan nghịch biến với cân nặng ở thời điểm chưa phẫu thuật nhưng có tương quan đồng biến với cân nặng ở các thời điểm sau phẫu thuật với $p < 0,01$.
- Nồng độ NT-proBNP có tương quan nghịch biến chặt chẽ với cân nặng ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$.

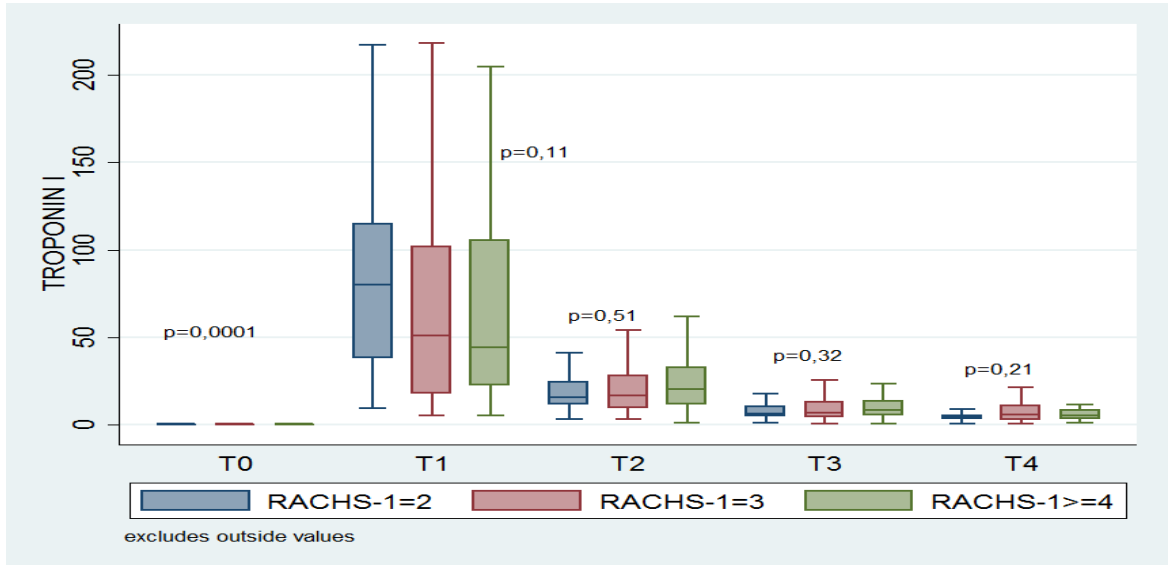
Bảng 3.8. Tương quan của troponin I và NT-proBNP với thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch (RACHS-1)

Yếu tố	RACHS-1	
	r	p
Troponin I T0	0,37	< 0,01
Troponin I T1	0,11	0,1
Troponin I T2	0,07	0,26
Troponin I T3	0,1	0,13
Troponin I T4	0,1	0,21
NT-proBNP T0	0,47	< 0,01
NT-proBNP T1	0,43	< 0,01
NT-proBNP T2	0,42	< 0,01
NT-proBNP T3	0,36	< 0,01
NT-proBNP T4	0,37	< 0,01

Nhận xét:

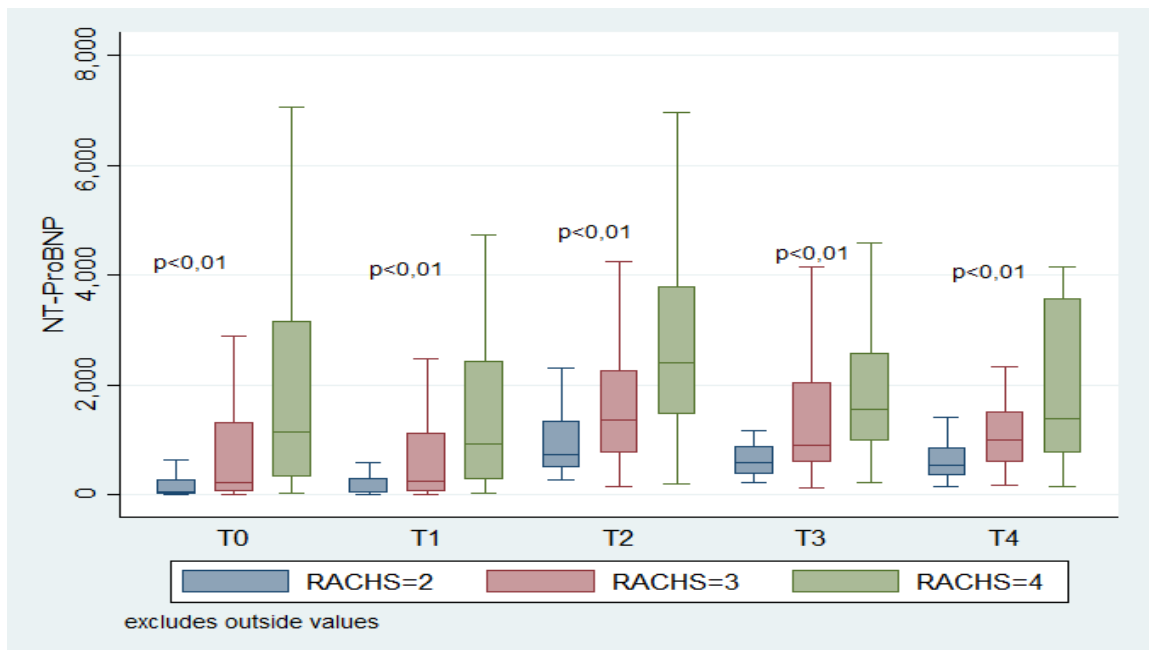
- Nồng độ troponin I sau PT không tương quan với thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1.
- Nồng độ NT-proBNP có tương quan đồng biến với thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$.

• Phân bố nồng độ troponin I và NT-proBNP theo thang điểm RACHS-1



Biểu đồ 3.3. Phân bố troponin I theo thang điểm RACHS-1

Không có sự khác biệt về phân bố nồng độ troponin I theo thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch RACHS-1 ở các thời điểm sau phẫu thuật.



Biểu đồ 3.4. Phân bố NT-proBNP theo thang điểm RACHS-1

Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP tăng cao hơn ở nhóm RACHS-1 bằng 3 và 4, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$.

Bảng 3.9. 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

	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 $p < 0,01$.

Bảng 3.10. Tương quan NT-proBNP thời điểm T2 với thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian phẫu thuật

	r	p	Phương trình tuyến tính
Thời gian THNCT	0,18	0,01	$y = 0,004x + 135,58$
Thời gian cấp ĐMC	0,04	0,55	$y = 0,001x + 98,88$
Thời gian Phẫu thuật	0,2	0,003	$y = 0,005x + 248,12$

Nhận xét:

Nồng độ NT-proBNP cao nhất ở thời điểm T2 có mối tương quan thuận chiều rất yếu với thời gian THNCT, thời gian phẫu thuật với $p < 0,05$. Không tương quan với thời gian cấp động mạch chủ.

3.3. 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.

3.3.1. Mối liên quan của troponin I và NT-proBNP với một số thông số huyết động sau phẫu thuật.

Bảng 3.11. Đặc điểm huyết động sau phẫu thuật

Thông số	T1	T2	T3	T4	P
Mạch lần/phút ($\bar{X} \pm SD$)	134,04 \pm 15,02	134,81 \pm 19,84	136,99 \pm 15,73	139,62 \pm 15,5	0,1
HATB mmHg ($\bar{X} \pm SD$)	55,76 \pm 10,58	54,78 \pm 16,62	55,62 \pm 10,82	57,93 \pm 11,52	0,2
CVP mmHg ($\bar{X} \pm SD$)	9,53 \pm 3,18	10,05 \pm 3,05	9,97 \pm 2,94	9,37 \pm 3,00	0,12
Nước tiểu ml/kg/giờ ($\bar{X} \pm SD$)		2,74 \pm 1,80	2,98 \pm 1,71	3,78 \pm 1,63	0,03
VIS ($\bar{X} \pm SD$)	5,23 \pm 4,31	8,62 \pm 7,96	9,62 \pm 8,59	10,06 \pm 8,79	< 0,01
Lactat mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	2,56 \pm 1,97	2,36 \pm 1,90	1,97 \pm 1,49	1,57 \pm 1,43	< 0,01

Nhận xét:

- Các chỉ số mạch, huyết áp, CVP thay đổi giữa các thời điểm không có ý nghĩa thống kê.
- Nước tiểu cải thiện dần ở các thời điểm sau phẫu thuật có ý nghĩa với $p = 0,03$.
- Thang điểm thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim (VIS) có xu hướng tăng lên ở thời điểm sau 12 giờ đến 48 giờ sau mổ, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$.
- Chỉ số lactat giảm dần từ T1 đến T4 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$.

Bảng 3.12. Tương quan troponin I với một số thông số của tình trạng huyết động

Yếu tố (giá trị trung bình các thời điểm)		Troponin I T1	Troponin I T2	Troponin I T3	Troponin I T4
Mạch	r	-0,02	0,02	0,06	0,03
	p	0,77	0,75	0,41	0,72
HATB	r	0,22	0,11	0,15	0,19
	p	0,002	0,12	0,04	0,03
CVP	r	0,49	0,38	0,35	0,44
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
EF sau mổ	r	< - 0,01	-0,05	-0,2	0,11
	p	0,93	0,49	0,02	0,13
Bài niệu (r, p)	r	-0,15	-0,24	-0,16	-0,02
	p	0,04	< 0,01	0,03	0,43
Lactate (r, p)	r	-0,06	0,12	0,09	0,1
	p	0,43	0,12	0,23	0,27

Nhận xét:

- Có mối tương quan thuận chiều của nồng độ troponin I với chỉ số CVP trung bình ở tất cả các thời điểm.
- Nồng độ troponin I ở thời điểm T2 có tương quan nghịch chiều với chỉ số bài niệu trung bình với $r = -0,24$, $p < 0,01$.

Bảng 3.13. Tương quan của NT-proBNP với một số thông số huyết động sau phẫu thuật.

Yếu tố (giá trị trung bình các thời điểm)		NT- proBNP T1	NT- proBNP T2	NT- proBNP T3	NT- proBNP T4
Mạch	r	0,17	0,25	0,23	0,17
	p	0,01	< 0,01	< 0,01	0,06
HATB	r	-0,37	-0,4	-0,28	-0,27
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
CVP	r	0,37	0,08	0,08	0,14
	p	< 0,01	0,26	0,31	0,16
EF sau mổ	r	-0,26	-0,31	-0,25	-0,26
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Bài niệu (r, p)	r	0,19	-0,03	-0,01	-0,08
	p	0,01	0,65	0,81	0,35
Lactat (r, p)	r	0,36	0,47	0,33	0,3
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Nhận xét:

- Nồng độ NT-proBNP có tương quan thuận chiều với chỉ số lactat trung bình. Tương quan nghịch chiều với chỉ số huyết áp trung bình, chỉ số EF sau mổ trung bình. Các sự tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Nồng độ NT-proBNP tại thời điểm T2 có tương quan chặt với chỉ số huyết áp trung bình, EF trung bình, lactate trung bình với $p < 0,01$.

3.3.2. Mối liên quan giữa troponin I và NT-proBNP với thang điểm thuốc cường tim - vận mạch (VIS).

Bảng 3.14. Đặc điểm sử dụng thuốc vận mạch của đối tượng nghiên cứu

Số lượng thuốc vận mạch sử dụng	n	%
01 thuốc	98	46,23
02 thuốc	77	36,32
03 thuốc	32	15,09
04 thuốc	05	2,36
05 thuốc	0	0
Tổng	212	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân cần phải sử dụng từ 2 loại thuốc vận mạch trở lên chiếm 53,77%.

Bảng 3.15. 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	10(7,5-17,5)	2	95
Thời gian sử dụng thuốc vận mạch (giờ)	120,13	96(60-144)	24	760

Nhận xét:

- Điểm số thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim có trung vị là 10 giá trị lớn nhất của chỉ số VIS max là 95.
- Thời gian sử dụng thuốc vận mạch có trung vị là 96 giờ. Giá trị trung bình là 120,13 giờ.

Bảng 3.16. Tương quan giữa troponin I các thời điểm 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

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.

- Ở thời điểm sau phẫu thuật nồng độ troponin I thời điểm T2 có tương quan thuận với chỉ số VISmax.

Bảng 3.17. Tương quan giữa NT-proBNP các thời điểm 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
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

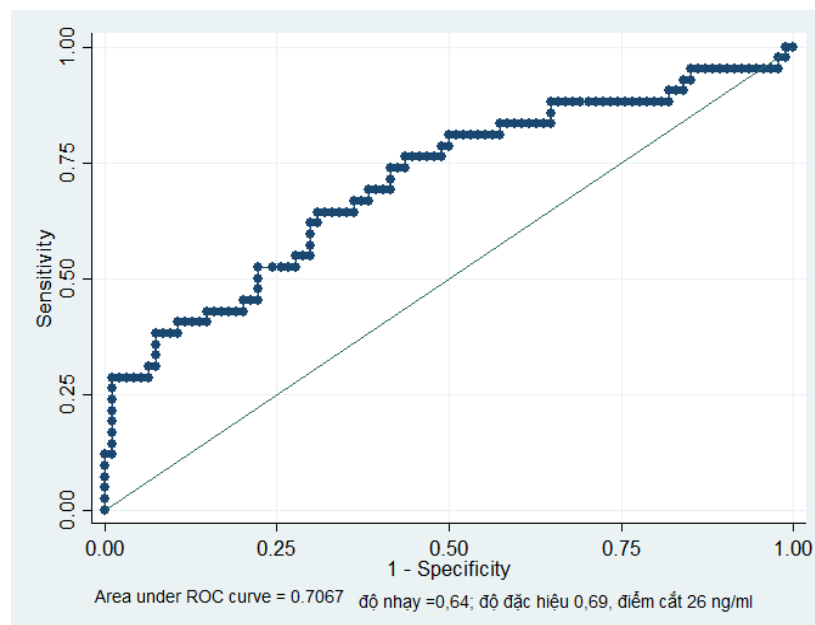
Nhận xét:

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

- Ở thời điểm sau phẫu thuật 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 NT-proBNP ở thời điểm T2.

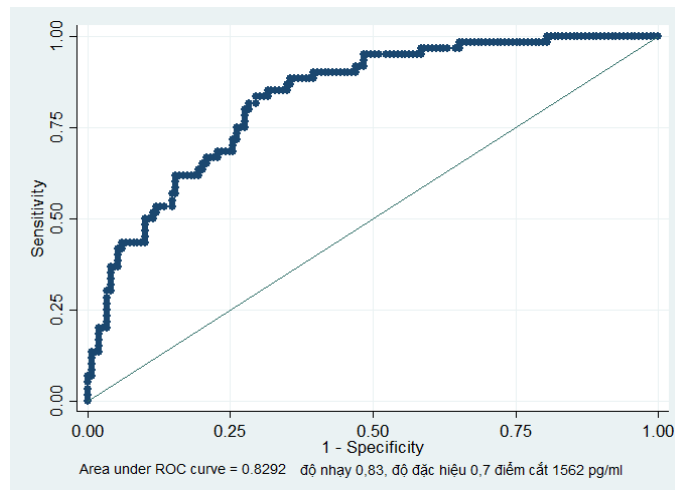
• **Khả năng dự đoán VIS liều cao ($VIS \geq 15$) của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2.**

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 3.5. 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.

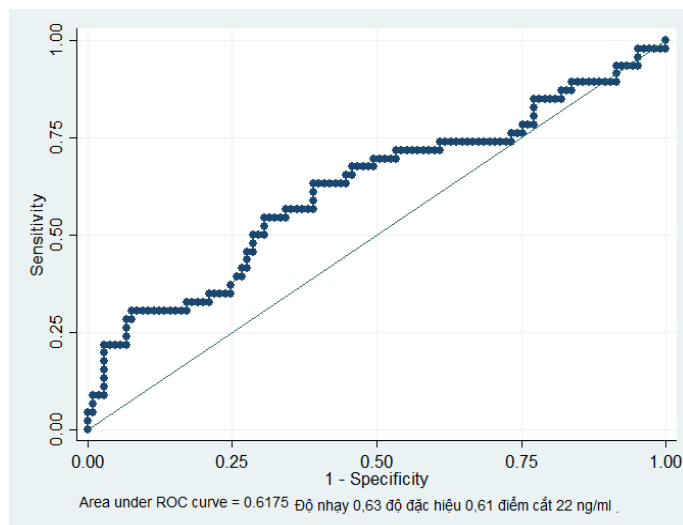


Biểu đồ 3.6. Giá trị dự đoán điểm VIS cao của NT-proBNP tại T2

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 (75 bách phân vị) của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2.

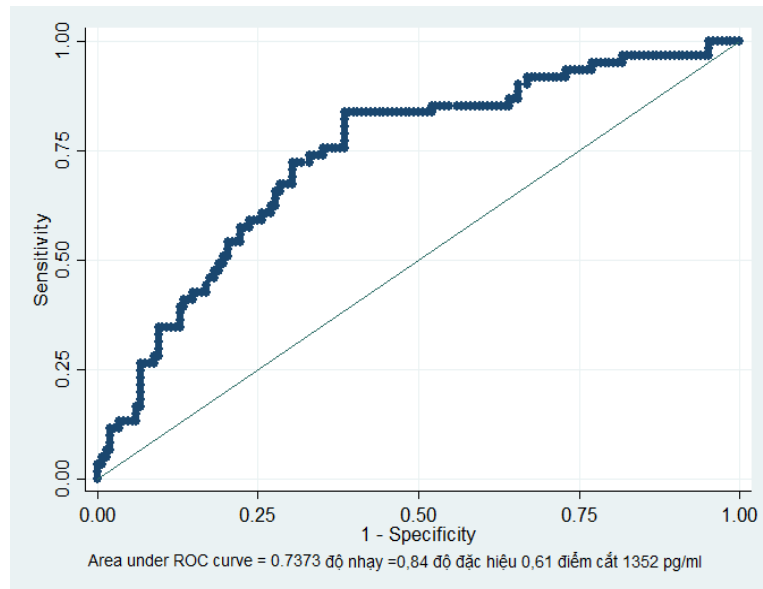
Trong nghiên cứu này giá trị 75 bách phân vị thời gian sử dụng thuốc vận mạch của quần thể nghiên cứu là 144 giờ. Khi xét khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ của troponin I và NT-proBNP ở tất cả các thời điểm chúng tôi thấy rằng ở thời điểm T2 cho kết quả AUC cao nhất.



Biểu đồ 3.7. Giá trị dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của Troponin I tại T2

Nhận xét:

Khả năng dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của troponin I 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 3.8. Giá trị dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài của NT-proBNP tại T2

Nhận xét:

Khả năng dự đoán thời gian 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 3.18. Hồi quy đơn biến các yếu tố tiên lượng thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài

Yếu tố	Thời gian dùng thuốc vận mạch ≥ 144 giờ (75 bách phân vị)			
	< 144 giờ (n=151)	≥ 144 giờ (n=61)	OR (95%CI)	P
Tuổi phẫu thuật < 6 tháng	90(59,6%)	44(72,1%)	1,7 (0,9-3,3)	0,08
Cân nặng < 5kg	81(53,6%)	39(63,9%)	1,5 (0,8-2,8)	0,1
RACHS-1 ≥ 4	40(26,4%)	22(36,1%)	1,5(0,8-2,9)	0,1
Rối loạn nhịp sau mổ	29(19,3%)	31(36,2%)	2,3(1,2-4,6)	0,01
Suy tim trước phẫu thuật	65(43%)	36(59%)	1,9(1,04-3,4)	0,03
Thời gian THNCT ≥ 160 phút *	33(21,8%)	27(44,2%)	2,8(1,5-5,3)	<0,01
TG cấp ĐMC ≥ 140 phút *	19(12,5%)	16(26,2%)	2,4(1,1-5,2)	0,01
TG phẫu thuật ≥ 300 phút*	33(21,8%)	27(44,2%)	2,8(1,5-5,3)	<0,01
Troponin I tại T2>22ng/ml *	56(37%)	47(77%)	1,7(1,04-3,1)	0,06
NT-proBNP tại T2>1352 pg/ml*	60(39,6%)	51(83,6)	7,7(3,6-16,4)	<0,01
Lactat tại T2 > 1,85 mmol/l*	58(38,4%)	47(77%)	5,3(2,7-10,6)	<0,01

Chi chú: (*) Là những giá trị điểm cắt dự đoán thời gian sử dụng thuốc vận mạch trên 120 giờ của mỗi yếu tố: thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật, nồng độ lactat, troponinI tại T2, NT-proBNP tại T2.

Nhận xét:

- Phân tích đơn biến một số yếu tố tiên lượng thời gian dùng thuốc vận mạch kéo dài cho thấy : thời gian THNCT, thời gian phẫu thuật, loạn nhịp sau phẫu thuật, suy tim trước phẫu thuật... là những yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Nồng độ NT-proBNP ở T2 >1352 pg/ml, lactat T2>1,85 là những yếu tố tiên lượng thời gian dùng thuốc vận mạch kéo dài có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.19. Hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng thời gian dùng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ

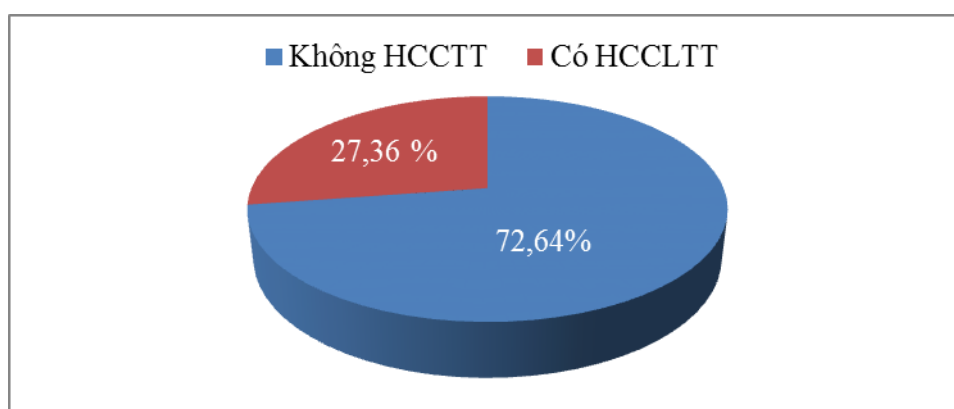
Yếu tố	OR (95%CI)	p
NT-proBNP tại T2 ≥ 1352 pg/ml	5,8(2,6-12,8)	< 0,01
Lactate tại T2 $\geq 1,85$ mmol/l	2,3(1,1-4,9)	< 0,01
Thời gian THNCT ≥ 160 phút	3,8(1,8-8)	0,01

Nhận xét:

Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng dùng thuốc vận mạch kéo dài kết quả cho thấy: nồng độ NT-proBNP ở T2 > 1352 pg/ml, lactat T2 > 1,85, thời gian THNCT ≥ 160 phút là những yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng dùng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ (6 ngày) 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

3.4.1. Tỷ lệ HCCLTT và một số đặc điểm giữa hai nhóm có và không có HCCLTT



Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ HCCLTT của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: có 58/212 bệnh nhân nghiên cứu có HCCLTT chiếm 27,36%.

Bảng 3.20. So sánh một số đặc điểm giữa 2 nhóm có và không có HCCLTT

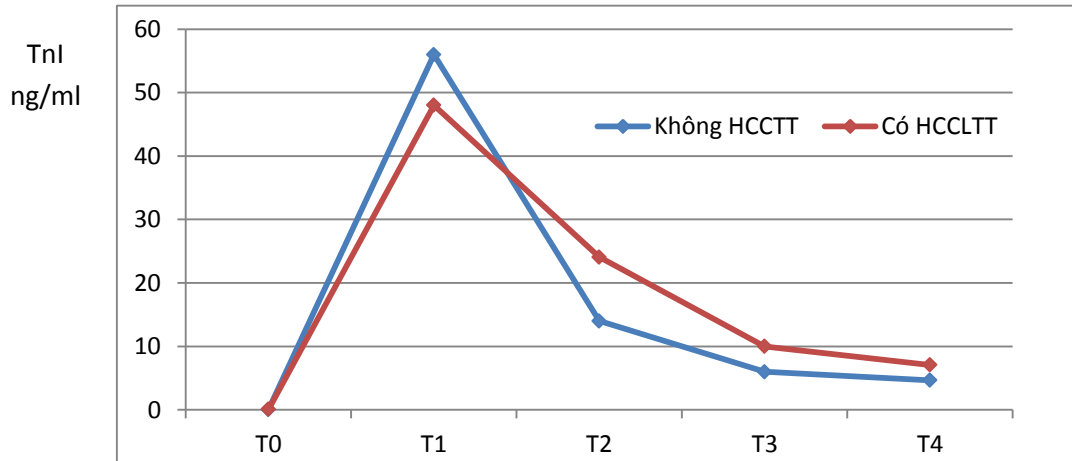
Yếu tố	HCCLTT		
	Có (n=58)	Không (n=151)	P
Tuổi phẫu thuật (ngày) ^a	51,5(27-160)	127(40-315)	< 0,01
Cân nặng phẫu thuật (kg) ^a	3,55(3,1-5,2)	4,55(3,5-7)	< 0,01
RACHS-1 \geq 4 ^b	23(39,66%)	39(25,83%)	0,05
Suy tim trước mổ ^b	43(74,14%)	57(37,75%)	< 0,01
Thời gian THNCT (phút) ^a	157(132-182)	131(113-158)	< 0,01
Thời gian cấp ĐMC (phút) ^a	101(81-134,5)	93(78-121)	0,12
Thời gian phẫu thuật (phút) ^a	280(240-317,5)	240(210-280)	< 0,01
Thời gian thở máy (giờ) ^a	152(82-264)	48(36-72)	< 0,01
Thời gian nằm hồi sức (ngày) ^a	9(6-14)	4(3-5)	< 0,01
Thời gian nằm viện sau mổ (ngày) ^a	17(12-30)	16(11-20,5)	0,1
Kết quả xấu ^b	35(60,34%)	4(2,65%)	< 0,01
Mạch trung bình (lần/phút)	139(133-147)	135(127-143)	0,01
Huyết áp trung bình (mmHg)	55(48,1-59,6)	66(60,7-71,1)	< 0,01
VIS trung bình	2,7(2-3,9)	1,6(1,3-1,9)	< 0,01
Lactat trung bình (mmol/l)	14,3(10,2-7,8)	5,25(3,7-7,2)	< 0,01

a Trung vị (khoảng tứ phân vị); b (n;%)

Nhận xét:

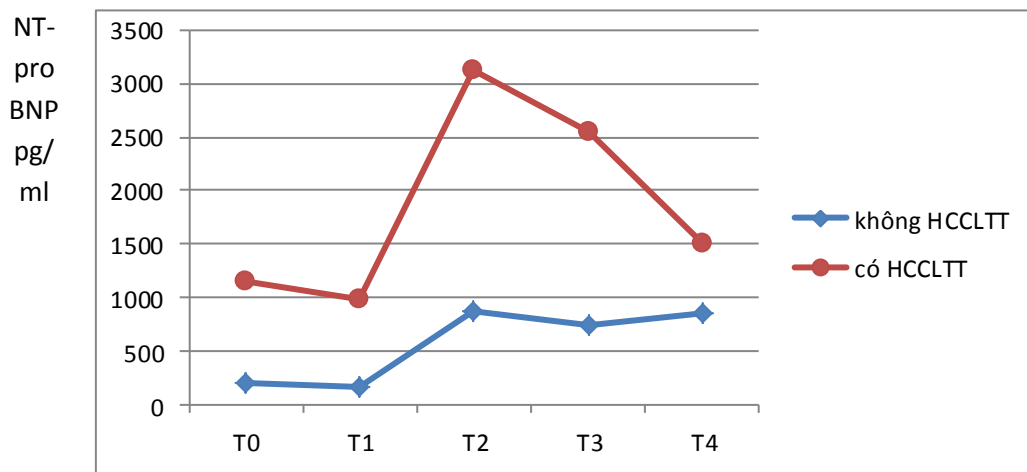
- Tỷ lệ bệnh nhân có suy tim trước mổ, kết quả điều trị xấu ở nhóm có HCCLTT cao hơn nhóm không có HCCLTT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.
- Tuổi và cân nặng phẫu thuật ở nhóm có HCCLTT thấp hơn với nhóm không có HCCLTT. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.
- Thời gian THNCT, thời gian phẫu thuật, thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức của nhóm có HCCLTT dài hơn nhóm không có HCCLTT sau mổ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.
- Huyết áp trung bình của nhóm có HCCLTT thấp hơn so với nhóm không có HCCLTT với $p < 0,01$. Chỉ số lactat trung bình, thang điểm VIS trung

bình của nhóm có HCCLTT cao hơn nhóm không có HCCLTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



Biểu đồ 3.10: So sánh nồng độ Troponin I giữa nhóm có và không có HCCLTT

Nhận xét: Nồng độ Troponin I của nhóm bệnh nhân có HCCLTT cao hơn nhóm không có HCCLTT ở thời điểm T2, T3, T4 tuy nhiên chỉ thời điểm T2 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.11: So sánh nồng độ NT-proBNP giữa nhóm có và không có HCCLTT

Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP của nhóm bệnh nhân có HCCLTT cao hơn nhóm không có HCCLTT ở tất cả các thời điểm sau mổ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

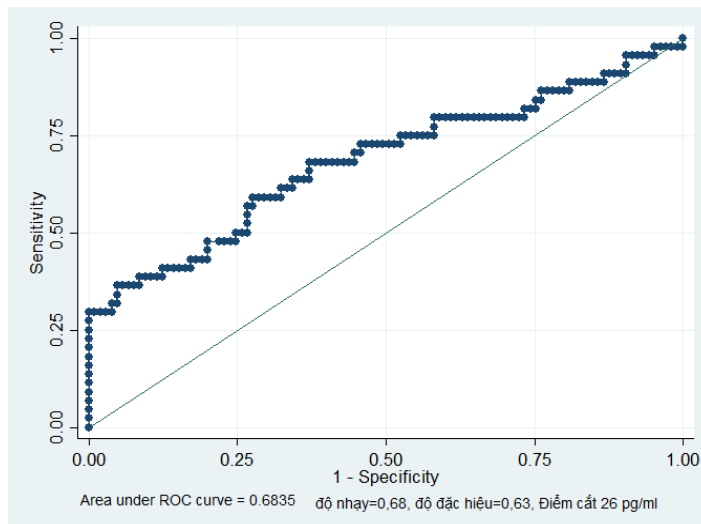
3.4.2. Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I và NT-proBNP từng thời điểm

Bảng 3.21. Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I tại các thời điểm

Thời điểm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	Điểm cắt (ng/ml)
Troponin I (T0)	0,59	0,6	0,605	0,06
Troponin I (T1)	0,44	0,68	0,56	83,5
Troponin I (T2)	0,68	0,63	0,683	26
Troponin I (T3)	0,46	0,72	0,59	11
Troponin I (T4)	0,51	0,73	0,6	7

Nhận xét:

Ở thời điểm T2 troponin I có khả năng dự đoán HCCLTT cao nhất với độ nhạy 0,68, độ đặc hiệu 0,63, AUC 0,683, điểm cắt 26 pg/ml.



Biểu đồ 3.12. Giá trị dự đoán HCCLTT của troponin I tại T2

Nhận xét:

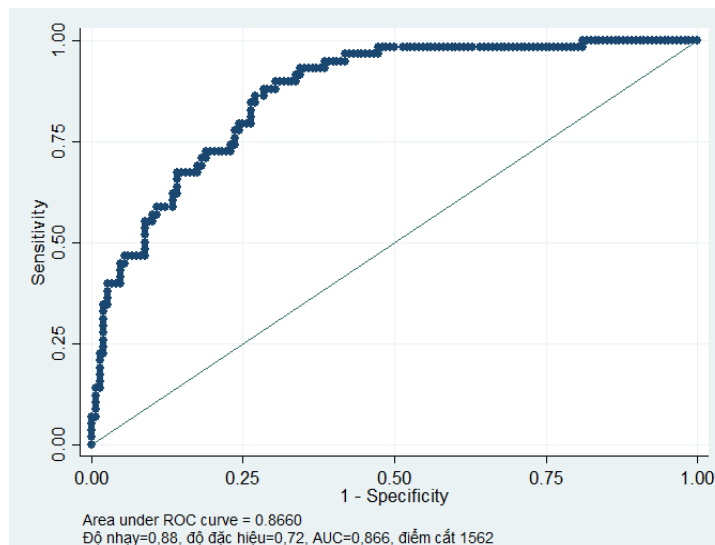
Khả năng dự đoán HCCLTT của troponin I tại T2 với điểm cắt 26 ng/ml có độ nhạy 0,68, độ đặc hiệu 0,63, diện tích dưới đường cong là 0,68 (95%CI 0,57-0,78).

Bảng 3.22. Khả năng dự đoán HCCLTT của NT-proBNP các thời điểm

Thời điểm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	Điểm cắt (pg/ml)
NT-proBNP (T0)	0,73	0,64	0,68	450
NT-proBNP (T1)	0,6	0,7	0,698	591
NT-proBNP (T2)	0,88	0,72	0,866	1562
NT-proBNP (T3)	0,6	0,91	0,76	2126
NT-proBNP (T4)	0,66	0,76	0,71	1160

Nhận xét:

- Ở thời điểm trước mổ, NT-proBNP tại T0 có khả năng dự đoán HCCLTT với điểm cắt 450 pg/ml, độ nhạy 0,73 độ đặc hiệu 0,64 diện tích dưới đường cong là 0,68
- Ở thời điểm sau mổ, nồng độ NT-proBNP các thời điểm đều có khả năng dự đoán HCCLTT nhưng thời điểm T2 có khả năng dự đoán cao nhất với AUC=0,866.

**Biểu đồ 3.13. 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.

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

Bảng 3.23. Khả năng dự đoán HCCLTT của một số yếu tố

Yếu tố	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	Điểm cắt
Lactat tại T2 (mmol/l)	0,76	0,79	0,77	2,25
Glucose tại T2 (mmol/l)	0,56	0,8	0,68	11
Thời gian THNCT (phút)	0,63	0,64	0,63	146
Thời gian cấp ĐMC (phút)	0,23	0,91	0,57	142
Thời gian phẫu thuật (phút)	0,46	0,82	0,64	295

Nhận xét:

- Khả năng dự đoán HCCLTT của lactat tại T2 với điểm cắt 2,25 mmol/l có độ nhạy 0,76 độ đặc hiệu 0,79 diện tích dưới đường cong là 0,77.
- Khả năng dự đoán HCCLTT của glucose tại T2 với điểm cắt 11 mmol/l có độ nhạy 0,56 độ đặc hiệu 0,8 diện tích dưới đường cong là 0,68.
- Khả năng dự đoán HCCLTT của thời gian phẫu thuật, thời gian THNCT, thời gian cấp động mạch chủ với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,0,64; 0,63; 0,57.

Bảng 3.24. Sự kết hợp của Troponin I với một số yếu tố khác trong dự đoán HCCLTT

Yếu tố	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC
TnI tại (T2) ≥ 26 ng/ml + NT-proBNP (T2) ≥ 1562 pg/ml	0,87	0,7	0,81
TnI (T2) ≥ 26 ng/ml + lactat tại (T2) $\geq 2,25$ mmol/l + glucose (T2) ≥ 11 mmol/l	0,83	0,74	0,83
TnI (T2) ≥ 26 ng/ml + lactat (T2) $\geq 2,25$ mmol/l + suy tim trước PT	0,76	0,79	0,84
TnI (T2) ≥ 26 ng/ml + lactat (T2) $\geq 2,25$ mmol/l + suy tim trước PT + thời gian THNCT ≥ 146 phút	0,79	0,8	0,86

Nhận xét:

- Khi kết hợp hai yếu tố troponinI T2 ≥ 26 ng/ml với NT-proBNP (T2) ≥ 1562 pg/ml cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,87, độ đặc hiệu 0,7, diện tích dưới đường cong 0,81.
- Khi kết hợp bốn yếu tố troponinI T2 ≥ 26 ng/ml với lactat T2 $\geq 2,25$ mmol/l, tình trạng suy tim trước mổ và thời gian THNCT ≥ 146 phút cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,79; độ đặc hiệu 0,8; diện tích dưới đường cong 0,86.

Bảng 3.25. 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) ≥ 1562 pg/ml + lactat tại (T2) $\geq 2,25$ mmol/l	0,69	0,92	0,87
NT-proBNP (T2) ≥ 1562 pg/ml + TnI (T2) ≥ 26 ng/ml + lactat tại T2 $\geq 2,25$ mmol/l	0,83	0,85	0,89
NT-proBNP (T2) ≥ 1562 pg/ml + lactat tại (T2) $\geq 2,25$ mmol/l + glucose (T2) ≥ 11 mmol/l + thời gian THNCT ≥ 146 phút	0,76	0,91	0,9

Nhận xét:

- Khi kết hợp 2 yếu tố NT-proBNP tại T2 trên 1562 pg/ml với lactat T2 trên 2,25 mmol/l cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,69; độ đặc hiệu 0,92; diện tích dưới đường cong 0,87.
- Khi kết hợp 3 yếu tố NT-proBNP T2 trên 1562 pg/ml với lactat T2 trên 2,25 mmol/l và troponin I tại T2 >26 ng/ml cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,83; độ đặc hiệu 0,85; diện tích dưới đường cong 0,89.
- 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 3.26. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng đến HCCLTT

Yếu tố	HCCLTT			
	Không n(%)	Có n(%)	OR (95%CI)	p
Tuổi \leq 6 tháng	87(57,62%)	45(77,59%)	2,5(1,2-5,1)	<0,01
Cân nặng < 5kg	80(52,98%)	38(65,52%)	1,6(0,8-3,1)	0,1
RACHS-1 \geq 4	39(25,83%)	23(39,66%)	1,8(0,9-3,5)	0,05
Suy tim trước mổ	57(37,75%)	43(74,14%)	4,7(2,4-9,2)	<0,01
Rối loạn nhịp sau phẫu thuật	26(17,33%)	22(40%)	3,1(1,6-6,3)	<0,01
TG THNCT \geq 146 phút *	58(38,41%)	37(63,79%)	2,8(1,5-5,2)	<0,01
TG cấp ĐMC \geq 142 phút *	15(9,93%)	15(25,86%)	3,1(1,4-6,9)	<0,01
TG phẫu thuật \geq 295 phút *	31(20,53%)	28(48,28%)	3,6(1,8-6,9)	<0,01
Lactate T2 \geq 2,25 mmol/l*	36(23,84%)	44(75,86%)	10(4,9-20,3)	<0,01
NT-proBNP tại T2 \geq 1562 pg/ml*	45(29,8%)	51(87,93%)	17,1(7,2-40,2)	<0,01
Troponin I tại T2 \geq 26 ng/ml *	40(26,49%)	26(44,83%)	2,2(1,2-4,2)	0,01
Glucose tại T2 \geq 11mmol/l *	27(17,88%)	31(53,45%)	5,2(2,7-10,2)	<0,01

(*) là những giá trị điểm cắt dự đoán HCCLTT của mỗi yếu tố: thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật, nồng độ lactat tại T2, troponinI tại T2, NT-proBNP tại T2, glucose tại T2.

Nhận xét:

- Một số yếu tố lâm sàng như tuổi dưới 6 tháng, suy tim trước mổ, rối loạn nhịp sau mổ là những yếu tố tiên lượng của HCCLTT sau phẫu thuật với $p < 0,01$.

- Thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật trên các giá trị điểm cắt dự đoán HCCLTT là những yếu tố tiên lượng HCCLTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Một số chỉ số hóa sinh: NT-proBNP tại T2 > 1562 pg/ml, lactat tại T2 > 2,25 mmol/ml, Glucose tại T2 > 11mmol/l và troponin I tại T2 > 26 ng/ml là những yếu tố tiên lượng của HCCLTT với $p < 0,01$.

Bảng 3.27. Hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng của HCCLTT

Yếu tố	OR (95%CI)	p
NT-proBNP thời điểm T2 > 1562 pg/ml	14,45(5,48-38,07)	< 0,01
TroponinI thời điểm T2 >26 ng/ml	2,49(1.04-5,93)	0,03
Lactat ở thời điểm T2 >2,25 mmol/l	6,83(2,85-16,36)	< 0,01
Glucose thời điểm T2 >11 mmol/l	3,3(1,36-8,01)	< 0,01

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.

3.5. Tương quan của NT-proBNP và troponinI với một số biến chứng sau phẫu thuật và kết quả điều trị sớm

3.5.1. Tương quan của NT-proBNP và troponinI với một số biến chứng

Bảng 3.28. Tương quan của troponin I (T2), NT-proBNP (T2) với rối loạn nhịp sau phẫu thuật

Yếu tố	Rối loạn nhịp sau phẫu thuật		
	Có (n=50) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Không (n=162) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
Troponin I (ng/ml)	32,24 (19,58-53,91)	14,81 (8,33-24)	< 0,01
NT-proBNP (pg/ml)	1701 (1161-3106)	1135 (679,5-2419)	0,03

Nhận xét:

- Nồng độ troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 ở nhóm có rối loạn nhịp cao hơn nhóm không rối loạn nhịp có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.29. Tương quan của troponin I (T2), NT-proBNP (T2) với tổn thương gan, tổn thương thận sau phẫu thuật.

Yếu tố	Tổn thương gan			Tổn thương thận		
	Có (n=23) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Không (n=189) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p	Có (n=31) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Không (n=181) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
Troponin I (ng/ml)	27,9 (22-70)	16,1 (9,1-26,1)	<0,01	25,3 (13,4-40,8)	16,5 (9,2-26)	<0,01
NT-proBNP (pg/ml)	1617 (644,6-4640)	1311,5 (730-2521)	0,4	2244 (1573-4435)	1181,5 (670,6-2362)	<0,01

Nhận xét:

- Nồng độ troponin I thời điểm T2 cao hơn ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tổn thương gan, tổn thương thận, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.
- Nồng độ NT-proBNP thời điểm T2 cao hơn ở nhóm có tổn thương thận với $p < 0,01$.

3.5.2. Tương quan của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với kết quả điều trị

Bảng 3.30. Tương quan của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với kết quả điều trị.

Yếu tố	Kết quả điều trị kém			Tử vong		
	tốt (n=173) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	kém (n=39) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p	Có (n=21) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Không (n=191) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
Troponin I (ng/ml)	16,59 (9,29-25,57)	25,30 (11,3-46,45)	< 0,01	29,53 (11,3-58,97)	16,63 (9,3-26,09)	< 0,01
NT-proBNP (pg/ml)	1108,5 (654-2332)	2244 (1942-4225)	< 0,01	2360,5 (1573-4435)	1231 (661-2370)	< 0,01

Nhận xét:

- Nồng độ troponin I thời điểm T2 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kết quả điều trị kém và nhóm tử vong ($p < 0,01$).
- Nồng độ NT-proBNP thời điểm T2 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có kết quả điều trị kém và nhóm tử vong ($p < 0,01$).

Bảng 3.31. Tương quan của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức

	Thời gian thở máy		Thời gian nằm hồi sức	
	r	p	r	p
Troponin I (T2)	0,14	0,04	0,18	0,01
NT-proBNP (T2)	0,51	< 0,01	0,69	< 0,01

Nhận xét: Nồng độ NT-proBNP thời điểm T2 có tương quan khá chặt với thời gian thở máy ($r=0,51$; $p<0,01$), thời gian nằm hồi sức ($r=0,69$; $p<0,01$).

Bảng 3.32. Tương quan tuyến tính của troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức

	Thời gian thở máy			Thời gian nằm hồi sức		
	β (95%CI)	p	Phương trình	β (95%CI)	p	Phương trình
Troponin I T2	1,46 (0,86-2,06)	<0,01	$y = 1,46x + 62,7$	0,067 (0,04-0,09)	<0,01	$y = 0,067x + 4,53$
NT-proBNP T2	0,014 (0,008-0,02)	<0,01	$y = 0,014x + 63,7$	0,0007 (0,0004-0,0009)	<0,01	$y = 0,0007x + 4,43$

Nhận xét:

Nồng độ troponin I, NT-proBNP thời điểm T2 có tương quan tuyến tính với thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức.

Bảng 3.33. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng thời gian thở máy kéo dài

	Thời gian thở máy kéo dài (≥100 giờ -75 bách phân vị)			
	Dưới 100 giờ n (%)	Trên 100 giờ n (%)	OR (95% CI)	p
Tuổi ≤6 tháng	90(60,81%)	44(68,75%)	1,4(0,7-2,6)	0,27
Cân nặng < 5kg	83(56,08%)	37(57,81%)	1(0,5-1,9)	0,81
Rachs-1 ≥4	41(27,7%)	21(32,81%)	1,2(0,6-2,4)	0,45
Suy tim trước mổ	67(45,2%)	34(53,11%)	1,3(0,7-2,4)	0,29
Suy gan	6(4,05%)	17(28,33%)	9,3(3,4-25)	< 0,01
Suy thận	7(4,73%)	24(40%)	13(5,3-33,6)	< 0,01
Rối loạn nhịp sau PT	28(19,05%)	32(36,07%)	2,3(1,2-3,6)	< 0,01
Tràn dịch màng phổi	11(7,43%)	32(50%)	12(5,6-27,2)	< 0,01
Thời gian THNCT ≥130 phút*	77(52%)	47(73,44%)	2,3(1,5-4,8)	< 0,01
TG cấp ĐMC ≥100 phút*	62(41%)	37(57%)	1,9(1-3,9)	0,03
TG phẫu thuật ≥300 phút*	34(22,97%)	26(40,63%)	2,2(1,2-4,3)	< 0,01
Lactat tại T2 ≥ 1,85 mmol/l*	56(37,84%)	49 (76,56%)	5,3(2,7-10,4)	< 0,01
NT-proBNP tại T2 ≥1343 pg/ml*	63(42,57%)	48(75%)	4(2,1-7,7)	< 0,01
Troponin I tại T2 ≥26 ng/ml*	40(27,03%)	27(42,19%)	1,9(1-3,6)	0,02

Ghi chú: (*) là những giá trị điểm cắt dự đoán thời gian thở máy trên 100 giờ của mỗi yếu tố: thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật, nồng độ lactat tại T2, troponinI tại T2, NT-proBNP tại T2.

Nhận xét:

- Một số yếu tố lâm sàng như tràn dịch màng phổi, rối loạn nhịp sau mổ, suy gan, suy thận, thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật là những yếu tố giúp tiên lượng thời gian thở máy kéo dài.

- Nồng độ NT-proBNP tại T2 trên 1343 pg/ml, troponin I tại T2 trên 26 ng/ml, lactat tại T2 trên 1,85 mmol/l là những yếu tố cận lâm sàng có khả năng tiên lượng thời gian thở máy kéo dài trên 100 giờ sau mổ.

Bảng 3.34. Hồi quy đa biến yếu tố tiên lượng thở máy kéo dài

Yếu tố	OR(95%CI)	p
Tràn dịch màng phổi	10,32(4,4-24,1)	< 0,01
Lactat tại T2 $\geq 1,85$ mmol/l	3,34(1,57-7,12)	< 0,01
NT-proBNP T2 ≥ 1343 pg/ml	3,08(1,4-6,64)	< 0,01

Nhận xét: Phân tích hồi quy đa biến logistic cho thấy tràn dịch màng phổi, nồng độ lactat tại T2 trên 1,85 mmol/l, NT-proBNP T2 ≥ 1343 pg/ml là những yếu tố tiên lượng độc lập thời gian thở máy kéo dài trên 100 giờ sau phẫu thuật.

Bảng 3.35. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng đến thời gian nằm hồi sức kéo dài

	Thời gian nằm hồi sức sau mổ kéo dài ≥ 7 ngày (75 bách phân vị)			
	Dưới 7 ngày n(%)	Trên 7 ngày n(%)	OR (95%CI)	p
Tuổi ≤ 6 tháng	63(39,87%)	15(27,78%)	1,7(0,8-3,3)	0,11
Cân nặng < 5kg	86(54,43%)	34(62,96%)	1,4(0,7-2,6)	0,27
Rachs-1 ≥ 4	42(26,58%)	20(37,04%)	1,6(0,8-3,1)	0,14
Suy tim trước mổ	68(43,04%)	33(61,11%)	2(1,1-3,9)	0,02
VAP	14(8,86%)	40(74,07%)	29(12,9-66)	<0,01
Suy gan	8(5,06%)	15(30%)	8(3,1-20,4)	<0,01
Suy thận	10(6,33%)	21(42%)	10,7(4,5-25)	<0,01
Rối loạn nhịp sau PT	32(20,38%)	18(35,29%)	2,1(1,06-4)	0,03
TG THNCT ≥ 130 phút*	81(51,27%)	43(79,63%)	3,7(1,7-7,7)	<0,01
TG cấp ĐMC ≥ 150 phút*	12(7,59%)	13(24,07%)	2,3(1,02-5,5)	<0,01
TG phẫu thuật ≥ 300 phút*	34(21,52%)	26(48,15%)	2,2(1,2-4,3)	<0,01
Lactate tại T2 ≥ 2 mmol/l*	56(35,44%)	41(75,93%)	4,8(2,5-9,2)	<0,01
NT-proBNP tại T2 ≥ 1343 pg/ml*	66(41,77%)	45(83,33%)	4(2,1-7,7)	<0,01
Troponin I tại T2 ≥ 26 ng/ml*	43(27,22%)	24(44,44%)	1,9(1,06-3,6)	0,01

Ghi chú: (*) là những giá trị điểm cắt dự đoán thời gian nằm hồi sức trên 7 ngày của mỗi yếu tố: thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật, nồng độ lactat tại T2, troponinI tại T2, NT-proBNP tại T2.

Nhận xét:

- Một số yếu tố lâm sàng như viêm phổi liên quan thở máy, xẹp phổi, rối loạn nhịp, suy gan, suy thận, thời gian THNCT, thời gian cấp ĐMC, thời gian phẫu thuật kéo dài là những yếu tố tiên lượng thời gian nằm hồi sức sau mổ kéo dài trên 7 ngày.

- NT-proBNP tại T2 trên 1343 pg/ml, troponin I trên 26 ng/ml, lactat tại T2 trên 2 mmol/l là những yếu tố cận lâm sàng có khả năng tiên lượng thời gian nằm hồi sức kéo dài trên 7 ngày.

Bảng 3.36. Hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng đến thời gian nằm hồi sức kéo dài trên 7 ngày.

Yếu tố	OR(95%CI)	p
VAP	21,7(9,07-52,04)	< 0,01
NT-proBNP T2 \geq 1343pg/ml	4,49(1,7-11,6)	< 0,01
Thời gian THNCT \geq 130 phút	3,43(1,3-8,9)	0,01

Nhận xét: Phân tích hồi quy đa biến logistic cho thấy viêm phổi liên quan đến thở máy, NT-proBNP T2 trên 1343 pg/ml, Thời gian THNCT trên 130 phút là những yếu tố tiên lượng độc lập thời gian nằm hồi sức kéo dài trên 7 ngày sau phẫu thuật.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 212 bệnh nhân tim bẩm sinh phức tạp được phẫu thuật tim mở dưới THNCT tại Bệnh viện nhi Trung Ương kết quả cho thấy có 134/212 bệnh nhân là nam (63%), chủ yếu là nhóm bệnh nhân có cân nặng thấp dưới 5 kg chiếm 120/212 (56,6%), nhóm bệnh nhân tim bẩm sinh phức tạp có thang điểm nguy cơ phẫu thuật là 3 và 4. Tỷ lệ biến chứng của HCCLTT là 27,36%.

4.1.1. Tuổi, giới, cân nặng phẫu thuật

Trong vài thập kỷ trở lại đây với một xu thế phát triển toàn diện trong điều trị các bệnh lý tim bẩm sinh sớm nhất có thể ngay cả trong thời kỳ bào thai cũng đã được nghiên cứu vì vậy mà tuổi phẫu thuật trong các nghiên cứu thường rất sớm. Trong nghiên cứu này tuổi trung bình là 180 ngày tuổi trung vị là 92,5 ngày, số bệnh nhân nằm trong độ tuổi sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi) chiếm 22,64%. Có 83,49% bệnh nhân nghiên cứu dưới 12 tháng tuổi. Tuổi thấp nhất là 1 ngày tuổi là trường hợp được chẩn đoán bất thường tĩnh mạch phổi hoàn toàn trên tim có tắc nghẽn đã được hội chẩn chỉ định mổ cấp cứu, trường hợp nhiều tuổi nhất là bệnh nhân được chẩn đoán thông liên thất, có tăng áp lực động mạch phổi rất nặng. Độ tuổi trong nghiên cứu này tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trên thế giới. Fabio Carmona nghiên cứu trên 46 trẻ sau phẫu thuật tim mở thấy tuổi trung vị là 3,7 tháng [6]. Nghiên cứu của Jiangbo Qu tại Trung Quốc năm 2017 trên 363 bệnh nhân dưới 15 tuổi được phẫu thuật tim mở thấy tuổi trung bình 15,8 tháng [128]. Nghiên cứu của Norbert R froese [7] tại Canada trên 99 trẻ dưới 16 tuổi sau phẫu thuật tim mở thấy độ tuổi trung vị là 23,9 tháng. Một nghiên cứu khác tại Mỹ năm 2008 trên đối tượng từ 1-36 tháng của Rowan Walsh [13] cho thấy tuổi trung bình 7,1 tháng, trung vị 4 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi có

độ tuổi trung bình khá thấp và đặc biệt dưới 3 tháng tuổi và sơ sinh, những trường hợp này thường gặp là bất thường tĩnh mạch phổi, đảo gốc động mạch, thân chung động mạch, thất phải hai đường ra, các tổn thương tim phức tạp nặng đã có giảm chức năng của thất, sờ dĩ như vậy là vì trong khoảng vài năm trở lại đây Bệnh viện Nhi Trung Ương đã tiếp nhận khá lớn nguồn bệnh nhân bị tim bẩm sinh phức tạp từ ngay giai đoạn sau sinh hoặc những dị tật phức tạp cần can thiệp sớm do vậy đã triển khai được nhiều kỹ thuật phẫu thuật phức tạp điều trị thành công cho đối tượng bệnh nhân này.

Cùng với tuổi trung bình thấp thì cân nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp với giá trị trung bình là 5 kg, trung vị 4,2 kg, chủ yếu là bệnh nhân có cân nặng dưới 5 kg chiếm 56,6%. Đặc biệt bệnh nhân có cân nặng thấp nhất là 1,7 kg, 5 ngày tuổi được phẫu thuật sửa chữa đảo gốc động mạch. Đây cũng là trường hợp phẫu thuật tim mở dưới THNCT có cân nặng thấp nhất lần đầu tiên được thực hiện, để thành công được cần phải có sự nỗ lực từ phía bác sỹ phẫu thuật, gây mê, chạy máy THNCT và đặc biệt là vấn đề chăm sóc điều trị tích cực trong quá trình hậu phẫu. Tương tự một vài các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy xu thế phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân có cân nặng thấp. Nghiên cứu của Maria Rosa Perez piaya tuổi trung vị 7 tháng, cân nặng trung vị 6 kg [123], tác giả Tatiana Bolus [129] cân nặng trung vị 11,3 kg (6,5-16). Jiangbo Qu [128] cân nặng trung bình là $7,4 \pm 5,4$ kg. Nghiên cứu của Jaun ở nhóm trẻ dưới 15 tuổi phẫu thuật tim bẩm sinh cho thấy cân nặng trung bình $12,71 \pm 13,14$ kg trung vị 8,8 kg. Andrea và Tamass Breuer ở nhóm bệnh nhân dưới 1 tuổi có cân nặng trung vị 3,9kg (3,5-4,9) [36]. Sờ dĩ cân nặng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các trung tâm khác có thể do phần lớn đối tượng phẫu thuật của chúng tôi hiện nay là nhóm tim bẩm sinh phức tạp cân nặng thấp. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy tỷ lệ nam 63% cao hơn bệnh nhân nữ tuy nhiên có sự khác biệt không có ý nghĩa thống

kê. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự về tỷ lệ giới ở nhóm phẫu thuật tim bẩm sinh [7],[13],[123],[128].

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.

Về hình thái tổn thương tim (bảng 3.4) trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy chủ yếu là hai nhóm bệnh chính được phẫu thuật là Fallot 4 có 61 BN chiếm 28,77%, đảo gốc động mạch có 50 BN (chiếm 23,58%), bất thường tĩnh mạch phổi và thất phải hai đường ra đều chiếm 21 BN (9,91%), nhóm thông liên thất và thông liên nhĩ đơn thuần chỉ chiếm 8,49% vì phần lớn bệnh nhân thông liên thất được phẫu thuật tại trung tâm là có kèm theo những dị tật khác đòi hỏi phải can thiệp sớm hơn từ thời kỳ sơ sinh như thông liên thất kèm theo hẹp eo động mạch chủ nặng, thiếu sản hoặc gián đoạn quai động mạch chủ. Trong số những nhóm bệnh phức tạp phải kể đến là những trường hợp thiếu sản tim trái, thân chung động mạch có kèm theo hẹp thiếu sản quai động mạch chủ đã được phẫu thuật. Đây cũng là một trong những xu hướng thực tế mà các trung tâm tim mạch phát triển trên thế giới đã từng thực hiện. Tương tự mô hình tổn thương tim của một số trung tâm trung tâm khác trên thế giới như trong nghiên cứu Tatiana Boulos [129] Fallot 4 chiếm tỷ lệ cao nhất 31/97 (31,95%), thông liên thất 23/97(23,71%), thông sản nhĩ thất 7/97 (7,2%), còn lại các mặt bệnh khác dao động từ 1-5 bệnh nhân. Nghiên cứu của Maria Rosa Perezpiaya [123] với đa dạng loại tổn thương tim nhưng thông liên nhĩ chiếm tỷ lệ cao nhất 15/68 BN, thông liên thất 12/68, Fallot 4 chiếm 8/68 BN. Một nghiên cứu gần đây năm 2018 tại bệnh viện đại học Renia sofia, Tây Ban Nha [56] cho thấy thông liên thất và thông liên nhĩ đơn thuần chiếm 18,8%, Fallot chiếm 15,4%, thông sản nhĩ thất 12,8%, đảo gốc động mạch 12%, còn lại các nhóm bệnh khác chiếm tỷ lệ dao động từ 1-10%. Về mô hình loại tim bẩm sinh giữa các trung tâm có sự khác nhau, điều đó có

thể phụ thuộc vào mô hình bệnh tật thực tế, khả năng giải quyết các loại dị tật bệnh khó và phức tạp tại mỗi trung tâm. Bệnh viện Nhi trung ương đã phẫu thuật triệt để thành công cho trên 300 bệnh nhân đảo gốc động mạch với tỷ lệ tử vong dưới 5%. Đây là con số rất có ý nghĩa mang tầm quốc gia và quốc tế, thể hiện sự nỗ lực của toàn bệnh viện trong sự nghiệp chăm sóc sức khỏe cho trẻ em Việt Nam.

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 để giải quyết triệt để mang lại hiệu quả tăng chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân tim mạch. Điều đó được thể hiện một phần trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi tiến hành tính điểm cho thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch RACHS-1 bao gồm cả các loại dị tật và các kỹ thuật phẫu thuật tim mạch. Kết quả cho thấy có tới 75,94% số bệnh nhân có RACHS-1 ≥ 3 . Nghiên cứu của Maria Rosa Perez piaya [123] chủ yếu số bệnh nhân tập trung ở thang điểm 2 và 3, có 32/68(47,05%)BN có RACHS-1 ≥ 3 . Tatiana Boulos [129] thấy có 43/97 (44,32%) bệnh nhân có thang điểm RACHS-1 từ 3 điểm trở lên. Norbert R Foroese [7] cho thấy tập trung chủ yếu nguy cơ ở nhóm 2 có tỷ lệ cao nhất chiếm 42,42 %, có 45,45% có thang điểm RACHS-1 ≥ 3 . Jiangbo Qu 92/330 (25%) bệnh nhân có thang điểm nguy cơ phẫu thuật là 3 và 4 có tới 74,3% số bệnh nhân nghiên cứu có RACHS-1 là 1 và 2 [128].

Trong điều trị chăm sóc tổng thể các đối tượng bệnh nhân tim bẩm sinh thì ngoài vấn đề chẩn đoán xác định loại dị tật tim bẩm sinh, thang điểm nguy cơ phẫu thuật thì chăm sóc kiểm soát tốt bệnh nhân trước phẫu thuật là rất quan trọng nhằm giảm tải nguy cơ cho cuộc phẫu thuật cũng như quá trình hậu phẫu, đặc biệt là cần kiểm soát suy tim và viêm phổi. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân có suy tim chiếm 47,64% theo thang điểm

Ross, tỷ lệ viêm phổi 27,83%, có 34,89% số bệnh nhân phải hỗ trợ thở oxy hoặc thở máy thời điểm trước phẫu thuật. Nghiên cứu của Neeta R. Saraiya [99] về nồng độ troponin I ở trẻ sơ sinh sau phẫu thuật tim cho thấy có 25/45 (55,55%) số bệnh nhân cần phải thở máy trước phẫu thuật. M.R Perezpiaya [123] tỷ lệ bệnh nhân có suy tim trước phẫu thuật là 25/68 (36,76%) bệnh nhân tim bẩm sinh được phẫu thuật. Tỷ lệ suy tim trước mổ của chúng tôi có cao hơn có thể do sự khác biệt về đối tượng bệnh nhân của chúng tôi phần lớn là những bệnh nhân tim bẩm sinh phức tạp ở độ tuổi sơ sinh như đảo gốc động mạch, bất thường tĩnh mạch phổi, thông liên thất kết hợp với hẹp eo, thiếu sản hoặc gián đoạn quai động mạch chủ là những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển suy tim sớm trước phẫu thuật.

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

4.2.1. Sự thay đổi nồng độ troponin I và NT-proBNP theo thời gian

4.2.1.1. 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 cho tổn thương cơ tim [89].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Troponin I trước phẫu thuật có giá trị trung vị 0,04 (0,01-0,12) ng/ml. Ở thời điểm sau phẫu thuật nồng độ troponin I đạt ngưỡng cao nhất ở thời điểm 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 tác giả Norbert R Froese [7] 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 $p < 0,001$ [130]. Trong một nghiên cứu khác năm 2017 tại Tây Ban Nha trên 146 trẻ sau PT có tuần hoàn ngoài cơ thể, nồng độ troponinI tăng cao nhất ở thời điểm ngay sau PT và giảm dần ở thời điểm 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ ở cả nhóm sống và nhóm tử vong [56]. Tác giả cũng đưa ra kết luận sự thay đổi nồng độ giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

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 tăng nồng độ troponin I trước phẫu thuật cao hơn nồng độ bình thường theo chuẩn $< 0,1$ 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 cặp 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 khi đó tại các trung tâm lớn trên thế giới họ 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, trọn vẹn hơn trong quy trình tổng thể của phẫu thuật tim bẩm sinh.

4.2.1.2. 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 327,9 (42,5-1551) pg/ml sau đó giảm thấp hơn ở thời điểm sau mổ 1 giờ là 971,4 pg/ml trung vị 276,1(52,06-1195) pg/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 2133,4 pg/ml trung vị 1393(718,3-2521) pg/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 tăng 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 số nghiên cứu tại 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 tác giả Rowan Walsh tại Mỹ [13] năm 2008 trên 38 bệnh nhân sau phẫu thuật tim bẩm sinh cho thấy nồng độ trung bình của NT-proBNP trước PT là 3085 pg/ml, nồng độ tăng cao và đạt đỉnh ở thời điểm sau mổ 12 giờ 14.685 pg/ml; giảm thấp hơn ở các thời điểm 24 giờ là 11681 pg/ml; 48 giờ 12331 pg/ml; 72 giờ 10645pg/ml. Tác giả M.R Perez piaya [123] 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 là 427 pg/ml 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 tác giả Jiangbo Qu [128] năm 2016 tại Trung Quốc trên đối tượng trẻ bị tim bẩm sinh dưới 18 tuổi được phẫu thuật tim mở kết quả cho 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 là 3465,1pg/ml.

Qua một số nghiên cứu thì chúng tôi ghi nhận thấy rằng xu hướng của sự biến đổi nồng độ NT-proBNP ở trẻ em mắc bệnh tim được phẫu thuật tim mở về cơ bản có sự tương đồng, thường tăng lên ở thời điểm sau phẫu thuật và

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 với những bệnh nhân tim bẩm sinh thì do bất thường về cấu trúc giải phẫu làm thay đổi hoạt động sinh lý bình thường của tim có thể làm tăng thể tích, tăng áp lực các buồng tim, tăng tình trạng suy tim do vậy mà làm tăng nồng độ NT-proBNP trước phẫu thuật. Còn ở thời điểm sau PT với một quy trình can thiệp phẫu thuật phức tạp dưới sự hỗ trợ của THNCT để giải quyết những dị tật của tim thì 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 đó 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, khả năng giải quyết triệt để các thương tổn trong tim, sự chuẩn mực đầy đủ trong hồi sức chăm sóc giai đoạn sau phẫu thuật. Tất cả những vấn đề này làm giảm thiểu tối đa các nguy cơ trong và sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh làm giảm tỷ lệ các biến chứng và nâng cao hiệu quả điều trị. 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.

4.2.2. Mối liên quan của một số yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP, troponin I.

4.2.2.1. Tuổi và cân nặng lúc phẫu thuật:

Bảng 3.6 cho thấy mối tương quan giữa tuổi phẫu thuật với nồng độ của troponin I và NT-proBNP. Ở thời điểm trước phẫu thuật thấy nồng độ

troponin I có tương quan nghịch biến với tuổi phẫu thuật với $r = -0,57$; $p < 0,01$. Có thể do phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi phẫu thuật trung bình khá thấp dưới 3 tháng, trong số này phần lớn là tim bẩm sinh phức tạp như đảo gốc động mạch, bất thường tĩnh mạch phổi tắc nghẽn, thông liên thất kèm hẹp, thiếu sản, gián đoạn quai động mạch chủ... những trường hợp này bệnh nhân có thể có tình trạng suy tim làm giãn buồng tim làm tổn thương một lượng nhỏ tế bào cơ tim và do vậy đây có thể là lý do làm tăng nồng độ troponin I ở thời điểm này [85],[131]. Ở giai đoạn sau phẫu thuật thì nồng độ troponin I tăng đạt nồng độ đỉnh ở thời điểm sau phẫu thuật 1 giờ có tương quan đồng biến với tuổi $r=0,43$; $p<0,01$. Cùng với tuổi phẫu thuật nghiên cứu này chúng tôi cũng ghi nhận thấy troponin I có tương quan nghịch biến với cân nặng thấp ở thời điểm trước phẫu thuật với $r= -0,55$; $p<0,01$. Nồng độ đỉnh của troponin I ở thời điểm T1 có tương quan đồng biến yếu với cân nặng $r=0,38$; $p<0,01$ (bảng 3.7). Các nghiên cứu trong vài thập kỷ trở lại đây đã cho thấy bản chất của việc tăng nồng độ troponin I trong máu phản ánh tình trạng tổn thương tế bào cơ tim, vì vậy với một cuộc phẫu thuật tim mà có can thiệp nhiều vào cơ tim phải mở cơ tim, cắt mở rộng đường ra các thất, hoặc can thiệp thô bạo làm tổn thương cơ tim nhiều do đó làm tăng nồng độ troponin tim trong đó đặc biệt là troponin I. Với đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân có độ tuổi và cân nặng lớn hơn phần lớn tập trung vào nhóm có tổn thương Fallot 4 hẹp nặng đường ra thất phải chiếm tới 28,77% BN nghiên cứu, trong quá trình phẫu thuật có tác động nhiều vào cơ tim, vá thông liên thất và cắt mở rộng đường ra thất phải do vậy đây có thể là một trong những yếu tố làm tăng nồng độ troponin I sau mổ. Nghiên cứu gần đây của tác giả Jennifer A. Su [132] tại Mỹ năm 2018 trên đối tượng trẻ sau phẫu thuật tim bẩm sinh cho thấy nồng độ troponin I tăng có thể do cấu trúc tim phức tạp, sự giãn buồng tim suy tim trước mổ có

thể là làm troponin I tăng từ trước khi được phẫu thuật, đồng thời tác giả cũng đưa ra kết luận rằng nồng độ troponin I tăng cao hơn ở nhóm phẫu thuật tim mở dưới THNCT kèm theo cắt cơ thất so với nhóm không cắt, can thiệp vào cơ thất. Một nghiên cứu khác tại Mỹ của tác giả Monesha Gupta Malhotra [133] nồng độ đỉnh troponin I sau mổ có tương quan với tuổi với $R^2=0,31$; $p<0,05$, nồng độ đỉnh ở nhóm trẻ ≤ 1 tuổi 132 ng/ml cao hơn nhóm trên 1 tuổi với $p<0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan nghịch biến khá chặt chẽ giữa nồng độ NT-proBNP trước phẫu thuật với tuổi ($r=-0,7$, $p<0,01$), cân nặng ($r=-0,69$; $p<0,01$). Ở thời điểm sau phẫu thuật tăng nồng độ NT-proBNP có tương quan nghịch biến với tuổi và cân nặng ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Nồng độ NT-proBNP đạt đỉnh ở sau phẫu thuật 12 giờ có mối tương quan nghịch biến với tuổi với $r = -0,47$; $p < 0,01$, cân nặng với $r = -0,51$; $p < 0,01$ (bảng 3.6 và bảng 3.7).

Nghiên cứu của tác giả M.R Perez piaya trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh từ 0 đến 15 tuổi được phẫu thuật tim mở cho thấy nồng độ đỉnh của NT-proBNP sau phẫu thuật có tương quan nghịch biến với tuổi $r= -0,55$, $p<0,001$; cân nặng $r= -0,46$, $p<0,001$ [123]. Một nghiên cứu khác tại Mỹ của Rowan Walsh về vai trò dự đoán suy chức năng thất trái của NT-proBNP ở bệnh nhân tim bẩm sinh cho thấy nồng độ NT-proBNP trước phẫu thuật có tương quan nghịch biến với tuổi $r=-0,672$, $p<0,0001$ [13]. Một số nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng nồng độ NT-proBNP có thể chịu ảnh hưởng của độ tuổi ngay cả khi ở trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên nồng độ tăng cao sau sinh trong vòng tuần đầu sau đó giảm dần và ổn định sau 2 tuần đến 1 tháng nồng độ dưới 300pg/ml [134],[135]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu tại các trung tâm khác trên thế giới. Nồng độ NT-proBNP có

tương quan nghịch với tuổi và cân nặng có thể do phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi nhỏ, cân nặng thấp với dị tật tim phức tạp, tỷ lệ có suy tim trước mổ cao làm căng giãn tế bào cơ tim, tăng áp lực và thể tích buồng thất làm tăng phóng thích peptid thải natri niệu trong đó chủ yếu NT-proBNP [136]. Ở thời điểm sau phẫu thuật với nhóm đối tượng bệnh nhân nhỏ tuổi, cân nặng thấp có thể chịu sự ảnh hưởng nhiều hơn từ THNCT và quá trình bảo vệ cơ tim, cơ tim dễ phù nề hơn, tình trạng thoát dịch nhiều ở phổi và các mô, dễ bị tổn thương gan, thận và chức năng các tạng, giải phóng nhiều các yếu tố viêm, rối loạn huyết động sau mổ do vậy có thể càng làm tăng nồng độ của NT-proBNP.

4.2.2.2. Thang điểm nguy cơ phẫu thuật tim mạch RACHS-1

Thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 là một thang điểm được sử dụng rộng rãi trong vài thập kỷ trở lại đây giúp tiên lượng nguy cơ của phẫu thuật tim mạch dựa vào xác định loại hình tổn thương và khả năng can thiệp phẫu thuật chia làm 6 mức độ. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tập trung chủ yếu ở mức độ nguy cơ với thang điểm bằng II, III và IV. Bảng 3.8 và biểu đồ 3.4 cho thấy nồng độ NT-proBNP trước PT có tương quan đồng biến với thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 với $r=0,47$; $p < 0,01$. Nồng độ đỉnh sau PT của NT-proBNP có tương quan $r=0,42$, $p < 0,01$. Tương tự kết quả này tác giả M.R Perez piaya cho thấy nồng độ đỉnh của NT-proBNP sau phẫu thuật có tương quan đồng biến với thang điểm nguy cơ phẫu thuật RACHS-1 với $r=0,37$, $p < 0,002$ [123]. Nghiên cứu của Peter Gessler tại Thụy sỹ năm 2006 trên 40 trẻ sau phẫu thuật tim, kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng cao hơn ở nhóm RACHS-1 bằng 3 có ý nghĩa thống kê [11]. Khi so sánh phân bố nồng độ NT-proBNP theo thang điểm RACHS-1 chúng tôi thấy nồng độ tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có thang điểm RACHS-1 bằng 4, sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm với $p < 0,01$ (biểu đồ 3.8). Điều này có thể được giải thích bởi với những bệnh nhân có thang điểm RACHS-1 cao thì song hành là những dị tật tim phức tạp và cần phải giải quyết bằng các kỹ thuật phẫu thuật phức tạp hơn với thời gian cần hỗ trợ THNCT, cấp động mạch chủ kéo hơn, ảnh hưởng nhiều hơn đến chức năng tim sau mổ, suy tim sau phẫu thuật do vậy mà làm tăng nồng độ NT-proBNP.

4.2.2.3. Thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể

Tuần hoàn ngoài cơ thể trong phẫu thuật tim mở là quá trình không sinh lý, dòng máu vô mạch và tiếp xúc với bề mặt không sinh lý của hệ thống THNCT là điều kiện thuận lợi làm tăng phản ứng viêm, tăng giải phóng các chất trung gian các cytokine và các yếu tố viêm gây nhiều bất lợi ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Thời gian THNCT càng dài thì càng làm tăng khả năng rối loạn các hệ cơ quan khác sau phẫu thuật dẫn đến làm chậm quá trình hồi phục. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian THNCT trung bình $143,9 \pm 44,8$ phút; trung vị 141(118-165) phút (bảng 3.5), kết quả này tương đồng với kết quả một số trung tâm khác. Nghiên cứu của Norbert R Froese ở trẻ dưới 16 tuổi sau phẫu thuật tim ở tim bẩm sinh cho thấy thời gian THNCT là 135(98-178) phút [7]. Neeta R Saraiya thời gian THNCT $147,1 \pm 36,9$ phút [99]. Một nghiên cứu khác tại Tây Ban Nha năm 2017 trên đối tượng trẻ em phẫu thuật tim bẩm sinh thấy thời gian THNCT là $116,9 \pm 47,4$ phút [56]. Nghiên cứu Huilya Yilmaz (2017) có thời gian THNCT $105,05 \pm 58,62$ phút [130]. Tác giả Camona Fabio cho thấy thời gian THNCT là một một trong những yếu tố liên quan đến hội chứng cung lượng tim thấp và tử vong sau phẫu thuật [6]. Nghiên cứu của J.L. Perez-Navero thấy rằng thời gian THNCT ở nhóm có HCCLTT là 130(105-170) phút cao hơn so với nhóm không có HCCLTT 90(62-120) phút với $p < 0,001$ [56]. THNCT tác động lên hệ thống

vi tuần hoàn gây co thắt các cơ vòng mao mạch, có thể có tình trạng hình thành các luồng thông nối mao động tĩnh mạch. Tăng thể tích dịch mô kẽ, làm giảm sự dẫn của mạch bạch huyết hoặc hiện tượng đóng cặn trong mao mạch. Việc cơ thể phản ứng viêm đối với chạy máy THNCT và xu hướng thoát dịch khoảng kẽ của hệ mao mạch, dẫn đến tăng giữ nước tại tim và phổi. Kết quả cơ tim bị phù nề giảm khả năng đàn hồi, suy tâm trương, do vậy cần phải có một nhu cầu tiền gánh cao hơn cho việc đảm bảo áp lực đổ đầy cuối tâm trương, tình trạng quá tải áp lực, thể tích là điều kiện thuận lợi để tăng phóng thích các chất dấu ấn sinh học tim như Troponin, NT-proBNP. Do đó trong thực hành lâm sàng cần cố gắng rút ngắn tối đa thời gian chạy THNCT. Trong nghiên cứu này chúng tôi tìm thấy có sự tương quan đồng biến giữa thời gian THNCT với nồng độ Troponin I thời điểm cao nhất sau phẫu thuật với $r=0,37$, $p=0,000$, tương quan với nồng độ NT-proBNP thời điểm lớn nhất sau phẫu thuật T2 với $p < 0,01$ (bảng 3.9 và 3.10). Nghiên cứu của Neeta R Saraiya [99] tại Mỹ năm 2005 trên 45 trẻ sơ sinh phẫu thuật tim bẩm sinh cho thấy nồng độ troponin I giá trị lớn nhất sau mổ có tương quan tuyến tính với thời gian THNCT với $r=0,44$, $p < 0,04$. M.R Perez piaya cho thấy nồng độ đỉnh sau phẫu thuật của NT-proBNP có tương quan với thời gian THNCT với $r=0,57$, $p < 0,001$ [123].

4.2.2.4. Thời gian cấp động mạch chủ.

Trong qua trình phẫu thuật tim mở dưới THNCT để có thể can thiệp sửa chữa thuận lợi trên phẫu trường tim không có máu thì quả tim cần ngừng hoạt động đây chính là khoảng thời gian cấp động mạch chủ, thời điểm này tim cần được bảo vệ bởi dung dịch làm liệt tim. Khoảng thời gian này kéo dài làm tăng nguy cơ thiếu máu cơ tim, tăng sự cố bất lợi sau phẫu thuật tim [137]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian cấp động mạch chủ trung

bình $101,6 \pm 36,45$ giờ, trung vị là 95(78-125) phút (bảng 3.5). Tại một số trung tâm khác trên thế giới cho thấy khoảng thời gian này là ngắn hơn của chúng tôi. Tác giả Norbert R Froese [7] thời gian cặp động mạch chủ có trung vị 65(28-85) phút. Saraiya thời gian cặp động mạch chủ trung bình 76 ± 32 phút [99]. Nghiên cứu J.L. Perez-Navero năm 2018 trên 117 trẻ sau phẫu thuật tim mở thấy thời gian cặp chủ khá ngắn $58,77 \pm 45$ [56]. Thời gian cặp động mạch chủ trong nghiên cứu của chúng tôi có dài hơn so với những trung tâm phẫu thuật tim hiện đại trên thế giới có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là trẻ nhỏ cân nặng thấp mà chủ yếu là những bệnh lý tim bẩm sinh phức tạp, bên cạnh đó còn có thể do sự khác biệt về trình độ kỹ thuật kinh nghiệm trong phẫu thuật, gây mê, chạy máy THNCT đặc biệt là vấn đề bảo vệ cơ tim. Và đây có thể chính là vấn đề lý giải cho việc nồng độ troponin I sau phẫu thuật của chúng tôi cũng cao hơn so với các trung tâm phẫu thuật tim phát triển trên thế giới. Bởi lẽ thời gian cặp động mạch chủ kéo dài đồng nghĩa với việc thời gian cơ tim không được tưới máu kéo dài, quá trình tái tưới máu, thời gian phẫu thuật tác động trên cơ tim kéo dài... làm tăng thương tổn tế bào cơ tim tăng giải phóng các troponin đặc biệt troponin I. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự tương quan đồng biến giữa thời gian cặp động mạch chủ với nồng độ đỉnh của troponin I sau phẫu thuật với $r=0,48$, $p<0,01$ (bảng 3.9). Nghiên cứu của N.R. Saraiya cho thấy có tương quan tuyến tính giữa thời gian cặp động mạch chủ với nồng độ đỉnh của troponin I sau phẫu thuật với $r=0,46$, $p<0,05$ phương trình hồi quy $y=0,63x+0,18$ [99]. Nghiên cứu của Huilya Yilmaz Ak tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2018 về vai trò của troponin I với tỷ lệ tử vong, tỷ lệ mắc bệnh trên 95 trẻ em sau phẫu thuật tim bẩm sinh cho thấy thời gian cặp động mạch chủ kéo dài hơn ở nhóm có nồng độ troponin I thời điểm 24 giờ sau mổ $\geq 15\text{ng/ml}$ so với nhóm $<15\text{ng/ml}$ có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$ [130].

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NT-proBNP, TROPONIN I VỚI TÌNH TRẠNG TUẦN HOÀN CỦA BỆNH NHÂN TIM BẨM SINH SAU PHẪU THUẬT TIM MỎ.

4.3.1. Mối liên quan giữa troponin I, NT-proBNP với một số yếu tố huyết động

Đặc điểm huyết động học sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh dưới sự hỗ trợ của THNCT thường có sự biến động, đặc biệt là giai đoạn đầu sau phẫu thuật, điều này đã được minh chứng bởi nhiều nghiên cứu trên thế giới. Đó là nguy cơ của tình trạng rối loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền trong tim, tình trạng đáp ứng viêm hệ thống, tổn thương thận các cơ quan sau chạy THNCT [8],[20],[36]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số mạch, huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm có sự thay đổi giữa các thời điểm tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, chỉ số mạch có xu hướng giảm và ổn định dần ở thời điểm sau PT 24 giờ. Chỉ số huyết áp cũng có xu hướng tăng và ổn định ở thời điểm sau PT 24 giờ (bảng 3.11). Trong điều kiện thực tế hiện nay tại trung tâm của chúng tôi cũng như một số trung tâm phẫu thuật tim nhi khoa khác việc theo dõi huyết động sau PT chủ yếu dựa vào các chỉ số trên monitor như mạch, huyết áp động mạch xâm nhập, áp lực tĩnh mạch trung tâm, áp lực nhĩ trái, việc tiến hành thăm dò các chỉ số huyết động khác bằng biện pháp xâm lấn gặp nhiều khó khăn, do vậy trong thực hành lâm sàng ngoài các chỉ số trên chúng tôi còn dựa vào một số chỉ số phản ánh gián tiếp tình trạng huyết động như lactat máu, tình trạng bài niệu, hoặc nhu cầu sử dụng thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim. Kết quả nghiên cứu bảng 3.11 cho thấy chỉ số lactat có xu hướng giảm ổn định dần sau mổ có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Tình trạng bài niệu có xu hướng cải thiện dần ở các thời điểm sau PT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này cũng phù hợp với một

nhu cầu thực tiễn là điểm số thuốc vận mạch tăng và giữ ổn định trong trong khoảng 12 đến 48 giờ đầu sau mổ nhằm hỗ trợ ổn định tình trạng huyết động sau phẫu thuật.

Tổn thương cơ tim, suy tim sau PT đã làm giải phóng ra nhiều chất trung gian hóa học và các dấu ấn sinh học của tim trong đó có troponin I, NT-proBNP. Vậy những chất này có tương quan như thế nào với yếu tố huyết động? Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.12 và bảng 3.13 cho thấy nồng độ troponinI tại T2 có tương quan nghịch với chỉ số bài niệu $r=-0,24$ $p<0,01$, nồng độ NT-proBNP đạt đỉnh sau phẫu thuật tại thời điểm T2, có tương quan đồng biến với chỉ số mạch trung bình sau PT với $r= 0,25$, $p<0,01$; tương quan nghịch với chỉ số huyết áp trung bình sau phẫu thuật ($r=-0,4$, $p<0,01$); tương quan thuận chiều với chỉ số lactat trung bình sau phẫu thuật với $r=0,47$, $p<0,01$. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của Szekely và T. Breuer tại Hungary khi tác giả tìm mối liên quan giữa các peptid thải natri niệu với tình trạng huyết động sau phẫu thuật tim bẩm sinh thấy rằng nồng độ đỉnh NT-proBNP có tương quan đồng biến với chỉ số mạch ($r=0,54$, $p=0,03$), tương quan nghịch biến với chỉ số huyết áp trung bình ($r=-0,84$, $p<0,001$) [36].

4.3.2. Mối liên quan của troponinI và NT-proBNP với thang điểm thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim (VIS)

4.3.2.1. Đặc điểm sử dụng thuốc vận mạch của đối tượng nghiên cứu

Vấn đề sử dụng thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở là một nhu cầu thực tiễn phụ thuộc tình trạng bệnh nhân ở mỗi một thời điểm khác nhau, khả năng đáp ứng và tính đúng đắn trong vấn đề lựa chọn bởi lẽ nếu sự lựa chọn là không hợp lý về nhu cầu sử dụng, loại thuốc có tác dụng chủ yếu làm tăng co bóp cơ tim hay thuốc có tác dụng co mạch, giãn mạch, số lượng và liều lượng thuốc...với mỗi một loại thuốc trên mỗi người bệnh có khả năng và mức độ đáp ứng khác nhau nên vấn

đề sử dụng thuốc vận mạch được coi như một nghệ thuật đòi hỏi chúng ta phải cân nhắc đúng đắn, theo dõi hợp lý để có chiến lược điều chỉnh phù hợp cho tình trạng huyết động. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% số bệnh nhân đều phải sử dụng thuốc vận mạch, số chỉ sử dụng 1 thuốc là 98/212 BN chiếm 46,23%, trong khi đó số phải sử dụng từ 2 loại thuốc trở lên chiếm ưu thế 114/212 BN (53,77%), chỉ 2,36% số BN phải sử dụng 4 loại thuốc vận mạch (bảng 3.14). Nghiên cứu của Huilya Yilmaz Ak [130] về mối liên quan của troponin I với tỷ lệ tử vong và mắc bệnh ở trẻ dưới 16 tuổi sau phẫu thuật tim bẩm sinh cho thấy 65/99 BN chiếm 65,65% số bệnh nhân nghiên cứu phải sử dụng 2 hoặc 3 thuốc vận mạch, có 19,2% số bệnh nhân chỉ sử dụng một thuốc vận mạch và 10,1% số BN cần sử dụng 4 loại thuốc vận mạch. Tác giả JL Perez-Navero nghiên cứu tại Tây Ban Nha năm 2018 cho thấy có 14% bệnh nhân chỉ sử dụng một loại thuốc vận mạch là milrinone, có 29,9% kết hợp milrinone và dopamine, có 24,7% BN phải sử dụng kết hợp 3 loại thuốc vận mạch và 20,5% BN phải sử dụng kết hợp đến 4 loại thuốc là Milrinone + dopamine + adrenalin + noradrenalin [138]. Một nghiên cứu đa trung tâm được tiến hành tại 4 trung tâm tim mạch lớn tại Mỹ của tác giả M.G. Gaies (2014) về đánh giá vai trò của chỉ số VIS với kết quả điều trị ở trẻ em dưới 1 tuổi sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh, cho thấy sự khác nhau về tỷ lệ sử dụng các thuốc vận mạch và tăng cường co bóp cơ tim sau phẫu thuật của 4 trung tâm. Khoảng giao động giữa các trung tâm về sử dụng dopamin là 0% – 88%; adrenaline 10% - 89%; noradrenaline 1% – 42%; vasopressin 1% – 50%; milrinone 46% – 100%; nitroprusside 0% – 43% [30]. Tỷ lệ sử dụng phối hợp thuốc vận mạch trong nghiên cứu của chúng tôi có thấp hơn nghiên cứu tại một số trung tâm khác, điều đó có thể được giải thích bởi sự khác nhau về đối tượng bệnh nhân nhưng đôi khi còn do quan điểm của các nhà hồi sức về vấn đề sử dụng thuốc vận mạch. Thực tế hiện nay chưa có một hướng dẫn cụ thể

về vấn đề sử dụng thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim sau phẫu thuật tim ở trẻ em. Một số tác giả cho rằng, sử dụng các thuốc tăng cường co bóp cơ tim và thuốc giãn mạch trong và sau PT để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hồi phục chức năng cơ tim, các catecholamine này làm tăng co bóp cơ tim nhưng lại có những hạn chế gồm tăng tiêu thụ oxy của cơ tim, nhịp tim nhanh, gây rối loạn nhịp tim, tăng hậu gánh, giảm đáp ứng của cơ tim với thuốc vận mạch do các thụ thể β -adrenergic giảm dần đáp ứng với thuốc theo thời gian [139],[140]. Tại trung tâm của chúng tôi, các thuốc vận mạch được sử dụng chủ yếu là milrinone, dopamin, adrenalin, dobutamin và noradrenalin; trong đó số bệnh nhân chỉ sử dụng một thuốc chủ yếu là dùng đơn thuần milrinone- một loại thuốc vận mạch được cho là có vai trò rất quan trọng vừa có tác dụng tăng cường co bóp cơ tim vừa có tác dụng giãn mạch làm giảm hậu gánh- do đó được sử dụng rộng rãi trong hồi sức sau phẫu thuật tim bẩm sinh giúp cải thiện đáng kể cung lượng tim sau phẫu thuật. Điều này đã được minh chứng bởi nhiều nghiên cứu tại nhiều trung tâm phẫu thuật tim hàng đầu trên thế giới trong những năm gần đây [8],[122].

4.3.2.2. Thang điểm thuốc cường tim-vận mạch (VIS)

Trong thực hành lâm sàng khi sử dụng thuốc vận mạch ngoài quan tâm đến số lượng thuốc được sử dụng thì một điều quan trọng là liều và thời gian sử dụng của thuốc vận mạch bằng cách dựa vào thang điểm thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim VIS. Thang điểm thuốc tăng cường co bóp cơ tim lần đầu tiên được mô tả bởi G. Wernovsky nhằm định lượng số lượng thuốc hỗ trợ co bóp tim cho bệnh nhân sơ sinh sau mổ chuyển gốc động mạch để diễn giải phương pháp đo cung lượng tim bằng hòa loãng nhiệt dựa trên mức độ sử dụng thuốc trợ tim [28]. Chỉ số này được sử dụng trên lâm sàng nhằm đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân sau phẫu thuật tim bẩm sinh nhưng chưa dùng nó để tiên lượng kết quả điều trị. Năm 2010 tác giả M.G. Gaies nghiên

cứu đánh giá giá trị của thang điểm VIS với kết quả điều trị sớm ở 173 trẻ dưới 6 tháng tuổi sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh cho thấy VIS cao nhất trong 48 giờ đầu sau phẫu thuật có giá trị tiên lượng tới kết quả xấu (như tử vong, ngừng tim, ECMO, điều trị thay thế thận, hay tổn thương thần kinh), cụ thể là nhóm VIS cao liên quan rất chặt chẽ với kết quả xấu với $OR = 8,1$; $95\%CI 3,4 - 19,2$; $p < 0,001$. Bệnh nhân ở nhóm VIS cao so với nhóm VIS thấp có thời gian thở máy dài hơn ($OR = 5,5$; $95\%CI 2,5 - 12,0$; $p < 0,001$), thời gian nằm hồi sức dài hơn ($OR = 2,4$; $95\%CI 1,1 - 5,2$; $p = 0,02$) và thời gian đạt cân bằng dịch âm dài hơn ($OR = 3,0$; $95\%CI 1,4 - 6,7$; $p = 0,006$) [29]. Nghiên cứu của J. Davidson (2012) cho thấy VIS cao hơn ở thời điểm 48 giờ sau phẫu thuật tim có liên quan chặt chẽ với thời gian thở máy kéo dài, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện [141]. D. Dilek nghiên cứu năm 2019 trên 119 trẻ sau phẫu thuật tim thấy VIS cao trên 15,5 là yếu tố giúp tiên lượng thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức kéo dài, dự đoán sớm tử vong sau mổ [142].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị lớn nhất của thang điểm VIS sau phẫu thuật có giá trị trung bình $15,03 \pm 15,06$, trung vị 10 (7,5-17,5); thời gian sử dụng thuốc vận mạch trung bình $128,1 \pm 112,9$ giờ, trung vị 96 (60-144) giờ (bảng 3.15). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu tại một số trung tâm khác trên thế giới. Nghiên cứu của Norbert R Froese năm 2009 tại Canada ở đối tượng trẻ em sau phẫu thuật tim cho thấy thang điểm thuốc vận mạch tăng cường co bóp cơ tim có giá trị trung vị 10 (5-16,25), thời gian sử dụng thuốc vận mạch trong nghiên cứu này $43,9(18,7-92,9)$ giờ [7]. Nghiên cứu của Peter Gessler cho thấy thang điểm thuốc vận mạch của nhóm bệnh nhân tim bẩm sinh có tắc nghẽn $2,2 \pm 1,7$ ngày, thời gian sử dụng $58,6 \pm 61,2$ giờ; nhóm tim bẩm sinh có luồng thông trái-phải có điểm số là $2,0 \pm 1,9$ ngày, thời gian dùng $59,1 \pm 52$; với nhóm tim bẩm sinh có tím thì điểm số

thuốc vận mạch cao hơn $5,4 \pm 1,7$ ngày, thời gian sử dụng dài hơn $161,8 \pm 79,4$ giờ [11].

4.3.2.3. Môi trường 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 mà nó gián tiếp phản ánh tình trạng huyết động của bệnh nhân đó, nếu 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, và có thể ảnh hưởng đến nhiều biến chứng, chức năng của nhiều cơ quan. 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 3.16 của chúng tôi cho thấy nồng độ troponin I thời điểm T0 có tương quan thuận chiều với giá trị lớn nhất của thang điểm VIS $r=0,29$, $p<0,01$; tương quan thuận chiều với 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 $r=0,31$, $p<0,01$. Nghiên cứu của tác giả Norbert R Froese về vai trò dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp của troponin I ở trẻ em sau phẫu thuật tim bẩm sinh, kết quả cho thấy nồng độ troponin I ở thời điểm sau phẫu thuật 4 giờ có tương quan tuyến tính với giá trị lớn nhất của thang điểm thuốc vận mạch $r^2=0,13$; 95%CI(0,03-0,27), tương quan tuyến tính với thời gian sử dụng thuốc vận mạch $r^2=0,28$; 95%CI (0,13-0,43) [7]. Nghiên cứu của Pau Modi [143] 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 $r=0,51$, $p=0,0004$. 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 VIS và thời gian dùng thuốc vận mạch; đây là điểm khác so với một số 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 do vậy nồng độ troponin I tăng trước mổ cao hơn do tình trạng suy tim hoặc giãn buồng tim mặc dù chưa có can thiệp vào tim; trong khi đó 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 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 3.17 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 sớm trước mổ nồng độ NT-proBNP có tương quan với VIS $r=0,35$, $p<0,01$; ở thời điểm sau mổ nồng độ đỉnh sau phẫu thuật cho kết quả tương quan chặt chẽ nhất với VIS $r=0,69$, $p<0,01$; thời gian dùng thuốc vận mạch $r=0,7$, $p<0,01$. Tương tự nghiên cứu 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 $r=0,56$, $p<0,0003$. Nồng độ NT-proBNP đỉnh sau PT có tương quan thời gian sử dụng thuốc vận mạch $r=0,57$, $p=0,0002$ [11]. Nghiên cứu của M.R Perez piaya năm 2011 về giá trị dự đoán của NT-proBNP cho thấy nồng độ đỉnh của NT-proBNP sau phẫu thuật có tương quan đồng biến với giá trị lớn nhất của thang điểm thuốc vận mạch

$r=0,46$, $p<0,001$, tương quan với thời gian sử dụng thuốc vận mạch $r=0,44$, $p<0,001$ [123]. Nghiên cứu của T.S. Mir [12] tại Đức năm 2006 trên 23 trẻ em sau phẫu thuật tim bẩm sinh dưới THNCT về so sánh vai trò của NT-proBNP với troponin và lactat thấy rằng nồng độ NT-proBNP trước PT có tương quan với liều của thuốc giãn mạch sau mổ $r=0,4653$, $p<0,05$; nồng độ đỉnh sau mổ cũng tương quan với liều thuốc giãn mạch với $r=0,84$, $p\leq 0,0001$. 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.

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

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân loại thang điểm thuốc vận mạch VIS được gọi là cao khi ≥ 15 điểm và thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài khi ≥ 75 bách phân vị (144 giờ - 6 ngày). Do vậy 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 của người bệnh là trên 144 giờ. Bằng việc sử dụng mô hình đường cong ROC chúng tôi xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong, giá trị của điểm cắt của mỗi thời điểm troponin I và NT-proBNP với thang điểm VIS ≥ 15 và thời gian sử dụng vận mạch ≥ 144 giờ từ đó tìm ra thời điểm phù hợp nhất. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở thời điểm T2 có ý nghĩa và giá trị 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 3.5). 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 3.6). Năm

2013 tác giả Y. Sanil khi nghiên cứu vai trò thang điểm VIS trên 51 bệnh nhân ghép tim cho thấy những bệnh nhân có VIS cao nhất trong 48 giờ ≥ 15 được xếp vào nhóm VIS cao, với nhóm bệnh nhân này sẽ có thời gian nằm hồi sức và thời gian thở máy dài hơn, nguy cơ suy thận cao hơn có ý nghĩa thống kê [125]. Nghiên cứu đa trung tâm của M.G. Gaies (2014) trên 391 trẻ dưới 1 tuổi có phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh nhằm đánh giá mối liên quan giữa chỉ số VIS và kết quả điều trị. Kết quả cho thấy chỉ số VIS cao nhất ≥ 20 trong 24 giờ đầu sau phẫu thuật có mối liên quan chặt chẽ với tỷ lệ bệnh nặng và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sau mổ tim mở [30]. Nghiên cứu gần đây năm 2018 của Perez-Navero về vai trò của thang điểm VIS trong dự đoán hội chứng cung lượng tim thấp ở trẻ sau phẫu thuật tim bẩm sinh, tác giả đã đưa ra kết luận rằng VIS trên 15,5 là một yếu tố có khả năng dự đoán độc lập hội chứng cung lượng tim thấp [138].

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 3.11 và biểu đồ 3.12 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 0,7373. Khi tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố giúp tiên lượng thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài, kết quả cho thấy suy tim trước mổ, rối loạn nhịp, thời gian THNCT kéo dài ≥ 160 phút, thời gian phẫu thuật kéo dài trên 300 phút, nồng độ NT-proBNP tại T2 > 1352 pg/ml, nồng độ lactat tại T2 $> 1,85$ là những yếu tố giúp tiên lượng thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài (bảng 3.18). Sau

khi phân tích hồi quy đa biến các yếu tố chúng tôi thấy NT-proBNP tại $T_2 > 1352$ pg/ml là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sử dụng thuốc vận mạch kéo dài trên 144 giờ với OR 5,8(95CI 2,6-12,8), $p < 0,01$ (bảng 3.19). 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 [128].

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 chính điều này cũng được tác giả giải thích cho kết quả nghiên cứu của mình, 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 [7],[11],[123],[128].

4.4. HỘI CHỨNG CUNG LƯỢNG TIM THẤP VÀ VAI TRÒ CỦA TROPONIN I, NT-proBNP TRONG DỰ ĐOÁN HCCLTT.

4.4.1. Tỷ lệ HCCLTT và một số đặc điểm giữa hai nhóm có và không có HCCLTT của bệnh nhân nghiên cứu.

HCCLTT là một trong những biến chứng quan trọng nhất sau PT tim mở tim bẩm sinh, làm tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ các biến chứng về hô hấp như kéo dài thời gian thở máy, suy thận, kéo dài thời gian nằm hồi sức và thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị. Vì vậy nó được dự đoán là một trong những yếu tố nguy cơ cao nhất của tử vong sau PT tim mở tim bẩm sinh [6],[8],[59].

Chẩn đoán HCCLTT bằng cách đo chỉ số tim xâm lấn cho giá trị chính xác. Tuy nhiên, còn nhiều nguy cơ giá thành điều trị cao, đặc biệt ở trẻ em. Do vậy nhiều trung tâm trên thế giới chẩn đoán HCCLTT sau phẫu thuật tim trẻ em dựa vào đặc điểm lâm sàng, tình trạng nhiễm toan, lactat máu, siêu âm tim. Đây cũng là điểm hạn chế trong nghiên cứu tại trung tâm của chúng tôi cũng như một số trung tâm khác trên thế giới [6],[7],[8],[56]. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán theo Camoni Fabio [6], kết quả biểu đồ 3.9 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% [6],[7],[8],[31],[56].

Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ xuất hiện HCCLTT sau phẫu thuật với một số tác giả.

Tác giả		D. V. Thuc	Hoffman	Froese	Butts	Fabio Camona	Juan L
Năm nghiên cứu		2017	2003	2009	2012	2008	2017
Đối tượng nghiên cứu	n	212 trẻ ≤ 5 tuổi sau PT tim mở tim bẩm sinh	238 trẻ em < 7 tuổi sau PT tim mở	99 trẻ sau PT tim mở	76 trẻ PT tim	46 trẻ dưới 18 tháng được PT tim mở	117 trẻ dưới 15 tuổi được PT tim mở
	Địa điểm	Việt Nam	Mỹ	Mỹ	Mỹ	Brazil	Tây Ban Nha
Tỷ lệ HCCLTT		27,36%	25,9%	23,23%	42%	63%	29%

Khi so sánh một số đặc điểm giữa hai nhóm có và không có HCCLTT kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: một số yếu tố nguy cơ trước trong và sau phẫu thuật gặp nhiều ở nhóm có HCCLTT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Tuổi nhỏ, cân nặng phẫu thuật thấp hơn ở nhóm có HCCLTT, thời gian THNCT, thời gian PT, thời gian thở máy và nằm hồi sức kéo dài hơn ở nhóm có HCCLTT (bảng 3.20).

4.4.2. Giá trị dự đoán HCCLTT của troponin I, 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. Tại trung tâm tim mạch Bệnh viện Nhi Trung ương, việc chẩn đoán thường dựa vào dấu hiệu trên lâm sàng 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 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 để xác định độ nhạy độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong AUC, điểm cắt phù hợp nhất của từng thời điểm NT-proBNP, troponin I.

Bảng 3.21 và biểu đồ 3.12 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. Năm 2009, tại Canada, tác giả Norbert R Froese [7] 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 (95%CI 0,63-0,88). Một nghiên cứu gần đây của JL Perez-Navero [56] vào năm 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 (95%CI 0,36-0,73), độ đặc hiệu 0,86(95%CI 0,78-0,94), giá trị dự đoán dương tính 0,6, giá trị dự đoán âm tính 0,83, diện tích dưới đường cong 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. Bên cạnh đó chúng ta biết rằng nồng độ troponin có vai trò chính trong phản ánh tổn thương tế bào cơ tim, nó đặc biệt tăng lên trong những trường hợp phẫu thuật tim có cắt vào cơ thất, mở rộng đường ra của thất. Với đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tới 28,77% số bệnh nhân Fallot 4 trong quá trình phẫu thuật đều phải cắt mở rộng đường ra thất phải, với nhóm này có thể làm tăng nồng độ troponin nhiều hơn.

HCCLTT ở trẻ em sau tim phẫu thuật có nhiều nguyên nhân ngoài chấn thương cơ tim, tình trạng thiếu máu cơ tim còn bao gồm những bất thường về sức cản mạch máu phổi và hệ thống, tổn thương tồn lưu... Giới hạn của phép đo troponin I trong dự đoán HCCLTT được quan sát trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là được giải thích bởi thực tế rằng troponin I là một chỉ điểm đánh dấu cụ thể cho chấn thương cơ tim.

Bảng 3.22 và biểu đồ 3.13 cho thấy 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. Ở thời điểm trước PT nồng độ NT-proBNP > 450pg/ml có khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,73, độ đặc hiệu 0,64, diện tích dưới đường

cong 0,68. Ở thời điểm T3 và T4 có diện tích dưới đường cong AUC lần lượt là 0,76 và 0,71; tuy nhiên là những thời điểm muộn ít có ý nghĩa thực tiễn lâm sàng. Năm 2008 tại Brazil tác giả Fabio Camona nghiên cứu về phân tầng nguy cơ 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 phép chạy 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 [6]. Szekely và T. Breuer tại 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 > 2051pg/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 [36]. Khi tác giả nghiên cứu mối tương quan của nồng độ đỉnh của NT-proBNP với chỉ số tim ở 8 bệnh nhân đảo gốc động mạch sau phẫu thuật tim mở sửa toàn bộ cũng cho thấy có mối tương quan nghịch biến giữa nồng độ NT-proBNP đỉnh 12 giờ sau mổ với chỉ số tim (CI) với $r=-0,47$, $p=0,03$. 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 [55].

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

HCCLTT thường gặp trong khoảng thời gian sau 12 giờ sau phẫu thuật và tiến triển trong vòng 48 giờ. 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 3.26 cho thấy: Một số yếu tố lâm sàng như tuổi nhỏ dưới 6 tháng, tình trạng suy tim trước mổ, tình trạng rối loạn nhịp là những yếu tố nguy cơ của HCCLTT sau phẫu thuật với $p < 0,01$. Thời gian THNCT ≥ 146 phút, thời gian cặp động mạch chủ ≥ 142 phút, thời gian phẫu thuật ≥ 295 phút (tức là kéo dài trên các giá trị điểm cắt dự đoán HCCLTT) là những yếu tố nguy cơ của HCCLTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Một số chỉ số hóa sinh máu nồng độ NT-proBNP ở T2 ≥ 1562 pg/ml, lactat ở T2 $\geq 2,25$ mmol/ml, glucose T2 ≥ 11 mmol/l và troponin I tại T2 ≥ 26 ng/ml là những yếu tố nguy cơ có giá trị trong tiên lượng HCCLTT với $p < 0,001$ (bảng 3.23, bảng 3.26). Sau khi chúng tôi chạy mô hình hồi quy đa biến logistic các yếu tố tiên lượng HCCLTT thấy rằng nồng độ NT-proBNP thời điểm T2 ≥ 1562 pg/ml với OR = 14,45 (95% CI 5,48 - 38,07); $p < 0,0001$; troponin I T2 ≥ 26 ng/ml với OR = 2,49 (95% CI 1,04 - 5,93), $p = 0,03$; lactat ở thời điểm T2 $\geq 2,25$ mmol/l với OR = 6,8 (95% CI 2,8 - 16,36), $p < 0,0001$; glucose thời điểm T2 ≥ 11 mmol/l với OR = 3,3 (1,36 - 8,01), $p = 0,008$ (bảng 3.27) 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 về phân tầng nguy cơ của HCCLTT cho thấy tuổi phẫu thuật dưới 6 tháng, cân nặng dưới 4 kg, thời gian THNCT trên 90 phút, NT-proBNP trước mổ > 455 fmol/ml, NT-proBNP 4 giờ sau mổ > 470 fmol/ml, lactat 4h sau mổ $> 2,2$ mmol/l và một số các yếu tố viêm khác là những yếu tố nguy cơ có khả năng dự đoán HCCLTT. Khi tác giả phân tích mô hình hồi quy đa biến logistic thấy rằng NT-proBNP > 455 fmol/ml là yếu tố độc lập dự đoán HCCLTT với OR = 8,1 (95% CI 1 - 65,4), $p = 0,04$ [6]. Tác giả JL 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 tuổi dưới 12 tháng, thời gian THNCT > 120 phút, VIS $> 15,5$, Troponin I 2 giờ sau mổ > 14 ng/ml,

MR-proADM $l > 1,5$ nmol/l là những yếu tố tiên lượng HCCLTT. Sau khi phân tích hồi quy đa biến logistic thì troponin I 2 giờ sau mổ > 14 ng/ml là yếu tố dự đoán độc lập của HCCLTT với OR = 4,04 (95% CI 1,29-12,64), $p = 0,016$ [56].

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 kết quả của chúng tôi cho thấy nếu chỉ để một yếu tố troponin I ở thời điểm T2 > 26 ng/ml thì khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong AUC lần lượt là 0,68; 0,63; 0,68. Nhưng khi kết hợp troponin I ở T2 > 26 ng/ml + lactat tại T2 $> 2,25$ mmol/l + suy tim trước PT cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,76, độ đặc hiệu 0,79, AUC 0,84; khi kết hợp thêm thời gian THNCT > 146 phút thì độ nhạy là 0,79, độ đặc hiệu 0,8, AUC là 0,86 (bảng 3.24). Tương tự như vậy với NT-proBNP thời điểm T2 > 1562 pg/ml có khả năng dự đoán HCCLTT với độ nhạy 0,88, đặc hiệu 0,72, AUC 0,866. Khi kết hợp với troponin I T2 > 26 ng/ml thì khả năng dự đoán HCCLTT không cải thiện hơn với độ nhạy 0,7, độ đặc hiệu 0,87, AUC là 0,81. Tuy nhiên nếu kết hợp thêm lactat t2 $> 2,25$ thành 3 yếu tố cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT tốt hơn với độ nhạy 0,83, độ đặc hiệu 0,85, diện tích dưới đường cong 0,89. Với mô hình kết hợp 4 yếu tố: NT-proBNP t2 > 1562 pg/ml + lactate t2 $> 2,25$, glucose T2 ≥ 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 3.25).

Cần chỉ ra rằng những bệnh nhân tiến triển tình trạng cung lượng tim thấp sau phẫu thuật có nồng độ huyết thanh troponin I, NT-proBNP, lactat, cao hơn trước phẫu thuật, có thể phản ánh sự tồn tại rối loạn huyết động [11].

Trên thực tế, gần đây đã chứng minh rằng những bệnh nhân bị suy tim trước phẫu thuật có tình trạng kích hoạt miễn dịch với mức tăng lưu hành của NT-proBNP và các cytokine chống viêm [144], có thể góp phần làm xấu đi chức năng tim và kết quả kém sau phẫu thuật [145]. Thời gian THNCT càng kéo dài thì càng mang lại nhiều bất lợi cho người bệnh trong và sau phẫu thuật, làm tăng phản ứng viêm, tăng giải phóng các cytokine, các chất trung gian gây giãn mạch hạ huyết áp, rối loạn chức năng cơ tim sau phẫu thuật [6],[20]. Tình trạng nhiễm toan giảm tưới máu mô với chỉ số lactat tăng đã được chứng minh là phản ánh của tình trạng cung lượng tim thấp [43],[47]. Do vậy việc kết hợp những dữ liệu này cho thấy tầm quan trọng của việc phát hiện chính xác hơn HCCLTT theo dõi tình trạng huyết động, một số biến chứng do đó giúp xây dựng chiến lược trong can thiệp phẫu thuật ổn định huyết động và cải thiện kết quả điều trị ở trẻ em bị bệnh tim bẩm sinh.

Có một vài nghiên cứu trên thế giới cho thấy sự kết hợp của một số yếu tố trong việc dự đoán HCCLTT hoặc tử vong ở bệnh nhân sau phẫu thuật tim dưới THNCT. Nghiên cứu của tác giả Fabio Camona [6] 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 và nguy cơ tử vong 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/mm³ cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT tốt hơn với độ nhạy 0,93 độ đặc hiệu 0,75, AUC 0,84. Khi tác giả kết hợp troponin I 4 giờ sau mổ >35 ng/ml + thời gian THNCT >110 phút có khả năng dự đoán tử vong bệnh viện với AUC 0,72, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 63%. Tác giả cũng đưa ra kết luận rằng việc sử dụng yếu tố viêm, tổn thương cơ tim, suy tim đã làm cải thiện độ nhạy, độ đặc hiệu trong dự đoán HCCLTT. Tác giả JL Perez-Navero [56] trong nghiên cứu về các dấu ấn sinh học của tim với HCCLTT ở trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh cho 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 diện tích dưới đường cong AUC 0,885 (95%CI 0,58-0,81), độ nhạy 0,45, độ đặc hiệu 0,91. Khi tác giả kết hợp thêm thang điểm sử dụng thuốc vận mạch VIS sau mổ > 15,5 điểm thì kết quả dự đoán HCCLTT có độ nhạy 0,61, độ đặc hiệu 0,85, giá trị dự đoán dương tính 0,61, giá trị dự đoán âm tính 0,85, diện tích dưới đường cong 0,85. Tác giả đưa ra kết luận trong nghiên cứu rằng VIS là một chỉ số độc lập trong dự đoán HCCLTT tuy nhiên không làm tăng giá trị tiên đoán HCCLTT khi kết hợp với yếu tố dấu ấn sinh học của tim [138].

4.5. MỐI LIÊN QUAN CỦA TROPONIN I VÀ NT-proBNP VỚI MỘT SỐ BIẾN CHỨNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM TRONG HỒI SỨC SAU PHẪU THUẬT.

4.5.1. Tương quan giữa troponin I và NT-proBNP với một số biến chứng sau phẫu thuật tim mở.

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.28 và bảng 3.29 cho thấy nồng độ troponin I tăng cao hơn ở nhóm có rối loạn nhịp so với nhóm không có loạn nhịp ($p < 0,01$), nhóm có tổn thương gan với nhóm không có tổn thương gan, nhóm có tổn thương thận so với nhóm không có tổn thương thận ($p < 0,01$). Điều này có thể được giải thích bởi phẫu thuật tim mở dưới THNCT có thể đưa đến hàng loạt các biến động sau phẫu thuật do khoảng thời gian dài các tạng được tưới máu bởi dòng máu vô mạch, thời gian cặp động mạch chủ kéo dài, thời gian THNCT kéo dài, tình trạng đáp ứng viêm hệ thống, quá trình bảo vệ cơ tim không tốt, làm tổn thương trực tiếp cơ tim trong phẫu thuật, tổn thương tái tưới máu cơ tim ... đã làm tăng đáng kể nồng độ troponin sau phẫu thuật cũng như tình trạng rối loạn nhịp, rối loạn chức năng các tạng gan và thận [20],[57]. Delaney cho rằng tuổi phẫu thuật, thời gian THNCT, thời gian kẹp động mạch chủ dài là nguy cơ rối loạn nhịp sớm sau phẫu thuật [146]. Tác giả Januzzi khi nghiên cứu trên 224 trẻ em sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh đưa ra kết luận troponin huyết thanh là tiêu chuẩn vàng để xác định tổn

thương cơ tim, thời gian kẹp động mạch chủ dài là yếu tố dự báo tốt của rối loạn nhịp tim sau phẫu thuật [147].

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy rằng nồng độ đỉnh NT-proBNP ở thời điểm sau phẫu thuật 12 giờ tăng cao hơn ở nhóm có tổn thương thận sau phẫu thuật sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nghiên cứu của tác giả Tamass Breuer năm 2007 về vai trò của NT-proBNP trên đối tượng bệnh nhi sau phẫu thuật đảo gốc động mạch cho thấy nồng độ đỉnh NT-proBNP sau phẫu thuật có tương quan đồng biến với tăng nồng độ creatinin sau phẫu thuật $r = 0,81$, $p = 0,01$. Tương quan nghịch biến với tình trạng thiếu niệu sau mổ $r = -0,71$, $p = 0,04$ [36]. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tổn thương thận sau phẫu thuật nhưng chủ yếu là do tình trạng giảm tưới máu thận, cung lượng tim thấp, do dùng một số thuốc vận mạch liều cao gây co mạch thận giảm mức lọc cầu thận [33],[34].

4.5.2. Tương quan troponin I và NT-proBNP thời điểm T2 với kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rằng nồng độ troponin I và NT-proBNP tăng cao hơn ở nhóm có kết quả điều trị kém và tử vong trong giai đoạn hồi sức, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.30). Trong nghiên cứu về phân tầng nguy cơ ở trẻ em sau phẫu thuật tim bẩm sinh tác giả Fabio camona đã đưa vào mô hình phân tích hồi quy đơn biến các yếu tố dự báo tử vong bệnh viện, kết quả cho thấy nồng độ troponin I 4 giờ sau mổ $> 35 \text{ ng/ml}$, NT-proBNP trước mổ $> 480 \text{ fmol/ml}$, thời gian THNCT > 110 phút, interleukin- 8 $> 230 \text{ pg/ml}$ là những yếu tố dự đoán tử vong bệnh viện. Khi phân tích hồi quy đa biến nghiên cứu cho thấy troponin I là yếu tố dự báo độc lập tử vong bệnh viện [6]. Nghiên cứu của Huilya Yilmaz tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2018 về mối liên quan giữa nồng độ troponin I với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở trẻ dưới 16 tuổi sau phẫu thuật tim bẩm sinh, kết quả cho thấy nồng độ

troponin I tại thời điểm sau mổ 24 giờ >15 ng/ml dự đoán tỷ lệ tử vong hoặc mắc bệnh với độ nhạy 58,82%, độ đặc hiệu 67,69%, diện tích dưới đường cong AUC 65,5%. Nồng độ troponinI cao hơn ở nhóm tử vong hoặc có kết quả điều trị xấu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [130]. Một nghiên cứu gần đây vào năm 2018 tại Mỹ của tác giả Jennifer A. Su về vai trò của troponin I trên 90 trẻ sau phẫu thuật tim mở. Tác giả đưa ra kết luận rằng tăng nồng độ troponin I sau phẫu thuật 12 giờ có tương quan với kết quả điều trị kém, tình trạng tổn thương thiếu máu cục bộ cơ tim và tử vong bệnh viện [132].

4.5.3. Giá trị dự đoán thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức kéo dài của troponin I, NT-proBNP tại thời điểm T2

Trong điều trị, chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh ngoài quan tâm đến các vấn đề xảy ra trong cuộc phẫu thuật, hiệu quả sửa chữa triệt để các tổn thương giải phẫu để đem lại những hoạt động sinh lý nhất có thể cho một quả tim bệnh lý sau sửa chữa thì một vấn đề không nhỏ để góp phần cho sự thành công chung của người bệnh đó là vấn đề hồi sức và chăm sóc sau mổ mà đặc biệt là thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức, đây là những những yếu tố giúp thể hiện kết quả điều trị sớm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ bảng 3.5 cho thấy thời gian thở máy có trung vị là 60(38-100) giờ, thời gian thở máy gọi là kéo dài khi trên 100 giờ (75 bách phân vị). thời gian nằm hồi sức 5(3-7) ngày, thời gian nằm hồi sức kéo dài khi trên 7 ngày (trên 75 bách phân vị). Khoảng thời gian này không tương đồng với một số trung tâm khác. Norbert R Froese [7] thời gian thở máy 42,4(19,8-137,5) giờ, thời gian nằm hồi sức 91,8(45,7-169,7) giờ. J.L Perez-Navero [56] thời gian thở máy có trung vị 24 giờ, thời gian nằm hồi sức có trung vị 9 ngày. Tatiana Boulos [129] thời gian thở máy 1,8 (0,9-5,8) ngày, thời gian nằm hồi sức 6 (4,1-9,9) ngày. Mona Momeni [148] thời gian thở máy có trung vị 7(3-49) giờ, thời gian nằm hồi s ức 3 (1-6) ngày. Khoảng thời gian

thở máy, thời gian nằm hồi sức có sự khác nhau giữa các trung tâm có thể do sự khác nhau về đối tượng bệnh nhân với cân nặng, tuổi, mức độ phức tạp của dị tật tim, kinh nghiệm trong phẫu thuật và hồi sức tại mỗi trung tâm có sự khác nhau.

Khoảng thời gian thở máy hay cần nằm chăm sóc hồi sức đặc biệt phụ thuộc vào mức độ của mỗi bệnh nhân, mức độ suy tim, tổn thương phổi mục đích chờ cho sự ổn định của các cơ quan sau THNCT. Tình trạng tổn thương cơ tim, suy tim sau phẫu thuật, phù phổi, tăng tính thấm khoảng kẽ tế bào sau phẫu thuật làm kéo dài thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức từ đó làm tăng nguy cơ nhiễm trùng phổi, nhiễm trùng bệnh viện, tăng chi phí điều trị, ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh và gia đình người bệnh cũng như kết quả điều trị chung. Do vậy việc dự đoán được sớm khả năng bệnh nhân có phải thở máy kéo dài hay nằm hồi sức kéo dài hay không bằng một số dấu ấn sinh học tim và một số yếu tố nguy cơ có thể giúp cho các nhà lâm sàng có kế hoạch điều trị thích hợp. Trong nghiên cứu này khi tìm hiểu mối tương giữa NT-proBNP, troponin I với thời gian thở máy và thời gian nằm hồi sức bằng phép hồi qui tuyến tính thấy rằng nồng độ Troponin I có tương quan tuyến tính với thời gian thở máy ($\beta=1,46$; $p<0,01$, theo phương trình $y=1,46x + 62,7$), tương quan với thời gian nằm hồi sức ($\beta=0,067$, $p<0,01$, phương trình $y= 0,067x + 4,53$). Nồng độ NT-proBNP tại T2 có tương quan tuyến tính với thời gian thở máy ($\beta=0,014$; $p<0,01$; theo phương trình $y = 0,014x + 63,7$), tương quan với thời gian nằm hồi sức ($\beta=0,0007$, $p<0,01$, phương trình $y = 0,0007x+4,4$) (bảng 3.32). Khi xét tương quan bằng hệ số tương quan spearman's thấy rằng nồng độ NT-proBNP thời điểm T2 có tương quan khá chặt chẽ với thời gian thở máy $r=0,51$, $p<0,01$, thời gian nằm hồi sức $r=0,69$, $p<0,01$ (bảng 3.31). Tương tự nghiên cứu của chúng tôi, một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng ghi nhận sự tương quan này. Nghiên cứu của Norbert

R Froese [7] tại Canada năm 2008 về vai trò của troponin I ở trẻ em sau phẫu thuật tim bẩm sinh thấy rằng nồng độ troponin I 4 giờ sau phẫu thuật có tương quan tuyến tính với thời gian thở máy $r^2=0,25$; 95%CI 0,11-0,4; thời gian nằm hồi sức $r^2=0,21$ 95%CI 0,08-0,37. Nghiên cứu của Modi và cộng sự thấy nồng độ đỉnh troponin I có tương quan với thời gian thở máy với $r^2=0,41$, thời gian nằm hồi sức $r^2=0,36$ [143]. Mona Momeni [148] cho rằng nồng độ đỉnh troponin I khoảng 12 giờ sau phẫu thuật có tương quan với thời gian nằm hồi sức $r=0,5$, $p=0,003$, tác giả cũng đưa ra kết luận có khả năng dự đoán thời gian thở máy kéo dài. Tác giả Rowan Walsh nghiên cứu về vai trò NT-proBNP với tình trạng suy tim ở 38 bệnh nhi sau phẫu thuật tim bẩm sinh kết quả nồng độ đỉnh NT-proBNP ở thời điểm 12 giờ sau phẫu thuật có tương quan đồng biến với thời gian thở máy $r=0,45$, $p<0,004$, tương quan thời gian nằm hồi sức $r=0,49$, $p=0,002$. Khi phân tích hồi quy đa biến các yếu tố dự đoán thời gian nằm hồi sức kéo dài kết quả ghi nhận nồng độ đỉnh NT-proBNP là một yếu tố dự đoán độc lập thời gian nằm hồi sức với $p=0,01$ và nhu cầu chăm sóc chuyên sâu với $p=0,01$ [13].

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố dự đoán thời gian thở máy kéo dài trên 100 giờ (bảng 3.33) thấy rằng thời gian THNCT ≥ 130 phút, thời gian cấp ĐMC ≥ 150 phút, thời gian phẫu thuật kéo dài trên 300 phút, lactat $\geq 1,85$ ở T2, NT-proBNP ≥ 1343 pg/ml ở T2, troponin I tại T2 ≥ 26 ng/ml là những yếu tố có khả năng dự đoán thời gian thở máy kéo dài. Tuy nhiên sau khi phân tích hồi quy đa biến thấy NT-proBNP > 1343 pg/ml là yếu tố độc lập trong dự đoán thời gian thở máy kéo dài trên 100 giờ sau mổ OR 2,95(95% CI 1,05-8,29), $p=0,03$ (bảng 3.34). Khi phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng thời gian nằm hồi sức kéo dài kết quả cho thấy NT-proBNP tại T2 ≥ 1343 pg/ml, troponin I tại T2 ≥ 26 ng/ml đều là yếu tố có khả năng dự đoán thời gian nằm hồi sức kéo dài với $p<0,05$. Sau khi phân tích

đa biến bằng mô hình hồi quy logistic kết quả cho thấy NT-proBNP ≥ 1343 pg/ml tại thời điểm t2 là yếu tố độc lập trong tiên lượng thời gian nằm hồi sức kéo dài trên 7 ngày với OR 4,49 (95%CI 1,72-11,6), $p=0,002$ (bảng 3.35 và 3.36). Nghiên cứu của Tamass Breuer [36] về mối liên quan giữa peptid thải natri niệu với tình trạng huyết động của trẻ sau phẫu thuật tim bẩm sinh. Khi tác giả xét khả năng dự đoán thời gian thở máy sau mổ trên 72 giờ của nồng độ NT-proBNP thời điểm 24 giờ cho thấy diện tích dưới đường cong ROC là 0,81. Tác giả cũng đưa ra kết luận NT-proBNP ngoài khả năng dự đoán cung lượng tim thấp thì còn có giá trị dự đoán tốt thời gian thở máy kéo dài và có mối tương quan với tình trạng huyết động giúp theo dõi bệnh nhi sau phẫu thuật tim mở. Nghiên cứu của Maria Rosa perezpiaya [123] nồng độ đỉnh của NT-proBNP sau mổ có tương quan đồng biến thời gian thở máy $r=0,39$, $p<0,001$, tương quan với thời gian nằm hồi sức $r=0,45$, $p<0,001$. Khi tác giả phân tích hồi quy đa biến các yếu tố dự đoán thời gian nằm hồi sức kéo dài trên 7 ngày thấy rằng yếu tố dự đoán độc lập là NT-proBNP trước mổ $\geq 3,4$ log (OR 5,5, 95%CI 1,2-25,5), nồng độ troponin I đỉnh sau mổ $\geq 4,4$ ng/ml (OR 10,5, 95%CI 2,2-49,2).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 212 bệnh nhi sau phẫu thuật tim mở 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 $p < 0,01$.

- 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 với $p < 0,01$.

2. 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 (VIS).

- Nồng độ troponin I tại T2 có tương quan nghịch với chỉ số bài niệu sau mổ. Nồng độ NT-proBNP thời điểm T2 có tương quan thuận với chỉ số lactat sau mổ, tương quan nghịch với chỉ số huyết áp trung bình, EF sau mổ.

- 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 và kết quả điều trị sớm.

- Tỷ lệ HCCLTT của đối tượng nghiên cứu là 27,36%.

- 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 bốn yếu tố: troponinI T2 ≥ 26 ng/ml với lactat T2 $\geq 2,25$ mmol/l, tình trạng suy tim trước mổ và thời gian THNCT ≥ 146 phút cho thấy khả năng dự đoán HCCLTT với AUC 0,86.

- 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.

- Nồng độ NT-proBNP sau 12 giờ sau PT ≥ 1343 pg/ml là yếu tố độc lập trong dự đoán thời gian thở máy kéo dài trên 100 giờ và thời gian nằm hồi sức trên 7 ngày.

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.

DANH MỤC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ

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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernstein D (2011). Congenital heart disease. *Nelson textbook of pediatrics*, 19 edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 1544-1600.
2. Nichols, David G (2008). Critical Care Organ Systems, Section IV - Cardiac Disease. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Chapter 69 – 70. Pp 1149-1190.
3. Nguyễn Văn Bằng, Lê Ngọc Lan (2009). Bệnh tim bẩm sinh ở trẻ em, *Bài giảng nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tập 2, 15.
4. Nguyễn Trung Kiên (2011). *Mô tả biểu hiện lâm sàng và mô hình các dị tật tim bẩm sinh tại khoa Sơ Sinh Bệnh viện Nhi Trung ương*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. David G.N, Ross M.U, et al (2008). Critical heart disease in infant and children, 2 edition, Mosby, Missouri, pp: 15-300.
6. Carmona F, Manso PH, Vicente WV et al (2008). Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. *Cytokine*; Vol 42 pp 317-24.
7. Froese NR, Sett SS, Mock T, et al (2009). Does troponin-I measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Crit Care Resusc.* 2009 Jun;11(2), 116 – 21.
8. Hoffman T.M, Wernovsky G, Atz A.M et al (2002). Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics. *Am Heart J*, 143(1), 15-21.
9. Hsu JH, Keller RL, Chikovani O, et a (2007). B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; Vol 134, 939-45.

10. Nir A, Nasser N (2005). Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail*; 11(5), 76–80.
11. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, et al (2006). Prognostic value of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr*;148:372-6.
12. Mir TS, Haun C, Lilje C, et al (2006). Utility of N-Terminal Brain Natriuretic Peptide Plasma Concentrations in Comparison to Lactate and Troponin in Children with Congenital Heart Disease Following Open-Heart Surgery. *Pediatr Cardiol*. Vol 27, 209-216.
13. Walsh R, Boyer C, LaCorte J, Parnell V, et al (2008). N-terminal B-type natriuretic peptide levels in pediatrics with congestive heart failure undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135, 98–105.
14. Sara K.P, Jennifer S.L, Danielle S.B, et al (2012). Association of center volume with mortality and complication in pediatric heart surgery. *Pediatrics*, 129:370-6.
15. Hessel EA, Edmunds LH (2003). Extracorporeal Circulation: Perfusion Systems, *Cardiac Surgery in The Adult*, pp. 317- 365.
16. Gravlee GP, Davis RF, Slater M.S et al (2008). Myocardial Protection. *Cardiopulmonary bypass principles and practice*, Third edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia ,235-243.
17. Modi P, Suleiman M.S, Reeves B et al (2004). Myocardial metabolic changes during pediatric cardiac surgery: a randomized study of 3 cardioplegic techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 128, 67–75.
18. Durandy Y, Hulin S. (2007). Intermittent warm blood cardioplegia in the surgical treatment of congenital heart disease: clinical experience with 1400 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133, 241–246.
19. Kang N, Cole T, Tsang V, et al (2004). Risk stratification in paediatric open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26: 3 -11.

20. Manrique A.M, Kelly K, Litchenstein S.E (2010). The Effects of Cardiopulmonary Bypass Following Pediatric Cardiac Surgery. *Critical Care of Children with Heart Disease*, Springer, London, 103-120.
21. Curzon C.L, Milford-Beland S, Li J.S et al (2008). Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 135(3), 546-51.
22. Hemant S. Karen B. Wolfram RN (2014). Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148:609-16
23. Kenneth H. McKinlay (2004). Predictors of Inotrope Use During Separation From Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiac Thoracic and Vascular Anesthesia*, (18), 404- 408.
24. Nesher N, Alaryni A, Alghamdi A and et al (2008). Troponin T after Cardiac Surgery: A Predictor or a Phenomenon. *The Society of Thoracic Surgeons*, 1348- 1354.
25. Bando K, Sharp Thomas G, Sekine Yasuo et al (1998) . Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: Analysis of risk factors and management. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 112(6): 1600-1609.
26. Terry Reynolds, Yan Peng, (2002). The Pediatric echocardiographer's Pocket Reference. Third edition, School of Cardiac Ultrasound, Arizona Heart Institute, 338-340
27. Lehrke Stephanie (2000). Cardiac Troponin T for Prediction of Shortand Long- Term Morbidity and Mortality after Elective Open Heart Surgery, *Clinical Chemistry*, 50, 1560- 1567.
28. Wernovsky G, Wypij D, Jonas R.A et al (1995). Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*, 92(8), 2226-35.

29. Gaies M.G, Gurney J.G, Yen A.H. et al (2010). Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*, 11(2), 234-8.
30. Gaies M.G, Jeffries H.E, Niebler R.A. et al (2014). Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*, 15(6), 529-37.
31. Butts R.J, Scheurer M.A, Atz A.M et al (2012). Comparison of maximum vasoactive inotropic score and low cardiac output syndrome as markers of early postoperative outcomes after neonatal cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*, 33(4), 633-8.
32. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*, 71, 1028–1035.
33. Trần Minh Điền, Phạm Văn Thắng, Nguyễn Thị Mỹ (2014). Xác định tỷ lệ và một số yếu tố nguy cơ mắc tổn thương thận cấp ở bệnh nhi phẫu thuật tim mở tim bẩm sinh. *Tạp chí Y dược Lâm sàng* 108, 9(1), 144-149.
34. Pedersen K.R, Hjortdal V.E, Christensen S. et al (2008). Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. *Kidney international. Supplement* (108), 81-6.
35. Trần Minh Điền, Trịnh Xuân Long, Nguyễn Thanh Liêm (2014). Đánh giá kết quả phẫu thuật tim mở năm 2010 và xác định một số yếu tố liên quan. *Tạp chí y học thực hành*, 3(908), 55-58.
36. Székely A, Breuer T, Merkely B (2012). Relationship Between Natriuretic Peptides and Hemodynamic Parameters Following Heart Surgery in Infancy. Cuneyt Narin, *Perioperative Considerations in Cardiac Surgery*, InTech Europe, Slavka Krautzeka, 326-338.

37. Carcillo JA, Field AI (2002). Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, 30(6): 1365 – 78.
38. Hazinski M.F (2012). Cardiovascular disorders. *Nursing care of the critically ill child*, 3 edition, Elsevier Saunder, Philadenphia, 117 - 271.
39. Craig J, Smith J.B, Fineman L.D (1996). Tissue perfusion. *Critical care nursing of infants and children*, 2 edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, 131-231.
40. Vogt W, Laer S (2011). Prevention for pediatric low cardiac output syndrome: results from the European survey EuLoCOS-Paed. *Paediatr Anaesth*; 21(12): 1176–1184.
41. Masse´ L, Marie Antonacci M (2005). Low Cardiac Output Syndrome: Identification and Management. *Crit Care Nurs Clin N Am* 17, 375 – 383.
42. Lee C, Mason LJ (2001). Pediatric cardiac emergencies. *Anesthesiol Clin North Am* 19(2): 287 – 308.
43. Takami Y, Ina H (2002). Significance of the initial arterial lactate level and transpulmonary arteriovenous lactate difference after open-heart surgery. *Surg Today*, 32, 207–12.
44. Jones B, Hayden M, John F. et al (2005). Low cardiac output syndrome in children. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 16, 347–358.
45. Butt W (2001). Septic shock. *Pediatr Clin North Am*; 48(3): 601–25.
46. Vincent J-L, Gerlach H (2004). “Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock:an evidence-based review”. *Crit Care Med*, 32(11), 451 – 4
47. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, et al (2000). “Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality”. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(1), 155–62.

48. Vanov R, Allen J. (2000) “The incidence of major morbidity in critical ill patients managed with pulmonary artery catheter:a meta analysis”. *Crit care Med*, 28: 615-619.
49. Talor RW, Calvin JE, Matuschak GM (1997). Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: the first step. *Cri Care Med*, 25: 2060-2063.
50. Sise MJ (1981). Complication of the flow directed pulmonary artery catheter: a prospective analysis in the 219 patients. *Crit Care Med*, 9: 315-320.
51. Heyland DK (1996). Maximizing organ delivery in critically ill patients: a methodological appraisal of the evidence. *Crit Care Med*, 24: 517-524.
52. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, et al (1999). Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med*; 27: 2407–2412.
53. Fakler C, Pauli G (2014). Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133, 224-8.
54. Huygh J, Peeters Y, Bernards J, et al (2016). Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. Version 1. F1000Res; 5: F1000 Faculty Rev-2855. Published online 2016 Dec 16.
55. Breuer T, Sápi E, Székely A, et al (2007). N-terminal pro-brain natriuretic peptide level inversely correlates with cardiac index after arterial switch operation in neonates. *Pediatric Anesthesia*, 17, 782-8.
56. Pérez-Navero JL , de la Torre-Aguilar MR (2017). Cardiac Biomarkers of Low Cardiac Output Syndrome in the Postoperative Period After Congenital Heart Disease Surgery in Children. *Revista Española de Cardiología*. Volume 70, Issue 4, 267-274.

57. Ascenzi JA, Kane PL (2007). Update on complications of pediatric cardiac surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 19(4), 361-9.
58. Wessel DL (2001). Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit Care Med*, 29(10), 220–30.
59. Heather K. Roxanne Kirsch (2016). Management of the low cardiac output syndrome following surgery for Congenital Heart Disease. *Current Cardiology Reviews* 12, 107-111.
60. Conrad L. Mary E, Eric L et al (2016). Pathophysiology of Post Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Current Vascular Pharmacology*, 14, 14-23.
61. Johnson DL (1983). Postoperative low cardiac output in infancy. *Heart Lung*, 12(6), 603-11.
62. Dent CL, Schwartz SL (2007). Postoperative Care of the Pediatric Cardiac Surgical Patient. In: Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP, Eds. *Pediatric Crit. Care Med.* First ed. London: Springer; pp. 752-64.
63. Pouard P, Bojan M (2013). Neonatal cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 16(1), 59- 61.
64. Kang N, Cole T, Tsang V et al (2004). Risk stratification in paediatric open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26, 3 -11.
65. Agirbasli M, Undar A (2013). Monitoring biomarkers after pediatric heart surgery: a new paradigm on the horizon. *Artif Organs*, 37(1),10-5.
66. Hoffman TM, Wernovsky G, Wieand TS, et al (2002). The incidence of arrhythmias in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Cardiol*; 23(6), 598-604.
67. Pfammatter JP, Wagner B, Berdat P, et al (2002). Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123(2), 258-62.
68. Kirklin JK, Kirklin JW (1981). Management of the cardiovascular subsystem after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 32(3), 311-9.

69. Kanaan UB, Chiang VW (2004). Cardiac troponins in pediatrics. *Pediatr Emerg Care*, 20, 323-9.
70. Carl A Burtis, Edward R (2006) Cardiac biomarker. *Tietz texook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th Edition, St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, chapter 44, 1629-1661.
71. Katrukha IA (2013). Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions. ISSN 00062979, *Biochemistry (Moscow)*, 78(13); 1447-65.
72. Bodor GS, Survant L, Voss EM, et al (1997). Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem Apple FS*, 43, 476 - 84.
73. Willging S, Keller F, Steinbach G. (1998). Specificity of cardiac Troponin I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med*, 36 (2), 87 - 92.
74. Amstrong GP, Barker AN, Patel H, et al (2002). Reference Interval for Troponin I on the ACS: Centaur Assay: A recommendation based on the recent Redefinition of Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, 48 (1), 189-9.
75. Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP et al (1993). Cardiac – Specific Immunoenzymometric Assay of Troponin I in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *CLIN. CHM*, 39 (6), 972-979.
76. Boder GS, Porter S, Landt Y (1992). Development of monoclonal antibodies and an assay for cardiac troponin I with preliminary results in suspected myocardial infarction. *Clinical Chem*, 38(8), 2203-2214.
77. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C (2004). Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction. *J chest*, 125, 1877 – 1884.
78. Erika N, Ringdahl, Stevermer J (2002). False – Positive Troponin I in a Young Healthy Woman with Chest Pain. *J Am Board Fam Pract*, 15 (3), 242-45.

79. Antman E.M (2008). ST segment Elevation Myocardial infarction. *Harrison's Principles of internal Medicine*. 17th Edition, McGraw-Hill Education, New York, chapter 239. 1532-44.
80. Đặng Văn Phước (2009). Điều trị nhồi máu cơ tim cấp. *Điều trị học nội khoa*, nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 73- 85.
81. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al (2000). ACC/AHA guideline for the management of patients with unstable angina and non – ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of cardiology /American Heart Association Task Force on practice Guideline. *Circulation*, 102, 1193-1209.
82. Ohman E, Paul W, Robert H et al (1996). Cardiac Troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *The New England Journal of Medicine*, Volume 335, 1333- 1341.
83. Licka M, Zimmermann R, Katus H.A. and al (2002). Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*, 87, 520- 524.
84. Baughman KL, Wynne J (2005). Myocarditis. *Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia, Chapter 60, 1697 – 1713.
85. Stacy C, Jack H, Mason W et al (1997). Elevations of Cardiac Troponin I Associated With Myocarditis. *Circulation. American Heart Association, Inc*, 95, 163-68.
86. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC (2008). Cardiac troponins in pediatric myocarditis. *Pediatrics*, 121(4), 864-5.
87. Xue Y, Clopton P, Peacock W et al. (2011). Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated HF. *Eur J Heart Fail*, 13, 37-42.

88. Latini R, Masson S, Anand IS, et al (2007). Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*, 116, 1242–9.
89. Luciano B., Jaffe A (2005). Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*, 173, 1191- 1202.
90. Abramov D, Tailakh MA, Frieger M (2006). Plasma Troponin Levels after Cardiac Surgery and After Myocardial Infarction. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 14 No 6, 530- 535.
91. Yvette van Geene, Henri A.S, Noyez L (2010). Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 10. 423-417.
92. Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, et al (2001). Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg*, 49, 349–354.
93. Bottio T, Vida V, Padalino M, et al (2006). Early and long-term prognostic value of troponin-I after cardiac surgery in newborns and children. *Eur J Cardiothorac Surg* 30, 250–255.
94. Imura H, Caputo M, Parry A, et al (2001). Age-dependent and hypoxiarelated differences in myocardial protection during pediatric open heart surgery. *Circulation*, 103, 1551–1556.
95. Trần Mai Hùng, Nguyễn Sinh Hiền, Nguyễn Quang Tuấn (2018). Đánh giá vai trò của troponin T độ nhạy cao trong tiên lượng hội chứng lưu lượng tim thấp và kết quả sớm trong điều trị ở bệnh nhi sau sửa toàn bộ tứ chứng Fallot tại bệnh viện Tim Hà Nội. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 465; trang 53 – 63.
96. Trần Hồng Ân (2004). Vai trò của Troponin I trong chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp, Luận văn tốt nghiệp BSCK cấp II, ĐHYD TPHCM.

97. Cao Hoài Tuấn Anh (2007). *Khảo sát nồng độ Troponin ở bệnh nhân suy tim*, Luận văn thạc sỹ y học, ĐHYD TPHCM.
98. Tạ Thị Thanh Hương, Nguyễn Huy Dung (2010). Khảo sát nồng độ của Troponin I tim trong bệnh nhồi máu cơ tim, *Chuyên đề tim mạch học*, T06/10. 28-35.
99. Saraiya N.R, Sun L.S, Jonassen A.E, et al (2005). Serum Cardiac Troponin-I Elevation in Neonatal Cardiac Surgery is Lesion-Dependent. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 19(5), 620-625.
100. Evers ES, Walavalkar V, Pujar S et al (2017). Does heart-type fatty acid-binding protein predict clinical outcomes after pediatric cardiac surgery?. *Ann Pediatr Card*, 10, 245-7.
101. Bold J.A. (2001). A Rapid and Potent Natriuretic Response To Intravenous Injection Of Atrial Myocardial Extract In Rats. *J.Am SocNephrol*, 13, 403-409.
102. Sodoh T, Minamino N, Kangawa K. (1990). C-Type natriuretic peptide: A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 168(2), 863-870.
103. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al (2008). Biology of the Natriuretic Peptides, *Am J Cardiol*, 101, 3A–8A.
104. Weber M and Hamm C (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine, *Heart*, 92, 843-849.
105. Ishaq S, Afaq S. (2012). Brain natriuretic peptide (BNP): A diagnostic marker in congestive heart failure-induced acute dyspnea. *International Journal of Medicine and Public Health*, 2(4), 20 - 23.
106. Omland T, de Lemos J.A (2008). Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides in Stable and Unstable Ischemic Heart Disease, *Am J Cardiol*, 101, 61–66.

107. Steiner J, Guglin M (2008). BNP or NTproBNP? A clinician's perspective, *Int J Cardiol*, 129, 5–14.
108. Kimmenade R, Januzzi J.L, Bakker J.A et al (2009). Renal Clearance of B Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro -B-Type Natriuretic Peptide. *J Am Coll Cardiol*, 53(10), 884–890.
109. Clerico A, Panteghini M (2006). Cardiac Natriuretic Hormones as Markers of Cardiovascular Disease: Methodological Aspects. *Natriuretic Peptides The Hormones of the Heart*, 1st, Editor. 65-90.
110. Roche Diagnosis Corporation (2002). ProBNP (ProBrain Natriuretic Peptide), *Elecsys System 1010/2010/Modular Analytics E170*.
111. De Lemos JA, Hildebrandt P (2008). Amino-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptides: Testing in General Populations. *Am J Cardiol*, 101, 16–20.
112. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al (2005). Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*, 112, 2163–2168.
113. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al (2003). Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation*, Nov 11,108(19), 2368-76.
114. Lin N, Landt M, Trinkaus K, et al (2004). The relationship of age, hemodynamics and severity of illness with brain natriuretic peptide levels in pediatric heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 43, 392.
115. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, et al (2004). Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol*, 25, 341–6.

116. Cohen S, Springer C, Argaman Z, et al (2004). N terminal pro-B-type natriuretic peptide differentiates lung from heart disease in infants with respiratory distress [abstract]. *J Am College Cardiol*, 43, 391A.
117. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes, *Circulation*, 115, 356-375.
118. Shih CY, Sapru A, Oishi P, Azakie A, Karl TR, Harmon C, et al. (2006), Alteration in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131, 632-8.
119. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al (2001). Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 37, 1781-7.
120. Mir TS, Marohn S, Laer S, et al (2002). Plasma concentrations of N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*, 110, 76.
121. Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, et al (1993). Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg*, 41, 49-53.
122. Hoffman TM, Wernovsky G, Kulik TJ, et al (2003). Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*, 107, 996-1002.
123. Perez-Piaya MR, Abarca E, Soler V, et al (2011). Levels of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide in congenital heart disease surgery and its value as a predictive biomarker. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*, 12, 461-466.

124. Holm J, Vidlun M (2013). Markers of hemodynamic state and heart failure as predictors for outcome in cardiac surgery. *Summary thesis*, Linköping University Sweden.
125. Sanil Y, Aggarwal S (2013). Vasoactive-inotropic score after pediatric heart transplant: a marker of adverse outcome. *Pediatric transplantation*, 17(6), 567-72
126. Devictor D (2011). Acute liver failure in children, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 35, 430-437.
127. CDC (2017). Ventilator –associated pneumonia (VAP) Event, PDF version, <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvcapcurrent.pdf>.
128. Qu J, Liang H, Zhou N, et al (2017). Perioperative NT-proBNP level: potential prognostic markers in children undergoing congenital heart disease surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 154, 631-40.
129. Tatiana Boulos, Marie-Helene Perez, David Longchamp, et al (2014). The predictive value of preoperative B-type natriuretic peptide in children undergoing cardiac surgery. *Exp Clin Cardiol*, Vol 20 Issue 10, 6597-6612.
130. Ak H.Y, Yıldız M, Yurtseven N (2018). Relation of Troponin I Levels with Postoperative Mortality and Morbidity Rates in Patients Followed in Intensive Care Unit After Congenital Cardiac Surgery Whose Ages Between 7 Days and 16 Years Old. *Koşuyolu Heart J*, 21(1), 43-48.
131. Healey JS, Davies RF, Smith SJ, et al (2003). Prognostic use of cardiac troponin T and troponin I in patients with heart failure. *Can J Cardiol*, 19, 383–386.
132. Su JA, Kumar S.R, Mahmoud H et al (2018). Postoperative Serum Troponin Trends in Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, (18), 208-9.

133. Gupta-Malhotra M, Kern JH, Flynn PA, (2013). Cardiac troponin I after cardiopulmonary bypass in infants in comparison with older children. *Cardiol Young*, 23, 431-5.
134. Cantinotti M, Clerico A, Iervasi G. (2013). Age- and disease-related variations in B-type natriuretic peptide response after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145, 1415-6.
135. Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, et al (2014). The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev*, 19, 727-42.
136. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al (2003). Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation*, 108(19), 2368-76.
137. Burrows F.A, Williams W.G, Teoh K.H et al (1988). Myocardial performance after repair of congenital cardiac defects in infants and children. Response to volume loading. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 96(4), 548-56.
138. Pérez-Navero JL, Merino-Cejas C, de la Rosa I (2018). Evaluation of the vasoactive-inotropic score, mid-regional pro-adrenomedullin and cardiac troponin I as predictors of low cardiac output syndrome in children after congenital heart disease surgery. *Medicina Intensiva* 1211, 8-12.
139. Ramamoorthy C, Anderson G.D, Williams G.D et al (1998). Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesthesia and analgesia*, 86(2), 283-9.
140. Li J, Zhang G, Holtby H et al (2006). Adverse effects of dopamine on systemic hemodynamic status and oxygen transport in neonates after the Norwood procedure. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(9), 1859-64.

141. Davidson J, Tong S, Hancock H et al (2012). Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive care medicine*, 38(7), 1184-90.
142. Dilek Dilli, Hasan Akduman, Utku Arman Orun, et al (2019). Predictive Value of Vasoactive-inotropic Score for Mortality in Newborns Undergoing Cardiac Surgery. *Indian pediatric*; 56:735-740.
143. Modi P, Imura H, Angelini GD, et al (2003). Pathology-related troponin I release and clinical outcome after pediatric open heart surgery. *J Card Surg*; 18:295–300.
144. Myriantefs PM, Lazaris N, Venetsanou K, et al (2007). Immune status evaluation of patients with chronic heart failure. *Cytokine*, volume 37, 2, 150-154.
145. Gwechenberger M, Hulsmann M, Berger R, et al (2004). Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 23, 839–44.
146. Delaney J.W, Moltedo J.M, Dziura J.D, et al (2006). Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(6), 1296–1300.
147. Januzzi J. James L, Lewandrowski K, et al. (2002). A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 39(9), 1518–1523.
148. Momeni M, Poncelet A, Rubay J, et al (2017). Does postoperative cardiac troponin-I have any prognostic value in predicting midterm mortality after congenital cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 31,122-7.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Quy trình phẫu thuật tim mở dưới THNCT

- Mở dọc xương ức (cầm máu xương ức) .
- Mở màng tim, khâu treo màng tim, phẫu tích tĩnh mạch chủ trên.
- Đặt ống (ca-nuyn) động mạch chủ, 2 tĩnh mạch chủ và nối với các đường động mạch và tĩnh mạch của máy tim phổi.
- Luồn dây (lacs) để thắt hai tĩnh mạch .
- Đặt kim động mạch chủ và nối với hệ thống liệt tim.
- Đặt dẫn lưu tim trái
- Chạy máy tim phổi, thắt hai tĩnh mạch chủ (chạy toàn bộ).
- Kẹp động mạch chủ, chạy dung dịch liệt tim.
- Mở tim theo thương tổn.
- Xử lý các thương tổn thương: vá thông liên thất, thông liên nhĩ, mở rộng đường ra thất phải, sửa van hai lá, van ba lá, van động mạch phổi, van động mạch chủ....
- Đóng các đường mở, đuổi khí, phục hồi tim,
- Chạy máy hỗ trợ.
- Ngừng máy, rút các ống, trung hoà.
- Cầm máu, dẫn lưu (màng tim, sau xương ức).
- Đặt điện cực tim và đóng vết mổ.

Phụ lục 2: Kỹ thuật trong tuần hoàn ngoài cơ thể

- Tuần hoàn ngoài cơ thể bằng máy Maquet của Đức, bộ phận trao đổi oxy Capiox® kiểu màng sợi rỗng.
- Dung dịch môi bằng máu toàn phần, albumin, ringer lactac, heparin. Lưu lượng bơm 2,4 l/phút/m² ở nhiệt độ 34 – 37 °C. Ephedrin 2 - 10 mg được dùng khi cần nâng huyết áp trung bình trong chạy máy THNCT.

- Dung dịch liệt tim: dung dịch Custadiol bao gồm dịch tinh thể, chất dinh dưỡng, điện giải, yếu tố ngăn cản thay đổi pH, yếu tố trung hòa gốc tự do và bổ sung năng lượng. Dung dịch liệt tim được để lạnh ở nhiệt độ 4-12 độ C, thời gian làm liệt tim 6-8 phút, thể tích cần đạt 600ml/m², áp lực duy trì trong quá trình liệt tim tùy theo lứa tuổi từ 30-80 mmHg. Dung dịch liệt tim được bơm qua kim đặt ở gốc ĐMC và được truyền nhắc lại mỗi 15 phút hoặc bất kỳ lúc nào nếu tim đập lại trong quá trình kẹp động mạch chủ. Khí máu động mạch được làm mỗi 2 giờ/ lần để điều chỉnh bằng toan kiềm, hematocrit.

Phụ lục 3: Quy trình kỹ thuật gây mê trong phẫu thuật tim mở dưới THNCT

- Tại khoa Phẫu thuật gây mê hồi sức hồi sức tim mạch, bệnh nhân được thở ôxy qua mặt nạ với lưu lượng 5 l/phút, theo dõi các dấu hiệu sống cơ bản: điện tâm đồ với 2 chuyển đạo D_{II} và V₅, gây mê tĩnh mạch theo phác đồ chung gồm: fentanyl 5 -10 µg/kg + midazolam 0,1 mg/kg + rocuronium 0,5 - 1mg/kg.

- Bệnh nhi được đặt nội khí quản, thở máy trong mổ cài đặt tần số theo tuổi, V_t = 8 - 10 ml/kg, với FiO₂ 60%, duy trì PaCO₂ trong khí máu động mạch 30 - 40 mmHg, EtCO₂ 25- 35 mmHg. Thông số của máy thở được điều chỉnh sau khi có kết quả khí máu động mạch.

- Đường truyền tĩnh mạch trung ương (thường tĩnh mạch cảnh trong phải) với catheter 3 nòng, một đường truyền tĩnh mạch ngoại vi.

- Một đường động mạch (thường động mạch quay) để theo dõi áp lực động mạch liên tục trong khi phẫu thuật.

- Đặt ống thông đái, ống thông dạ dày.

- Đặt đường theo dõi nhiệt độ hậu môn, thực quản.

- Tư thế người bệnh: nằm ngửa một gối kê dưới vai, hai tay xuôi theo mình.
- Đường phẫu thuật: thường đường phẫu thuật dọc xương ức.
- Kháng đông heparin toàn thân.

Phụ lục 4: BẢNG PHÂN LOẠI RACHS-1

Nguy cơ loại 1.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Phẫu thuật thông liên nhĩ (bao gồm thông liên nhĩ lỗ thứ phát, thông liên nhĩ xoang tĩnh mạch, đóng lỗ bầu dục còn tồn tại) 2. Treo động mạch chủ vào xương ức. 3. Phẫu thuật còn ống động mạch khi hơn 30 ngày tuổi. 4. Sửa chữa hẹp eo động mạch chủ khi hơn 30 ngày tuổi 5. Phẫu thuật bất thường tĩnh mạch phổi bán phần
Nguy cơ loại 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tách van hoặc tạo hình van động mạch chủ khi hơn 30 ngày tuổi. 2. Phẫu thuật cắt bỏ hẹp dưới van động mạch chủ. 3. Tách van hoặc tạo hình van động mạch phổi 4. Thay van động mạch phổi 5. Phẫu thuật có cắt cơ phần phễu thất phải 6. Mở rộng đường ra phổi 7. Sửa chữa rò động mạch vành 8. Sửa chữa thông liên nhĩ và thông liên thất 9. Sửa chữa thông liên nhĩ tiên phát 10. Sửa chữa thông liên thất 11. Đóng lỗ thông liên thất và tách van phổi hoặc cắt cơ phần phễu 12. Đóng lỗ thông liên thất và tháo bỏ banding động mạch phổi 13. Sửa chữa các khuyết tật vách ngăn không đặc hiệu 14. Sửa chữa toàn bộ tứ chứng Fallot 15. Sửa chữa bất thường tĩnh mạch phổi toàn bộ khi > 30 ngày tuổi

	<p>16. Phẫu thuật Glenn</p> <p>17. Phẫu thuật kìm động mạch.</p> <p>18. Phẫu thuật sửa cửa sổ chủ phế</p> <p>19. Sửa chữa hẹp eo động mạch phổi khi < 30 ngày tuổi</p> <p>20. Sửa chữa hẹp động mạch phổi</p> <p>21. Phẫu thuật có cắt đôi động mạch phổi</p> <p>22. Đóng các lỗ thông liên nhĩ thông thường.</p> <p>23. Đóng shunt thất trái - nhĩ phải.</p>
<p>Nguy cơ loại 3</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Thay van động mạch chủ 2. Phẫu thuật Ross 3. Phẫu thuật có đặt miếng patch trên đường ra thất trái phẫu thuật có rạch cơ thất 4. Tạo hình động mạch chủ 5. Tách hoặc tạo hình van hai lá 6. Thay van hai lá. 7. Phẫu thuật cắt bỏ van ba lá 8. Tách hoặc tạo hình van ba lá 9. Thay van ba lá. 10. Tái định vị van ba lá cho Ebstein bất thường khi > 30 ngày tuổi 11. Sửa chữa bất thường động mạch vành (không làm đường hầm trong động mạch phổi) 12. Sửa chữa bất thường động mạch vành (có làm đường hầm trong động mạch phổi) (thủ thuật Takeuchi) 13. Đóng van bán nguyệt (động mạch chủ hoặc phổi) 14. Phẫu thuật nối thất phải với động mạch phổi sử dụng mạch máu nhân tạo 15. Phẫu thuật có nối thất trái với động mạch phổi sử dụng mạch máu

	<p>nhân tạo</p> <p>16. Phẫu thuật sửa thất phải hai đường ra có hoặc không sửa hẹp đường ra thất phải</p> <p>17. Phẫu thuật Fontan</p> <p>18. Phẫu thuật sửa thông sàn nhĩ thất toàn bộ hoặc bán phần có hoặc không kèm theo thay van</p> <p>19. Banding động mạch phổi</p> <p>20. Sửa chữa tứ chứng Fallot - teo phổi (TOF - PA)</p> <p>21. Sửa chữa nhĩ ba buồng (cor triatriatum)</p> <p>22. Phẫu thuật tạo shunt chủ - phổi</p> <p>23. Phẫu thuật chuyển nhĩ</p> <p>24. Phẫu thuật chuyển gốc động mạch</p> <p>25. Phẫu thuật trồng lại động mạch phổi bất thường</p> <p>26. Tạo hình vòng van</p> <p>27. Sửa hẹp eo và vá thông liên thất</p> <p>28. Cắt bỏ khối u trong tim</p>
<p>Nguy cơ loại 4</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Phẫu thuật mở van động mạch chủ khi 30 ngày tuổi hoặc ít hơn 2. Phẫu thuật Konno 3. Sửa chữa bất thường phức tạp (tim một thất) có mở rộng lỗ thông liên thất 4. Sửa chữa bất thường tĩnh mạch phổi thể toàn bộ khi 30 ngày tuổi hoặc ít hơn 5. Phẫu thuật cắt vách liên nhĩ 6. Phẫu thuật cho chuyển gốc động mạch có thông liên thất và hẹp dưới van động mạch phổi (Rastelli) 7. Phẫu thuật chuyển nhĩ và vá thông liên thất (Senning hoặc Mustard cho TGA-VSD) 8. Phẫu thuật chuyển nhĩ và sửa hẹp dưới van động mạch phổi phẫu

	<p>thuật chuyển gốc động mạch và tháo bỏ banding động mạch phổi</p> <p>phẫu thuật chuyển gốc động mạch và vá thông liên thất</p> <p>9. Phẫu thuật chuyển gốc động mạch và sửa hẹp dưới van động mạch phổi</p> <p>10. Phẫu thuật sửa toàn bộ thân chung động mạch</p> <p>11. Phẫu thuật sửa thiếu sản hoặc gián đoạn quai động mạch chủ mà không đóng thông liên thất</p> <p>12. Phẫu thuật sửa thiếu sản hoặc gián đoạn quai động mạch chủ và vá thông liên thất</p> <p>13. Phẫu thuật cần tạo hình động mạch chủ ngang bằng miếng ghép</p> <p>14. Phẫu thuật tập trung động mạch phổi cho Fallot 4/teo phổi.</p> <p>15. Phẫu thuật chuyển hai tầng nhĩ và đại động mạch (double switch).</p>
Nguy cơ loại 5	<p>2. Tái định vị van ba lá trong bất thường Ebstein ở trẻ sơ sinh</p> <p>3. Phẫu thuật sửa chữa thân chung động mạch có gián đoạn quai động mạch chủ.</p>
Nguy cơ loại 6	<p>1. Phẫu thuật giai đoạn 1 sửa chữa hội chứng thiếu sản tim trái (phẫu thuật Norwood)</p> <p>2. Giai đoạn 1 sửa chữa các bệnh lý không có thiếu sản tim trái - Phẫu thuật Damus - Kaye – Stansel.</p>

Phụ lục 5: Phân độ suy tim theo tiêu chuẩn Ross:

Có 2 cách phân loại suy tim chủ yếu dựa vào chức năng tim và dựa vào các dấu hiệu lâm sàng:

Phân độ chức năng suy tim theo Ross

Độ I: Có bệnh tim, nhưng không giới hạn hoạt động hoặc không triệu chứng.

Độ II: Khó thở khi gắng sức ở trẻ lớn. Không ảnh hưởng đến sự phát triển

Khó thở nhẹ hoặc đổ mồ hôi khi bú ở trẻ nhũ nhi

Độ III: Khó thở nhiều hoặc đổ mồ hôi nhiều khi bú hoặc khi gắng sức

Kéo dài thời gian bữa ăn kèm chậm phát triển do suy tim

Độ IV: Có các triệu chứng ngay cả khi nghỉ ngơi với thở nhanh, thở co kéo, hay vã mồ hôi

Phân độ theo các dấu hiệu suy tim trên lâm sàng

Thành phần		Điểm		
		0	1	2
Bữa ăn	Số lượng 1 bữa ăn	> 100g	70-100g	<70g
	Thời gian 1 bữa ăn	< 40 phút	> 40 phút	
Thực thể	Tần số thở	< 50l/phút	50-60l/phút	> 60l/ph
	Tần số tim	< 160l/ph	160-170l/ph	> 170l/ph
	Kiểu thở	Bình thường	Không bình thường	
	Tiếng ngựa phi	Không	Có	
	Gan to	< 2cm	2 - 3cm	> 3cm

0-2 điểm: Không suy tim. 3-6 điểm: Suy tim nhẹ.

7-9 điểm: Suy tim vừa. 10- 12 điểm: Suy tim nặng.

Phụ lục 6: Tiêu chuẩn chẩn đoán AKI theo A. Akcan-Arikan (2007)

Mức độ tổn thương thận	Mức lọc cầu thận (MLCT) Nồng độ creatinin huyết thanh (Creat HT)	Số lượng nước tiểu
Risk (R)	MLCT giảm $\geq 25\%$ giá trị nền	$< 0,5 \text{ ml/kg/giờ} \times 8 \text{ giờ}$
InJury(J)	MLCT giảm $\geq 50\%$ giá trị nền	$< 0,5 \text{ ml/kg/giờ} \times 16 \text{ giờ}$
Failure (F)	MLCT giảm $\geq 75\%$ giá trị nền hoặc $< 35 \text{ ml/1phút/1,73 m}^2 \text{ da.}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/giờ} \times 24 \text{ giờ}$ hoặc $< 0,3 \text{ ml / kg/giờ} \times 12 \text{ giờ}$ hoặc vô hiệu $> 12 \text{ giờ}$
Loss (L)	Suy thận trên 4 tuần	
End stage (E)	Mất hoàn toàn chức năng thận trên 3 tháng	

Ghi chú: MLCT được tính theo công thức Schwartz, dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh và chiều cao (cm).

$$\text{MLCT (ml/phút/1,73m}^2 \text{ da)} = \frac{k \times \text{chiều cao (cm)}}{\text{Creat (mg/dl hoặc } \mu\text{mol/l)}}$$

Hệ số k thay đổi theo tuổi, nếu định lượng creatinin theo phương pháp Jaffé, còn định lượng creatinin theo phương pháp enzym thì hệ số $k = 0,413$ chung cho mọi lứa tuổi (Schwartz và cs, 2009, J.Am Soc. Nephrol 20: 629- 637).

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

MS BA:

MS NC:

I. Hành chính

1. Họ tên BN:..... 2. Giới: Nam Nữ
3. DOB: 4. Ngày vào HSN:.....
5. Ngày ra HSN: 6. Ngày PT:
7. Cân nặng lúc PT:(kg) 8. Chiều cao (cm):.....9. BSA(m^2):
Địa chỉ:.....

II. Tình trạng trước mổ

10. Viêm phổi: không có 11. SpO₂(%): (Tay:.....; Chân:)
12. Tình trạng hô hấp: Thở máy Thở oxy Thở khí trời
13. Suy tim theo Ross: độ I độ II độ III độ IV
Gan to:cm

14. Bệnh tim trước mổ theo siêu âm hoặc thông tim:

.....
.....

- Áp lực động mạch phổi trước mổ PAPs:.....mmHg.
- Đường kính thất phải:.....mm, thất trái.....mm
- Chỉ số EF thất trái.....% FS%
- Chỉ số tim ngực trước mổ:.....%

- PDA ASD VSD TGA TOF AVSD
 DORV CoA TAPVC HLHs APW khác

15. Khác (ghi rõ):.....

16. Chẩn đoán khi mổ:

.....

17. Điểm RACHS-1:.....

18. Dùng lợi tiêu: không có
19. Loại phẫu thuật: mổ phiên mổ cấp cứu
20. Nhiễm khuẩn huyết trước mổ: không có :.....

III. Đặc điểm trong phẫu thuật

21. Thời gian (phút)
- THNCT: Cặp ĐMC: Phẫu thuật:
- Ngừng tuần hoàn: không có
22. T⁰ min of anus (°C):
24. Sốc tim: không có Số lần..... 25. Low-Flow: không có
26. ≥ 2 inotrope: không có loại thuốc:
27. Hematocrit min (%): 28.
28. Tổng dịch vào/ra (ml):/.....

IV. Đặc điểm bệnh nhân trong giai đoạn hồi sức

31. Lâm sàng và xét nghiệm

Đặc điểm	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Tiếp theo
Thân nhiệt							
Nhịp tim (lần/phút)*							
Áp lực nhĩ trái (mmHg)*							
ALMTT (mmHg)*							
HA: TĐ/TB/TT (mmHg)*							
Bài niệu (ml/kg/giờ)***							
Cân bằng dịch (-/+), ml							
FiO ₂ (%)*							
SpO ₂ (%)**							
TS thở (lần/phút)							
I/E							

Đặc điểm	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Tiếp theo
Phân xét nghiệm huyết học, sinh hóa							
	T0	T1	Những ngày tiếp theo sau mổ				
WBC							
Hct							
PLT							
Ure (mmol/l)							
Creatinin (mcmol/l)							
Protid (g/l) Mg ⁺⁺ (mmol/l)							
Albumin (g/l)							
Mg ⁺⁺							
Bilirubin TP (TT/GT) mmol/l							
SGOT (UI/l)							
SGPT (UI/l)							
CRP							
PCT							
CK-MB							
HgB niệu (+/-)							
PT (s,%)							
INR							
aPTT (s, R)							
Fibrinogen (g/l)							
AT III (%)							
D-Dimer							

(*): Chỉ số thấp nhất trong khoảng thời gian lấy số liệu

(**): Chỉ số cao nhất trong khoảng thời gian lấy số liệu

(***): Giá trị trung bình của khoảng thời gian lấy số liệu

Đặc điểm khác giai đoạn sau mổ:

33. HCCLTT có không

Thời điểm:.....thời gian tồn tại:.....

- Ngừng tim: 0 không 1 có
 - Thâm phân phúc mạc: 0 không 1 có
 - CVVH: 0 không 1 có
 - . NO: 0 không 1 có
 - ECMO: 0 không 1 có
 - Đẻ hở xương ức: 0 không 1 có
 - Mổ lại: 0 không 1 có
 - Viêm phổi VAP Có không
 - Xẹp phổi: Có không
 - Tràn dịch màng phổi: Có không
 - Tràn khí màng phổi: Có không
 - Phổi hợp tồn thương phổi: Có không
 - Suy tim độ II độ III độ IV
 - Con tăng ALĐMP: Có không , số con:.....
 - Loạn nhịp: Có , không loại loạn nhịp.....
- Thuốc điều trị.....
- tổn thương gan: Có không

- tổn thương thận: Có không
- Nhiễm trùng máu: : Có không
- Shunt tồn lưu: Có , không
- Đường kính thất phải:mm, thất trái.....; EF.....
- Thời gian sử dụng thuốc vận mạch (giờ).....
- Thời gian thở máy.....
- Thời gian nằm hồi sức (giờ).....
- Tử vong giai đoạn hồi sức Có , không

Nguyên nhân:.....

- Thời gian nằm viện sau mổ
- Thời gian nằm viện:

Ngày tháng năm 201

Người lấy mẫu

Đặng Văn Thức