

NỒNG ĐỘ NT-PROBNP HUYẾT TƯƠNG Ở TRẺ EM KHOẺ MẠNH

Ngô Anh Vinh✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu nhằm xác định nồng độ NT-ProBNP huyết tương ở trẻ em khỏe mạnh. Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết tương trên 272 trẻ khỏe mạnh từ 1 ngày đến 15 tuổi đến kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 4 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019. Trung vị nồng độ NT-ProBNP của nhóm nghiên cứu là 31 pg/ml, giá trị nhỏ nhất là 19 và lớn nhất là 57,6 pg/ml. Nồng độ NT-ProBNP cao nhất ở nhóm dưới 1 tháng tuổi và sau đó giảm dần theo tuổi ($r = -0,352$; $p < 0,05$) và không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$). Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em khỏe mạnh có tương quan nghịch so với tuổi và không phụ thuộc vào giới tính.

Từ khóa: NT-ProBNP, trẻ em, khỏe mạnh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

NT-ProBNP là peptid lợi niệu natri tít B có 76 acid amin được bài tiết chủ yếu từ cơ tâm thất và được đào thải chủ yếu qua thận. NT-proBNP được phóng thích do sự gia tăng áp lực cũng như thể tích của buồng tim đặc biệt là tâm thất trái.^{1,2} Hiện nay, định lượng nồng độ NT-ProBNP huyết tương là xét nghiệm đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị các bệnh lý tim mạch ở người lớn và cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu cao.^{3,4} Tuy nhiên, ứng dụng của phương pháp định lượng này trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý tim mạch ở trẻ em vẫn còn nhiều khó khăn do sự thay đổi của nồng độ NT-ProBNP theo tuổi trong quá trình phát triển của trẻ.^{5,6} Bởi vậy, để đánh giá được sự biến đổi nồng độ NT-ProBNP trong các bệnh lý tim mạch ở trẻ em thì cần phải biết được sự thay đổi của chỉ số này trong các giai đoạn phát triển bình thường của trẻ. Hiện nay, ở nước ngoài đã có một số nghiên cứu

đưa ra các chỉ số nồng độ NT-ProBNP ở trẻ em khỏe mạnh.⁵⁻⁸ Tuy nhiên, ở Việt nam cho đến nay chưa có nghiên cứu nào công bố về chỉ số này ở trẻ khỏe mạnh theo lứa tuổi. Vì thế, nhằm góp phần đưa ra các chỉ số tham chiếu về nồng độ NT-ProBNP huyết tương bình thường ở trẻ em, tôi thực hiện nghiên cứu “Xác định nồng độ NT-ProBNP huyết tương ở trẻ em khỏe mạnh”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Trẻ dưới 16 tuổi và được xác định là khỏe mạnh dựa vào quá trình hỏi bệnh, khám lâm sàng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 4 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng khám Bệnh viện Nhi Trung ương.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Có 272 trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu.

Tác giả liên hệ: Ngô Anh Vinh,

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: vinhinc@yahoo.com

Ngày nhận: 23/08/2021

Ngày được chấp nhận: 23/09/2021

Các bước tiến hành nghiên cứu: Trẻ được xác định là khoẻ mạnh khi đến kiểm tra sức khoẻ bằng cách hỏi bệnh sử, khám lâm sàng.

Định lượng nồng độ NT-ProBNP: bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên máy Cobas e601 của hãng Roche tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương. Phương pháp định lượng được tiến hành theo đúng quy trình (bảo quản mẫu và cách thức lấy mẫu, phương pháp định lượng) của Bộ Y tế.⁹ Đơn vị của nồng độ NT-ProBNP huyết tương là pg/ml.

3. Xử lý số liệu

III. KẾT QUẢ

Đối tượng nghiên cứu là 272 trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	n	%
Nhóm tuổi	< 1 tháng	32	11,76%
	1 tháng - 3 tháng	43	15,8%
	3 tháng - 12 tháng	49	18,1%
	1 - 5 tuổi	78	28,7
	> 5 tuổi - 15 tuổi	70	25,7
Giới tính	Nam	130	47,8%
	Nữ	142	52,2%
	Tổng	272	100%

Tuổi nhỏ nhất là 1 ngày tuổi, lớn nhất là 15 tuổi và nhóm dưới 1 tuổi chiếm 45,6%. Tỷ lệ trẻ nam chiếm 47,8%, nữ chiếm 52,2% và không có sự khác biệt về tỷ lệ giữa 2 giới trong nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

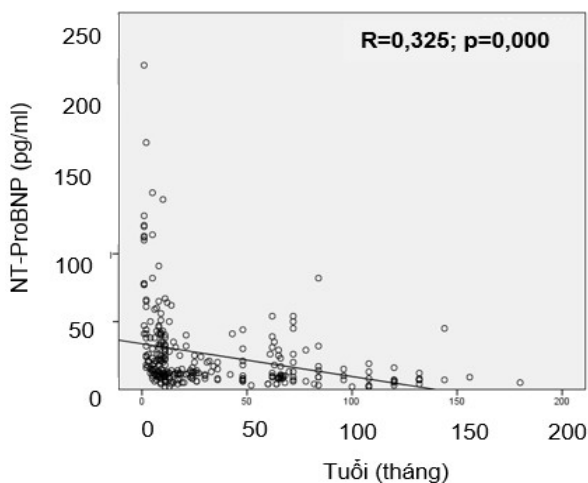
2. Nồng độ NT-ProBNP huyết tương theo tuổi và giới tính

Trung vị chung của nồng độ NT-ProBNP của nhóm nghiên cứu là 31pg/ml, (min - max:19 - 57,6) pg/ml.

Số liệu trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22. Sử dụng phương pháp Shapiro-Wilk test để kiểm định phân bố số liệu. Số liệu được trình bày dưới dạng: trung vị (median), giá trị lớn nhất (min) và giá trị lớn nhất (max) với khoảng bách phân vị thứ 25 và 75 (25th, 75th) đối với phân bố không chuẩn.

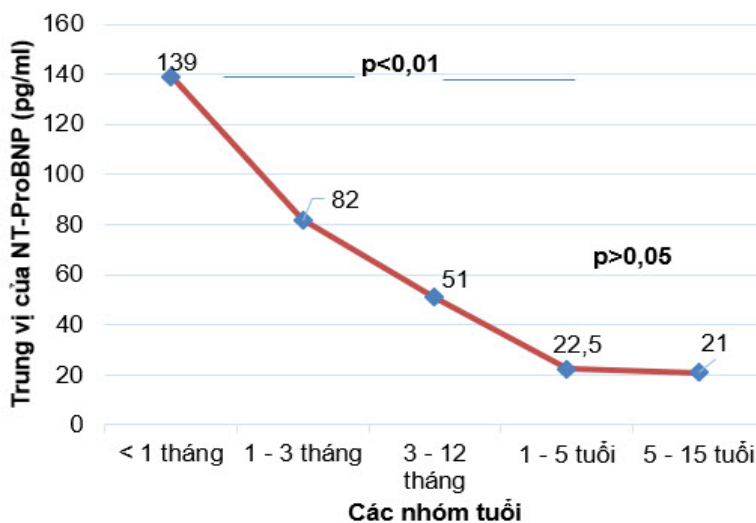
4. Đạo đức nghiên cứu

Gia đình trẻ được giải thích về nội dung nghiên cứu và đã đồng ý chấp thuận tham gia. Nghiên cứu không ảnh hưởng đến sức khoẻ của bệnh nhân.



Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP với tuổi

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



Biểu đồ 2. Nồng độ NT-ProBNP huyết thanh theo nhóm tuổi

Nồng độ NT-ProBNP cao nhất ở nhóm <1 tháng (139 pg/ml) và 1 - 3 tháng (82 pg/ml), sau đó giảm dần theo tuổi. Nồng độ NT-ProBNP giữa các nhóm tuổi (< 1 tháng, 1 - 3 tháng, 3 - 12 tháng và 1-5 tuổi) đều khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) nhưng không có sự khác nhau giữa 2 nhóm tuổi (1-5 tuổi) và (5 - 15 tuổi) với $p > 0,05$.

Bảng 2. Phân bố nồng độ NT-ProBNP huyết tương theo tuổi và giới tính

Nhóm tuổi	Giới	n (%)	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (min - max)	p
< 1 tuổi	Nam	60	78,7 (57,4 - 98,3)	> 0,05
	Nữ	62	80,5 (63,1 - 99,6)	

Nhóm tuổi	Giới	n (%)	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (min - max)	p
1 – 5 tuổi	Nam	41	21,4 (15,1 - 41,2)	> 0,05
	Nữ	37	22,9 (16,2 - 43,6)	
> 5 tuổi	Nam	34	21,5 (17,4 - 40,2)	> 0,05
	Nữ	36	19,2 (16,3 - 39,4)	
1 tháng - 15 tuổi	Nam	130 (47,8%)	31 (19 - 59,4)	> 0,05
	Nữ	142 (52,2%)	32 (19 - 56,1)	
Tổng		272 (100%)	31 (19 - 57,6)	

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

IV. BÀN LUẬN

Khi phân tích về nồng độ NT-ProBNP huyết tương ở nhóm trẻ khỏe mạnh, các nghiên cứu ở nước ngoài đã đưa ra các giá trị về thông số này. Theo nghiên cứu của Ralf Geige và cộng sự¹⁰ trên 102 trẻ khỏe mạnh có độ tuổi từ 1 tháng - 18 tuổi ở Áo, nồng độ NT-ProBNP có trung vị là 76,7 pg/ml, (min-max: 35 - 122,4) pg/ml. Theo nghiên cứu của tác giả Nir A⁵ trên

58 trẻ khỏe mạnh từ 4 tháng đến 15 tuổi, kết quả cho thấy trung vị nồng độ NT-ProBNP là 90 (5 - 391)pg/ml và chỉ số này ổn định và không có sự khác biệt đáng kể từ 4 tháng đến 15 tuổi. Sai Li và cộng sự nghiên cứu trên 1031 trẻ từ 1 tháng đến 18 tuổi ở Trung Quốc, cho thấy nồng độ NT-proBNP có trung vị (min-max) là 87 (40 - 148) pg/ml. Ngoài ra, đối với nhóm trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi) cao hơn rõ rệt so với các nhóm tuổi khác ($p < 0,01$).⁸

Bảng 3. Nồng độ NT-ProBNP ở trẻ nhóm chứng của các nghiên cứu

Tác giả	Cỡ mẫu	Lứa tuổi	NT-ProBNP (pg/ml) Trung vị (min-max)
Tôi	272	1 tháng - 15 tuổi	31 (19 - 57,6 pg/ml)
Ralf Geig và cộng sự ¹⁰	102	1 tháng- 18 tuổi	76,7 (35 - 122,4)
Nir A và cộng sự ⁵	58	4 tháng đến 15 tuổi	90, 5 - 391
Sai Li và cộng sự ⁸	1031	1 tháng đến 18 tuổi	87(40 - 148)

Theo kết quả trên, sự khác nhau về nồng độ NT-ProBNP ở trẻ khỏe mạnh giữa các nghiên cứu có thể do sự không tương đồng về tuổi. Bên cạnh đó, sự khác nhau về yếu tố chủng tộc giữa các khu vực (châu Âu, Á) giữa các nghiên cứu cũng có thể ảnh hưởng đến sự thay đổi của chỉ số này. Theo nghiên cứu của Deepak K Gupta và cộng sự, nồng độ NT-proBNP khác nhau tùy theo chủng tộc và dân tộc.¹²

Khi phân tích biểu đồ tương quan (Biểu đồ 1), kết quả cho thấy nồng độ NT-ProBNP ở nhóm trẻ khỏe mạnh trong nghiên cứu tương quan nghịch biến so với tuổi, cho thấy chỉ số này giảm dần theo tuổi, có nghĩa là tuổi càng cao thì nồng độ NT-ProBNP càng giảm và ngược lại. Đặc biệt, nồng độ NT-ProBNP tăng rất cao ở thời kỳ sơ sinh, sau đó giảm dần theo tuổi và chỉ số này bắt đầu ổn định sau 5 tuổi (Biểu đồ 2).

Khi phân tích về mối tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP theo tuổi ở trẻ em, các nghiên cứu ở nước ngoài cũng đưa ra nhận định tương tự. Cụ thể, Sugimoto và cộng sự¹¹ khi phân tích trên 232 trẻ khỏe mạnh ở Nhật Bản đã chỉ ra rằng nồng độ NT-ProBNP có tương quan nghịch biến so với tuổi ($r = -0,275$, $p < 0,05$). Tác giả Menghong Deng¹³ ở Trung Quốc cũng cho rằng ở trẻ khỏe mạnh (từ sơ sinh đến 18 tuổi), nồng độ NT-ProBNP có tương quan nghịch biến và giảm dần theo tuổi ($r = -0,741$, $p < 0,001$). Trong khi đó, theo Sugimoto và cộng sự¹¹ khi so sánh giữa 2 nhóm tuổi (trên 3 tuổi và dưới 3 tuổi), tác giả nhận thấy có sự khác biệt về nồng độ NT-ProBNP giữa 2 nhóm tuổi này với $p < 0,05$. Theo tác giả, sự khác biệt này có thể liên quan đến chức năng của thận vì thận của trẻ em bắt đầu hoàn thiện khi 3 tuổi.

Các nghiên cứu ở nước ngoài cũng chỉ ra rằng, nồng độ NT-ProBNP tăng rất cao trong thời kỳ sơ sinh và sau đó giảm dần sau giai đoạn này.^{6,8} Cụ thể, nghiên cứu của tác giả Nir A và cộng sự⁶ trên 690 trẻ khỏe mạnh sau sinh đến 18 tuổi đã cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng rất cao trong những ngày đầu sau khi sinh và giảm mạnh trong những ngày tiếp theo. Sau đó thông số này tiếp tục giảm dần theo tuổi và giảm rõ rệt so với sau 1 tháng tuổi ($r = 0,43$; $p = 0,001$).

Giải thích về sự gia tăng nồng độ NT-ProBNP thời kỳ sơ sinh, tác giả Nir A và cộng sự cho rằng nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở trẻ sơ sinh có thể do hiện tượng mất nước sinh lý xảy ra trong tuần đầu sau sinh và một lý do nữa có thể do nồng độ NT-ProBNP được truyền từ mẹ sang con qua nhau thai trong thời kỳ này.⁶ Trong khi đó, Mir TS và cộng sự cho rằng chỉ số này tăng cao trong những ngày đầu sau sinh có thể liên quan đến tăng kháng trở mạch hệ thống, lưu lượng máu phổi và tăng áp lực động mạch phổi sau sinh.⁷ Mối tương quan

giữa nồng độ NT-ProBNP theo tuổi ở trẻ em khỏe mạnh có sự khác biệt so với người lớn. Ở người lớn khỏe mạnh, nồng độ NT-ProBNP lại tăng dần theo tuổi. Điều này được giải thích do ở người lớn chức năng thận giảm dần theo tuổi mà NT-ProBNP lại được đào thải chủ yếu qua thận.^{1,2}

Về giới tính, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-ProBNP huyết tương không có sự khác biệt giữa 2 giới khi so sánh giữa các trẻ có tương đồng về nhóm tuổi (Bảng 2). Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu nước ngoài khác trên trẻ em khỏe mạnh.^{5-8,14} Đối với người lớn khỏe mạnh, các nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ NT-ProBNP về giới tính.^{1,15}

Trong khi đó, theo tác giả Nir A khi so sánh theo từng nhóm tuổi ở trẻ em, kết quả cho thấy ở trẻ dưới 10 tuổi nồng độ NT-proBNP huyết thanh không khác biệt giữa hai giới. Tuy nhiên sau độ tuổi này, nồng độ NT-ProBNP ở trẻ trai lại thấp hơn trẻ gái. Theo tác giả, sự khác biệt này có thể liên quan đến nồng độ estrogen (hoạt hóa gen tổng hợp peptide lợi niệu) và androgen (làm giảm nồng độ peptid lợi niệu).⁶

Các nghiên cứu ở nước ngoài đều cho thấy nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở trẻ có suy tim hoặc bệnh lý tim mạch hơn so với nhóm chứng cùng tuổi là những trẻ khỏe mạnh hoặc không mắc bệnh lý tim mạch. Sự gia tăng của nồng độ NT-ProBNP so với các giá trị bình thường theo tuổi gợi ý tới trẻ mắc suy tim hoặc các bệnh lý tim mạch khác. Hiện nay, phương pháp định lượng NT-ProBNP huyết tương đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán suy tim cũng như các bệnh lý tim mạch ở trẻ em.^{8,10,11,13,16} Vì thế, tôi hy vọng kết quả nghiên cứu này sẽ đưa ra các giá trị tham khảo về nồng độ NT-ProBNP bình thường theo ở trẻ em khỏe mạnh theo tuổi và qua đây góp phần giúp chẩn đoán suy tim sớm cũng như các bệnh lý tim mạch ở trẻ em.

Mặc dù hạn chế trong nghiên cứu này là cỡ mẫu còn nhỏ, tuy nhiên kết quả nghiên cứu bước đầu đã đưa ra được một số giá trị bình thường của nồng độ NT-ProBNP huyết tương theo tuổi ở trẻ em Việt Nam. Bởi vậy, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trên các quần thể rộng hơn mới có thể đưa ra được các giá trị mang tính hằng số khách quan.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu xác định nồng độ NT-ProBNP huyết thanh trên 272 trẻ khoẻ mạnh từ 1 ngày đến 15 tuổi tại Bệnh Viện Nhi Trung ương, kết quả đã cho thấy nồng độ NT-ProBNP huyết tương phụ thuộc vào tuổi và không có liên quan về giới tính. Nồng độ NT-ProBNP tăng cao ở giai đoạn sơ sinh và sau đó giảm dần theo tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Martinez-Rumayor A, Richards A.M, Burnett J.C, et al. Biology of the natriuretic peptides. *American Journal of Cardiology*. 2008; 101(3A), 3 - 8.
- Mair J. Clinical significance of pro-B-type natriuretic peptide glycosylation and processing. *Clinical Chemistry*. 2009; 55(3), 394–397.
- Troughton R, Michael Felker G, and Januzzi J.L. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *European Heart Journal*. 2014; 35(1), 16–24.
- Hoàng Anh Tiến, Huỳnh Văn Minh, Lê Thị Phương Anh. Đánh giá sự biến đổi nồng độ NT-proBNP ở đợt cấp của bệnh nhân suy tim mạn. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2005; 41, 650–663.
- Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatrica*. 2004; 93(5), 603–607.
- Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatric Cardiology*. 2009; 30(1), 3–8.
- Mir T.S, Marohn S, Læer S, et al. 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*. 2002; 110(6), 76.
- Sai Li, MSa,b, Zhenghui Xiao, MDc, Liping Li, et al. Establishment of normal reference values of NT-proBNP and its application in diagnosing acute heart failure in children with severe handfood and mouth disease. *Medicine*. 2018; 97(36):e12218.
- Bộ Y Tế. Định lượng NT-ProBNP. Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh. *Nhà Xuất Bản Học, Hà Nội*. 2014; 337–340.
- Geiger R, Hammerer-Lercher A, Url C, et al. NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *International Journal of Cardiology*. 2007; 123(1), 63–65.
- Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2010; 74(5), 998–1005.
- Theo Deepak K Gupta , Lori B Daniels, Susan Cheng. “Differences in Natriuretic Peptide Levels by Race/Ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *American Journal of Cardiology*. 2017; 120(6), 1008-1015.
- Menghong Deng, Chunwang Lin, Wen Tang, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in children of age up to 18 years. *International Journal of Clinical and Experimental*

Pathology. 2016; 9(10), 10756–10762.

14. G.Koerbin,W.P.Abhayaratna,J.M.Potter, et al. NTproBNP concentrations in healthy children. *Clinical Biochemistry*. 2012; 45 (15), 1158-1160.

15. Fradley M.G, Larson M.G, Cheng S, et al. Reference Limits for N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide in Healthy Individuals

(From the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 2011; 108(9), 1341–1345.

16. Hyun Su Kim and Hee Joung Choi. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in children: comparison in cardiac and non-cardiac diseases. *Cardiology in the Young*. 2020; 30(4), pp 500 – 504.

Summary

SERUM NT-PROBNP CONCENTRATION IN HEALTHY CHILDREN

The study was conducted to determine serum NT-ProBNP concentration in healthy children. A descriptive cross – sectional study was conducted to measure the concentration of NT-ProBNP serum in 272 healthy children from 1 day to 15 years old during their regular health check-up at the National Children’s Hospital from April 2018 to October 2019. The median NT-ProBNP concentration of the research participants is 31 pg/ml, (min-max: 19-57.6) pg / ml. The highest concentration of NT-ProBNP was under 1 month of age and then decreased with age ($r = -0.352$; $p < 0.05$). There was no difference in NT-prBNP concentration between male and female ($p > 0.05$). NT-ProBNP levels in healthy children were negatively correlated with age and did not depend on gender.

Keywords: NT-ProBNP, children, healthy.