

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



ĐÀO HỮU NAM

**ỨNG DỤNG KỸ THUẬT LỌC MÁU LIÊN TỤC
TRONG ĐIỀU TRỊ ĐỢT CẤP MÁT BÙ CỦA MỘT SỐ
BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

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

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

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

Vào hồi giờ phút ngày tháng năm 2020.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (RLCHBS) là một nhóm các bệnh lý di truyền phân tử do những rối loạn về cấu trúc gen dẫn tới sự khiếm khuyết khác nhau trong quá trình chuyển hóa vật chất trong cơ thể.

Đợt cấp mất bù là tình trạng diễn biến cấp tính của bệnh RLCHBS do mất cân bằng về chuyển hóa các chất dẫn tới đe dọa khả năng sống của bệnh nhân, biểu hiện lâm sàng của đợt cấp mất bù rất đa dạng với những triệu chứng không đặc hiệu: li bì, bú kém, nôn, co giật, hôn mê hoặc tình trạng sốc nặng, nếu không chẩn đoán và điều trị kịp thời trẻ sẽ bị tử vong hoặc để lại di chứng nặng nề. Điều trị đợt cấp mất bù theo 4 nguyên tắc: hạn chế cung cấp cơ chất, tăng cường hoạt động của các enzym hoặc các yếu tố đồng vận enzym, tăng khả năng thải các chất chuyển hóa độc, cung cấp các chất chuyển hóa. Trong trường hợp mất bù nặng các biện pháp điều trị trên không hiệu quả, phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch là biện pháp hiệu quả đợt cấp mất bù của một số bệnh RLCHBS để loại bỏ nhanh chóng các chất độc của chuyển hóa như amoniac, leucin ... ra khỏi cơ thể, nhằm cân bằng lại quá trình chuyển hóa trong cơ thể.

Tại bệnh viện Nhi Trung ương một số bệnh nhân đã được áp dụng kỹ thuật này, bước đầu cho kết quả khả quan. Xuất phát từ thực tế đó đề tài: **"Ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù của một số bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh ở trẻ em"** được tiến hành với 3 mục tiêu như sau:

1. Ứng dụng phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù của một số bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.
2. Đánh giá hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù của một số bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.
3. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến kết quả lọc máu liên tục điều trị đợt cấp mất bù.

TÍNH CẤP THIẾT CỦA LUẬN ÁN

Đợt cấp mất bù của bệnh RLCHBS là tình trạng bệnh nguy kịch, đe dọa tính mạng. Các biểu hiện lâm sàng đa dạng, không đặc hiệu tùy thuộc vào loại bệnh RLCHBS. Các can thiệp điều trị đôi khi không kịp thời, đặc biệt ở các bệnh nhi chưa được chẩn đoán bệnh RLCHBS trước

đó, sẽ gây tử vong hoặc di chứng nặng nề. Một số nguyên tắc điều trị đợt cấp mất bù là hạn chế cung cấp cơ chất, tăng khả năng thải độc, cung cấp các chất đồng vận, các chất của chuyển hóa và thải độc. Tuy nhiên trong đợt cấp mất bù nặng, các biện pháp trên kém hiệu quả và ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân. Do đó phương pháp lọc máu liên tục tại giường là biện pháp tối ưu có thể đào thải chất độc nhanh chóng và cứu sống bệnh nhân tránh để lại di chứng thần kinh nặng nề.

Những đóng góp mới của luận án:

Đây là luận án đầu tiên tại Việt Nam áp dụng thành công kỹ thuật lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch vào cấp cứu cho 40 bệnh nhi có đợt cấp mất bù RLCHBS.

Kết quả lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù cấp rối loạn chuyển hóa bẩm sinh với tỷ lệ sống đạt 32/40 (80%), tỷ lệ tử vong là 8/40 (20%).

Lọc máu liên tục tĩnh - tĩnh mạch đã cải thiện nhanh tình trạng huyết động tri giác và pH máu sau 6 - 24 giờ.

Nồng độ lactat máu $\geq 3,54\text{mmol/l}$ và creatinin huyết thanh $\geq 64\text{ }\mu\text{mol/l}$ là 2 yếu tố nguy cơ độc lập tiên lượng tử vong. pH máu $< 7,00$ và nồng độ amoniac máu $\geq 1482\text{ }\mu\text{mol/l}$ trước khi lọc máu có liên quan đến tử vong.

Bố cục của luận án:

Luận án có 133 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang); Chương 1: Tổng quan (37 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (24 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (36 trang), Chương 4: Bàn luận (31 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang).

Trong luận án có 44 bảng, 12 biểu đồ, 7 hình và 4 sơ đồ.

Luận án còn có: 136 tài liệu tham khảo, trong đó có 9 tài liệu tiếng Việt, 127 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Phân loại RLCHBS

Theo con đường chuyển hóa cơ bản: RLCH protein (RLCH acid amin, acid hữu cơ và chu trình urê), RLCH carbohydrat, RLCH acid béo, các RLCH khác: là những RLCHBS ít gặp hơn.

1.2. Cơ chế bệnh sinh của đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Amoniac có thể tự do qua máu não, sự di chuyển qua hàng rào máu não tỷ lệ thuận với nồng độ amoniac và huyết áp động mạch, dẫn tới RLCH trao đổi chất có thể xảy ra với nồng độ amoniac trong não tăng cao hơn máu ngoại vi. Amoniac trong máu ngấm nhanh vào trong não và gây ra phù tế bào hình sao, dẫn đến phù tế bào và mất chức năng neuron

1.3. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh:

- Lâm sàng: hội chứng não cấp như li bì, hôn mê, co giật, bệnh thần kinh ngoại vi, bất thường trương lực cơ, mất điều hòa.
- Cận lâm sàng: tăng amoniac máu, toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, hạ glucose máu và rối loạn về huyết học.

1.4. Nguyên tắc điều trị đợt cấp mất bù các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh:

- Hạn chế cung cấp cơ chất.
- Tăng cường hoạt động của các enzym hoặc các yếu tố đồng vận.
- Tăng khả năng thải các chất chuyển hóa độc.
- Cung cấp các chất chuyển hóa thiếu.

1.5. Nguyên lý cơ bản của phương pháp lọc máu liên tục: Máu của bệnh nhân được lấy ra từ tĩnh mạch (TM) lớn (TM cảnh trong, TM dưới đòn hoặc TM đùi) qua một nòng của catheter TM rồi được dẫn trong một hệ thống gọi là tuần hoàn ngoài cơ thể bao gồm dây dẫn và quả lọc, được lọc bỏ các phân tử “độc chất” bằng màng bán thấm, sau đó máu được đưa trả lại cho bệnh nhân qua nòng khác của catheter đó (catheter hai nòng).

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân từ sơ sinh đến 15 tuổi nhập khoa Điều trị tích cực và khoa Sơ sinh, bệnh viện Nhi Trung ương với chẩn đoán đợt cấp mất bù RLCHBS và được lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong thời gian từ 1/1/2015 đến 30/10/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh RLCHBS đang được theo dõi tại khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền và các bệnh nhân vào khoa

ĐTTC và Sơ sinh, có biểu hiện đợt cấp mắt bù RLCHBS với các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm theo Zschocke J và Hoffmann G.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp mắt bù:
 - Biểu hiện hội chứng não cấp: li bì, co giật, hôn mê.
 - Thở nhanh sâu, có thể ngừng thở, suy hô hấp. có thể có suy tuần hoàn.
 - Toan chuyển hóa, tăng khoảng trống anion, ceton niệu có thể dương tính.
 - Tăng amoniac máu với chu trình urê và/hoặc acid hữu cơ
 - Tăng leucin và isoleucin máu với MSUD.
- Chỉ định lọc máu liên tục theo tiêu chuẩn của J.M Saudubray (2012):
 - Hội chứng não cấp, kèm nồng độ amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$ và/hoặc nồng độ amoniac không giảm trong vòng 4-6 giờ đầu với điều trị.
 - Tất cả các trường hợp sơ sinh tăng amoniac máu, hôn mê lọc máu cần được tiến hành ngay lập tức.
 - MSUD lọc máu khi nồng độ leucin > 20 mg/dl (> 1500 $\mu\text{mol/l}$).
 - Toan chuyển hóa pH < 7,2 mà điều trị sau 4 - 6 giờ không đáp ứng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân RLCHBS vào viện trong tình trạng quá nặng như hôn mê sâu với điểm Glasgow: 3 điểm hoặc bệnh nhân tử vong nhanh dưới 3 giờ nhập viện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Mục tiêu 1 và mục tiêu 3: Mô tả

Mục tiêu 2: Nghiên cứu can thiệp điều trị, đối chứng trước sau.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

Lựa chọn bệnh nhi đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

2.2.3.1. Điều trị thường quy

Theo phác đồ của bệnh viện Nhi Trung ương. Nếu bệnh nhân không đáp ứng thì có chỉ định lọc máu liên tục.

2.2.3.2. Lọc máu liên tục

Thiết bị

+ Máy lọc máu Prismaflex, quả lọc và dịch lọc Hemosol của hãng Gambro.

+ Catheter 2 nòng các kích cỡ: Gamcath 6,5 Fr, 8 Fr, 11 Fr Catheter của hãng Gambro.

2.2.3.3. Các biến số nghiên cứu

- **Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu:** tuổi, giới, cân nặng, nhóm bệnh RLCHBS, một số yếu tố khởi phát đợt cấp mất bù.

- **Mục tiêu 1: Ứng dụng phương pháp lọc máu liên tục:**

Chỉ định lọc máu, kỹ thuật lọc máu, đường vào mạch máu, kích cỡ catheter, quả lọc, tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, dịch thẩm tách, dịch rút, chống đông bằng Heparin, test ACT và/hoặc APTT. Thay đổi các chỉ số lọc máu theo thời gian lọc máu: sau 6 giờ (T1), sau 12 giờ (T2), sau 24 giờ (T3), sau 36 giờ (T4), sau 48 giờ (T5), sau 72 giờ (T6), sau 4 ngày (T7).

- **Mục tiêu 2: Hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS**

•Đánh giá hiệu quả của lọc máu liên tục điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS dựa vào 4 chỉ số sau:

+ Cải thiện các triệu chứng lâm sàng: nhịp tim, huyết áp động mạch, SpO2, tình trạng tri giác (dựa vào thang điểm Glasgow cho trẻ em – phụ lục 4) theo thời gian điều trị T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7.

+ Giảm các chất như: amoniac, thay đổi pH máu theo thời gian điều trị T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7.

+ Thay đổi leucin máu trước và sau lọc máu

+ Tỷ lệ sống, tử vong.

• Kết quả điều trị khi ra khỏi khoa ĐTTTC, khoa Sơ sinh và xuất viện: Thời gian lọc máu liên tục, thời gian điều trị tại khoa Điều trị tích cực và khoa Sơ sinh, thời gian điều trị tại bệnh viện.

+ Tỷ lệ các biến chứng và tai biến: hạ kali máu, tắc quả lọc, chảy máu, hạ thân nhiệt, nhiễm trùng bệnh viện....

- **Mục tiêu 3: Một số yếu tố liên quan đến kết quả lọc máu liên tục:** Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu. chỉ định lọc máu, mức độ tăng amoniac, toan máu, lactat máu tại thời điểm trước lọc máu, tình trạng suy thận kèm theo tại thời điểm chẩn đoán, chỉ số tiên lượng tử vong: Điểm PRIMIS III, nhóm kỹ thuật lọc máu: tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, dịch thẩm tách, dịch rút, các biến chứng, Thời gian điều trị: thời gian từ khi bệnh nhân biểu hiện đợt cấp đến khi được lọc máu, thời gian từ khi vào điều trị tại khoa đến khi lọc máu, thời gian lọc máu, thời gian điều trị tại khoa, thời gian điều trị tại bệnh viện và kết quả điều trị.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi được thu thập được mã hóa theo mẫu thống nhất nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 23.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức - Trường Đại học Y Hà Nội.

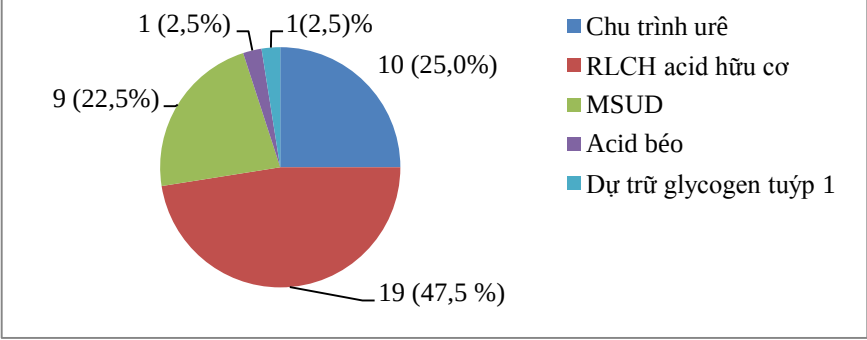
Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 1/1/2015 đến 30/10/2018 có 40 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu với kết quả như sau.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

* Nhóm tuổi khởi phát đợt cấp mất bù hay gặp nhất là dưới 1 tháng tuổi, tuổi trung bình là $10,8 \pm 19,2$ tháng (2 ngày – 8 tuổi).

* Cân nặng trung bình là $7,15 \pm 4,88$ kg, trung vị là 7 kg (2,2-25 kg).



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm bệnh RLCHBS

Nhận xét: Nhóm bệnh RLCH acid hữu cơ chiếm tỷ lệ cao nhất.

Bảng 3.1. Các yếu tố khởi phát đợt cấp mất bù RLCHBS

Yếu tố khởi phát	n	Ti lệ (%)
Nhiễm trùng	29	72,5
Nhiễm khuẩn huyết-sốt nhiễm khuẩn	20	50,0
Viêm phế quản phổi	5	12,5
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	3	7,5
Sốt virus	1	2,5
Không tuân thủ điều trị	1	2,5
Không rõ nguyên nhân	10	25,0
Tổng số	40	100

Nhận xét: Yếu tố khởi phát chính gây ra đợt cấp mất bù là do nhiễm khuẩn.

3.2. Ứng dụng phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù của một số bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo chỉ định lọc máu

Chỉ định lọc máu	n	Tỷ lệ (%)
Hội chứng não cấp và toan chuyển hóa pH < 7,2	18	45,0
pH: 7,0 - <7,2	10	25,0
pH < 7,0	8	20,0
Hội chứng não cấp và amoniac ≥ 500 μmol/l	12	30,0
Amoniac rất cao (>1000 μmol/l)	8	20,0
Amoniac cao (501-1000 μmol/l)	4	10,0
Hội chứng não cấp và/hoặc Leucin máu > 1500 μmol/l	9	22,5
Hội chứng não cấp, pH < 7,2 và suy thận	1	2,5
Tổng số	40	100

Nhận xét: Chỉ định lọc máu toan chuyển hóa pH < 7.2 chiếm tỷ lệ cao nhất (45%), tiếp đến do tăng amoniac ≥ 500 μmol/l (30%).

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm phương thức lọc máu

Đặc điểm kỹ thuật lọc máu	n	Tỉ lệ (%)
Phương thức lọc máu		
CVVH	30	75,0
CVVHDF	6	15,0
CVVHD	4	10,0
Vị trí đặt catheter lọc máu		
TM đùi	31	77,5
TM cánh trong	9	22,5
Kích thước catheter		
Gamcath 6,5 F	23	57,5
Gamcath 8 F	14	35,0
Gamcath 11F	3	7,5
Quả lọc		
HF20 (60 ml)	27	67,5
M60 (93 ml)	10	25,0
M100 (152 ml)	3	7,5

Nhận xét: Phương thức lọc máu liên tục chủ yếu là CVVH (75%).

Bảng 3.4. Các chỉ số lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu

Chỉ số lọc máu	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tốc độ máu (ml/kg/phút) (n=40)	5,08 ± 1,35	5	3	9
Tốc độ dịch thay thế (ml/kg/giờ) (n=40)	56,88 ± 16,18	58,5	17,5	92
Tốc độ dịch thẩm tách (ml/kg/giờ) (n= 5)	61,60 ± 5,33	60	55,5	70
Tốc độ dịch rút (ml//kg/giờ) (n=40)	0,59 ± 1,56	0	0	7
Nồng độ Heparin (UI/kg/giờ) (n=40)	15,5 ± 6,86	20	0	20
ACT(s) (n= 29)	172,9 ± 52,4	164	99	335

Nhận xét: Tại thời điểm bắt đầu lọc máu, tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, dịch thẩm tách phù hợp với cân nặng của bệnh nhân.

3.3. Hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị cơn cấp mất bù do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

3.3.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo các thời điểm lọc máu

3.3.1.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng chung theo các thời điểm lọc máu

Bảng 3.5. Thay đổi nhịp tim của bệnh nhân theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Nhịp tim (nhịp/phút) ($\bar{X} \pm SD$) (min –max)	P _{Ti so với T0}
T0	40	146 ± 23 (72 - 205)	
T1	40	138 ± 20 (80 - 183)	< 0,01
T2	39	137 ± 25 (75 - 211)	< 0,05
T3	37	135 ± 25 (76 - 201)	< 0,05
T4	30	129 ± 22 (75 - 184)	< 0,05
T5	25	134 ± 23 (101-197)	< 0,05
T6	13	131 ± 27 (87 - 184)	< 0,05
T7	8	135 ± 28 (94 - 170)	> 0,05

Nhận xét: Hầu hết nhịp tim đã giảm rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.6. Thay đổi huyết áp động mạch theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	HATT(mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)(Min – Max)	P _{Ti so với T0}	HATTr(mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)(Min – Max)	P _{Ti so với T0}
T0	40	89,7 ± 20,1 (51 - 129)		46,8 ± 13,2 (26 - 92)	
T1	40	92,8 ± 18,8 (57 - 151)	> 0,05	50,1 ± 13,7 (31 - 86)	< 0,05
T2	39	92 ± 18,7 (43 - 120)	> 0,05	49,7 ± 13,1 (13 - 81)	> 0,05
T3	37	93,9 ± 21,5 (45 - 134)	< 0,05	52,7 ± 14,2 (27 - 98)	< 0,05
T4	30	88,4 ± 21,7 (31 - 126)	> 0,05	48 ± 12,9 (19 - 72)	> 0,05
T5	25	91,1 ± 21,1 (39 - 131)	< 0,05	51,2 ± 16,6 (23 - 86)	< 0,05
T6	13	84,1 ± 22,9 (44 - 116)	> 0,05	43,2 ± 11,2 (23 - 60)	> 0,05
T7	8	79,7 ± 18,4 (52 - 101)	> 0,05		

Nhận xét: HATT và HATTr cải thiện rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu.

Bảng 3.7. Thay đổi tri giác của bệnh nhân qua các thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Điểm Glasgow ($\bar{X} \pm SD$)(Min – Max)	P _{Ti so với T0}
T0	40	8,3 ± 1,5 (4 - 12)	
T1	18	9,7 ± 2,3 (6 - 14)	< 0,05
T2	14	10,5 ± 2,3 (8 - 14)	< 0,001
T3	15	11,3 ± 3,2 (3 - 15)	< 0,001
T4	17	11,1 ± 3,1 (5 - 14)	< 0,05
T5	17	11 ± 4,4 (3 - 15)	< 0,05
T6	10	10,5 ± 4,2 (3 - 14)	< 0,05
T7	9	10,1 ± 5,1 (3 - 15)	< 0,05

Nhận xét: Điểm Glasgow đã cải thiện rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu.

Bảng 3.8. Thay đổi pH máu chung theo thời gian lọc máu

Thời điểm	n	pH máu ($\bar{X} \pm SD$)(Min – Max)	p Tì so với T0
T0	40	7,2 $\pm$ 0,21(6,8 – 7,53)	
T1	39	7,25 $\pm$ 0,15(7,01 – 7,63)	< 0,05
T2	39	7,31 $\pm$ 0,14(7,0 – 7,74)	< 0,001
T3	37	7,36 $\pm$ 0,14(7,08 – 7,7)	< 0,001
T4	30	7,38 $\pm$ 0,13(6,96 – 7,57)	< 0,001
T5	24	7,35 $\pm$ 0,13(6,93 – 7,55)	< 0,05
T6	11	7,38 $\pm$ 0,11(7,19 – 7,6)	< 0,05
T7	9	7,33 $\pm$ 0,09(7,17 – 7,41)	< 0,05

Nhận xét: pH máu trung bình chung thay đổi tăng dần và cải thiện theo thời gian lọc máu.

Bảng 3.9. Thay đổi amoniac máu chung theo thời gian lọc máu

Thời điểm	n	Amoniacc máu ($\mu\text{mol/l}$) ($\bar{X} \pm SD$) (Min – Max)	p Tì so với T0
T0	40	521,8 $\pm$ 702,46 (49 - 3810)	
T1	26	393,53 $\pm$ 462,93 (36,2 - 1796)	< 0,05
T2	23	246,79 $\pm$ 306,88 (0,7 - 1347)	< 0,05
T3	23	191,39 $\pm$ 170,82 (19 - 559)	< 0,05
T4	19	149,35 $\pm$ 123,41 (24,9 - 399)	< 0,05
T5	13	143,28 $\pm$ 111,63 (48 - 422)	< 0,05
T6	8	142,63 $\pm$ 42,66 (88 - 228)	< 0,05
T7	5	92,4 $\pm$ 58,61 (22 - 180)	> 0,05

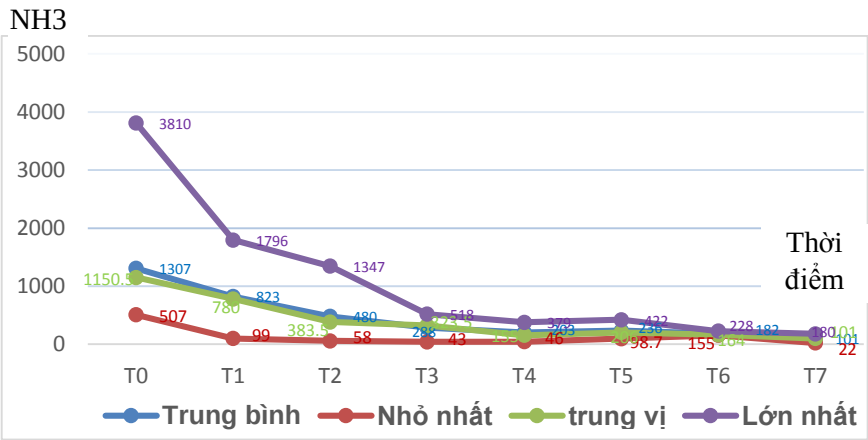
Nhận xét: Nồng độ amoniacc máu trung bình chung giảm 50% sau 12 giờ lọc máu.

3.3.1.2. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo nhóm bệnh RLCHBS qua các thời điểm lọc máu

Bảng 3.10. Thay đổi điểm Glasgow theo thời gian lọc máu của nhóm tăng amoniac > 500 μmol/l

Thời điểm	n	$\overline{(X \pm SD)}$	Med (Min – Max)	p Ti so với T0
T0	12	8,4 ± 1,6	8 (6 - 10)	
T1	8	10,3 ± 2,1	10.5 (8 - 13)	< 0,05
T2	7	11,3 ± 2,3	12 (8 - 14)	< 0,05
T3	7	12,2 ± 2,4	12 (10 - 15)	< 0.05
T4	7	10,3 ± 3,4	10 (6 - 14)	< 0,05
T5	7	10 ± 4,5	10 (4 - 14)	< 0,05
T6	4	9 ± 4,2	10 (3 - 13)	> 0,05
T7	3	9,7 ± 5,5	10 (4 - 15)	> 0,05

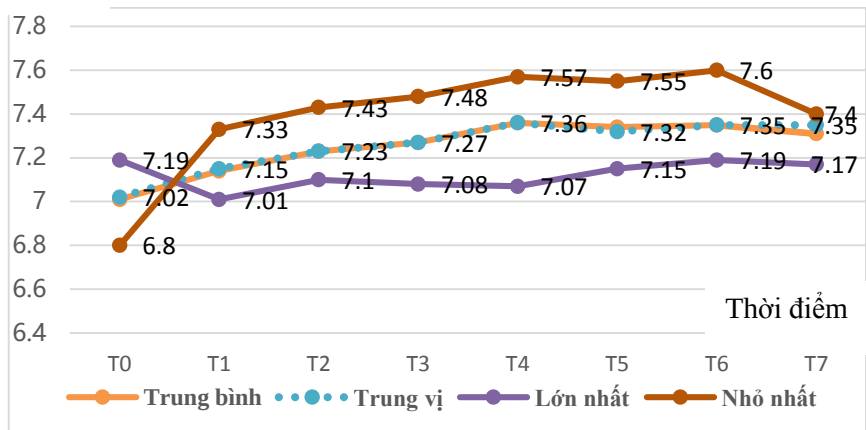
Nhận xét: Theo các thời điểm lọc máu điểm Glasgow ở nhóm bệnh nhân amoniac > 500 μmol/l tăng lên rõ rệt tại thời điểm T1 và T3.



Biểu đồ 3.2. Thay đổi nồng độ amoniac theo thời gian lọc máu

Nhận xét: Trước lọc máu có 12/40 (30%) bệnh nhân có nồng độ amoniac tăng cao, giảm dần theo thời điểm và giảm 50% sau 12 giờ lọc máu.

pH máu



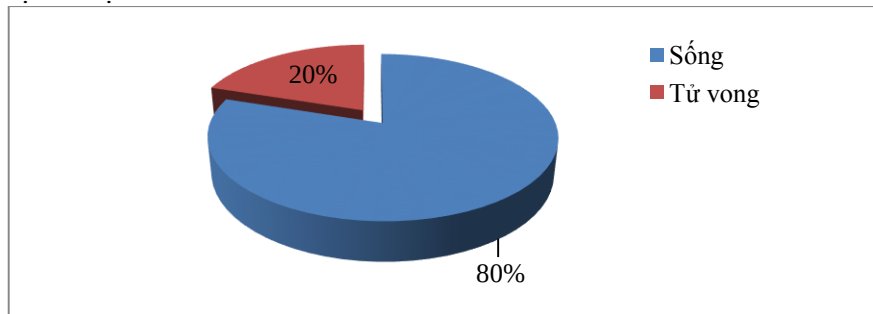
Biểu đồ 3.3. Thay đổi pH máu theo thời gian lọc máu ở nhóm toan chuyển hóa pH < 7,2

Nhận xét: Có 18/40(45%) bệnh nhân có tình trạng toan chuyển hóa nặng với mức trước lọc máu và cải thiện dần theo thời gian lọc máu và trở về bình thường sau 36 giờ lọc máu.

Bảng 3.11. Thay đổi nồng độ leucin máu sau lọc máu

Thời điểm	n	$(\bar{X} \pm SD)$ ($\mu\text{mol/l}$)	Med (min – max) ($\mu\text{mol/l}$)
Trước lọc máu	4	$3977,2 \pm 1228,8$	3466,8 (3182-5783,2)
Sau lọc máu	4	$223,5 \pm 272,1$	151 (3,1 – 588,4)

Nhận xét: Nồng độ leucin của 4 bệnh nhân trước lọc máu cao và giảm rõ rệt sau lọc máu.



Biểu đồ 3.4. Kết quả điều trị chung

Nhận xét: 32/40 (80%) bệnh nhân sống, 8/40 (20%) bệnh nhân tử vong.

3.3.2. Tai biến và biến chứng chung của lọc máu liên tục

Bảng 3.12. Tai biến và biến chứng chung của lọc máu liên tục

Tai biến và biến chứng	Có (n) (%)	Không (n) (%)
Tắc quả lọc	13 (32,5)	27 (67,5)
Hạ kali máu nặng	11(27,5)	29 (72,5)
Viêm phổi liên quan đến thở máy	7 (17,5)	33 (82,5)
Hạ huyết áp khi kết nối lọc máu	4 (10,0)	36 (90,0)
Hạ thân nhiệt < 36 ⁰ C	3 (7,5)	37 (92,5)
Chảy máu mũi, nơi tiêm truyền	1 (2,5)	39 (97,5)
Rối loạn nhịp tim do catheter quá sâu	1(2,5)	39 (97,5)

Nhận xét: Tai biến và biến chứng hay gặp nhất là tắc quả lọc và hạ kali máu nặng.

Bảng 3.13. Thời gian điều trị chung

Thời gian	$\bar{x} \pm SD$	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thời gian lọc máu (giờ)	56,1 $\pm$ 39,6	48	6 giờ	7 ngày
Thời gian điều trị tại khoa ĐTTC (ngày)	5,9 $\pm$ 8,46	4	1	55
Thời gian nằm viện(ngày)	18,7 $\pm$ 13,86	13,5	2	60
Số quả lọc	2 $\pm$ 1	1	1	5

Nhận xét: Thời gian lọc máu trung bình là 56,1 $\pm$ 39,6 giờ, số quả lọc trung bình là 2 quả lọc.

3.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

3.4.1. So sánh một số yếu tố giữa nhóm sống và nhóm tử vong

Bảng 3.14: Một số đặc điểm bệnh nhân trước lọc máu và kết quả lọc máu

Đặc điểm	Sống (n=32)	Tử vong (n= 8)	Tổng số (n=40)	P
Thời gian từ lúc biểu hiện đợt cấp đến khi lọc máu (Median (IQR)(h))	48 (24 - 72)	46 (22 - 48)	48 (24 - 72)	0,26
Thời gian từ khi vào ICU đến khi lọc máu (Med(IQR)(h))	6 (2 - 10)	11 (1,5 -16,5)	6 (2 - 13)	0,504
Tuổi xảy ra đợt cấp (tháng)	6 (0,5 - 11,75)	3 (0,045 - 46)	6 (0,33 - 12)	0,553
Giới tính				
Nam	17	4	21	0,874
Nữ	15	4	19	
Cân nặng Median (IQR) (kg)	7,15 (3,45 –8,75)	5,3 (2,8-16)	7,15 (3,25 – 9)	0,812
Suy trên 2 tạng				
Không	21 (65,62)	3 (37,5)	24 (60)	0,15
Có	11 (34,38)	5 (62,5)	16 (40)	
Chẩn đoán Chu trình urê + Khác	8 (25%)	5 (62,5%)	13 (32,5)	0,049
Acid hữu cơ + MSUD	24 (75%)	3 (37,5%)	27 (67,5)	

Nhận xét: Nhóm chẩn đoán RLCH chu trình urê + khác, có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm khác (acid hữu cơ, MSUD).

Bảng 3.15: Điểm PRISM III và Glasgow của bệnh nhân trước lọc máu và kết quả lọc máu

Đặc điểm	Sống (n=32)	Tử vong (n= 8)	Tổng số (n=40)	P
Điểm PRISM III	8 ± 5 8 (0 - 21)	12 ± 6 13 (0 - 18)	9 ± 5 9 (0 - 21)	0,083
Điểm Glasgow	8,41 ± 1,43 8 (6 - 12)	7,55 ± 1,91 8 (4 - 10)	8,28 ± 1,54 8 (4 - 12)	0,285
Hỗ trợ thuốc vận mạch Không Có	21(65,3) 11(34,0)	3 (37,5) 5 (62,5)	24 (60) 16 (40)	0,229
Thở máy Không Có	3 (9,38) 29 (90,63)	0 8	3 (7,5) 37 (92,5)	1,000

Nhận xét: Nhóm tử vong có điểm PRISM III, Glasgow, hỗ trợ thuốc vận mạch và thở máy không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong.

Bảng 3.16: Một số thông số liên quan đến kỹ thuật lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu

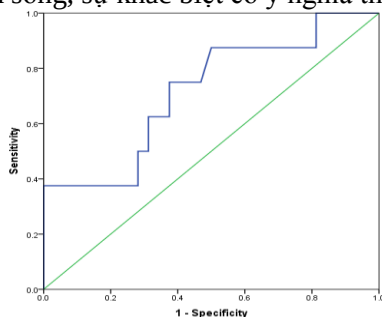
Thông số	Sống(n=32)	Tử vong(n= 8)	Tổng số(n=40)	P
Tốc độ máu (ml/p)	31,44 ± 14,82 (10 – 80)	39,75 ± 29,96 (10 - 100)	33,1 ± 18,63 (10 - 100)	0,264
Dịch thay thế (nl/h)	342,19 ± 179,78 (60 - 800)	455 ± 366,72 (100 - 1200)	364,75±227,85 (60 - 1200)	0,215
Dịch rút (ml/h)	2,5 ± 7,18 (0 - 30)	7,5 ± 14,88 (0 - 40)	3,5 ± 9,21 (0 - 40)	0,327
Heparin (UI/kg/h)	15,94 ± 6,77 20 (0-20)	13,75 ± 7,44 15 (0-20)	15,5 ± 6,87 20 (0-20)	0,428
ACT(s)	167,61 ± 41,94 160 (99 – 256)	193,33 ± 83,84 178(110 – 335)	172,93 ± 52,44 164(99 – 335)	0,293
Thời gian lọc máu (Median (IQR)(h))	48 (24-72)	67,9(43,4 -108)	48 (24-72)	0,122

Nhận xét: Một số thông số kỹ thuật lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong không có sự khác biệt.

Bảng 3.17. Nồng độ amoniac máu trước lọc máu và kết quả điều trị

Kết quả	n	Amoniac ($\mu\text{mol/l}$) ($\bar{X} \pm \text{SD}$) Med (Min-Max)	Khoảng tứ phân vị	P
Sống	32	388,67 $\pm$ 408,29 167,5 (117 – 1449)	(117-519)	0,039
Tử vong	8	1054,34 $\pm$ 1267,22 443 (110,7 – 3810)	(392-1408,5)	
Tổng	40	521,8 $\pm$ 702,46 197 (49 – 3810)	(121 – 637,3)	

Nhận xét: Nồng độ amoniac trung bình chung của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



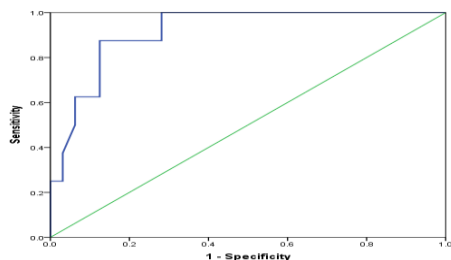
Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của amoniac máu

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ amoniac dự báo kết quả điều trị là 0.717, 95% CI (0.511 – 0.923). Điểm cắt của amoniac có giá trị tiên lượng tử vong là 238 $\mu\text{mol/l}$, độ nhạy là 0,75, độ đặc hiệu là 0,625.

Bảng 3.18. Nồng độ lactat máu trước lọc máu và kết quả điều trị

Kết quả	n	Lactat (mmol/l) Median (khoảng tứ phân vị)	P
Sống	32	1,71 (0,85 – 3,09)	0,0003
Tử vong	8	6,2(3,81-9,9)	
Tổng	40	2,3(1,09-3,81)	

Nhận xét: Nồng độ lactat máu của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



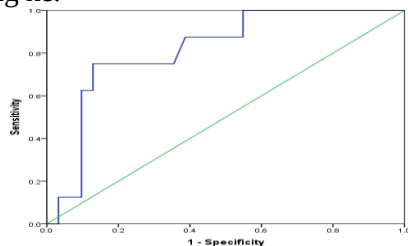
Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của lactat máu

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của lactate máu dự báo kết quả điều trị là 0,916, 95% CI (0,826 – 1,000). Điểm cắt của lactate máu có giá trị tiên lượng tử vong là 3,54 mmol/l, độ nhạy là 0,875, độ đặc hiệu là 0,875.

Bảng 3.19. Chức năng thận trước lọc máu và kết quả điều trị

Kết quả	n	Urê ($\bar{X} \pm SD$) Med (Min – Max)	p	Creatinin ($\bar{X} \pm SD$) Med (Min – Max)	P
Sống	32	4,79 $\pm$ 3,53 4,2(0,71 – 15,9)	0,755	50,15 $\pm$ 23,56 47 (17 – 140)	0,011
Tử vong	8	5,29 $\pm$ 5,51 2,8(1 – 17,7)		75,29 $\pm$ 24,36 73.7 (43,9 – 123)	
Tổng	40	4,89 $\pm$ 3,93 3,89 (0,71 – 17,7)		55,31 $\pm$ 25,56 49 (17 – 140)	

Nhận xét: Nồng độ urê máu trước lọc máu của nhóm tử vong tương tự như nhóm sống, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nồng độ creatinin máu của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nồng độ creatinin huyết tương

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ creatinin huyết tương dự báo kết quả điều trị là 0.817, 95% CI (0.665 – 0.968). Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong là 63,9 $\mu\text{mol/l}$, độ nhạy là 0,75, độ đặc hiệu là 0,871.

Bảng 3.20. Tai biến, biến chứng của lọc máu và kết quả điều trị

Tai biến và biến chứng	Sống (n= 32)	Tử vong (n= 8)	Tổng (n= 40)	P
Hạ huyết áp				
Không	30 (93,75)	6 (75,0)	36(90,0)	0,172
Có	2 (6,25)	2 (25,0)	4 (10,0)	
Tắc quả lọc				
Không	21 (65,62)	6 (75,0)	27 (67,5)	0,479
Có	11 (34,38)	2 (25,0)	13 (32,5)	
Viêm phổi liên quan đến thở máy				
Không	27 (84,35)	6 (75,0)	33 (82,5)	0,431
Có	5 (15,65)	2 (25,0)	7(17,5)	
Hạ kali máu nặng				
Không	25 (78,12)	4 (50,0)	29 (72,5)	0,126
Có	7 (21,88)	4 (50,0)	11 (27,5)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt của một số tai biến và biến chứng của lọc máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong.

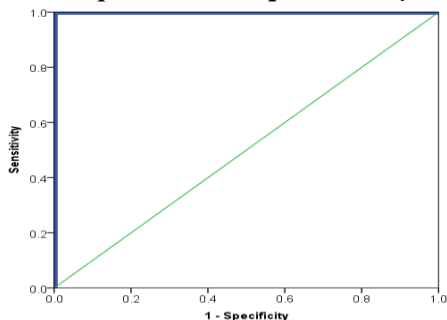
3.4.2. Phân tích hồi qui đa biến

Bảng 3.21. Phân tích đa biến một số yếu tố và nguy cơ tử vong

Yếu tố	p	OR	95% CI
Lactate trước lọc máu	0,007	1,75	
Creatinin trước lọc máu	0,044	1,038	
Điểm PRISM III trong 24 giờ đầu nhập viện			Không ý nghĩa
Nhóm bệnh			Không ý nghĩa
Thời gian lọc máu			Không ý nghĩa
Nồng độ amoniac trước lọc máu			Không ý nghĩa
Hạ kali máu			Không ý nghĩa

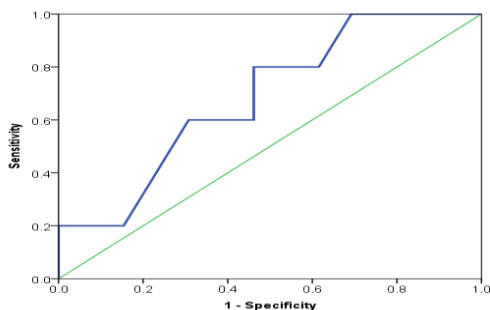
Nhận xét: Các yếu tố nguy cơ tử vong còn lại có ý nghĩa thống kê là: lactate trước lọc máu > 3,54 mmol/l, OR= 1,75, 95%CI: 1,163-2,62 và Creatinin trước lọc máu > 63,9 $\mu\text{mol/l}$, OR = 1,038, 95%CI: 1,001-1,077.

3.4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị theo nhóm



Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nhóm tăng amoniac máu > 500 $\mu\text{mol/l}$ trước lọc máu

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ amoniac trên kết quả điều trị là 1,000, 95% CI. Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong là amoniac = 1482,5 $\mu\text{mol/l}$, độ nhạy là 1,00, độ đặc hiệu là 1,00.



Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nhóm toan chuyển hóa với pH máu < 7,2

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của pH máu trên kết quả điều trị là: 0.685, 95%CI (0.421 – 0.949). Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong là pH = 7.005 với độ nhạy là 0,80 và độ đặc hiệu là 0,538.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Kết quả ở bảng (3.1) cho thấy cơn cấp mất bù ở bệnh nhân bị RLCHBS xảy ra ở mọi lứa tuổi hay gặp nhất ở trẻ dưới 1 tháng. Tuổi khởi phát đợt cấp còn tùy thuộc vào nhóm bệnh, nhóm bệnh khác nhau sẽ khởi phát khác nhau: như nhóm bệnh nhân RLCH acid hữu cơ hoặc nhóm bệnh RLCH chu trình urê thì khởi phát rất sớm ngay sau khi sinh hoặc trong thời kỳ bú mẹ.

Đợt cấp mất bù hay gặp nhất ở nhóm bệnh RLCH acid hữu cơ, RLCH chu trình urê và MSUD (biểu đồ 3.2). Yếu tố khởi phát chính gây ra cơn cấp mất bù là do nhiễm trùng. Bởi vì tính nhạy cảm với vi khuẩn ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ rất rõ rệt do sự thiếu hụt miễn dịch: non yếu hệ miễn dịch và miễn dịch đặc hiệu chống đỡ vật chủ. Mặc khác Việt Nam là nước nhiệt đới, các bệnh nhân RLCHBS dễ bị nhiễm trùng.

4.2. Ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục trên bệnh nhân bị đợt cấp mất bù RLCHBS

Chỉ định lọc máu do toan chuyển hóa, tăng amoniac và tăng leucin máu.

Phương thức lọc máu liên tục chủ yếu là CVVH (75%), CVVHD (10%), CVVHDF (15%).. Cho thấy phương thức CVVH có hiệu quả tốt loại bỏ acid hữu cơ và amoniac. Catheter Gamcath 6,5 F được sử dụng chủ yếu (57,5%). Vị trí catheter: hầu hết các bệnh nhân lọc máu được sử dụng catheter tĩnh mạch đùi vì tĩnh mạch đùi là tĩnh mạch lớn, tốc độ dòng máu cao tránh tắc quả lọc, quả lọc máu dùng chủ yếu là Frisma flex HF20 và M60.

Tốc độ máu trung bình tại thời điểm bắt đầu lọc máu của chúng tôi là $5,08 \pm 1,35$ (3-9) ml/kg/giờ và dịch thẩm tách và dịch thay thế > 35 ml/kg/h phù hợp với khuyến cáo. Hầu hết các bệnh nhân không phải rút dịch, như vậy dịch rút ra khỏi bệnh nhân tùy thuộc vào tình trạng quá tải dịch và huyết động của bệnh nhân.

4.3. Hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù

4.3.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng chung tại thời điểm lọc máu

Nhịp tim là một thông số thay đổi sớm và giảm dần về mức bình thường sau khi lọc máu. Ngay sau khi lọc máu 6h. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Chu Qiao Sheng và cộng sự (2016) và Nguyễn Văn Thắng (2018). Lọc máu liên tục làm giảm nhịp tim thông qua 3 cơ

chế chính: kiểm soát nhiệt độ tránh để bệnh nhân sốt, kiểm soát cân bằng dịch và lấy bỏ các cytokin là các chất tham gia cơ chế bệnh sinh của sốc.

Tình trạng tri giác của các bệnh nhân cải thiện rõ rệt theo thời gian lọc máu, có lẽ do lọc máu liên tục đào thải được các chất độc của chuyển hóa như amoniac, các chất chuyển hóa trung gian và leucin từ đó cải thiện được tình trạng tri giác của bệnh nhân.

pH máu tăng rõ rệt theo các thời điểm lọc máu và trở về mức bình thường tại thời điểm T3 (sau 24 giờ lọc máu). bởi vì lọc máu liên tục có tác dụng đào thải các chất chuyển hóa trung gian, các acid, ổn định tình trạng nội môi của cơ thể, từ đó ổn định huyết động của bệnh nhân.

Lọc máu liên tục có tác dụng làm giảm amoniac chung theo các thời điểm lọc máu.

4.3.2. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh tại thời điểm lọc máu

Nhóm tăng ammoniac $>500 \mu\text{mol/l}$ với nồng độ amoniac trung bình cao: $1307,3 \pm 869,9 \mu\text{mol/l}$ trước lọc máu, giảm nhanh theo thời gian lọc máu và giảm gần 50% tại thời điểm T1 (sau 6 giờ lọc máu). Nồng độ amoniac trước lọc máu thấp hơn so với nghiên cứu của Anja K. Arbeiter và Claire Westrope và cộng sự.

Lọc máu liên tục cải thiện pH máu theo thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân có toan chuyển hóa $\text{pH} < 7,2$, do các cơ chế khuếch tán, siêu lọc và đối lưu đào thải các chất chuyển hóa trung gian gây độc, đồng thời tình trạng huyết động của nhóm bệnh nhân RLCH có toan chuyển hóa cũng cải thiện rõ rệt, nhịp tim giảm sau 24h lọc máu và cải thiện huyết áp sau 6 giờ lọc máu. Lọc máu liên tục cũng làm giảm nồng độ leucin máu trên bệnh nhân MSUD.

Kết quả điều trị chung

32/40 (80%) bệnh nhân sống và 8/40 (20%) bệnh nhân tử vong. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Anja K. Arbeiter và cộng sự và cao hơn so với McBryde K.D.

4.3.3. Tai biến và biến chứng của lọc máu liên tục

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tai biến và biến chứng hay gặp nhất là tắc quả lọc, hạ kali máu, thấp hơn so với Nguyễn Văn Thắng.

Thời gian lọc máu:

Thời gian lọc máu trung bình là $56,16 \pm 39,61$ giờ, trung vị là 48 giờ, kết quả này cũng phù hợp với McBryde K.D và cộng sự: thời gian điều trị trung bình là $60 \pm 55,2$ giờ. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với Claire Westrope và cộng sự: thời gian điều trị CVVH trung bình là 49 giờ (6 - 94 giờ).

Số quả lọc trung bình được sử dụng là 2 ± 1 quả lọc, trung vị là 1 quả lọc, nhiều nhất là 5 quả lọc. Tuổi thọ của quả lọc phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: vị trí đặt catheter, kích thước catheter và thuốc chống đông do đó để kéo dài tuổi thọ của quả lọc thì phải đảm bảo tốt các yếu tố trên để tránh tắc quả lọc thì sẽ duy trì được tuổi thọ quả lọc kéo dài hơn.

4.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả lọc máu liên tục điều trị đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

4.4. So sánh một số yếu tố giữa nhóm sống và nhóm tử vong

Nhóm chẩn đoán RLCH chu trình ure và dự trữ glycogen typ 1, RLCH acid béo có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm khác (acid hữu cơ, MSUD) có ý nghĩa thống kê. Một số bệnh nhân RLCH chu trình ure kèm sốc nhiễm khuẩn vào viện muộn trong tình trạng nặng do đó tỷ lệ tử vong cao, còn nhóm bệnh nhân MSUD thì không có bệnh nhân nào tử vong.

Thời gian hôn mê trước khi bắt đầu lọc máu ở bệnh nhân RLCHBS có tăng amoniac máu là một yếu tố tiên lượng. Thời gian từ lúc biểu hiện đợt cấp đến khi lọc máu, điểm PRISM III, thời gian lọc máu, tình trạng nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn bệnh viện không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong, có lẽ do số lượng bệnh nhân của chúng tôi ít nên không có sự khác biệt, đây là hướng nghiên cứu tiếp theo với số lượng bệnh nhân nhiều hơn có thể thấy sự khác biệt và tìm được yếu tố liên quan chăng?

Lactat máu động mạch tăng cao liên quan đến tình trạng bệnh nặng và là yếu tố nguy cơ cho tử vong. Giá trị tách biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và tử vong là lactat $> 3,54$ mmol/l (độ nhạy 0,875, độ đặc hiệu 1-0,125), diện tích dưới đường cong ROC là 0,916, 95%CI (0,826 – 1,000) (hình 3.11), nồng độ creatinin máu của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống. diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ creatinin huyết tương trên kết quả điều trị là 0,817, 95% CI (0,665 – 0,968). Điểm cắt có giá trị tách biệt nhóm sống và nhóm tử vong là $63,9 \mu\text{mol/l}$, độ nhạy là 0,75, độ đặc hiệu là 0,871.

4.4.2. Phân tích hồi qui đa biến

Lactat máu $> 3,54$ mmol/l có nguy cơ tử vong với OR là 1,75 (1,163-2,62) và nồng độ creatinin máu trước lọc $> 63,9 \mu\text{mol/l}$ liên quan đến nguy cơ tử vong với OR là 1,038 (1,001-1,077). Kết quả này cũng phù hợp với Safder O.Y.

4.4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị theo nhóm

Nhóm tăng amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$, diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ amoniac tiên lượng kết quả điều trị là 1,000, 95% CI. Điểm cắt có giá trị tách biệt sống chết là amoniac = $1482,5 \mu\text{mol/l}$, độ nhạy là 1,00, độ

đặc hiệu là 1,00. Như vậy trong nhóm tăng amoniac: Khi amoniac > 1482,5 μmol/l, thì nguy cơ tử vong là 100%. Kết quả này cũng phù hợp Claire Westrope và cộng sự

Diện tích dưới đường cong ROC của pH máu tiên lượng kết quả điều trị là 0,685, 95% CI (0,421 – 0,949). Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong là pH = 7,005 với độ nhạy là 0,80 và độ đặc hiệu là 0,538. Như vậy cần chỉ định lọc máu khi pH > 7,005, nếu lọc máu khi bệnh nhân RLCHBS bị đợt cấp mất bù có tình trạng toan chuyển hóa pH máu < 7,0 thì tỷ lệ tử vong rất cao.

KẾT LUẬN

1. Ứng dụng phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù của một số bệnh RLCHBS.

Chỉ định lọc máu liên tục do toan chuyển hóa nặng là 18/40 (45%), tăng amoniac máu là 12/40 (30%)....

Đường vào mạch máu chủ yếu là tĩnh mạch đùi, catheter số 6,5 F, phương thức lọc máu CVVH có hiệu quả trên các bệnh nhân bị đợt cấp mất bù RLCHBS. Tốc độ máu trung vị là 5 ml/kg/h, dịch thay thế là 58,5 ml/kg/h, hầu hết các bệnh nhân không phải rút dịch, tất cả các bệnh nhân đều dùng Heparin chống đông.

2. Hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch điều trị đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Cải thiện tình trạng huyết động: giảm nhịp tim sau 6 giờ và ổn định huyết áp sau 24 giờ lọc máu trên những bệnh nhân có huyết động không ổn định.

Cải thiện dần tình trạng tri giác sau 6 giờ lọc máu, giảm amoniac trên những bệnh nhân tăng amoniac sau 6 giờ, 12 giờ và giảm rõ rệt sau 24 giờ lọc máu.

Cải thiện tình trạng huyết động, tri giác và pH máu trên những bệnh nhân RLCHBS kèm toan chuyển hóa và đưa pH trở về bình thường sau 24 giờ lọc máu.

Tỷ lệ sống là 32/40 (80%), tỷ lệ tử vong là 8/40 (20%).

Tai biến và biến chứng có gặp, nhưng nhẹ, được điều chỉnh kịp thời, không ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị lọc máu liên tục.

Nồng độ lactat máu $> 3,54$ mmol/l tại thời điểm trước lọc máu cao có nguy cơ tử vong gấp 1,745 lần và nồng độ creatinin máu $> 63,9$ $\mu\text{mol/l}$ có nguy cơ tử vong gấp 1,038 lần.

pH máu $< 7,005$ trước lọc máu có giá trị tiên lượng tử vong với độ nhạy là 80% và độ đặc hiệu là 53,8%.

Nồng độ amoniac $\geq 1482,5$ $\mu\text{mol/l}$ trước lọc máu có giá trị tiên lượng tử vong với độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 100%.

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa: tuổi, giới, kỹ thuật lọc máu và tai biến lọc máu với kết quả điều trị.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu của đề tài này chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Lọc máu liên tục là phương pháp điều trị hiệu quả đợt cấp mất bù RLCHBS.
2. Cần tiếp tục nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn, nên theo dõi lâu dài để đánh giá chất lượng sống của những bệnh nhân bị đợt cấp mất bù RLCHBS.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Đào Hữu Nam, Tạ Anh Tuấn, Nguyễn Phú Đạt** (2018), “Ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục điều trị đợt cấp mất bù bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh”, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, tháng 12-số 1 &2, tập 473, 185-188.
2. **Dao Huu Nam, Nguyen Phu Dat** (2018), The effectiveness of Continuous Venovenous Hemofiltration in Treatment of Acute Crisis inborn errors of metabolism in children, *Journal of 108-clinical medicine and pharmacy*, september 2018, volume 13: 106-108.
3. **Nam DH, et al** (2019) “Aplication of the Method of Continuous Venovenous Hemofiltration in Treatment of Acute Crisis with Organic Acidurias”. *Acta Scientific Paediatrics*, 2.1: 08 - 11.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



DAO HUU NAM

**APPLYING CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAY
IN THE TREATMENT OF ACUTE DECOMPENSATED CRISIS
IN SOME INBORN ERRORS OF METABOLISM IN CHILDREN**

Specialized : Pediatrics

Code : 62720135

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HANOI - 2020

THE THESIS IS COMPLETED IN HANOI UNIVERSITY

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nguyen Phu Dat

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be defended before school level Jury at Hanoi Medical University.

At hours date month year

The contents of the thesis can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University

INTRODUCTION

Inborn errors of metabolism (IEMs) is a group of molecular genetic diseases due to genetic structural disorders that lead to different defects in physical metabolism in the body.

Acute decompensated crisis are acute condition changes of IEMs due to imbalance in metabolism of substances that threaten the viability of patients, the clinical manifestations are very diverse with symptoms not specific: laxative, poor feeding, vomiting, seizures, coma or severe shock, if not diagnosed and treated promptly, the child will die or leave a severe sequelae.

Treatment of acute decompensated crisis is based on four principles: limiting the supply of substrates, enhancing the activity of enzymes or enzymatic agonists, increasing the likelihood of discharging toxic metabolites, providing metabolites. In the case of severe Acute decompensated crisis, these treatments are ineffective, Continuous renal replacement therapy (CRRT) is an effective treatment of acute decompensated crisis of IEMs to quickly remove toxic substances, chemistry such as ammonemia, leucine ... from the body, to balance the metabolism in the body.

At the National Children's Hospital, CRRT has been carried out for some patients with severe acute decompensated crisis of IEMs and most of patients live and survive from decompensation. From the fact that, the topic: " Applying continuous renal replacement therapy techniques in the treatment of acute decompensated crisis in some inborn errors of metabolism in children " is conducted with 3 objectives follows:

1. Applying continuous renal replacement therapy techniques in the treatment of acute decompensated crisis in some inborn errors of metabolism in children.

2. Evaluate the effectiveness of continuous renal replacement therapy techniques in the treatment of acute decompensated crisis in some inborn errors of metabolism in children.

3. Comment on some factors related to continuous renal replacement

therapy results of treatment acute decompensated crisis.

THE NECCESSITY OF THE THESIS

The acute decompensated crisis of IEMs is a serious and life-threatening condition. The clinical manifestations are diverse and non-specific depending on the type of IEMs. The interventions sometimes are not timely, especially in children who have not been diagnosed before, will cause death or severe sequelae. Some guidelines for treatment of acute decompensated crisis are limiting the supply of chorion, increasing the likelihood of detoxification, providing agonists, substances of metabolism and toxic excretion. However, in acute decompensated crisis, these measures are ineffective and affects the patient's life. Therefore, continuous renal replacement therapy in bed is the optimal method that can eliminate toxins quickly and save the patient's life to avoid leaving serious neurological sequelae.

NEW CONTRIBUTIONS OF THIS THESIS

This is the first thesis in Vietnam to apply continuous renal replacement therapy techniques to treat acute crisis decompensation of IEMs in children. It has been successfully with 3 modes: CVVH (Continuous Veno-Venous Hemofiltration), CVVHD (Continuous Veno-Venous Hemodialysis) and CVVHDF (Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration) for 40 patients with an acute decompensated crisis of IEMs, including 18 patients with severe metabolic acidosis (45%), 12 patients with hyperammonemia (30%) and 9 patients with coma (22.5%) suspected Maple syrup urine diseases (MSUD).

The layout of the thesis:

The thesis has 133 pages, including: Introduction (2 pages); Chapter 1: Overview (37 pages), Chapter 2: Subjects and research methods (24 pages), Chapter 3: Research results (36 pages), Chapter 4: Discussion (31 pages), Conclusion (2 pages), Recommendation (1 page).

In the thesis, there are 44 tables, 12 charts, 7 pictures and 4 diagrams. There are also: 136 references, including 9 Vietnamese

documents, 127 English documents.

CHAPTER 1. OVERVIEW

1.1. Inborn errors of metabolism classification

According to the basic metabolic pathway: protein disorder metabolism (amino acid, organic acidemias, urea cycle defect), carbohydrate disorder metabolism, fatty acid disorder, other IEMs: are less common.

1.2. Pathogenesis of acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism

Ammoniac can freely pass through the blood brain, the movement through the blood brain barrier is directly proportional to the concentration of ammonemia and arterial blood pressure, leading to IEMs that can occur with higher concentrations of ammonemia in the brain than peripheral blood, ammonemia quickly penetrates into the brain and causes astrocyte edema, resulting in cell edema and loss of neuron function.

1.3. Clinical and subclinical manifestations of acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism

- Clinical signs: acute encephalopathy such as lethargy, coma, convulsions, peripheral neuropathy, abnormal muscle tone, ataxia.
- Subclinical signs: increased ammonemia in the blood, metabolic acidosis and increase anion gap, hypoglycemia and hematological disorders.

1.4. Principles for treating acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism

- Limit the supply of substrates.
- Enhance the activity of enzymes or synergistic factors.
- Increased ability to discharge toxic metabolites.
- Provide substance lack of metabolites.

1.5. Basic principle of continuous renal replacement therapy:

The patient's blood is removed from a large vein (usually an internal vein, subclavian or femoral vein) through a catheter and then guided in a system called extra-circulatory system including conductor and filtered fruit, filtered out of "toxic" molecules by semi-permeable membrane,

then blood is returned to the patient through another catheter of that catheter (double-bore catheter).

CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

2.1. Research subjects: All patients between neonate and 15 years of age are enrolled in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and Neonatal department, National Children's Hospital with diagnosis acute decompensated crisis of IEMs and continuous renal replacement therapy from January 1st, 2015 to October 30th, 2018.

2.1.1. Criteria for selecting patients:

Patients diagnosed with IEMs are being monitored in the Endocrinology- Metabolism - Genetics Department and patients admitted to Pediatric Intensive Care Unit and Neonatal department, manifesting acute decompensated crisis in IEMs with clinical and laboratory symptoms. according to Zschocke J and Hoffmann G critical.

- Diagnostic criteria for Acute decompensated crisis:

- Expression of acute encephalopathy: tightness, convulsions, coma.

- Tachypnea, may be apnea, respiratory failure, circulatory failure.

- Metabolic acidosis, increased anion gap, urinary ketones may be positive.

- Hyperammonemia with urea cycle defect and/or organic acidemias.

- Increased leucine and blood isoleucine with MSUD.

- * Indication of CRRT according to J.M Saudubray:

- Acute encephalopathy, with ammonemia levels $>500 \mu\text{mol/l}$ and/or ammonemia concentration did not decrease rapidly within the first 4-6 hours with medical treatment.

- All cases of neonatal increased ammonemia with coma should be conducted immediately.

- In case of MSUD, CRRT indicated when leucine concentration is $> 20 \text{ mg/dl}$ ($> 1500 \mu\text{mol/l}$).

- Metabolic acidosis with $\text{pH} < 7.2$ in spite of medical treatment after 4-6 hours did not improve.

2.1.2. Exclusion criteria: IEMs patients were hospitalized in such a serious condition as deep coma with Glasgow Coma Scale: 3 points or patients died quickly before 3 hours of admission.

2.2. Research Methods

2.2.1. Research design:

Objective 1: Description

Objective 2: Prospective cohort study, treatment intervention, self-control.

Objective 3: Describe, research and analyze.

2.2.2. Sample size and sampling method: Convenient sampling method.

2.2.3. Research process:

Select qualified patients to study and monitor patients' clinical and subclinical developments.

2.2.3.1. Routine treatment:

According to the guidelines of the National Children's Hospital: to maintain respiratory, circulatory, neurological, feeding, glucose infusion rate of 8-10 mg/kg/min, supplement of coenzymes and substrates: vitamins B1 and B6, B12, Biotin, Arginin, L-carnitin ...

2.2.3.2. Continuous renal replacement therapy

Device

+ Prismaflex dialysis machine, filters and Hemosol Bo of Gambro

+ Catheter 2 barrel sizes: Gamcath 6.5 Fr, 8 Fr, 11 Fr Catheter.

2.3. Data processing: The data after being collected are coded according to the unified sample and analyzed by SPSS 23.0 software. Quantitative variables: calculating average and deviation with standard, median and quartile distribution variables (IQR) with non-standard distribution variables. Using Chi - square to compare, test the difference between 2 or more ratios. Use Mann-Whitney test (for non-standard variables) and independent t-test (for standard variables) to compare the differences of two independent quantitative variables. Using the pairing Wilcoxon test paired for a comparison of non-standardized lateral variables, to evaluate the effect of CRRT for continuous variables: comparing the average of continuous variables in the 2 treatment outcomes (living or fatal) by the p-value with t-test, these continuous variables were investigated for their separation ability. 2 groups of treatment outcomes are concerned (live or die) through the ROC (receiver operating characteristic curve) as well as the cut of point. Univariate and multivariate analysis to find some factors related to treatment results.

2.4. Ethical research: The study was approved by the Ethics Council,

Hanoi Medical University.

Chapter 3

RESEARCH RESULTS

Between January 1st, 2015 and October 30th, 2018, 40 eligible patients were collected with the following characteristics.

3.1. General characteristics of the research object

* The most common age of onset acute decompensated crisis is less than 1 month old, mean age is 10.8 ± 19.2 months, median is 6 months (2 days - 8 years).

* Mean weight is 7.15 ± 4.88 kg, median is 7 kg (2.2-25 kg).

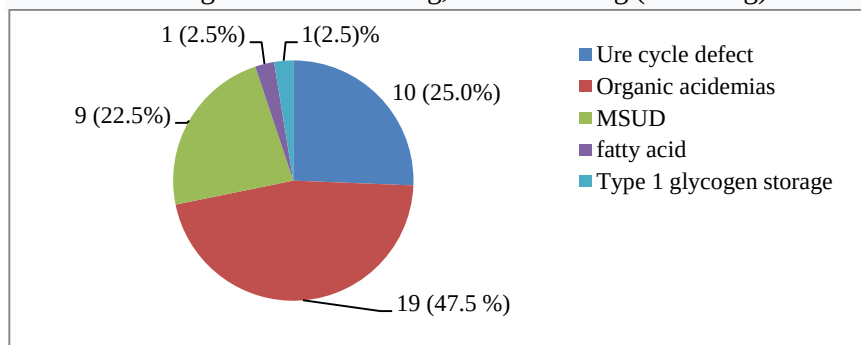


Chart 3.1. Distribution of patients according to inborn errors of metabolism

Comment: The group of organic acidemias accounts for the highest percentage.

Table 3.1. Onset triggers of acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism

Trigger factors	n	(%)
Infection	29	72.5
Septicemia – Septic shock	20	50.0
Bronchopneumonia	5	12.5
Urinary tract infections	3	7.5
Viral Fever	1	2.5
Non-compliance with treatment	1	2.5
Undefined reason	10	25.0

Comment: The main trigger factor for induced acute decompensated crisis is infection.

3.2. Continuous renal replacement therapy techniques in the treatment of acute decompensated crisis in some inborn errors of metabolism in children

Table 3.2. Distribution of patients according to the indication of CRRT

Indications of CRRT	n	Rate (%)
Acute encephalopathy, metabolic acidosis $\text{pH} < 7.2$	18	45.0
<i>pH: 7.0 - < 7.2</i>	10	25.0
<i>pH < 7.0</i>	8	20.0
Acute encephalopathy, ammonemia $\geq 500 \mu\text{mol/l}$	12	30.0
<i>Ammonemia very high (>1000 $\mu\text{mol/l}$)</i>	8	20.0
<i>Ammonemia high (501-1000 $\mu\text{mol/l}$)</i>	4	10.0
Acute encephalopathy and/or serum Leucine > 1500 $\mu\text{mol/l}$	9	22.5
Acute encephalopathy and kidney failure	1	2.5
Total	40	100

Table 3.3. Distribution of patients according to characteristics of CRRT

Characteristics of CRRT method	n	Rate (%)
Mode of CRRT		
<i>CVVH</i>	30	75.0
<i>CVVHD</i>	4	10.0
<i>CVVHDF</i>	6	15.0
Location of filter catheter		
<i>Femoral vein</i>	31	77.5
<i>Inner Carotid vein</i>	9	22.5
Size of catheter		
<i>Gamcath 6,5 F</i>	23	57.5
<i>Gamcath 8 F</i>	14	35.0
<i>Gamcath 11F</i>	3	7.5
Filters		
<i>HF20 (60 ml)</i>	27	67.5
<i>M60 (93 ml)</i>	10	25.0
<i>M100 (152 ml)</i>	3	7.5

Comment: The mainly CRRT mode is CVVH (75%).

Table 3.4. Indicators at the start of CRRT

Indicators	$\bar{X} \pm SD$	Median	Min	Max
Blood (ml/kg/m) (n=40)	5.08 ± 1.35	5	3	9
Replace (ml/kg/h)(n=40)	56.88 ± 16.18	58.5	17.5	92
Dialysate (ml/kg/h) (n= 6)	61.60 ± 5.33	60	55.5	70
Removal (ml//kg/h)(n=40)	0.59 ± 1.56	0	0	7
Heparin (UI/kg/h) (n=40)	15.5 ± 6.86	20	0	20
ACT(s) (n= 29)	172.9 ± 52.4	164	99	335

Comment: At the time of starting CRRT, blood, replacement fluid, dialysate fluid is suitable for the patient's weight.

3.3. The effectiveness of continuous renal replacement therapy in the treatment of acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism

3.3.1. Change clinical and subclinical symptoms according to the time of continuous renal replacement therapy

3.3.1.1. Change general clinical and subclinical symptoms by the time of continuous renal replacement therapy

Table 3.5. Change heart rate of the patient by the time of CRRT

Time	n	Heart rate (BPM)($\bar{X} \pm SD$) (min –max)	P _{Ti and T0}
T0	40	146 ± 23 (72 - 205)	
T1	40	138 ± 20 (80 - 183)	< 0.01
T2	39	137 ± 25 (75 - 211)	< 0.05
T3	37	135 ± 25 (76 - 201)	< 0.05
T4	30	129 ± 22 (75 - 184)	< 0.05
T5	25	134 ± 23 (101-197)	< 0.05
T6	13	131 ± 27 (87 - 184)	< 0.05
T7	8	135 ± 28 (94 - 170)	> 0.05

Comment: Most heart rates were significantly reduced compared to the time of CRRT, statistically significant.

Table 3.6. Change arterial blood pressure by the time of CRRT

Time	N	Systolic (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$) (Min – Max)	P _{Ti and T0}	Diasystolic(mmHg) ($\bar{X} \pm SD$) (Min – Max)	P _{Ti and T0}
T0	40	89.7 $\pm$ 20.1 (51 - 129)		46.8 $\pm$ 13.2 (26 - 92)	
T1	40	92.8 $\pm$ 18.8 (57 - 151)	> 0.05	50.1 $\pm$ 13.7 (31 - 86)	< 0.05
T2	39	92 $\pm$ 18.7 (43 - 120)	> 0.05	49.7 $\pm$ 13.1 (13 - 81)	> 0.05
T3	37	93.9 $\pm$ 21.5 (45 - 134)	< 0.05	52.7 $\pm$ 14.2 (27 - 98)	< 0.05
T4	30	88.4 $\pm$ 21.7 (31 - 126)	> 0.05	48 $\pm$ 12.9 (19 - 72)	> 0.05
T5	25	91.1 $\pm$ 21.1 (39 - 131)	< 0.05	51.2 $\pm$ 16.6 (23 - 86)	< 0.05
T6	13	84.1 $\pm$ 22.9 (44 - 116)	> 0.05	43.2 $\pm$ 11.2 (23 - 60)	> 0.05
T7	8	79.7 $\pm$ 18.4 (52 - 101)	> 0.05		

Comments: Mean Systolic and diasystolic arterial pressure significantly improved compared to the time when CRRT began.

Table 3.7. Change the GCS of the patient by the time of CRRT

Time	n	GCS ($\bar{X} \pm SD$)(Min – Max)	P _{and T0}
T0	40	8.3 $\pm$ 1.5 (4 - 12)	
T1	18	9.7 $\pm$ 2.3 (6 - 14)	< 0.05
T2	14	10.5 $\pm$ 2.3 (8 - 14)	< 0.001
T3	15	11.3 $\pm$ 3.2 (3 - 15)	< 0.001
T4	17	11.1 $\pm$ 3.1 (5 - 14)	< 0.05
T5	17	11 $\pm$ 4.4 (3 - 15)	< 0.05
T6	10	10.5 $\pm$ 4.2 (3 - 14)	< 0.05
T7	9	10.1 $\pm$ 5.1 (3 - 15)	< 0.05

Comment: Glasgow Coma Scales (GCS) improved markedly compared to the time when CRRT began.

Table 3.8. Change the overall blood pH by the time of CRRT

Time	n	Blood pH($\bar{X} \pm SD$)(Min – Max)	p_{Ti and T0}
T0	40	7.2 $\pm$ 0.21(6.8 – 7.53)	
T1	39	7.25 $\pm$ 0.15(7.01 – 7.63)	< 0.05
T2	39	7.31 $\pm$ 0.14(7.0 – 7.74)	< 0.001
T3	37	7,36 $\pm$ 0,14(7,08 – 7,7)	< 0.001
T4	30	7.38 $\pm$ 0.13(6.96 – 7.57)	< 0.001
T5	24	7.35 $\pm$ 0.13(6.93 – 7.55)	< 0.05
T6	11	7.38 $\pm$ 0.11(7.19 – 7.6)	< 0.05
T7	9	7.33 $\pm$ 0.09(7.17 – 7.41)	< 0.05

Comment: The mean overall blood pH changes gradually and improves over time of CRRT.

Table 3.9. Blood ammonemia changes by the time of CRRT

Thời điểm	n	Ammonemia ($\mu\text{mol/l}$) ($\bar{X} \pm SD$) (Min – Max)	p_{Ti and T0}
T0	40	521.8 $\pm$ 702.46 (49 - 3810)	
T1	26	393.53 $\pm$ 462.93 (36.2 - 1796)	< 0.05
T2	23	246.79 $\pm$ 306.88 (0.7 - 1347)	< 0.05
T3	23	191.39 $\pm$ 170.82 (19 - 559)	< 0.05
T4	19	149.35 $\pm$ 123.41 (24.9 - 399)	< 0.05
T5	13	143.28 $\pm$ 111.63 (48 - 422)	< 0.05
T6	8	142.63 $\pm$ 42.66 (88 - 228)	< 0.05
T7	5	92.4 $\pm$ 58.61 (22 - 180)	> 0.05

Comment: The mean ammonemia concentration decreased by 50% after 12 hours of CRRT.

3.3.1.2. Changes in clinical and subclinical symptoms according to inborn errors of metabolisms groups at different times of CRRT

Table 3.10. Change GCS according to the time of CRRT of the ammonemia group $> 500 \mu\text{mol/l}$

Thời điểm	n	GCS $(\bar{X} \pm \text{SD})$	Med (Min – Max)	p T _i and T ₀
T0	12	8.4 ± 1.6	8 (6 - 10)	
T1	8	10.3 ± 2.1	10.5 (8 - 13)	< 0.05
T2	7	11.3 ± 2.3	12 (8 - 14)	< 0.05
T3	7	12.2 ± 2.4	12 (10 - 15)	< 0.05
T4	7	10.3 ± 3.4	10 (6 - 14)	< 0.05
T5	7	10 ± 4.5	10 (4 - 14)	< 0.05
T6	4	9 ± 4.2	10 (3 - 13)	> 0.05
T7	3	9.7 ± 5.5	10 (4 - 15)	> 0.05

Comment: At the time of GCS in patients with ammonemia $> 500 \mu\text{mol/l}$ increased markedly at T1 and T3.

NH3

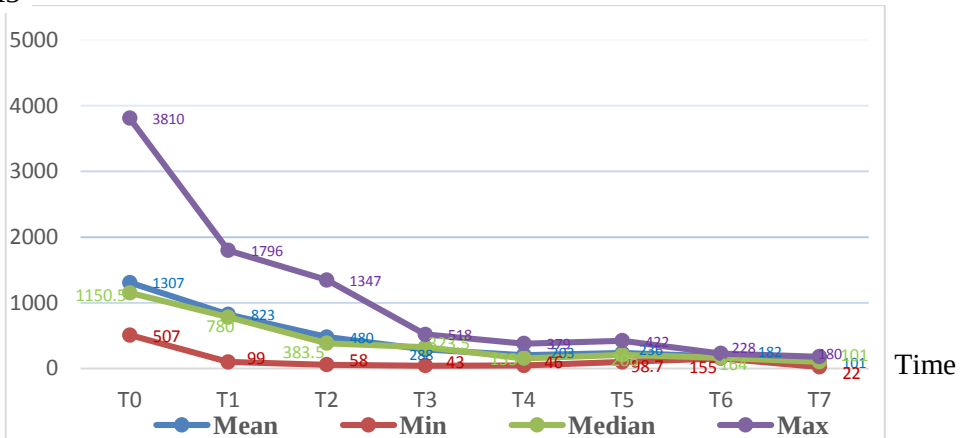


Chart 3.2. Change ammonemia concentration by time of CRRT

Comments: Before CRRT, there were 12/40 (30%) patients with elevated ammonemia levels, gradually decreasing with time and 50% reduction after 12 hours of CRRT.

Blood pH

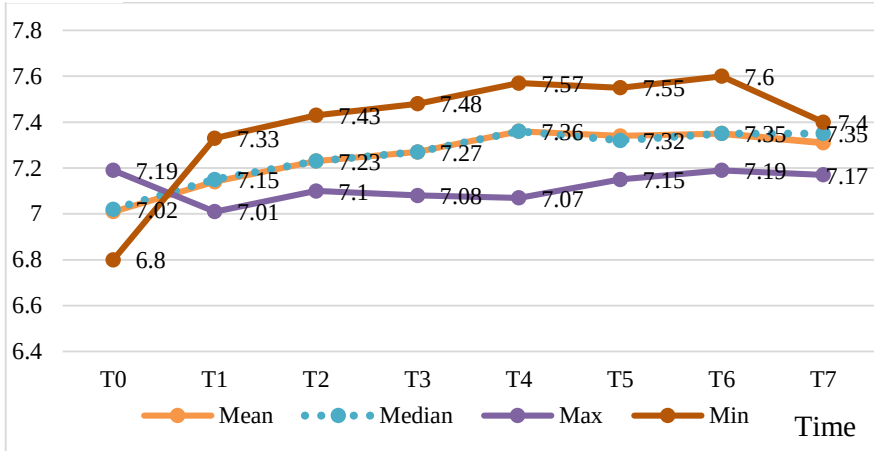


Chart 3.3. Change in mean blood pH by time of CRRT in acidosis group with pH < 7.2

Comment: There are 18/40 (45%) patients with severe metabolic acidosis before CRRT and gradually improve by the time of CRRT and return to normal range after 36 hours of CRRT.

Table 3.11. Change of blood leucine concentration after CRRT

Time	n	$(\bar{X} \pm SD)$ ($\mu\text{mol/l}$)	Med (min – max) ($\mu\text{mol/l}$)
Before CRRT	4	3977.2 ± 1228.8	3466.8 (3182-5783.2)
After CRRT	4	223.5 ± 272.1	151 (3.1 – 588.4)

Comment: The leucine concentration before CRRT was high and markedly decreased after CRRT.

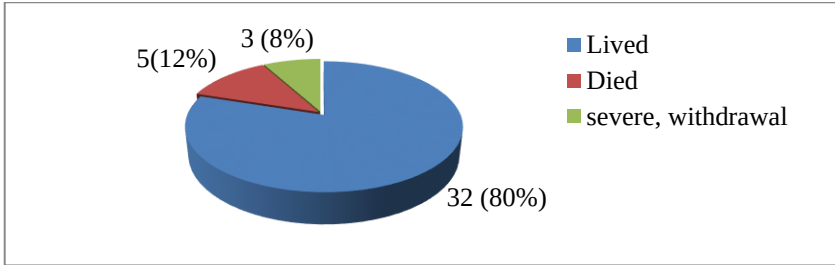


Figure 3.4. General treatment results

Comment: 32/40 (80%) patients lived, 8/40 (20%) patients died and withdrawal.

Table 3.12. Causes of death – withdrawal treatment

Causes of death – withdrawal	n	Tỷ lệ (%)
Deep coma	4	10.0
MOF/deep coma	2	5.0
MOF	1	2.5
Septic shock	1	2.5
Total	8	20

Comments: 4/40 patients with deep coma, 2/40 patients with multiple organ failure - deep coma.

3.3.2. Complications of continuous renal replacement therapy

Table 3.13. Complications of continuous renal replacement therapy

Complications	Yes (n) (%)	No (n) (%)
Filter clotting	13 (32.5)	27 (67.5)
Severe hypokalemia	11(27.5)	29 (72.5)
Ventilated associated pneumonia	7 (17.5)	33 (82.5)
Hypotension when start connecting CRRT	4 (10.0)	36 (90.0)
Hypothermia < 36 ⁰ C	3 (7.5)	37 (92.5)
Nasal bleeding, where the infusion	1 (2.5)	39 (97.5)
Cardiac arrhythmias caused by catheters are too deep	1(2.5)	39 (97.5)

Comment: The most common complications are filter clotting and severe hypokalemia.

Table 3.14. General treatment time

Time	$\bar{X} \pm SD$	Median	Min	Max
------	------------------	--------	-----	-----

Dialysis time (hours)	56.1 ± 39.6	48	6 h	7 days
Duration of treatment in PICU (days)	5.9 ± 8.46	4	1	55
Hospital stay (days)	18.7 ± 13.86	13.5	2	60
Filters	2 ± 1	1	1	5

Comment: The mean time of CRRT is 56.1 ± 39.6 hours, the mean of filters is 2 filters.

3.4. Several factors related to treatment results

3.4.1. Single variable regression analysis

Table 3.15: Some patient characteristics before CRRT

Characteristics	Lived (n=32)	Died (n= 8)	Total (n=40)	P
from the time of acute crisis to start CRRT (Median (IQR)(h))	48 (24 - 72)	46 (22 - 48)	48 (24 - 72)	0.26
Time from when patients went to ICU to start CRRT (Median (IQR)(h))	6 (2 - 10)	11 (1.5 -16.5)	6 (2 - 13)	0.504
Age of acute crisis	6 (0.5 – 11.75)	3 (0.045 - 46)	6 (0.33 - 12)	0.553
Sex				
Boy	17	4	21	0.874
Girl	15	4	19	
Weight Median (IQR) (kg)	7.15 (3.45 –8.75)	5.3 (2.8-16)	7.15 (3.25 – 9)	0.812
Failed over 2 organs				
No	21 (65.62)	3 (37.5)	24 (60)	0.15
Yes	11 (34.38)	5 (62.5)	16 (40)	
Diagnosis				
UCDs + others	8 (25%)	5 (62.5%)	13 (32.5)	0.049
Organic acidemias + MSUD	24 (75%)	3 (37.5%)	27 (67.5)	

Comment: The diagnosis of UCDs + others have a higher mortality rate than the group (organic acidemias, MSUD).

Table 3.16: PRISM III and GCS of patients before CRRT

Characteristics	Lived (n=32)	died (n= 8)	Total (n=40)	P
PRISM III	8 ± 5 8 (0 - 21)	12 ± 6 13 (0 -18)	9 ± 5 9 (0 - 21)	0.083
GCS	8.41 ± 1.43 8 (6 - 12)	7.55 ± 1.91 8 (4 - 10)	8.28 ± 1.54 8 (4 - 12)	0.285
Inotrope support				
No	21(65.3)	3 (37.5)	24 (60)	0.229
Yes	11(34.0)	5 (62.5)	16 (40)	
Mechanical ventilation supported				
No	3 (9.38)	0	3 (7.5)	1.000
Yes	29 (90.63)	8	37 (92.5)	

Comments: Mortality group with PRISM III, GCS, inotrope and mechanical ventilation supported with no difference between living group and death group.

Table 3.17: Some parameters related to CRRT techniques

Some parameters	Lived (n=32)	died (n= 8)	Total (n=40)	P
Blood(ml/m)	31.44 ± 14.82 (10 – 80)	39.75 ± 29.96 (10 - 100)	33.1 ± 18.63 (10 - 100)	0.264
Replace (ml/h)	342.19 ±179.78 (60 - 800)	455 ± 366.72 (100 - 1200)	364.75±227.85 (60 - 1200)	0.215
Removal (ml/h)	2.5 ± 7.18 (0 - 30)	7.5 ± 14.88 (0 - 40)	3.5 ± 9.21 (0 - 40)	0.327
Heparin (UI/kg/h)	15.94 ± 6.77 20 (0-20)	13.75 ± 7.44 15 (0-20)	15.5 ± 6.87 20 (0-20)	0.428
ACT(s)	167.61 ± 41.94 160 (99 – 256)	193.33 ± 83.84 178(110 – 335)	172.93 ±52.44 164(99 – 335)	0.293
CRRT time (Median (IQR)(h))	48 (24-72)	67.9(43.4 -108)	48 (24-72)	0.122

Comment: Some parameters of CRRT are not different between living and death groups.

Table 3.18. Pre-CRRT ammonemia levels and treatment results

Result	n	Amoniac ($\mu\text{mol/l}$) ($\bar{X} \pm \text{SD}$) Med (Min-Max)	IQR	P
Lived	32	388.67 ± 408.29 167.5 (117 – 1449)	(117-519)	0.039
Died	8	1054.34 ± 1267.22 443 (110.7 – 3810)	(392-1408.5)	
Total	40	521.8 ± 702.46 197 (49 – 3810)	(121 – 637.3)	

Comment: The mean ammonemia levels of the mortality group is higher than that of the living group, the difference is statistically significant.

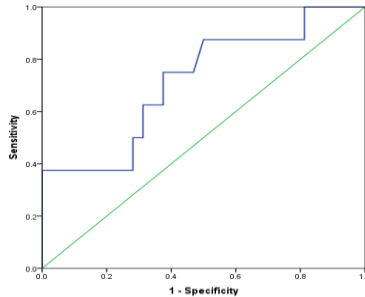


Figure 3.5. ROC curve predicts treatment results of ammonemia

Comment: The area under the ROC curve of ammonemia concentration is predicted to be 0.717, 95% CI (0.511 - 0.923). The cut-off point of ammonemia has a death prognosis value of $238 \mu\text{mol/l}$, a sensitivity of 0.75, a specificity of 0.625.

Table 3.19. Pre-CRRT blood lactate concentration and treatment results

Result	n	Lactat (mmol/l) Median (IQR)	P
Lived	32	1.71 (0.85 – 3.09)	0.0003
Died	8	6.2(3.81-9.9)	
Total	40	2.3(1.09-3.81)	

Comment: The blood lactate concentration of the mortality group is higher than that of the living group, the difference is statistically significant

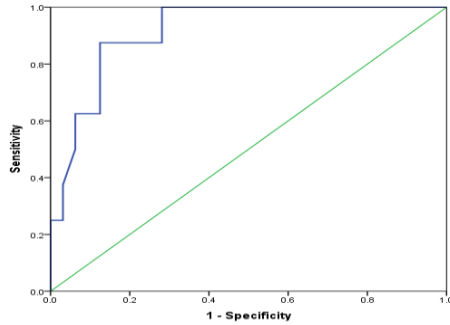


Chart 3.6. ROC curve predicts blood lactate treatment results

Comment: The area under the curve of blood lactate ROC predicted treatment results of 0.916, 95% CI (0.826-1000). The cut-off point of the lactate with the prognostic value of death is 3.54 mmol/l, the sensitivity is 0.875, the specificity is 0.875.

Table 3.33. Pre-CRRT kidney function and treatment results

Result	n	Urea ($\bar{X} \pm SD$) Med (Min – Max)	p	Creatinin ($\bar{X} \pm SD$) Med (Min – Max)	P
Lived	32	4.79 $\pm$ 3.53 4.2(0.71 – 15.9)	0.755	50.15 $\pm$ 23.56 47 (17 – 140)	0.011
Died	8	5.29 $\pm$ 5.51 2.8(1 – 17.7)		75.29 $\pm$ 24.36 73.7 (43.9 – 123)	
Total	40	4.89 $\pm$ 3.93 3.89 (0.71 – 17.7)		55.31 $\pm$ 25.56 49 (17 – 140)	

Comment: Pre-CRRT blood urea concentration of death group is similar to that of living group, the difference is not statistically significant. The serum creatinine concentration of the death group is higher than that of the living group, the difference is statistically *significant*.

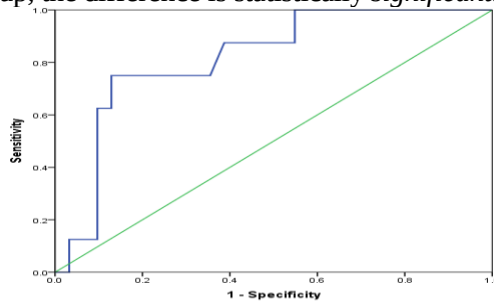


Chart 3.7. ROC curve predicts treatment results of serum creatinine

Comment: The area under the ROC curve of serum creatinine concentration is predicted to be 0.817, 95% CI (0.665 - 0.968). The cut-off point with prognostic mortality value is 63.9 $\mu\text{mol/l}$, the sensitivity is 0.75, the specificity is 0.871.

Table 3.34. Complications of CRRT and treatment results

Complications of CRRT	Lived (n=32)	died (n= 8)	Total (n=40)	P
Hypotension				
No	30(93.75)	6 (75.0)	36 (90.0)	0.172
Yes	2 (6.25)	2 (25.0)	4 (10.0)	
Filter clotting				
No	21 (65.62)	6 (75.0)	27 (67.5)	0.479
Yes	11 (34.38)	2 (25.0)	13 (32.5)	
Ventilated assosieiated pneumonia				
No	27 (84.35)	6 (75.0)	33 (82.5)	0.431
Yes	5 (15.65)	2 (25.0)	7(17.5)	
Severe hypokalemia				
No	25 (78.12)	4 (50.0)	29 (72.5)	0.126
Yes	7 (21.88)	4 (50.0)	11 (27.5)	

Comment: There are no differences in some complications of CRRT between the living and death groups.

3.4.2. Multivariate regression analysis

Table 3.35. Multivariate analysis of several factors and risk of death

Yếu tố	p	OR	95% CI
Lactate before CRRT	0.007	1.75	
sCreatinin before CRRT	0.044	1.038	
PRISM III score in the first 24 hours of admission		Not meaningful	
Group of diseases		Not meaningful	
CRRT time		Not meaningful	
Pre- CRRT ammonemia concentration		Not meaningful	
Severe hypokalemia		Not meaningful	

Comments: The remaining significant risk factors for death were: pre-dialysis, lactate >3.54 mmol/l, OR = 1.75, 95% CI: 1.163-2.62 and sCreatinine pre-dialysis > 63.9 $\mu\text{mol/l}$, OR = 1,038, 95% CI: 1.001-1,077.

3.4.3. Several factors related to the results of group treatment

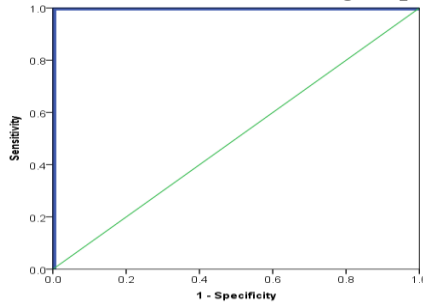


Figure 3.8. ROC curve predicts the treatment results of blood ammonemia in the group ammonemia > 500 $\mu\text{mol/l}$ before CRRT

Comment: The area under the ROC curve of ammonemia concentration on treatment results is 1.000, 95% CI. The cut-off point with prognostic mortality value is ammonemia = 1482.5 $\mu\text{mol/l}$, sensitivity is 1.00, specificity is 1.00.

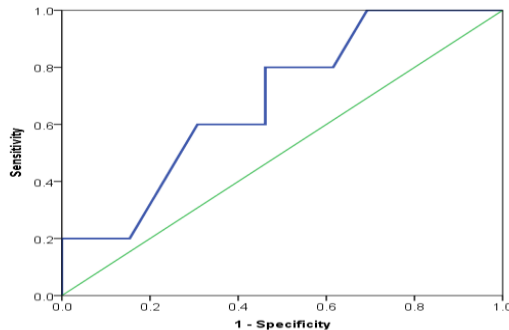


Chart 3.9. ROC curve predicts treatment results of the acidosis group with blood pH <7.2

Comment: The area under the ROC curve of blood pH on the treatment results is: 0.685, 95% CI (0.421 - 0.949). The cut-off point with prognostic mortality is pH = 7.005 with sensitivity of 0.80 and specificity of 0.538.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. General characteristics of the research object

The results in table (3.1) show that acute decompensated crisis in patients with IEMs occurs in all ages, the most common age in children less than 1 month. The age of onset of the acute phase depends on the disease group, different groups of diseases will be different onset: such as the group of organic acidemias or group of urea cycle defects, it starts very soon after birth or in the period drinking mother milk.

The most common acute decompensated crisis are the organic acidemias, urea cycle defect, MSUD (chart 3.2). The main trigger for induced acute decompensated crisis is infection. Because of the susceptibility to bacterial in newborns and young children, it is obvious because of the immune deficiency: immature immune system and specific immunity. host support. Although Vietnam is a tropical country, IEMs patients are more susceptible to infection than other countries.

4.2. Applying continuous renal replacement therapy techniques in the treatment of acute decompensated crisis in some inborn errors of metabolism in children

Indications for CRRT due to metabolic acidosis, increased ammonemia and increased blood leucine (Table 3.2).

Continuous renal replacement therapy is mainly CVVH (75%), CVVHD (10%), CVVHDF (15%). CVVH mode has good effect on removing organic acid and ammonemia, leucine. Gamcath Catheter 6.5 F is mainly used (57.5%). Position of the catheter: most dialysis patients are used femoral venous catheter because of femoral vein is a large vein, high blood flow rate prevents blockage of the filter, the dialysis filter is mainly Frisma flex HF20 and M60.

The mean blood at the time of starting CRRT was $5.08 \pm 1.35(3-9)$ ml/kg/hour and dialysate and replacement fluid $> 35\text{ml/kg/h}$ accordingly with recommendations. Most patients did not have to removal the fluid, so the removal fluid from the patient depending on the patient's fluid overload and hemodynamic.

4.3. The effectiveness of continuous renal replacement therapy in the treatment acute decompensated crisis of inborn errors of metabolism

4.3.1. Change general clinical and subclinical symptoms at the time of CRRT

Heart rate is an early variable and gradually decreases to normal levels after 24h on CRRT. Immediately after 6 hours on CRRT. This result is also consistent with the study of Zhou Qiao Sheng et al (2016) and Nguyen Van Thang (2018). CRRT has reduced heart rate through three main mechanisms: temperature control to avoid fever patients, fluid balance control and removal of cytokines are substances that contribute to the pathogenesis of shock.

The perceptual condition of the patients improved markedly with the time of CRRT, perhaps due to CRRT eliminating toxic substances such as ammonemia, intermediate metabolites and leucine, thereby improving clinical singof patients.

Blood pH increased markedly at times of CRRT and returned to normal at the time of T3 (after 24 hours on CRRT). Because CRRT works to eliminate intermediated metabolites, acidemias, stabilize the body's internal condition, thereby stabilizing the patient's hemodynamics.

CRRT has reduced overall ammonemia by the time.

4.3.2. Change clinical and subclinical symptoms according to the group of acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism by the time of CRRT

Ammonemia increasing group $>500 \mu\text{mol/l}$ with high ammonemia concentration: $1307.3 \pm 869.9 \mu\text{mol/l}$) before CRRT, rapidly decreased by the time and decreased by nearly 50% at T1 (after 6 CRRT time). Pre-CRRT ammonemia levels were lower than those of Anja K. Arbeiter and Claire Westrope and colleagues.

Continuous renal replacement therapy improves blood pH over time of CRRT in acidosis patients with $\text{pH} < 7.2$, due to diffusion, ultrafiltration and convection mechanisms eliminating toxic intermediates, At the same time, the hemodynamic status of the patients with metabolic acidosis also improved markedly, heart rate decreased after 24 hours on CRRT and blood pressure improvement after 6 hours on CRRT. CRRT also reduced blood leucin levels in MSUD patients.

General treatment results

32/40 (80%) patients lived and 8/40 (20%) patients are fatal and withdrawal of treatment, asking to return. This result is similar to that of Anja K. Arbeiter et al (82%). and higher than MCBryde K.D (42.8%).

4.3.3. Complications of continuous renal replacement therapy

In our study, the most common complications were filter clotting, severe hypokalemia, lower than those of Nguyen Van Thang.

Continuous renal replacement therapy time:

The average hemodialysis time is 56.16 ± 39.61 hours, median is 48 hours, this result is also consistent with McBryde et al. The average duration of treatment is 60 ± 55.2 hours. Our study is also suitable for Claire Westrope and colleagues: the average treatment time for CRRT is 49 hours (6 - 94 hours).

The mean of filters were used is 2 ± 1 filtered, median is 1 filtered, at most 5 filtered fruits. The life cycle of the filter depends on many factors such as the position of the catheter, the size of the catheter and the anticoagulation. Therefore, in order to prolong the life of the filtered cycle, it is necessary to ensure the above factors in order to avoid blocking the filter. The filter life will be maintain longer.

4.4. Several factors related to continuous renal replacement therapy treatment result in acute decompensated crisis in inborn errors of metabolism

4.4.1 Univariate regression analysis

The diagnosis group of urea cycle defects + others has a higher mortality rate than other groups (organic acidemias, MSUD) with statistical meaning, Some patients with urea cycle defects admitted too late and has severe infection condition therefore they has higher mortality than the others, and no patients died with MSUD.

The time of coma before starting CRRT in patients with IEMs with increased ammonemia is a special prognostic factor. The time from the presentation of acute to CRRT, PRISM III, the time of CRRT, sex. There is no difference between the living group and the mortality group due to infection and nosocomial infection, perhaps due to the small number of patients, so there is no difference, this is the next research direction with the number of diseases. Can more kernels see differences and find related factors ?

Elevated arterial blood lactate is associated with severe illness and a risk factor for death. The statistically significant separation value between the living and death groups is 3.54 mmol/l (sensitivity 0.875, specificity 1-0.125), the area under the ROC curve is 0.916, 95% CI (0.826 - 1,000) (Figure 3.11), the serum Creatinine concentration of the death group is higher than that of the living group. The area under the ROC curve of the sCreatinine concentration on the treatment result was 0.817, 95% CI (0.665 - 0.968). The cut-off point has a separation value of 63.9 μ mol/l for living and death groups, sensitivity is 0.75, specificity is 0.871.

4.4.2. Multivariate regression analysis

After multivariate analysis, there were only two factors: blood lactate > 3.54 mmol/l and pre-filter creatinine blood level > 63.9 μ mol/l related to the risk of death with $p < 0.05$. Blood lactate > 3.54 mmol/l, OR is 1.75 (1.163-2.62), statistically significant with $p < 0.01$ and sCreatinine blood level > 63.9 μ mol/l related to the risk of death with OR is 1,038 (1,001-1,077). This result is also suitable with Safder O.Y.

4.4.3. Several factors related to the results of group treatment

The group of hyperammonemia > 500 μ mol/l, the area under the ROC curve of ammonemia concentration, the treatment result was 1,000, 95% CI. The cut-off point with the deadly isolation value is ammonemia = 1482.5 μ mol/l, the sensitivity is 1.00, the specificity is 1.00. So in the hyperammonemia group: When ammonemia greater than 1482.5 μ mol/l, the risk of death is 100%. This result is also suitable with Claire Westrope and colleagues

The area under the ROC curve of the first pH of the treatment was 0.685, 95% CI (0.421 - 0.949). The cut-off point with the value of live and death separation is pH = 7.005 with a sensitivity of 0.80 and a specificity of 0.538. Therefore, it is necessary to perform CRRT when pH > 7.005, if CRRT was performed in patients with IEMs suffer from Acute decompensated crisis with metabolic acidosis, blood pH <7.0, The mortality very high.

CONCLUSSION

1. Applying continuous renal replacement therapy in the treatment acute decompensated crisis in some IEMs in children

Indications for CRRT during acute decompensated crisis in IEMs are due to severe metabolic acidosis (45%), hyperammonemia (30%)....

Mainstream access to blood vessels is femoral vein, catheter, No. 6.5F, CVVH mode is effective in patients with acute decompensated crisis in IEMs. Median blood flow is 5ml/kg/h, replacement fluid is 58.5ml/kg/h, patients did not need to remove the fluid, all patients use anticoagulant Heparin, safety and no severe bleeding complications.

2. The effectiveness of continuous renal replacement therapy in the treatment of acute decompensated crisis in some IEMs

Continuous renal replacement therapy improves hemodynamic status: decreases heart rate and stabilizes blood pressure in patients with unstable hemodynamics. CRRT gradually improve perceptual status after 6 hours of CRRT, reducing ammoniac in patients with increased ammonemia after 6 hours, 12 hours and significantly reduced after 24 hours of dialysis.

Continuous renal replacement therapy improved hemodynamic, perceptual and blood pH in patients with metabolic acidosis and bring the pH back to normal after 24 hours of CRRT(T3). The survival was 32/40 (80%), the motarility was 8/40 (20%). Complications are met, adjusted promptly, most do not affect the results of treatment.

3. Several factors related to continuous renal replacement therapy result of treatment acute decompensated crisis

High blood lactate concentration at pre-CRRT time is 1.745 times more likely to die, and patients with renal impairment have a risk of death of 1.038 times.

Blood pH < 7.005 before CRRT has prognostic value of death with sensitivity of 80% and specificity of 53.8%.

Ammonemia $\geq 1482.5 \mu\text{mol/l}$ before CRRT has a prognostic mortality value with a sensitivity of 100% and a specificity of 100%.

No relationship has been found between: age, gender, CRRT techniques and complications with treatment results.

RECOMMENDATION

Through the research results of this topic, we have the following recommendations:

1. Continuous renal replacement therapy has effectively in the treatment of acute decompensated crisis in IEMs. CVVH is suitable mode for it.

2. Need to continue research on a larger number of patients, so long-term monitoring should be conducted to assess the quality of life of patients of acute decompensated crisis in IEMs.

PUBLISHCATIONS RELATED TO THE THESIS

1. **Dao Huu Nam, Ta Anh Tuan, Nguyen Phu Dat, et al.** (2018), "The effectiveness of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of Acute decompensated crisis of organic acidemias", *Journal of Medicine and Pharmacy Military*; 43: 68-72.
2. **Dao Huu Nam, Ta Anh Tuan, Nguyen Phu Dat** (2018), "Applying continuous renal replacement therapy techniques in the treatment of Acute decompensated crisis of inborn errors of metabolism", *Vietnam Journal of Medicine*, December – Number 1 & 2, episode 473, 185-188.
3. **Dao Huu Nam, Nguyen Phu Dat (2018)**, The effectiveness of Continuous Venovenous Hemofiltration in Treatment of Acute Crisis inborn errors of metabolism in children, *Journal of 108-clinical medicine and pharmacy*, september 2018, volume 13: 106-108.
4. **Nam DH, et al** (2019) “Aplication of the Method of Continuous Venovenous Hemofiltration in Treatment of Acute

Crisis with Organic Acidurias". *Acta Scientific Paediatrics*,
2.1: 08 - 11.