

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRỊNH XUÂN LONG

**NGHIÊN CỨU NGUYÊN NHÂN VÀ ĐIỀU TRỊ
TĂNG HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI DẠI DẰNG
Ở TRẺ SƠ SINH**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

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

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

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

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2019

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

CÁC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CDH	Congenital diaphragmatic hernia	Thoát vị hoành bẩm sinh
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	Oxy hóa màng ngoài cơ thể
MAP	Mean airway pressure	Áp lực đường thở trung bình
MAS	Meconium Aspiration syndrome	Hội chứng hít phân su
mPAP	Mean pulmonary arterial pressure	Áp lực động mạch phổi trung bình
iNO	Inhaled Nitric oxide	Khí NO đường hít
OI	Oxygenation index	Chỉ số oxy hóa
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure	Áp lực động mạch phổi bít
PFO	Patent foramen ovale	Còn lỗ bầu dục
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh
PVR	Pulmonary vascular resistance	Sức cản mạch máu phổi
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	Chỉ số sức cản mạch máu phổi
RDS	Respiratory distress syndrome	Hội chứng suy hô hấp (Bệnh màng trong)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (*Persistent pulmonary hypertension of the newborn* - PPHN) được mô tả lần đầu bởi Gersony và cộng sự vào năm 1969 với tên là “Tồn tại tuần hoàn thai (PFC - Persistent fetal circulation)”.

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh chiếm khoảng 0,2 % trẻ sinh ra sống đủ và gần đủ tháng. Tỷ lệ tử vong khoảng 10-50% và có 7-20% trẻ bị PPHN sống để lại di chứng lâu dài như điếc, bệnh phổi mạn tính, và xuất huyết não.

Bệnh do nhiều nguyên nhân gây ra, nhưng chủ yếu là các bệnh hay gặp như hội chứng hít phân su, bệnh màng trong, viêm phổi/nhiễm khuẩn, thoát vị cơ hoành bẩm sinh, ngạt...

Suy hô hấp giảm oxy thường có biến chứng là tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh. Liệu pháp hít khí NO (Inhaled Nitric oxide - iNO) đã

làm giảm nguy cơ phải hỗ trợ bằng trao đổi oxy ngoài cơ thể (ECMO) và tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh bị PPHN trên 34 tuần tuổi thai, tuy nhiên đề tối ưu việc điều trị bệnh nhân nặng với các liệu pháp hỗ trợ cho đến nay vẫn chưa rõ ràng. Mặc dù tỷ lệ tử vong và tỷ lệ cần hỗ trợ ECMO đã giảm xuống trong 10 năm qua, nhưng nguy cơ biến chứng vẫn còn cao ở trẻ gần đủ tháng so với trẻ đủ tháng trong các bệnh suy hô hấp giảm oxy.

Ở nước ta, việc nghiên cứu về các nguyên nhân, các phương pháp điều trị, đặc biệt áp dụng điều trị PPHN nặng bằng giải pháp iNO, ECMO chưa được đề cập nhiều, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**NGHIÊN CỨU NGUYÊN NHÂN VÀ ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI DAI DẲNG Ở TRẺ SƠ SINH**” với các mục tiêu cụ thể là:

- (1) *Nghiên cứu các nguyên nhân gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung Ương.*
- (2) *Đánh giá kết quả điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh bằng các biện pháp thông thường.*
- (3) *Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh bằng khí NO và hỗ trợ bằng ECMO.*

2. Đóng góp mới về mặt khoa học

- Đánh giá được các nguyên nhân gây PPHN tại Bệnh viện Nhi trung ương.
- Đánh giá được điều trị PPHN bằng các phương pháp điều trị thông thường như thở máy, dùng vận mạch, giãn mạch.
- Nghiên cứu đầu tiên đánh giá được kết quả điều trị PPHN bằng iNO và hỗ trợ ECMO.

3. Giá trị thực tiễn của đề tài

- Kết quả nghiên cứu giúp cho việc tiên lượng trong điều trị PPHN do các nguyên nhân gây ra.
- Xác định được mô hình bệnh tật hay gặp gây PPHN tại bệnh viện Nhi Trung ương, nguyên nhân và kết quả điều trị cho từng nhóm nguyên nhân.
- Sử dụng iNO và chỉ định đúng cho người bệnh PPHN, tránh lãng phí và an toàn cho người bệnh. Ngoài ra ECMO là phương pháp áp dụng trong hỗ trợ điều trị PPHN.

4. Cấu trúc của luận án

Luận án có 116 trang: đặt vấn đề 2 trang; tổng quan tài liệu 41 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang; kết quả nghiên cứu 26 trang; bản luận 30 trang; kết luận 1 trang; kiến nghị 1 trang; 28 bảng, 4 biểu đồ; 11 hình; có 115 tài liệu tham khảo, trong đó có 1 tài liệu tiếng Việt và 114 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số khái niệm

1.1.1. Tăng áp phổi:

Theo hướng dẫn của hội tim mạch lồng ngực Mỹ về tăng áp phổi ở trẻ em, được định nghĩa và phân loại như sau:

- Tăng áp phổi là khi áp lực động mạch phổi trung bình lúc nghỉ là > 25 mmHg, ở trẻ trên 3 tháng tuổi ở mực nước biển.

- Tăng áp lực động mạch phổi khi:

- ✓ Áp lực trung bình động mạch phổi: mPAP (*mean pulmonary arterial pressure*) > 25 mmHg.

- ✓ Áp lực động mạch phổi bít: PAWP (*pulmonary arterial wedge pressure*) < 15 mmHg

- ✓ Chỉ số sức cản mạch máu phổi: PVRI (*pulmonary arterial wedge pressure index*) < 3 WU x M²

1.1.2. Phân loại tăng áp phổi:

Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã tổ chức hội nghị đầu tiên về tăng áp phổi vào năm 1973 tại Geneve, Thụy Sĩ, mục đích của hội nghị nhằm đánh giá hiểu biết về PH và đưa ra chuẩn hóa về lâm sàng, phân loại mô bệnh học về PH. Cho đến nay đã có 5 hội nghị thế giới về PH. PH được phân thành 5 nhóm chính, sau mỗi hội nghị, các nhóm nhỏ có sự thay đổi và sắp xếp lại.

1.1.3. Tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh

Định nghĩa: Tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh là tình trạng sức cản mạch phổi không giảm như bình thường sau sinh dẫn đến suy hô hấp thiếu oxy do shunt phải - trái ngoài phổi qua ống động mạch và/hoặc qua lỗ bầu dục.

1.2. Sinh lý bệnh tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

Khi quá trình chuyển tiếp từ giai đoạn bào thai sang giai đoạn sống ngoài tử cung bị ảnh hưởng dẫn đến PVR không giảm như theo tiến trình bình thường gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.

Có 4 đặc điểm chính của PPHN là: giảm thích nghi, giảm phát triển, rối loạn phát triển và tắc nghẽn.

1.3. Chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

Chẩn đoán PPHN dựa vào triệu chứng lâm sàng, và đặc biệt có chênh SPO2 tay phải chân và kết quả siêu âm tim có shunt phải trái hoặc hai chiều ngoài phổi.

1.4. Điều trị PPHN:

Điều trị PPHN gồm điều trị bằng các thuốc đặc trị làm giãn động mạch phổi như Sildenafil, Bosentan, Prostacycline, NO. Điều trị không đặc hiệu gồm hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn và nếu nặng sẽ hỗ trợ bằng ECMO.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

a. Tất cả các bệnh nhân xác định có tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN) được điều trị bằng thuốc thông thường (Ilomedin), thở máy, vận mạch duy trì huyết áp không kết quả và chuyển sang dùng iNO hoặc kết hợp ECMO tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian đề tài đang nghiên cứu từ 01/01/2012 đến 31/12/2014.

b. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

+ Trẻ đẻ từ 34 tuần tuổi thai trở lên.

+ Lâm sàng: xuất hiện sau đẻ, thông thường 6-12 giờ sau sinh gồm: tím tái, suy hô hấp, chênh lệch SpO₂ giữa tay phải và chân > 5%. Ngoài ra còn các triệu chứng của các bệnh gây PPHN. Nghe tim tiếng T2 mạnh.

+ Tất cả các ca bệnh sẽ được tiến hành siêu âm tim có tăng áp động mạch phổi, hoặc có shunt phải - trái hoặc hai chiều qua lỗ bầu dục và/hoặc ống động mạch. Loại trừ bệnh tim bẩm sinh khác đi kèm trên siêu âm.

a. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có các bất thường nhiễm sắc thể, đa dị tật kèm theo.
- Tăng áp lực động mạch phổi trên bệnh nhân có bệnh tiên phát không có khả năng điều trị như tim bẩm sinh phức tạp, bệnh chuyển hóa.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu can thiệp

Tất cả các bệnh nhi đủ tiêu chuẩn nghiên cứu về tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh trong 3 năm.

2.3.2. Cỡ mẫu và sơ đồ nghiên cứu:

a. Cỡ mẫu:

- Chọn cỡ mẫu thuận tiện,

- Số lượng bệnh nhân: là toàn bộ bệnh nhân được lấy trong thời gian nghiên cứu có đủ các tiêu chuẩn về chẩn đoán và loại trừ.

b. Tiêu chuẩn điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

➤ **Điều trị thông thường:**

- + Iloprost truyền tĩnh mạch liên tục
- + Tăng thông khí, và kiểm máu: pH: 7,45 - 7,5, PaCO₂: 35 - 40 mmHg
- + Truyền an thần, giãn cơ nếu bệnh nhân kích thích, chống máy thở

+ Theo dõi và làm khí máu sau 1 giờ và mỗi 6 giờ sau

Nếu không ổn định kết hợp dùng iNO

➤ **Tiêu chuẩn dùng iNO:**

- + OI > 25
- + SpO₂ tay phải-chân > 5%

➤ **Tiêu chuẩn kết hợp ECMO:**

* **Chỉ định ECMO trên sơ sinh:**

✓ Tiêu chuẩn gồm suy tim có khả năng hồi phục, được xác định:

- Tình trạng giảm oxy dai dẳng:

- + OI: 40 trên 4 giờ, hoặc
- + PaO₂ < 40 mmHg trên 2 giờ, hoặc
- + pH < 7,25 trên 2 giờ, hoặc hạ huyết áp
- + Thất bại trong các phương pháp điều trị “thông thường”, điều trị bằng iNO.

Liều và cách dùng khí NO theo protocol có sẵn

2.4. Tiêu chuẩn đáp ứng với điều trị thông thường và điều trị iNO:

- Sau 1 giờ PaO₂ sau ống: tăng dưới 10 mmHg là không đáp ứng:
- + Tăng 10-20 mmHg là đáp ứng một phần
- + Tăng trên 20 mmHg là đáp ứng hoàn toàn

2.5. Phân loại mức độ tăng áp động mạch phổi:

- ALĐMP không tăng hoặc tăng nhẹ khi áp lực động mạch phổi < 2/3 huyết áp hệ thống.

- ALDMP tăng trung bình khi áp lực động mạch phổi lớn hơn 2/3 đến bằng huyết áp hệ thống.

- ALĐMP tăng nặng khi áp lực động mạch phổi lớn hơn huyết áp hệ thống.

2.6. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có tổng số 80 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân và các nguyên nhân gây PPHN

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

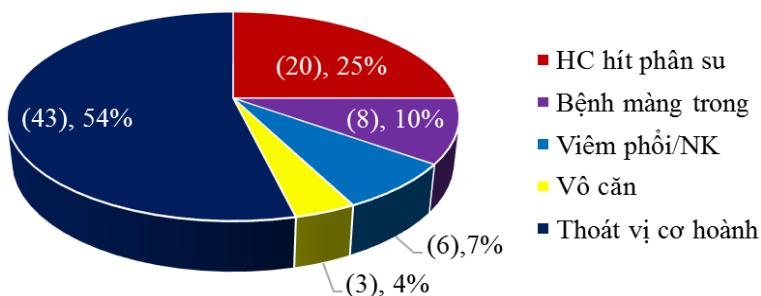
Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân khi vào viện

Biến (n= 80)	Kết quả
Cân nặng (kg)	3,00 ± 0,46
Giới tính (nam/nữ)	54/26 (67/33%)
Tuổi thai (tuần), trung vị (25 th -75 th)	38 (37-39)
Tuổi nhập viện (giờ), trung vị (25 th -75 th)	18 (11-24)
Phương pháp sinh (mổ đẻ)	44/80 (55%)

Nhận xét: Các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi gặp chủ yếu bệnh nhân đủ tháng, cân nặng trung bình 3 kg, tuổi thai 38 tuần.

3.1.2. Các nguyên nhân gây PPHN

Tỷ lệ bệnh theo các nguyên nhân



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ các bệnh gây PPHN

Nhận xét: Bệnh thoát vị cơ hoành bẩm sinh chiếm nhiều nhất (54%), tiếp theo là nguyên nhân do hội chứng hít phân su, không tìm thấy bệnh nền (vô căn) chiếm tỷ lệ ít nhất (4%).

3.1.3. Tình trạng suy hô hấp của người bệnh qua các chỉ số PaO_2/FiO_2 và OI theo các nguyên nhân

Trong số các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân khi vào viện đều phải đặt nội khí quản thở máy.

Bảng 3.2: Chỉ số PaO_2/FiO_2 , OI khi vào viện theo nguyên nhân (không trình bày ở đây). Kết quả cho thấy chỉ số PaO_2/FiO_2 cao nhất (OI thấp nhất) ở nhóm viêm phổi/nhiễm trùng và thấp nhất (OI cao nhất) ở nguyên nhân thoát vị hoành bẩm sinh ($p < 0,05$).

3.1.4. Tình trạng suy hô hấp của bệnh nhân thoát vị hoành và các nguyên nhân khác qua các chỉ số PaO_2/FiO_2 và OI theo các nguyên nhân:

Biểu đồ 3.2; 3.3: (không trình bày ở đây) cho thấy chỉ số OI cao hơn (chỉ số PaO_2/FiO_2 thấp hơn) ở nhóm bệnh thoát vị hoành so với các nguyên nhân khác ($p < 0,05$).

3.1.5. Chỉ số tuần hoàn khi vào viện theo các nguyên nhân:

Bảng 3.3: Chỉ số tuần hoàn khi vào viện theo nguyên nhân (không trình bày ở đây). Huyết áp trung bình của bệnh nhân viêm phổi/nhiễm trùng cao nhất, nhóm bệnh màng trong thấp nhất ($p < 0,05$).

3.1.6. Tình trạng tăng áp phổi ở các nguyên nhân:

Trong tổng số 80 bệnh nhân nghiên cứu có 68 bệnh nhân đo được áp lực động mạch phổi ước tính qua phổ hở van 3 lá. Áp lực động mạch phổi ước tính: 53 ± 15 mmHg.

3.1.6.1. Tình trạng tăng áp động mạch phổi giữa các nguyên nhân:

Bảng 3.4: Tình trạng tăng áp động mạch phổi theo các nguyên nhân:

Biến	Áp lực động mạch phổi (mmHg)			Tổng số n = 68
	nhẹ (%)	trung bình (%)	nặng (%)	
HC hít phân su	6 (37,5)	5 (31,25)	5 (31,25)	16
Bệnh màng trong	1 (16,7)	3 (49,9)	2 (33,4)	6
VP/NK	0	2 (66,7)	1 (33,3)	3
Vô căn	1 (33,3)	2 (66,7)	0	3
Thoát vị hoành	6 (15)	15 (37,5)	19 (47,5)	40
$p > 0,05$				

Nhận xét: không có khác biệt về số bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi ở các mức giữa các nguyên nhân ($P > 0,05$).

3.1.6.2. Tình trạng tăng áp động mạch phổi giữa thoát vị hoành và các nguyên nhân khác:

Bảng 3.5: Mức độ tăng áp động mạch phổi giữa bệnh nhân thoát vị hoành và các nguyên nhân khác (không trình bày ở đây). kết quả cho thấy không có sự khác biệt về mức độ tăng áp động mạch phổi giữa các nhóm gây bệnh ($p > 0,05$).

3.1.7. Chỉ số khí máu theo các nguyên nhân gây bệnh:

Bảng 3.6: Chỉ số khí máu khi vào viện theo nguyên nhân (không trình bày ở đây): pH, PaO₂ và lactate có sự khác biệt giữa các nguyên nhân gây bệnh ($p < 0,05$).

3.2. Đánh giá điều trị theo phương pháp thông thường:

3.2.1. Đánh giá cải thiện oxy sau các thời điểm điều trị qua chỉ số oxy máu:

Bảng 3.7: Đánh giá cải thiện oxy sau các thời điểm điều trị:

Biến (n=80)	Sau 6 giờ (%)	Sau 12 giờ (%)	Sau 24 giờ (%)	p
Tăng PaO ₂ dưới 10 mmHg	45 (56,2)	55 (68,8)	49 (61,2)	<0,05
Tăng PaO ₂ 10- 20 mmHg	10 (12,5)	10 (12,5)	19 (23,8)	
Tăng PaO ₂ trên 20 mmHg	25 (31,3)	15 (18,7)	12 (15,0)	

Nhận xét: Với phương pháp điều trị thông thường, trong 24 giờ đầu điều trị, lượng oxy tăng chủ yếu dưới 10 mmHg, các mức tăng oxy ở các thời điểm khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.2. Tiến triển tuần hoàn, hô hấp trong 24 giờ đầu điều trị:

3.2.2.1. Tiến triển tuần hoàn trong 24 giờ đầu điều trị:

Bảng 3.8: Tiến triển tuần hoàn trong 24 giờ đầu điều trị thông thường (không trình bày ở đây): Mạch của bệnh nhân giảm dần trong 24 giờ đầu điều trị ($p < 0,05$), tuy nhiên huyết áp không có sự thay đổi.

3.2.2.2. Thay đổi pH và chỉ số PaO₂/FiO₂ trong 24 giờ đầu điều trị:

Bảng 3.9: Thay đổi pH và chỉ số PaO₂/FiO₂ trong 24 giờ đầu điều trị (không trình bày ở đây): pH, chỉ số PaO₂/FiO₂ máu tăng dần trong 24 giờ đầu điều trị ($p < 0,05$).

3.2.3. Kết quả điều trị:

Có tổng số 80 bệnh nhân được chẩn đoán PPHN đủ tiêu chuẩn trong nghiên cứu, tỷ lệ sống chung là 39 ca (48,8%).

3.2.4. Các nguyên nhân chính gây tử vong

Bảng 3.10: Các nguyên nhân chính gây tử vong

Biến	Nhiễm khuẩn	Suy đa tạng	Tăng áp ĐMP	Tổng số
HC hít phân su	0	0	5 (17,9 %)	5
Bệnh màng trong	0	4 (44,4 %)	0	4
Thoát vị hoành	4(100 %)	5 (55,6 %)	23 (82,1 %)	32
<i>p</i>		<0,05		41

Nhận xét: nguyên nhân chủ yếu gây tử vong là tăng áp động mạch phổi (23 ca), nguyên nhân thứ hai là tình trạng suy đa tạng do thiếu oxy hoặc nhiễm khuẩn ($p<0,05$).

3.2.5. Kết quả điều trị theo các nguyên nhân

Bảng 3.11: Kết quả điều trị theo nguyên nhân (không trình bày ở đây). Bệnh nhân thoát vị hoành có tỷ lệ tử vong cao nhất ($p<0,05$).

3.2.6. Các chỉ số lâm sàng, khí máu liên quan đến kết quả điều trị:

3.2.6.1. Chỉ số lâm sàng liên quan đến kết quả điều trị:

Bảng 3.12: Một số yếu tố lâm sàng khi vào viện liên quan đến kết quả điều trị (không trình bày ở đây). Phân tích bao đầu cho kết quả là mạch, huyết áp bệnh nhân có ảnh hưởng đến kết quả điều trị ($p<0,05$).

3.2.6.2. Mức độ tăng áp lực động mạch phổi liên quan đến kết quả điều trị:

Bảng 3.13: Mức độ tăng áp động mạch phổi ảnh hưởng đến kết quả điều trị (không trình bày ở đây). Mức độ tăng áp động mạch phổi ảnh hưởng đến kết quả điều trị ($p<0,05$).

3.2.6.3. Chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị:

Bảng 3.14: Một số chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị

Biến	Sống (n=39)	Tử vong (n=41)	p
pH trước điều trị	7,28 ± 0,12	7,18 ± 0,13	<0,05
PCO ₂ trước điều trị (mmHg)	49 (42-60)	57 (52-68)	<0,05
PaO ₂ trước điều trị (mmHg)	80 (66-101)	37 (30-49)	<0,05
Lactate máu trước điều trị (mmol/l)	2,2 (1,2-4,2)	3,0 (1,3- 4,0)	>0,05
OI trước điều trị	17 (13-21)	34 (25-52)	<0,05

Nhận xét: các chỉ số khí máu ảnh hưởng đến kết quả điều trị là pH, PCO₂, PaO₂ và OI ($p < 0,05$).

3.2.6.4. *Chỉ số hỗ trợ hồi sức liên quan đến kết quả điều trị:*

Bảng 3.15: Các chỉ số hỗ trợ ban đầu hồi sức liên quan đến kết quả điều trị (không trình bày ở đây). Số thuốc vận mạch, áp lực đường thở và loại thông khí cơ học không liên quan đến kết quả điều trị ($p > 0,05$).

3.2.6.5. *Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị:*

Bảng 3.16: Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan kết quả điều trị (không trình bày ở đây). Khi phân tích hồi quy đa biến, chỉ có mạch của bệnh nhân khi vào viện có liên quan đến kết quả điều trị ($P < 0,05$).

3.3. **Đánh giá điều trị bằng hít khí NO và hỗ trợ ECMO**

Trong số 80 bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi dai dẳng được điều trị bằng phương pháp thông thường, có 36 (45%) bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thông thường, tình trạng lâm sàng nặng hơn, OI tăng trên 25 có chỉ định hít khí NO.

3.3.1. **Đặc điểm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và bằng phương pháp thông thường**

3.3.1.1. *Thời gian sử dụng khí NO (giờ): 105 (58-144)*

Trong thời gian nghiên cứu các bệnh nhân sử dụng iNO, liều khí NO và nồng độ khí NO₂ được theo dõi liên tục và kiểm soát qua hệ thống theo dõi...Kết quả là không có bệnh nhân nào có nồng độ NO₂ vượt quá 5 pm.

3.3.1.2. *Đặc điểm chung và tình trạng hồi sức giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và điều trị thông thường:*

Bảng 3.17: Một số đặc điểm bệnh nhân và lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và thông thường (không trình bày ở đây). Bệnh nhân mổ để điều trị iNO nhiều hơn và cần thở máy cao tần HFO ($p < 0,05$).

3.3.1.3. Kết quả điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và điều trị thông thường:

Bảng 3.18: Kết quả điều trị chung giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và thông thường (không trình bày tại đây). Số bệnh nhân được điều trị iNO có tỷ lệ cao hơn ($p < 0,05$).

3.3.2. Đánh giá điều trị PPHN bằng hít khí NO:

Sau 6 giờ điều trị bằng hít khí NO, dựa vào lượng oxy máu động mạch trong khí máu tăng, chúng tôi chia ra thành hai nhóm đáp ứng ban đầu và không đáp ứng với hít khí NO.

3.3.2.1. Đáp ứng với điều trị bằng hít khí NO theo các nguyên nhân gây bệnh.

Bảng 3.19: Đáp ứng với điều trị bằng hít khí NO theo các nguyên nhân

Biến		Đáp ứng iNO (n=24)	Không đáp ứng iNO (n=12)	P
Các nguyên nhân gây PPHN	H/C hít phân su	9	3	>0,05
	Bệnh màng trong	2	1	
	Viêm phổi/NK	3	0	
	Vô căn	1	0	
	Thoát vị hoành	9	8	

Nhận xét: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nguyên nhân gây bệnh trong nhóm đáp ứng điều trị và nhóm không đáp ứng ($p > 0,05$).

3.3.2.2. Thay đổi pH trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO:

Bảng 3.20: Thay đổi pH trong 24 giờ đầu điều trị bằng hít khí NO

Biến (n=36)	Trung bình $\pm$ SD	p
pH trước dùng iNO	7,24 (7,17 - 7,32)	<0,05
pH sau dùng iNO 6 giờ	7,25 (7,11 - 7,32)	
pH sau dùng iNO 12 giờ	7,31 (7,22 - 7,42)	
pH sau dùng iNO 24 giờ	7,30 (7,15 - 7,42)	

Nhận xét: pH tăng dần sau 24 giờ điều trị bằng hít khí NO, tăng trung bình từ 7,24 lên 7,30. Sự khác biệt giữa các thời điểm điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2.3. Thay đổi oxy máu trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO:

Bảng 3.21: Thay đổi oxy máu trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO (không trình bày tại đây). Oxy máu tăng dần trong 24 giờ đầu điều trị ($p < 0,05$).

3.3.2.4. Thay đổi OI trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO: Biểu đồ 3.4 (không trình bày ở đây): OI giảm dần trong 24 giờ đầu ($p < 0,05$).

3.3.2.5. Kết quả điều trị bằng hít khí NO

Trong số 36 trường hợp nặng tiếp tục được dùng iNO để điều trị, có 12 (33,3%) trường hợp được cứu sống.

3.3.2.6. Kết quả điều trị bằng hít khí NO theo các nguyên nhân:

Bảng 3.22: Kết quả điều trị iNO theo nguyên nhân

Biến	Sống (n=12)	Tử vong (n=24)	p
Hội chứng hít phân su	7 (58,3%)	5 (41,7%)	< 0,001
Bệnh màng trong	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
VP/NK	3 (100%)	0	
Vô căn	1 (100%)	0	
Thoát vị hoành	0	17 (100%)	

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong gặp nhiều nhất ở bệnh thoát vị hoành bẩm sinh (100%) ($p < 0,05$).

3.3.3. Báo cáo kết quả điều trị PPHN bằng hỗ trợ ECMO:

Do kỹ thuật ECMO mới được triển khai tại Việt nam, đặc biệt lần đầu tiên áp dụng cho trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, do một số khó khăn như vật tư tiêu hao ECMO không có sẵn cho trẻ em tại Việt Nam...vì vậy chúng tôi đã hỗ trợ được 3 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu:

3.3.3.1. Đặc điểm các bệnh nhân được hỗ trợ ECMO:

Bảng 3.23: Đặc điểm ba bệnh nhân được hỗ trợ ECMO

Biến	Đặc điểm người bệnh		
	Bn 1	Bn 2	Bn 3
Giới tính	nam	nữ	nữ
Cân nặng (kg)	2,9 kg	3,2	3,1
Tuổi thai (tuần)	39	39	42
Phương pháp sinh	mổ đẻ	mổ đẻ	thường
Tuổi nhập viện	4 ngày	1 ngày	6 giờ
Thời gian biểu hiện SHH (giờ)	6 giờ	2 giờ	ngay sau đẻ
Nguyên nhân gây PPHN	nhiễm khuẩn	vô căn	thoát vị hoành
Tình trạng nhập viện	Đặt nội khí quản	Đặt nội khí quản	Đặt nội khí quản

3.3.3.2. Đặc điểm oxy và điều trị hỗ trợ hô hấp cho bệnh nhân khi nhập viện và trước khi hỗ trợ ECMO:

Bảng 3.24: Đặc điểm oxy và hỗ trợ hô hấp cho bệnh nhân khi vào viện và trước hỗ trợ ECMO

Biến	Khi vào viện			Trước ECMO		
	Bn 1	Bn 2	Bn 3	Bn 1	Bn 2	Bn 3
SpO2 trước ống (%)	97	98	73	89	100	75
SpO2 sau ống (%)	97	86	56	80	80	30
Áp lực máy thở TB	18	19	14	14	19	17
Kiểu hỗ trợ thông khí	HFO	HFO	CMV	HFO	HFO	HFO
FiO2 (%)	100	100	100	100	100	100

3.3.3.3. Đặc điểm tuần hoàn của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO:

Bảng 3.25: Đặc điểm tuần hoàn của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO

Biến		Khi vào viện	Trước hỗ trợ ECMO	Sau dừng ECMO	Khi ra viện
Mạch (l/phút)	Bn 1	180	160	150	125
	Bn 2	150	170	153	120
	Bn 3	150	174	Tử vong	
Huyết áp (mmHg)	Bn 1	70/50	72/45	94/63	95/57
	Bn 2	65/39	50/35	78/48	65/30
	Bn 3	69/35	50/32	Tử vong	
Chỉ số vận mạch	Bn 1	47	35	5	0
	Bn 2	10	30	1	0
	Bn 3	10	100	Tử vong	
Áp lực ĐMP (mmHg)	Bn 1	90			
	Bn 2	52			
	Bn 3	56			

3.3.3.4. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân trước hỗ trợ ECMO:

Bảng 3.26: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân trước hỗ trợ ECMO

Biến	Khi vào viện			Trước ECMO		
	Bn 1	Bn 2	Bn 3	Bn 1	Bn 2	Bn 3
pH	7,35	7,55	7,14	7,43	7,32	7,17
PCO2 (mmHg)	43	29	85	42	55	50
PaO2 (mmHg)	55	30	55	51	26	47
Lactate máu (mmol/l)	3,5	4,3	1,5	1,2	6,6	15
OI	33	57	25	43	65	45
HC (G/L)	3,99	3,7	4,9	3,69	3,7	2,8
BC (G/L)	9,9	20,7	24,3	6,3	20,7	14,4
TC (G/L)	138	205	243	354	205	81
CRP (mg/l)	14,4	10,4	3,2	91,2	10,4	39,3
Ure (mmol/l)	3,3	5,7	3,6	5,4	5,7	8,6
Creatinin (mmol/l)	44,6	87	60,5	25	87	71,7
GOT (U/L)	23,4	89,9	70,3	17,7	89,9	31,6
GPT (U/L)	5,9	9,8	26,5	8,5	9,8	8,3
PT (%)	65	51	45	59	51	36,9
APTT (s)	44,5	31,6	30	60,7	31,6	150
Fibrinogen (g/l)	2,7	3,04	2	2,6	3,04	1,5

3.3.4. Điều trị hồi sức của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO:

Bảng 3.27: Điều trị hồi sức của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO (không trình bày tại đây): thời gian thở máy và nằm viện của bệnh nhân 1 kéo dài nhất.

3.3.5. *Kết quả điều trị bằng hỗ trợ ECMO:*

Bảng 3.28: Kết quả điều trị bằng hỗ trợ ECMO:

Biến	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3
Kiểu hỗ trợ ECMO	VA	VA	VA
Flow hỗ trợ ban đầu (ml/kg/phút)	150	150	150
Thời gian hỗ trợ ECMO	10 ngày	9 ngày	14 ngày
Kết quả hỗ trợ	Sống	Sống	Tử vong
Biến chứng hỗ trợ ECMO	Không	Không	Nhiễm khuẩn

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu:

Nghiên cứu của chúng tôi trẻ đủ tháng hay gặp nhất là 38 tuần, đặc điểm về tuổi thai trong nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của Cam Ngọc Phượng tại thành phố Hồ Chí Minh ($38 \pm 1,37$ tuần), của tác giả Sadiq là 39 ± 2 tuần ở cả 2 nhóm nghiên cứu, và trong nghiên cứu của tác Al-Alaiyan là $39 \pm 0,58$ tuần ở nhóm đáp ứng điều trị và 39 ± 1 tuần ở nhóm không đáp ứng điều trị.

Tuy có tới 25% bệnh nhân sinh non, song cân nặng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 3 kg (bảng 3.1), tương đương cân nặng trung bình của Cam Ngọc Phượng (3027 ± 585 gram), so với các nghiên cứu khác trên thế giới, chúng tôi nhận thấy, cân nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu tương tự như trong các nghiên cứu được thực hiện tại Châu Á như của tác giả Al-Alaiyan nghiên cứu tại Ả Rập Xê Út (trung bình $3180 \pm 190,2$ gram ở nhóm đáp ứng điều trị và

2970 $\pm$ 329,4 gram ở nhóm không đáp ứng điều trị. Nhưng cân nặng trung bình so với các nghiên cứu Châu Âu và Châu Mỹ thì thấp hơn. Trong nghiên cứu của tác giả Sadiq tại Mỹ, cân nặng trung bình là 3599 $\pm$ 612 gram ở nhóm điều trị bằng hít khí NO và 3478 $\pm$ 920 gram ở nhóm chứng; Về đặc điểm người bệnh bị PPHN, nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh xuất hiện ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ. Theo tác giả Cam Ngọc Phượng tỷ lệ trẻ nam 62%. Theo tác giả Mohsen và cộng sự nghiên cứu trên 32 bệnh nhân bị PPHN tại Ai - Cập, số trẻ nam chiếm 56,25%. Tác giả Razzaq và cộng sự nghiên cứu tại Pakistan trong số 79 bệnh nhân PPHN, có 72,1% là nam giới.

4.2. Các nguyên nhân gây PPHN:

Nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy có 5 nguyên nhân gây PPHN là hội chứng hít phân su, bệnh màng trong, viêm phổi/nhiễm khuẩn, không có nguyên nhân (vô căn) và thoát vị hoành bẩm sinh. Trong đó nguyên nhân hay gặp nhất là bệnh thoát vị hoành bẩm sinh (54%), hội chứng hít phân su (25%), bệnh màng trong (10%) (biểu đồ 3.1).

Theo tác giả Janjindamai, nguyên nhân hàng đầu là hội chứng hít phân su 54,6%, thấp nhất là vô căn 3% và trong nghiên cứu này tác giả không đưa bệnh thoát vị hoành vào trong nghiên cứu.

4.3. Tình trạng tăng áp động mạch phổi theo các nguyên nhân:

Trong tổng số 80 bệnh nhân, chúng tôi đo được áp lực động mạch phổi qua siêu âm tim là 68 (86%) bệnh nhân. Tương tự nghiên cứu của tác giả Peterson và cộng sự nghiên cứu về tương quan với các chỉ số siêu âm tim và điều trị PPHN, tổng số 63 bệnh nhân, chỉ có 54 bệnh nhân (86%) có hở van 3 lá và đo được áp lực động mạch phổi. Và áp lực động mạch phổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 53 $\pm$ 15 mmHg tương tự như của tác giả Petereson và cộng sự (53,44 $\pm$ 16,97 mmHg).

4.4. Đánh giá kết quả điều trị theo phương pháp thông thường:

4.4.1. Đánh giá cải thiện oxy sau các thời điểm điều trị

Theo kết quả nghiên cứu có thể thấy việc đáp ứng điều trị kém trong 24 giờ đầu điều trị bằng phương pháp thông thường sẽ ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Số bệnh nhân đáp ứng điều trị cao nhất trong 6 giờ đầu tiên (30%).

4.4.2. Kết quả điều trị:

Trong số 80 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong chung là 41 bệnh nhân (51,2%). Phương pháp điều trị ECMO được 3 bệnh nhân (sống 2 bệnh nhân, tử vong 1 bệnh nhân). Theo tác giả Cam Ngọc Phượng và cộng sự khi nghiên cứu điều trị suy hô hấp thiếu oxy ở trẻ sơ sinh đủ và gần đủ tháng, tỷ lệ tử vong là 32% (16/50 ca).

Các nguyên nhân chính gây tử vong:

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi thấy có ba nhóm nguyên nhân chính gây tử vong của các bệnh nhân PPHN là nhiễm khuẩn, suy đa tạng và tăng áp phổi. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân hàng đầu gây tử vong là do tăng áp động mạch phổi (23/42 chiếm 56%) (bảng 3.10). Và nguyên nhân gây PPHN và cũng có tỷ lệ tử vong cao nhất là thoát vị hoành bẩm sinh (32/41 ca tử vong chiếm 78%) (bảng 3.11), và số tử vong của riêng nguyên nhân thoát vị hoành là 32/40 bệnh nhân thoát vị hoành, chiếm 80%).

4.4.3. Mức độ tăng áp phổi liên quan đến kết quả điều trị

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi có đến 27 ca (39,7%) bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi nặng. Trong số những bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi nặng, tỷ lệ tử vong trong nhóm này là 23/27 (85,1%). Mặc dù trong nhóm bệnh nhân tử vong của chúng tôi có 6/68 (8,8%) bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi mức độ nhẹ, trong những ca này có thể nguyên nhân tử vong là do các nguyên nhân khác như nhiễm khuẩn, suy đa tạng.

4.4.4. Các chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị

Các chỉ số khí máu trước điều trị của các bệnh nhân PPHN gồm pH máu, PCO₂, PaO₂, lactate máu và chỉ số OI được phân tích trong

hai nhóm bệnh nhân là nhóm sống và nhóm tử vong, chúng tôi thấy chỉ số lactate máu không có khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Cam Ngọc Phượng và cộng sự, ở nhóm không đáp ứng tử vong pH thấp hơn ($7,21 \pm 0,17$ so với $7,30 \pm 0,16$, $p = 0,005$) và OI nhóm tử vong cao hơn ($58,8 \pm 4,36$ so với $44,9 \pm 2,8$, $p = 0,01$).

4.4.5. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị:

Kết quả phân tích hồi quy đa biến chỉ có duy nhất mạch của người bệnh bị PPHN có liên quan đến kết quả điều trị (95% CI: 0,81-0,97, $p < 0,05$).

4.5. Đánh giá điều trị bằng hít khí NO và hỗ trợ ECMO

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 36 bệnh nhân có tiêu chuẩn dùng khí NO để điều trị PPHN, trong số đó có 3 bệnh nhân được hỗ trợ điều trị bằng ECMO.

4.5.1. Đặc điểm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và bằng phương pháp điều trị thông thường

Thời gian sử dụng khí NO

Trong số 36 bệnh nhân phải sử dụng khí NO dạng hít qua máy thở với liều 20 ppm, chúng tôi không ghi nhận có hiện tượng methemoglobin trên lâm sàng, và nồng độ khí NO₂, theo dõi liên tục qua máy NoxBox không vượt quá giới hạn 5 ppm. Thời gian sử dụng khí NO trung bình 105 giờ (gần 4 ngày) (từ 58-144 giờ).

4.5.2. Đánh giá điều trị bằng hít khí NO:

4.5.2.1. Đáp ứng với điều trị bằng hít khí NO theo các nguyên nhân gây bệnh.

Theo kết quả đánh giá đáp ứng với điều trị bằng iNO theo các nguyên nhân gây PPHN, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.5.2.3. Thay đổi oxy trong 24 giờ đầu điều trị bằng hít khí NO

Các bệnh nhân trong nghiên cứu dùng khí NO qua đường dây máy thở ban đầu thấy có thay đổi oxy, nhưng một số nhỏ bệnh nhân không thay đổi oxy đáng kể đặc biệt là nhóm bệnh nhân có nguyên nhân ban đầu là thoát vị hoành bẩm sinh.

4.5.2.4. Thay đổi OI trong 24 giờ đầu điều trị bằng hít khí NO

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi OI giảm dần trong 24 h đầu điều trị dùng khí NO, ban đầu trước khi điều trị OI trung bình 34 giảm xuống 22 sau 24 giờ.

4.5.3. Kết quả điều trị bằng hít khí NO

4.5.3.1. Kết quả điều trị bằng hít khí NO

Kết điều trị trong số 36 ca, có 12 ca sống (33,3%). So với các nghiên cứu khác, chúng tôi thấy rằng, tỷ lệ sống trong điều trị PPHN bằng iNO của chúng tôi khá thấp, có thể bởi hai lý do chúng tôi đề cập bên trên.

4.5.3.2. Kết quả điều trị bằng hít khí NO theo các nguyên nhân

Thoát vị hoành bẩm sinh có tăng áp động mạch phổi nặng có tỷ lệ tử vong cao, việc đáp ứng với điều trị bằng iNO rất kém, đây là nguyên nhân gây ra việc 100% (17 ca) thoát vị hoành trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tử vong. Các nguyên nhân còn lại như bệnh màng trong, hội chứng hít phân su, vô căn, viêm phổi/nhiễm trùng có tỷ lệ sống khác nhau giữa các trung tâm, nhưng nhìn chung, các kết quả cho thấy bệnh màng trong, hội chứng hít phân su đáp ứng với điều trị bằng iNO cao hơn và có tỷ lệ sống cao hơn.

4.5.4. Báo cáo ca bệnh điều trị PPHN bằng hỗ trợ ECMO:

Trong ba ca được hỗ trợ ECMO, về dịch tễ đều là các bệnh nhân sinh đủ tháng, hai bệnh nhân là nữ, hai bệnh nhân sinh mổ và một bệnh nhân sinh thường, nguyên nhân ban đầu gây PPHN là 1 ca chẩn đoán viêm phổi/nhiễm khuẩn, 1 ca là thoát vị cơ hoành bẩm sinh và một ca không rõ nguyên nhân (vô căn).

Tình trạng bệnh nhân trước khi hỗ trợ ECMO đều thở máy HFO với áp lực trung bình cao, kết quả khí máu cho thấy bệnh nhân thứ 3

toan mất bù, PCO₂ tăng nhẹ và oxy động mạch rất thấp (ca 1 là 51, ca thứ 2 là 26 và ca thứ 3 là 47 mmHg).

Các chỉ số ban đầu trước hỗ trợ ECMO ảnh hưởng đến kết quả điều trị, trong ba ca hỗ trợ ECMO của chúng tôi, ca tử vong là bệnh nhân có tình trạng lâm sàng và các chỉ số khí máu trầm trọng hơn như pH 7,17, PaO₂ 50 mmHg, Lactate trên 15 mmol/l, thời gian hỗ trợ ECMO kéo dài 14 ngày.

Ngay sau khi được hỗ trợ ECMO thì oxy, huyết áp tốt theo mong muốn khi hỗ trợ ECMO, kỹ thuật chạy ECMO hỗ trợ thuận lợi với dòng hỗ trợ ban đầu là 150 ml/kg phút. Sau khi hệ thống ECMO hỗ trợ ổn định, các thuốc vận mạch được giảm dần và cắt sau đó, các thông số máy thở giảm theo mức thấp nhất để phổi ở chế độ “nghỉ”- tiến hành theo hướng dẫn có sẵn của tổ chức hỗ trợ tuần hoàn ngoài cơ thể ELSO (phụ lục 1). Cho đến khi kết thúc hỗ trợ, chúng tôi không gặp bất cứ biến chứng nào như chảy máu, tắc hệ thống ECMO.

Các bệnh nhân đều được tiến hành đánh giá theo dõi chức năng tim, áp lực động mạch phổi trước khi hỗ trợ ECMO và trước khi cai hoặc dừng ECMO. Trong 3 ca, áp lực động mạch phổi trung bình cao nhất là bệnh nhân thứ nhất 90 mmHg, hai bệnh nhân còn lại ở mức tăng áp phổi nặng. Trước khi tiến hành cai ECMO, hai ca đầu áp lực động mạch phổi ở mức tăng nhẹ, không có shunt ngoài phổi, ca thứ 3 bệnh nhân thoát vị hoành còn tăng áp phổi nặng và tình trạng suy đa tạng do nhiễm khuẩn nặng, chúng tôi quyết định dừng hỗ trợ.

Kết quả điều trị đã cứu sống được 2 bệnh nhân, 1 bệnh nhân tử vong là bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh, nguyên nhân tử vong là tình trạng tăng áp lực động mạch phổi, nhiễm khuẩn cho dù chúng tôi đã hỗ trợ ECMO với thời gian dài nhất trong 3 ca là 14 ngày, nhưng sau đó chúng tôi chỉ định dừng ECMO vì đánh giá bệnh nhân không tiến triển (bảng 3.28).

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Lazar, tỷ lệ sống của bệnh nhân hỗ trợ ECMO do PPHN sẽ giảm dần theo thời gian hỗ trợ, với thời

gian hỗ trợ trung bình là 7 ngày tỷ lệ sống là 88%; thời gian hỗ trợ là 10 ngày tỷ lệ sống là 78%; thời gian hỗ trợ 14 ngày tỷ lệ sống là 55% và thời gian hỗ trợ 21 ngày, tỷ lệ sống còn 25%.

Tác giả O'Rourke và cộng sự tiến hành nghiên cứu tương tự trên bệnh nhân sơ sinh bị tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh và tỷ lệ sống ở nhóm ECMO là 90% so với nhóm thở máy là 60%.

Theo tác giả Betit và cộng sự, từ năm 1980, ELSO tổng kết 23000 trường hợp hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân PPHN, tỷ lệ sống 76%. Trong đó, tỷ lệ sống khi hỗ trợ bệnh hội chứng hít phân su cao nhất 94%, tỷ lệ sống cho bệnh thoát vị hoành bẩm sinh là 51%.

KẾT LUẬN

1. Bệnh nhân PPHN gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ (nam chiếm 67%).
2. Có 5 nguyên nhân chủ yếu gây PPHN tại Bệnh viện Nhi Trung ương là hội chứng hít phân su, bệnh màng trong, viêm phổi/ nhiễm khuẩn, thoát vị hoành bẩm sinh và không có nguyên nhân tại phổi (bệnh phổi đen), nhóm nguyên nhân gây PPHN hay gặp nhất là bệnh thoát vị hoành bẩm sinh (54%), thấp nhất là bệnh phổi đen (3%).
3. Điều trị PPHN bằng các phương pháp thông thường như thở máy, dùng các thuốc vận mạch để duy trì huyết áp hệ thống kết hợp các thuốc giãn mạch phổi thông thường như Iloprost có hiệu quả, sau 1 giờ điều trị 12,5% đáp ứng một phần và 32,2% đáp ứng hoàn toàn.
4. Hít khí NO điều trị PPHN có hiệu quả kể cả những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bằng các phương pháp thông thường. Với liều khí NO là 20 ppm, an toàn trong sử dụng và không có biểu hiện ngộ độc, methamoglobin. Bệnh PPHN do thoát vị hoành bẩm sinh đáp ứng kém với hít khí NO trong điều trị tăng áp động mạch phổi (tử vong 17/17 trường hợp). Hội chứng hít phân su đáp ứng với điều trị bằng iNO cao nhất (7/12 trường hợp).

5. Hỗ trợ ECMO là phương pháp và kỹ thuật cuối cùng có hiệu quả trong điều trị PPHN (số 2 trường hợp/ 3 trường hợp hỗ trợ ECMO).

KIẾN NGHỊ

1. Bệnh nhân được chẩn đoán PPHN nên được điều trị theo phương pháp thông thường, đơn giản, hiệu quả, theo dõi đánh giá chuyển dùng khí NO khi không đáp ứng.
2. Cần có nghiên cứu tiếp tục trong tương lai để đánh giá hiệu quả của điều trị ban đầu bằng thở oxy, các thuốc uống khác.
3. Nghiên cứu tác dụng của kỹ thuật ECMO trong hỗ trợ điều trị PPHN tại Việt Nam với cỡ mẫu lớn hơn.
4. Áp dụng rộng rãi theo phác đồ việc chỉ định iNO cho bệnh nhân PPHN nặng không đáp ứng với điều trị các biện pháp khác.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trịnh Xuân Long, Nguyễn Thanh Liêm (2017). Điều trị tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh trên bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 456 (02), 126-129.
2. Trịnh Xuân Long, Nguyễn Thanh Liêm (2017). Đánh giá hiệu quả điều trị của hít khí Nitric Oxide lên tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 460 (01), 126-130.
3. Trịnh Xuân Long, Trần Minh Điền (2017). Màng trao đổi oxy ngoài cơ thể (ECMO) trong Nhi khoa. *Tạp chí nghiên cứu và thực hành Nhi Khoa*, số 01, 14-20.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



TRINH XUAN LONG

**STUDY ON THE CAUSES
AND TREATMENT OF PERSISTENT
PULMONARY HYPERTENSION
OF THE NEWBORN**

Specialty: Pediatrics

Student No: 62720135

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI – 2019

**WORK IS COMPLETED AT:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Scientific supervisor:

Prof. Dr. Nguyen Thanh Liem

Opponent 1:

Opponent 2:

Opponent 3:

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

At hours date month year 2019

You can learn about the thesis in:

National Library

Library of Hanoi Medical University

ABBREVIATIONS

Abbreviation words

CDH	Congenital diaphragmatic hernia
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
MAP	Mean airway pressure
MAS	Meconium Aspiration syndrome
mPAP	Mean pulmonary arterial pressure
iNO	Inhaled Nitric oxide
OI	Oxygenation index
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure
PFO	Patent foramen ovale
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
PVR	Pulmonary vascular resistance
PVRI	Pulmonary vascular resistance index
RDS	Respiratory distress syndrome

QUESTION

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) was first described by Gersony and colleagues in 1969 as "PFC - Persistent fetal circulation.

PPHN accounts for about 0.2% of all live term and preterm babies born. The mortality rate is about 10-50% and 7-20% of PPHN patients had long-term conditions such as deafness, chronic lung disease, and cerebral hemorrhage.

The disease is caused by many causes, but mainly common diseases such as meconium aspiration syndrome, hyaline membran diseases, pneumonia / infection, congenital diaphragmatic hernia, asphyxia ...

Hypoxic respiratory depression often has complications of persistent pulmonary hypertension in the newborn. NO (Inhaled Nitric oxide - inhaled nitrous oxide) inhalation therapy has reduced the risk of supporting by extracorporeal membran oxygenation

(ECMO) and mortality in infants with PPHN over 34 weeks of gestation, however, It is unclear whether optimal treatment of patients with supportive therapies so far. Although the mortality rate and the rate of support for ECMO has decreased over the past 10 years, the risk of complications is still high in preterm infants compared to term infants with hypoxic respiratory failure.

In our country, the study of the causes, treatments, especially the application of severe PPHN treatment with iNO solution, ECMO has not been mentioned much, so we conduct research on the topic. **“STUDY ON THE CAUSES AND TREATMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN”** with specific objectives:

1. *Study of causes of persistent pulmonary hypertension in newborns at National children'hospital.*
2. *Evaluate the results of treatment of neonatal pulmonary arterial hypertension with conventional measures.*
3. *Initial assessment of the effectiveness of treatment of neonatal pulmonary arterial hypertension with iNO and ECMO support.*

5. New scientific contributions:

- Evaluate the causes of PPHN at the National Pediatric Hospital.
- Evaluation of PPHN treatment by conventional treatment methods such as mechanical ventilation, vasomotor, and disruption.
- The first study evaluated PPHN treatment results by iNO and ECMO support.

3. The practical value of the topic

- Research results help prognosis in PPHN treatment due to causes.
- Identify the common disease pattern causing PPHN at the National children'Hospital, the causes and results of treatment for each group of causes.

- Use iNO and correct for patients with PPHN, avoid waste and safety for patients. In addition, ECMO is the method applied in the treatment of PPHN.

4. Structure of the thesis:

The Thesis has 116 pages: 2 pages of question; overview of 41-page documents; objects and research methods 15 pages; 26 pages of research results; 30-page discussion; 1 page conclusion; 1 page petition; 28 tables, 4 charts; 11 pictures; There are 115 references, including 1 Vietnamese and 114 English documents.

CHAPTER 1: OVERVIEW DOCUMENT

1.5. Concepts:

1.1.4. Pulmonary hypertension:

According to the guidelines of American thoracic cardiovascular association for pulmonary hypertension in children, defined and classified as follows:

- Pulmonary hypertension is when the average pulmonary artery pressure at rest is > 25 mmHg, in children over 3 months of age at sea level.

- Increased pulmonary arterial pressure when:

- ✓ Average pulmonary pressure: mPAP (mean pulmonary arterial pressure) > 25 mmHg.

- ✓ Pulmonary artery pressure: PAWP (pulmonary arterial wedge pressure) < 15 mmHg

- ✓ Pulmonary vascular resistance index: PVRI (pulmonary arterial wedge pressure index) < 3 WU $\times$ M^2

1.1.5. Classification of PH:

- The World Health Organization (WHO) organized the first conference on pulmonary hypertension in 1973 in Geneva, Switzerland, the purpose of the conference was to evaluate understanding of PH and to make clinical standardization, classify

histopathology of PH. So far there have been 5 world conferences on PH. PH is divided into 5 main groups, after each conference, small groups have changes and rearrangements.

1.1.6. PPHN

- Definition: Persistent pulmonary hypertension in newborns is a condition of pulmonary vascular resistance that does not decrease as normal after birth leading to shunt-induced hypoxic respiratory failure - left outside the lung through the ductus arteriosus and / or through the oval.

1.6. Pathophysiology of persistent pulmonary arterial pressure in newborns:

- When the transition from the fetal stage to life stage the PVR not decreasing as usual, causing persistent pulmonary arterial hypertension in the newborn.

There are four main characteristics of PPHN: reduced adaptation, reduced development, developmental disorders and congestion.

1.7. Diagnosis of persistent pulmonary arterial pressure in newborns:

Diagnosis of PPHN is based on clinical symptoms, and especially with right-hand SPO2 difference and echocardiographic results with right or left-sided shunt.

1.8. Treatment of PPHN:

PPHN treatment includes treatment with pulmonary arterial dilation medications such as Sildenafil, Bosentan, Prostacycline, NO. Nonspecific treatment includes support for breathing, circulation and, if severe, ECMO support.

CHAPTER 2: METHODS

2.1. Study at:

National children'hospital

2.2. Research subjects

a. All patients determined to have persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) treated with conventional drugs (Ilomedin), mechanical ventilation, vasomotor maintenance of

ineffective blood pressure and switch to use iNO or combination of ECMO at the National children's Hospital during the time the project is being studied from January 1, 2012 to December 31, 2014.

b. Diagnostic criteria for persistent pulmonary hypertension of the newborns:

- + Babies born from 34 weeks of gestational age and older.
- + Clinical: after birth, usually 6-12 hours after birth including cyanosis, respiratory failure, SpO₂ difference between right hand and leg > 5%. There are also symptoms of PPHN. Hear strong T2 heart.
- + All cases will be performed echocardiography with pulmonary hypertension, or right-to-left or bi-directional shunt through the oval and / or arterial duct. Exclude other congenital heart disease associated with ultrasound.

c. Exclusion criteria

- Patients with chromosomal abnormalities and multiple malformations.
- Increased pulmonary arterial pressure on patients with primary disease without the ability to treat such as complex congenital heart, metabolic disease.

2.3. Method:

2.3.1. Prospective research

All pediatric patients meet the criteria for research on PPHN for 3 years.

2.3.2. Sample size:

c. Sample size:

- All pediatric patients meet the criteria for research on PPHN for 3 years.

d. Standard for treating persistent pulmonary arterial hypertension in the newborn

➤ **Conventional treatment:**

- + Iloprost continuous infusion

+ Hyperventilation, and blood alkalinity: pH: 7.45 - 7.5,
PaCO₂: 35 - 40 mmHg

+ Sedation, muscle relaxation if the patient stimulates, resists
breathing machine

+ Monitor and make blood gas after 1 hour and every 6 hours
If unstable, use iNO

➤ **Standard used iNO:**

+ OI > 25

+ SpO₂ right hand-foot > 5%

➤ **Criteria for ECMO:**

* **Neonatal ECMO indication:**

✓ The standard includes reversible heart failure, defined:

- Persistent hypoxia:

+ OI: 40 over 4 hours, or

+ PaO₂ <40 mmHg over 2 hours, or

+ pH <7.25 over 2 hours, or lower blood pressure

+ Failure in "conventional" treatments, treated with iNO.

✓ Dosage and use of available NO gas protocols are available

2.4. Standard response to conventional treatment and treatment of iNO

- After 1 hour PaO₂ after the tube: an increase of less than 10 mmHg is not met:

+ Increasing 10-20 mmHg is partly satisfying

+ Increasing above 20 mmHg is a complete response

2.5. Classify the level of pulmonary arterial hypertension

- PAP does not increase or increase slightly when pulmonary artery pressure <2/3 of systemic blood pressure.

- PAP increases on average when pulmonary arterial pressure is greater than 2/3 by systemic blood pressure.

- PAPs increase significantly when pulmonary arterial pressure is greater than systemic blood pressure.

2.6. Data Analysis

-The data is processed on SPSS software 20.0.

CHAPTER 3: RESULT

During the study, a total of 80 patients were enrolled for the study.

3.1. Patient characteristics and causes of PPHN

3.1.1. Patient characteristics

Table 3.1: Patient characteristics when hospitalized

	Result
Weigh (kg)	3,00 ± 0,46
Sex (male/female)	54/26 (67/33%)
Age (week), median (25 th -75 th)	38 (37-39)
Hospitalized age (h), median (25 th -75 th)	18 (11-24)
Delivery (Caesareans section)	44/80 (55%)

-Our study patients met mainly full-term patients, averaged weight 3 kg, 38 weeks gestation

3.1.2. Causes of PPHN:

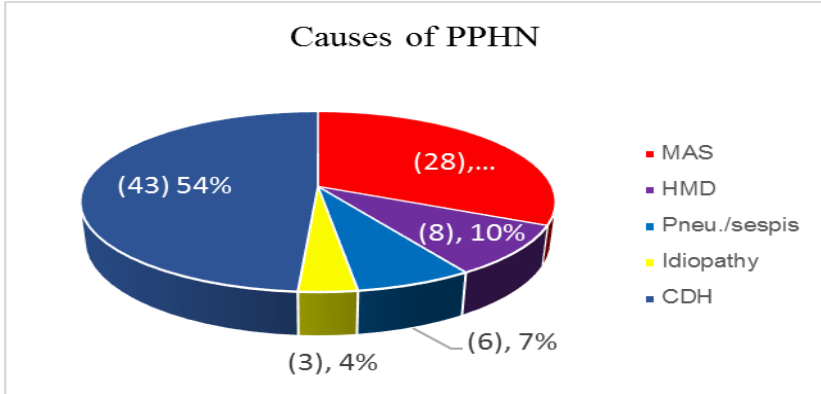


Chart 3.1: Rate of causes

Congenital diaphragmatic hernia accounts for the largest number (54%), followed by the cause of meconium aspiration syndrome, found no background disease (idiopathic) accounts for the least percentage (4%).

3.1.3. Status of respiratory failure of patients through the indicators PaO₂ / FiO₂ and OI according to the causes

Among our study patients, 100% of patients who were admitted to the hospital had to have mechanical ventilation.

Table 3.2: PaO₂ / FiO₂ index, OI when hospitalized according to the cause (not shown here). The results show that the highest PaO₂ / FiO₂ index (lowest OI) in the pneumonia / infection group and the lowest (Highest OI) in the cause of congenital diaphragmatic hernia (p <0.05).

3.1.4. Status of respiratory failure of patients with diaphragmatic hernia and other causes through the indicators PaO₂ / FiO₂ and OI according to the causes:

Chart 3.2; 3.3: (not shown here) showed higher OI index (lower PaO₂ / FiO₂ index) in diaphragmatic hernia compared with other causes (p <0.05).

3.1.5. Cardiovascular index when hospitalized according to the causes:

Table 3.3: Circulation index when hospitalized according to the cause (not shown here). The average blood pressure of patients with the highest pneumonia / infection, the lowest endothelial group (p <0.05).

3.1.6. The Pulmonary hypertension level according to the causes:

Of the total of 80 patients studied, 68 patients measured the estimated pulmonary artery pressure through a tricuspid valve spectrum. Estimated pulmonary artery pressure: 53 ± 15 mmHg.

3.1.6.1. Pulmonary hypertension according to causes:

Table 3.4: Pulmonary hypertension according to the causes:

Variable	Pulmonary artery pressure (mmHg)			Total n = 68
	nhẹ (%)	medium (%)	Severe (%)	
MAS	6 (37,5)	5 (31,25)	5 (31,25)	16
HMD	1 (16,7)	3 (49,9)	2 (33,4)	6
Pneu./sepsis	0	2 (66,7)	1 (33,3)	3
idiopathy	1 (33,3)	2 (66,7)	0	3

CDH	6 (15)	15 (37,5)	19 (47,5)	40
$p > 0,05$				

There was no difference in the number of patients with pulmonary hypertension at different levels ($P > 0.05$).

3.1.6.2. Pulmonary hypertension between diaphragmatic hernia and other causes:

Table 3.5: Levels of pulmonary hypertension between patients with diaphragmatic hernia and other causes (not presented here). The results showed that there was no difference in the degree of pulmonary arterial hypertension among the disease-causing groups ($p > 0.05$).

3.1.7. Blood gas index according to the causes of disease:

Table 3.6: Blood gas index when hospitalized according to the cause (not shown here): pH, PaO₂ and lactate have differences between the causes of disease ($p < 0.05$).

3.2. Assessment of treatment by conventional methods:

3.2.1. Evaluation of improvement of oxygen after the time of treatment via blood oxygen index:

Table 3.7: Evaluation of oxygen improvement after treatment periods:

Variable (n=80)	After 6 hours (%)	After 12 hours (%)	After 24 hours (%)	p
Increased PaO ₂ < 10 mmHg	45 (56,2)	55 (68,8)	49 (61,2)	<0,05
Increased PaO ₂ 10-20 mmHg	10 (12,5)	10 (12,5)	19 (23,8)	
Increased PaO ₂ > 20 mmHg	25 (31,3)	15 (18,7)	12 (15,0)	

With the conventional treatment, in the first 24 hours of treatment, oxygen increased mainly below 10 mmHg, the levels of oxygen increase at different times were statistically significant ($p < 0.05$).

3.2.2. Progressive circulation, respiratory in the first 24 hours of treatment:

3.2.2.1. Progressive circulation in the first 24 hours of treatment:

Table 3.8: Progress of circulation in the first 24 hours of normal treatment (not presented here): The patient's circuit gradually decreases in the first 24 hours of treatment ($p < 0.05$), however, the blood pressure does not have any change.

3.2.2.2. Change pH and PaO₂ / FiO₂ index in the first 24 hours of treatment:

Table 3.9: Changing pH and PaO₂ / FiO₂ index in the first 24 hours of treatment (not shown here): pH, PaO₂ / FiO₂ blood index increased gradually in the first 24 hours of treatment ($p < 0.05$).

3.2.3. Outcome:

A total of 80 patients diagnosed with PPHN are eligible for research, the overall survival rate is 39 cases (48.8%).

3.2.4. The main causes of death

Table 3.10: The main causes of death

Variable	Sepsis	MOF	PH	Total
MAS	0	0	5 (17,9 %)	5
HMD	0	4 (44,4 %)	0	4
CDH	4(100 %)	5 (55,6 %)	23 (82,1 %)	32
<i>p</i>	<0,05			41

The main cause of death is pulmonary hypertension (23 cases), the second cause is multiorgan failure due to lack of oxygen or infection ($p < 0.05$).

3.2.5. Results of treatment according to the causes:

Table 3.11: Results of treatment according to cause (not shown here). Patients with diaphragmatic hernia have the highest mortality rate ($p < 0.05$).

3.2.6. Clinical indicators, blood gas related to treatment results:

3.2.6.1. Clinical index related to treatment results:

Table 3.12: Some clinical factors when hospitalized related to treatment results (not presented here). An analysis of the results shows that the patient's blood vessels and blood pressure affect the treatment results ($p < 0.05$).

3.2.6.2. *The level of pulmonary arterial pressure increase is related to the results of treatment:*

Table 3.13: The degree of pulmonary hypertension affects the outcome of treatment (not shown here). The degree of pulmonary hypertension affects the results of treatment ($p < 0.05$).

3.2.6.3. *Blood gas index related to treatment results:*

Table 3.14: Some blood gas indicators related to treatment results:

Variable	Survival(n=39)	Mortality (n=41)	p
pH before treatment	7,28 $\pm$ 0,12	7,18 $\pm$ 0,13	<0,05
PCO2 before treatment (mmHg)	49 (42-60)	57 (52-68)	<0,05
PaO2 before treatment (mmHg)	80 (66-101)	37 (30-49)	<0,05
Lactate before treatment (mmol/l)	2,2 (1,2-4,2)	3,0 (1,3- 4,0)	>0,05
OI before treatment	17 (13-21)	34 (25-52)	<0,05

The blood gas index affecting treatment results were pH, PCO2, PaO2 and OI ($p < 0.05$).

3.2.6.4. *Resuscitation support index related to treatment results:*

Table 3.15: Initial resuscitation support indicators related to treatment outcomes (not presented here). Number of vasomotor drugs, airway pressure and type of mechanical ventilation are not related to treatment results ($p > 0.05$).

3.2.6.5. *Factors related to treatment results:*

Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị:

Table 3.16: Multivariate analysis of some related factors of treatment results (not presented here). When analyzing multivariate regression, only the patient's circuit when hospitalized was associated with treatment results ($P < 0.05$).

3.3. Evaluate NO inhalation treatment and support ECMO

Of the 80 patients with persistent pulmonary hypertension treated with conventional methods, 36 (45%) patients did not respond to conventional treatment, the clinical situation worsened, OI increased by more than 25 have indicated iNO.

3.3.1. Characteristics of patients treated by inhalation NO and by conventional methods:

3.3.1.1. Time to use iNO (hour): 105 (58-144)

During the study of patients using iNO, NO and NO₂ gas concentrations were monitored continuously and controlled through the monitoring system ... As a result, no patients with NO₂ concentrations exceeded 5 ppm.

3.3.1.2. General characteristics and resuscitation status between two groups of patients with NO inhalation treatment and conventional treatment:

Table 3.17: Some patient and clinical characteristics between two groups of patients treated with NO and conventional inhalation (not shown here). Caesarean section patients treated more iNO and HFO high frequency ventilation ($p < 0.05$).

3.3.1.3. Results of treatment between two groups of patients treated with NO inhalation and conventional treatment:

Table 3.18: General treatment results between two groups of patients treated with NO and conventional air inhalation (not presented here). The number of patients receiving iNO treatment was higher ($p < 0.05$).

3.3.2. Evaluate the treatment of PPHN by inhalation NO:

After 6 hours of inhalation therapy NO, based on arterial blood oxygen in the blood gas increased, we divided into two groups that responded initially and did not respond to NO inhalation.

3.3.2.1. Respond to NO inhalation treatment according to the causes of the disease:

Table 3.19: Response to NO inhalation treatment according to the causes.

		Response iNO (n=24)	Unresponse iNO (n=12)	p
Causes of PPHN	MAS	9	3	>0,05
	HMD	2	1	
	Pneu./Sepsis	3	0	
	Idiopathy	1	0	
	CDH	9	8	

There was no statistically significant difference between the causes of the disease in the response group and the non-responding group ($p > 0.05$).

3.3.2.2. Change pH in 24 hours of inhalation therapy NO:

Table 3.20: Change pH in the first 24 hours of inhalation therapy NO

	medium $\pm$ SD	p
pH before iNO	7,24 (7,17 - 7,32)	<0,05
pH after iNO 6 hours	7,25 (7,11 - 7,32)	
pH after iNO 12 hours	7,31 (7,22 - 7,42)	
pH after iNO 24 hours	7,30 (7,15 - 7,42)	

pH increases gradually after 24 hours of inhalation therapy NO, increasing average from 7.24 to 7.30. The difference between treatment times was statistically significant with $p < 0.05$.

3.3.2.3. Blood oxygen changes during 24 hours of first inhalation therapy NO:

Table 3.21: Blood oxygen changes in 24 hours of air inhalation treatment NO (not shown here). Blood oxygen increased gradually in the first 24 hours of treatment ($p < 0.05$).

3.3.2.4. Thay đổi OI trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO: chart 3.4 (not shown here): OI reduced dumbness in the first 24 hours ($p < 0.05$).

3.3.2.5. Results of inhalation NO therapy:

Of the 36 severe cases continued to use iNO for treatment, 12 (33.3%) were rescued.

3.3.2.6. Results of NO inhalation treatment according to the causes:

Table 3.22: Results of iNO treatment by cause

	Survival (n=12)	Mortality (n=24)	p
MAS	7 (58,3%)	5 (41,7%)	< 0,001
HMD	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Pneu./sepsis	3 (100%)	0	
Idiopathy	1 (100%)	0	
CDH	0	17 (100%)	

The highest mortality rate was in congenital diaphragmatic hernia (100%) (p <0.05).

3.3.3. PPHN treatment results with ECMO support:

Because the new ECMO technique has just been implemented in Vietnam, it is especially applied to children at the National Children' Hospital for the first time, as some difficulties such as ECMO consumables are not available for children in Vietnam ... So we have supported 3 patients who meet the research criteria:

3.3.3.1. Characteristics of ECMO-assisted patients:

Table 3.23: Characteristics of three ECMO-supported patients:

			Characteristics of patients		
			case 1	case 2	case 3
Sex			male	female	female
Weight (kg)			2,9 kg	3,2	3,1
gestional age (W)			39	39	42
Delivery			CS	CS	VD
age of hospitalization			4 days	1 day	6 hours
Respiratory	failure	onset	6 hours	2 hours	after birth
(hour)					

causes of PPHN	Sepsis	Idiopathy	CDH
Tình trạng nhập viện	Đặt nội khí quản	Đặt nội khí quản	Đặt nội khí quản

3.3.3.2. *Oxygen characteristics and respiratory support for patients on admission and before supporting ECMO*

Table 3.24: Oxygen characteristics and respiratory support for patients when hospitalized and before ECMO support

	At hospitalization			Before ECMO		
	case 1	case 2	case 3	case 1	case 2	case 3
SpO2 pre-ductus (%)	97	98	73	89	100	75
SpO2 post-ductus (%)	97	86	56	80	80	30
Airway pressure medium	18	19	14	14	19	17
Mode of MV	HFO	HFO	CMV	HFO	HFO	HFO
FiO2 (%)	100	100	100	100	100	100

3.3.3.3. *Circulatory characteristics of ECMO-supported patients:*

Table 3.25: Circulatory characteristics of ECMO-assisted patients:

		At admission	before ECMO	After stopping ECMO	Charge of hospital
Pulse (b/m)	Case1	180	160	150	125
	Case 2	150	170	153	120
	Case 3	150	174	dead	
BP (mmHg)	Case1	70/50	72/45	94/63	95/57
	Case 2	65/39	50/35	78/48	65/30
	Case 3	69/35	50/32	dead	
Cardiovascular index	Case1	47	35	5	0
	Case 2	10	30	1	0
	Case 3	10	100	dead	
Pulmonary artery pressure (mmHg)	Case1	90			
	Case 2	52			
	Case 3	56			

3.3.3.4. Lab test result before support ECMO:

Table 3.26: Previous patient clinical characteristics supporting ECMO

	On admission			Before ECMO		
	case 1	case 2	case 3	case 1	case 2	case 3
pH	7,35	7.55	7,14	7,43	7,32	7,17
PCO2 (mmHg)	43	29	85	42	55	50
PaO2 (mmHg)	55	30	55	51	26	47
Lactate (mmol/l)	3,5	4,3	1,5	1,2	6,6	15
OI	33	57	25	43	65	45
RBC (G/L)	3,99	3,7	4,9	3,69	3,7	2,8
WBC (G/L)	9,9	20,7	24,3	6,3	20,7	14,4
Plt. (G/L)	138	205	243	354	205	81
CRP (mg/l)	14,4	10,4	3,2	91,2	10,4	39,3
Ure (mmol/l)	3,3	5,7	3,6	5,4	5,7	8,6
Creatinin (mmol/l)	44,6	87	60,5	25	87	71,7
GOT (U/L)	23,4	89,9	70,3	17,7	89,9	31,6
GPT (U/L)	5,9	9,8	26,5	8,5	9,8	8,3
PT (%)	65	51	45	59	51	36,9
APTT (s)	44,5	31,6	30	60,7	31,6	150
Fibrinogen (g/l)	2,7	3,04	2	2,6	3,04	1,5

3.3.4. Resuscitation treatment of ECMO-supported patients:

Table 3.27: Resuscitation treatment of ECMO-assisted patients (not presented here): patient's longest period of mechanical ventilation and hospitalization.

3.3.5. Results of treatment with ECMO support:

Table 3.28: Results of treatment with ECMO support:

	case 1	case 2	case 3
--	--------	--------	--------

Mode of ECMO	VA	VA	VA
Flow (ml/kg/m)	150	150	150
length of stay ECMO support	10 days	9 days	14days
Outcome	Survival	Survival	Mortality
ECMO complication	nil	nil	sepsis

CHAPTER 4- DISCUSSION

4.1. Characteristics of research patients:

Our study of the most common term infants was 38 weeks, the feature of gestational age in the study was similar to that of Cam Ngoc Phuong in Ho Chi Minh City (38 ± 1.37 weeks), by the author Sadiq was 39 ± 2 weeks in both study groups, and in the study of Al-Alaiyan effect was 39 ± 0.58 weeks in the treatment response group and 39 ± 1 week in the non-response group.

Although up to 25% of premature patients, the average patient weight in our study was an average of 3 kg (Table 3.1), equivalent to the average weight of Cam Ngoc Phuong (3027 ± 585 grams), compared to In other studies around the world, we found that the patient's weight in the study was similar to that in Asian studies like Al-Alaiyan's study in Saudi Arabia (central The average 3180 ± 190.2 grams in the treatment response group and 2970 ± 329.4 grams in the non-responding group, but the average weight compared with the European and American studies was lower. Sadiq in the US, the average weight was 3599 ± 612 grams in the air inhalation group NO and 3478 ± 920 gram in the control group, Characteristics of patients with PPHN, many studies Research shows that the disease appears more in boys than girls, according to Cam Ngoc Phuong, author of 62% of male children, according to Mohsen et al., study on 32

patients with PPHN in Ai - Update, number of male children Author Razzaq and colleagues studied in Parkistan among 79 PPHN patients, 72.1% were male.

4.2. Causes of PPHN:

Our research shows that there are 5 causes of PPHN: meconium aspiration syndrome, endothelial disease, pneumonia / infection, no cause (idiopathic) and congenital diaphragmatic hernia. Among the most common causes are congenital diaphragmatic hernia (54%), meconium aspiration syndrome (25%), endothelial disease (10%) (chart 3.1).

According to Janjindamai, the leading cause is meconium aspiration syndrome 54.6%, the lowest is idiopathic 3% and in this study the author did not include diaphragmatic hernia in the study.

4.3. The condition of pulmonary arterial hypertension follows the causes:

In total 80 patients, we measured pulmonary arterial pressure through echocardiography as 68 (86%) patients. Similar to the study of Peterson et al., The study of correlation with echocardiographic index and PPHN treatment, a total of 63 patients, only 54 patients (86%) had a triple leaf valve and measured get pulmonary artery pressure. And the average pulmonary artery pressure of patients in our study was 53 ± 15 mmHg similar to that of Petereson et al. (53.44 ± 16.97 mmHg).

4.4. Evaluate treatment results by conventional methods:

4.4.1. Evaluation of improvement of oxygen after treatment times:

According to the study results, it can be seen that the poor response in the first 24 hours of treatment with conventional methods

will affect the results of treatment. The highest number of patients responding to treatment in the first 6 hours (30%).

4.4.2. Outcomes:

Among our 80 patients, the overall mortality rate was 41 (51.2%). The treatment method for ECMO was 3 patients (2 patients died, 1 patient died). According to author Cam Ngoc Phuong and colleagues, when studying the treatment of hypoxic respiratory failure in full and near term infants, the mortality rate was 32% (16/50 cases).

The main causes of death:

According to our research results, we find that there are three main causes of death of PPHN patients: infection, multiple organ failure and pulmonary hypertension. According to our research results, the leading cause of death is pulmonary hypertension (23/42 accounts for 56%) (table 3.10). And the cause of PPHN and also the highest mortality rate is congenital diaphragmatic hernia (32/41 deaths accounted for 78%) (table 3.11), and the number of individual deaths of diaphragmatic hernia is 32 / 40 patients with diaphragmatic hernia, accounting for 80%).

4.4.3. The level of pulmonary hypertension is related to the results of treatment:

According to our results, up to 27 cases (39.7%) of patients had severe pulmonary hypertension. Among patients with severe pulmonary hypertension, the death rate in this group was 23/27 (85.1%). Although there were 6/68 (8.8%) patients with mild pulmonary hypertension in the group of our deaths, in these cases the

cause of death could be due to other causes such as infection, multi-organ failure.

4.4.4. Blood gas indicators related to treatment results:

Pre-treatment blood gas readings of patients with PPHN include blood pH, PCO₂, PaO₂, blood lactate and OI index were analyzed in two groups of patients who are living group and death group, we see blood lactate index There was no difference between the two groups ($p > 0.05$).

The results of our study are similar to the research results of the author Cam Ngoc Phuong et al., In the group that did not meet the mortality of pH lower (7.21 ± 0.17 compared with 7.30 ± 0.16 , $p = 0.005$) and OI group were higher (58.8 ± 4.36 compared to 44.9 ± 2.8 , $p = 0.01$).

4.4.5. Factors related to treatment results:

The only multivariate regression analysis results of patients with PPHN were related to treatment results (95% CI: 0.81-0.97, $p < 0.05$).

4.5. Evaluate NO inhalation treatment and support ECMO:

In our study, there were 36 patients who had the standard of using NO gas to treat PPHN, of which 3 patients were supported with ECMO treatment.

4.5.1. Characteristics of patients treated by inhalation of NO gas and by conventional treatments:

iNO use:

Of the 36 patients who had to use inhaled NO gas via a ventilator at a dose of 20 ppm, we did not have a clinical phenomenon of methamoglobin, and the concentration of NO₂ and continuous

monitoring via NoxBox did not exceed gender. term 5 ppm. The average time of using NO gas is 105 hours (nearly 4 days) (from 58-144 hours).

4.5.2. Evaluation of inhalation NO therapy:

4.5.2.1. Respond to NO inhalation treatment according to the causes of the disease.

According to the evaluation results, response to treatment with iNO according to the causes of PPHN, we did not see any significant difference ($p < 0.05$).

4.5.2.3. Change oxygen in the first 24 hours of inhalation therapy NO:

The patients in the study using NO gas through the ventilator line initially found changes in oxygen, but a small number of patients did not change oxygen significantly, especially the group of patients with the original cause of CDH.

4.5.2.4. Change OI in the first 24 hours of inhalation NO therapy:

According to our research results, OI gradually decreased in the first 24 hours of treatment with NO gas, initially before OI treatment, the average decreased to 22 after 24 hours.

4.5.3. iNO therapy outcomes:

4.5.3.1. iNO therapy outcomes:

Treatment was completed among 36 cases, with 12 live cases (33.3%). Compared with other studies, we found that the survival rate in treatment of PPHN by our iNO is quite low, probably by two reasons mentioned above.

4.5.3.2. Results of NO inhalation treatment according to the causes:

Congenital diaphragmatic hernia with severe pulmonary hypertension has a high mortality rate, response to treatment with iNO is very poor, which causes 100% (17 cases) diaphragmatic hernia in the study group. Our death. The remaining causes such as endothelial disease, meconium aspiration syndrome, idiopathic, pneumonia / infection have different survival rates between centers, but in general, the results show that endothelial disease, syndrome meconium inhalation responds to treatment with iNO higher and has a higher survival rate.

4.5.4. Report of PPHN treatment with ECMO support:

Of the three cases supported by ECMO, epidemiology are all term delivery patients, two female patients, two caesarean patients and a normal delivery patient, the original cause of PPHN is a diagnosis of inflammation. lungs / infections, 1 case of congenital diaphragmatic hernia and an unexplained case (idiopathic).

The patient's condition before supporting ECMO was breathing HFO machine with high average pressure, blood gas results showed that the third patient had to be decompensated, PCO₂ increased slightly and arterial oxygen was very low (ca 1 was 51, ca. The second is 26 and the third is 47 mmHg).

Previous initial indicators supporting ECMO affected treatment outcomes, in our three cases of ECMO support, deaths were patients with clinical conditions and more severe blood gas readings such as pH 7. , 17, PaO₂ 50 mmHg, Lactate over 15 mmol / l, duration of ECMO support lasting 14 days.

Immediately after being supported with ECMO, oxygen and blood pressure are as good as when supporting ECMO, the technique

of running ECMO supports smoothly with the initial support line of 150 ml / kg minutes. After stable ECMO support, vasomotor drugs are gradually reduced and then cut, ventilator parameters decrease to the lowest level for lung to "rest" mode - proceed according to the available guidelines of the team. Circulatory support outside the body of ELSO (appendix 1). Until the end of support, we did not experience any complications such as bleeding, obstruction of the ECMO system.

Patients were evaluated for heart function monitoring, pulmonary arterial pressure before supporting ECMO and before stopping or stopping ECMO. In 3 cases, the highest average pulmonary artery pressure was the first 90 mmHg, the other two were severe pulmonary hypertension. Before starting ECMO, the first two cases of pulmonary arterial pressure were slightly increased, no extra pulmonary shunt, and the third case of diaphragmatic hernia also had severe pulmonary hypertension and multiple organ failure due to severe infections. We decided to stop supporting.

The results of the treatment saved the lives of 2 patients, 1 death patient was a congenital diaphragmatic hernia, the cause of death was pulmonary artery pressure, infection even though we supported ECMO with the longest time in 3 shifts of 14 days, but then we decided to stop ECMO because the patient's assessment was not progressing (table 3.28).

According to the research results of author Lazar, the survival rate of patients supporting ECMO by PPHN will decrease gradually over time of support, with an average support time of 7 days survival rate of 88%; the support period is 10 days; the survival rate is 78%;

worship time supports 14 days survival rate is 55% and support time is 21 days, survival rate is 25%. O'Rourke et al. Conducted a similar study on neonates with persistent pulmonary hypertension in the newborn and 90% survival rate in the ECMO group compared to 60% in the ventilator group.

According to Betit and colleagues, since 1980, ELSO has summarized 23000 cases of supporting ECMO for PPHN patients, the survival rate of 76%. In particular, the survival rate when supporting the highest meconium aspiration syndrome 94%, the survival rate for congenital diaphragmatic hernia is 51%.

CONCLUSION

1. PPHN patients are more common in boys than girls (men account for 67%).
2. There are 5 main causes of PPHN at the National Hospital of Pediatrics: syndrome of meconium aspiration, endothelial disease, pneumonia /infection, congenital diaphragmatic hernia and no lung cause (black lung disease). The most common cause of PPHN is congenital diaphragmatic hernia (54%), the lowest is black lung disease (3%).
3. Treatment of PPHN by conventional methods such as mechanical ventilation, use of vasopressors to maintain blood pressure in the system of combination of conventional pulmonary vasodilators such as Iloprost effective after 1 hour of treatment 12.5 Partial response and 32.2% complete response.
4. NO inhalation of PPHN treatment is effective even for patients who do not respond to treatment with conventional methods. With iNO dose of 20 ppm, it is safe to use and does not show toxicity, methamoglobin. PPHN disease due to congenital diaphragmatic

hernia poor response to NO inhalation in the treatment of pulmonary hypertension (death of 17/17 cases). Meconium aspiration syndrome responds to the highest iNO treatment (7/12 cases).

5. Support for ECMO is the last effective method and technique for treating PPHN (2 cases / 3 cases of ECMO support).

SUGGESTION

1. Patients diagnosed with PPHN should be treated by conventional methods, simple, effective, monitoring and evaluation of using gas when not responding.
2. Future research is needed to assess the effectiveness of initial treatment with oxygen, other oral medications.
3. Study the effect of ECMO technique in supporting PPHN treatment in Vietnam with a larger sample size.
4. Widely applied according to the protocol of appointing iNO to patients with severe PPH who do not respond to treatment of other measures.

**LIST OF AUTHOR'S RESEARCH PROJECTS
PUBLISHED RELATED TO THE THESIS**

1. Trinh Xuan Long, Nguyen Thanh Liem (2017).Treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns in patients with congenital diaphragmatic hernia. Vietnam Journal of Medicine, 2017, vol. 456 (02), 126-129.
2. Trinh Xuan Long, Nguyen Thanh Liem (2017). Evaluate the therapeutic effect of inhaled Nitric Oxide on persistent pulmonary arterial hypertension. Vietnam Journal of Medicine, 2017, volume 460 (01), 126-130.
3. Trinh Xuan Long, Tran Minh Dien (2017). External oxygen exchange membrane (ECMO) in Pediatrics, Pediatric Research and Practical Journal, No. 1, 2017, 14-20.