

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO HỮU NAM

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI — 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO HỮU NAM

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

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. NGUYỄN PHÚ ĐẠT

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

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

PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt. Người thầy với lòng nhiệt huyết đã truyền thụ kiến thức và chỉ bảo cho em trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu, hoàn thành luận án.

Em xin cảm ơn các Thầy cô trong hội đồng chấm luận án cấp cơ sở, hội đồng chấm luận án cấp trường, các Thầy phản biện độc lập đã chỉ bảo và giúp đỡ em hoàn thành luận án này.

Em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

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

Ban giám đốc bệnh viện, Ban chấp hành đảng ủy, Ban chấp hành công đoàn và tập thể các anh, chị em, đồng nghiệp Trung tâm y học lâm sàng các bệnh Nhiệt đới trẻ em và Khoa Điều trị tích cực, Khoa Nội tiết và các khoa phòng liên quan - luôn giúp đỡ, động viên em trong suốt quá trình hoàn thiện luận án này.

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

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

Hà Nội, ngày 14 tháng 02 năm 2020

Tác giả luận án

Đào Hữu Nam

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đào Hữu Nam, nghiên cứu sinh khóa 34 trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

Formatted: Space Before: 6 pt

Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt.

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

Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 14/4 tháng 02 năm 2020

Người viết cam đoan

Đào Hữu Nam

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACT	Activated clotting time	Thời gian hoạt hóa đông máu
AKI	Acute Kidney Injury	Tổn thương thận cấp
APTT	Activated partial thromboplastin time	Thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần.
BCAA	Branched chain amino acid	Acid amin chuỗi nhánh
BCKD	Brached chain ketoacid dehydrogense	Ketoacid dehydrogenase chuỗi nhánh
CPS	Carbamyl phosphate synthetase	Enzym tổng hợp carbamyl phosphate
CPD	Continuous peritoneal dialysis	Thẩm phân màng bụng liên tục
CRRT	Continuous renal replacement therapy	Liệu pháp thay thế thận liên tục
CVVH	Continuous veno-venous hemofiltration	Lọc máu liên tục tĩnh mạch- tĩnh mạch
CVVHD	Continuous veno-venous hemodialysis	Thẩm phân máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration	Lọc và thẩm phân máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch
ĐTTC		Điều trị tích cực
DNA	Deoxyribonucleic acid	Axit đêôxyribônuclêic
ĐTTC		Điều trị tích cực
HADMTB		Huyết áp động mạch trung bình
HATT		Huyết áp tâm thu

Formatted Table

Formatted Table

HATTr		Huyết áp tâm trương
LMLT		Lọc máu liên tục
LMHW	Low molecular heparin weight	Heparin trọng lượng phân tử thấp
MSUD	Maple syrup urine Diseases	Bệnh nước tiểu có mùi si rô của cây Maple
MMA	Methylmalonic academia	Acid Methylmalonic máu
IHD	Intermittent hemodialysis	Thẩm phân máu ngắt quãng
IQR	Interquartile range	Khoảng tứ phân vị
PA	Propionic acidemia	Acid Propionic máu
PRISMIII	Pediatric Risk of Mortality score III	Thang điểm nguy cơ tử vong nhi khoa III
RLCHBS		Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh
RLCH		Rối loạn chuyển hóa
TM		Tĩnh mạch
OTC	Ornithinetranscarbamylase	Enzym Ornithinetranscarbamylase

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương về các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.....	3
1.1.1. Định nghĩa rối loạn chuyển hóa bẩm sinh	3
1.1.2. Phân loại các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.....	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của đợt cấp mắt bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh .	10
1.1.4. Biểu hiện lâm sàng của đợt cấp mắt bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh....	13
1.1.5. Các biểu hiện cận lâm sàng hay gặp trong đợt cấp của rối loạn chuyển hóa bẩm sinh	14
1.1.6. Chẩn đoán	17
1.1.7. Điều trị cơn cấp mắt bù các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.....	18
1.2. Phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch ở trẻ em.....	20
1.2.1. Định nghĩa.....	20
1.2.2. Nguyên lý cơ bản của phương pháp lọc máu liên tục	20
1.2.3. Màng lọc và quả lọc.....	21
1.2.4. Cơ chế lọc.....	24
1.2.5. Dịch sử dụng trong lọc máu liên tục	30
1.2.6. Những ưu điểm của phương pháp lọc máu liên tục.....	32
1.2.7. Chỉ định của lọc máu liên tục	34
1.2.8. Tai biến và biến chứng liên quan đến lọc máu liên tục ở trẻ em.....	34
1.3. Lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mắt bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh ở trẻ em	36
1.3.1. Cơ sở lý thuyết về vai trò của CVVH trong loại bỏ các độc tố ở đợt cấp mắt bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.....	36
1.3.2. Các nghiên cứu trên thế giới về CVVH trong điều trị đợt cấp mắt bù RLCHBS ở trẻ em	39
1.3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả trong quá trình tiến hành kỹ thuật CVVH trong điều trị đợt cấp mắt bù RLCHBS ở trẻ em.....	40

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	46
2.2. Phương pháp nghiên cứu	46
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	46
2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	46
2.2.3. Nội dung nghiên cứu	48
2.2.4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu.....	69
2.2.5. Đạo đức trong nghiên cứu	70
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	72
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	72
3.2. Ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh	74
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.....	83
3.3.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo các thời điểm lọc máu	83
3.3.2. Tai biến và biến chứng chung của lọc máu liên tục	94
3.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	97
3.4.1. So sánh một số yếu tố giữa nhóm sống và nhóm tử vong.....	97
3.4.2. Phân tích hồi qui đa biến một số yếu tố liên quan đến tử vong chung.....	107
3.4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị theo nhóm	107
Chương 4: BÀN LUẬN.....	111
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	111
4.2. Ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục trên bệnh nhân bị đợt cấp mất bù RLCHBS	114
4.2.1. Chỉ định lọc máu.....	114
4.2.2. Phương thức lọc máu.....	116

4.3. Hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù	120
4.3.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng chung tại thời điểm lọc máu.....	120
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.....	123
4.3.3. Tai biến và biến chứng của lọc máu liên tục.....	127
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.....	132
4.4.1. Phân tích hồi qui đơn biến.....	132
4.4.2. Phân tích hồi qui đa biến	138
4.4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị theo nhóm	140
Hạn chế của luận án.....	141
KẾT LUẬN.....	142
KIẾN NGHỊ.....	145
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại RLCHBS theo sinh lý bệnh học.....	8
Bảng 1.2.	Phương thức thăm phân máu ngắt quãng và liên tục	33
Bảng 2.1.	Lựa chọn catheter theo cân nặng.....	50
Bảng 2.2.	Lựa chọn quả lọc theo cân nặng.....	51
Bảng 2.3.	Bổ sung kali dịch lọc theo nồng độ kali máu.....	51
Bảng 2.4.	Điều chỉnh liều Heparin theo ACT.....	52
Bảng 2.5.	Hướng dẫn điều chỉnh liều heparin theo APTT	53
Bảng 2.6.	Tổng hợp các biến nghiên cứu chính.....	63
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	72
Bảng 3.2.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi và cân nặng.....	72
Bảng 3.3.	Các yếu tố khởi phát đợt cấp mất bù RLCHBS	74
Bảng 3.4.	Phân bố bệnh nhân theo chỉ định lọc máu	74
Bảng 3.5.	Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm phương thức lọc máu.....	75
Bảng 3.6.	Các chỉ số lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu	76
Bảng 3.7.	Thay đổi tốc độ máu theo thời điểm lọc máu	77
Bảng 3.8.	Thay đổi tốc độ dịch thay thế theo thời điểm lọc máu	78
Bảng 3.9.	Thay đổi tốc độ dịch thẩm phân theo thời điểm lọc máu	79
Bảng 3.10.	Thay đổi tốc độ dịch rút theo thời điểm lọc máu	80
Bảng 3.11.	Thay đổi nồng độ Heparin và ACT trung bình qua các thời điểm lọc máu	81
Bảng 3.12.	Thay đổi nồng độ APTT trung bình qua các thời điểm lọc máu .	82
Bảng 3.13.	Thay đổi nhịp tim của bệnh nhân theo thời điểm lọc máu	83
Bảng 3.14.	Thay đổi huyết áp của bệnh nhân theo thời điểm lọc máu.....	85
Bảng 3.15.	Thay đổi tri giác của bệnh nhân qua các thời điểm lọc máu	86
Bảng 3.16.	Thay đổi pH máu chung theo thời gian lọc máu.....	87
Bảng 3.17.	Thay đổi amonioc máu chung theo thời gian lọc máu	88
Bảng 3.18.	Thay đổi điểm Glasgow theo thời gian lọc máu của nhóm tăng amonioc > 500 $\mu\text{mol/l}$	89

Bảng 3.19. Thay đổi tình trạng huyết động theo thời gian lọc máu của nhóm bệnh nhân RLCH có toan chuyển hóa pH < 7,2	92
Bảng 3.20. Thay đổi nồng độ leucin máu sau lọc máu	93
Bảng 3.21. Tai biến và biến chứng chung của lọc máu liên tục	94
Bảng 3.22. Thời gian điều trị chung.....	94
Bảng 3.23. Thời gian lọc máu và thời gian nằm điều trị tại đơn vị điều trị tích cực của nhóm amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$	95
Bảng 3.24. Thời gian điều trị của nhóm bệnh nhân RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2	96
Bảng 3.25. Một số đặc điểm bệnh nhân trước lọc máu và kết quả lọc máu ..	97
Bảng 3.26. Điểm PRISM III và Glasgow của bệnh nhân trước lọc máu và kết quả lọc máu	98
Bảng 3.27. Tình trạng nhiễm khuẩn và kết quả điều trị.....	99
Bảng 3.28. Nhóm tăng NH ₃ > 500 ($\mu\text{mol/l}$) và nhóm khác.....	100
Bảng 3.29. Một số thông số kỹ thuật lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu.	101
Bảng 3.30. Nồng độ amoniac máu trước lọc máu và kết quả điều trị	102
Bảng 3.31. Nồng độ lactat máu trước lọc máu và kết quả điều trị	103
Bảng 3.32. Chức năng thận trước lọc máu và kết quả điều trị	104
Bảng 3.33. Tai biến, biến chứng của lọc máu và kết quả điều trị	105
Bảng 3.34. Phân tích đa biến một số yếu tố và nguy cơ tử vong	107
Bảng 3.35. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở nhóm tăng amoniac máu > 500 $\mu\text{mol/l}$	108
Bảng 3.36. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2	110

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính.....	73
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm bệnh RLCHBS.....	73
Biểu đồ 3.3. Thay đổi nồng độ amoniác ($\mu\text{mol/l}$) theo thời gian lọc máu.....	90
Biểu đồ 3.4. Thay đổi pH máu trung bình theo thời gian lọc máu ở nhóm toan chuyển hóa pH < 7,2.....	91
Biểu đồ 3.5. Kết quả điều trị chung.....	93
Biểu đồ 3.6. Kết quả điều trị của nhóm amoniác > 500 $\mu\text{mol/l}$	95
Biểu đồ 3.7. Kết quả điều trị lọc máu của nhóm RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2.....	96
Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của amoniác máu..	102
Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của lactat máu.....	103
Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nồng độ creatinin huyết tương.....	104
Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nhóm tăng amoniác máu > 500 $\mu\text{mol/l}$ trước lọc máu.....	107
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nhóm toan chuyển hóa với pH máu < 7,2	109

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Kích thước của các phân tử được làm sạch bằng phương pháp lọc máu liên tục	22
Hình 1.2.	Cơ chế khuếch tán trong lọc máu liên tục.....	24
Hình 1.3.	Cơ chế siêu lọc trong lọc máu liên tục.....	25
Hình 1.4.	Cơ chế đối lưu trong lọc máu liên tục	26
Hình 1.5.	Nhóm phương thức đối lưu - siêu lọc	28
Hình 1.6.	Nhóm phương thức thẩm tách - khuếch tán	29
Hình 1.7.	Nhóm phương thức thẩm tách - khuếch tán	30

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Các chuyển hóa cơ bản trong cơ thể	4
Sơ đồ 1.2. Cơ chế bệnh sinh gây ra các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh	10
Sơ đồ 1.3. Cơ sở sinh lý các nguyên tắc điều trị đợt cấp mất bù của các RLCHBS	18
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	66

Hình 1.1. Kích thước của các phân tử được làm sạch bằng phương pháp lọc máu liên tục.....	22
Hình 1.2. Cơ chế khuếch tán trong lọc máu liên tục.....	24
Hình 1.3. Cơ chế siêu lọc trong lọc máu liên tục.....	24
Hình 1.4. Cơ chế đối lưu trong lọc máu liên tục.....	25
Hình 1.5. Nhóm phương thức đối lưu siêu lọc.....	27
Hình 1.6. Nhóm phương thức thẩm tách – khuếch tán.....	27
Hình 1.7. Nhóm phương thức thẩm tách – khuếch tán.....	28

Formatted: Top: 3.5 cm, Header distance from edge: 1.78 cm

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 như thiếu hụt các enzym, thụ thể, protein vận chuyển, các yếu tố đồng vận. RLCHBS là hậu quả của sự thiếu hụt hoặc bất thường một enzym hay các yếu tố đồng vận của nó, gây ra sự tích lũy hoặc thiếu hụt một chất chuyển hóa đặc biệt nào đó [1].

RLCHBS gồm nhiều bệnh khác nhau, tỷ lệ cho mỗi loại RLCHBS thì hiếm, tỷ lệ dưới 1/100000 trẻ sinh ra, nhưng tổng cộng các trẻ mắc RLCHBS thì có số lượng lớn, tỷ lệ là 1/2500 đến 1/800 trẻ sinh ra. Năm 2012, tại Hoa Kỳ tỷ lệ mắc là 1/4000 trẻ sinh ra sống [2].

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 [3],[4].

Trẻ bị bệnh RLCHBS thường tử vong trong đợt cấp mắt bù nếu không được chẩn đoán và xử trí kịp thời, đợt cấp mắt bù thường xảy ra trong quá trình sống của trẻ bị RLCHBS, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng rất đa dạng, thường khởi phát khi trẻ bị nhiễm khuẩn, các biện pháp điều trị chưa đầy đủ và trên những trẻ chưa được sàng lọc chẩn đoán bệnh RLCHBS nên nguy cơ tử vong rất cao hoặc trẻ sống nhưng có tình trạng di chứng nặng nề [5]. Ở những trẻ đã được chẩn đoán xác định loại bệnh RLCHBS thì chẩn đoán đợt cấp mắt bù dễ dàng hơn nhiều so với những trẻ lần đầu được chẩn đoán [6].

Năm 2009, tại khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, bệnh viện Nhi Trung ương, nghiên cứu về lâm sàng và điều trị RLCHBS cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân mắc RLCHBS chiếm 3,3-~~3,3~~ tổng số bệnh nhân điều trị nội trú hàng tỷ lệ phát hiện bệnh nhân trong nhóm nguy cơ cao là 11,9% và tỷ lệ tử vong còn cao 48%, di chứng 28%, đặc biệt trong đợt cấp mắt bù [7].

Điều trị đợt cấp mắt 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 thiếu [8]. Trong trường hợp mắt 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 điều trị đợt cấp mắt bù của các 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 [8].

Trên thế giới đã có một số báo cáo về sự thành công của việc sử dụng phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mắt bù liên quan đến RLCHBS và chứng minh rằng kỹ thuật này là tối ưu để làm sạch các chất độc chuyển hóa một cách tích cực và có một số nghiên cứu hoặc báo cáo trường hợp bệnh với số lượng bệnh nhân ít [9],[10],[11]. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mắt bù RLCHBS ở trẻ em. 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.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

1.1.1. Định nghĩa rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (RLCHBS) là một thuật ngữ do Achibald Garod đưa ra để mô tả 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 như thiếu hụt các enzym, thụ thể, protein vận chuyển, các yếu tố đồng vận.

Đợt cấp mất bù là tình trạng diễn biến cấp tính của bệnh RLCHBS, 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, toan chuyển hóa nặng [12],[13].

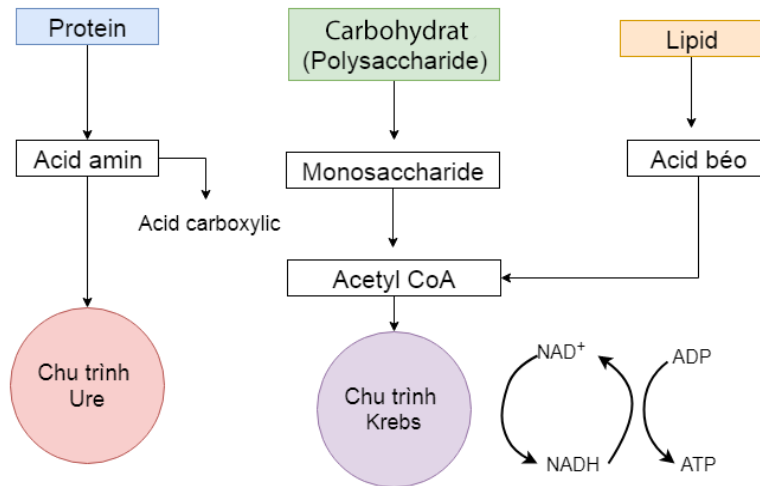
Đợt cấp mất bù hay xảy ra ở những trẻ bị RLCH chu trình urê, RLCH acid hữu cơ, RLCH acid amin [8].

Formatted: Left, Line spacing: single

1.1.2. Phân loại các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Cho đến nay, đã có gần 1000 loại RLCH được phát hiện. Có nhiều cách phân loại RLCHBS khác nhau nhưng cách phân loại theo hóa sinh bệnh học và sinh lý bệnh học có ý nghĩa thực tiễn lâm sàng hơn cả và được sử dụng nhiều hiện nay.

1.1.2.1. Theo các con đường chuyển hóa cơ bản: các RLCH bẩm sinh có thể chia thành 4 nhóm như sau:



Sơ đồ 1.1. Các chuyển hóa cơ bản trong cơ thể [14]

* **RLCH protein bao gồm:** RLCH acid amin, acid hữu cơ và chu trình urê

RLCH acid amin là những bệnh lý thiếu hụt các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa các acid amin được đặc trưng bởi sự tăng các acid amin đặc hiệu trong máu và nước tiểu.

RLCH acid amin có tần suất mắc khoảng 7,6/100000 trẻ [12].

Trong RLCH acid amin, có sự khiếm khuyết của con đường chuyển hóa acid amin với biểu hiện tích lũy acid amin trong máu và trong nước tiểu, như Maple syrup urine disease (MSUD), bệnh Phenylketonuria (PKU).

MSUD là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, do bất thường phức hợp enzym dehydrogenase của acid α -ketonic mạch nhánh Brached-chain alpha ketoacid hydrogenase- BCKAD). BCKAD là phức hợp lớn gồm 4 tiểu đơn vị (E1 α , E1 β , E2 và E3), cần thiết cho quá trình khử carboxyl các acid α -ketonic mạch nhánh (branchedchain ketoacids-BCKA). Suy giảm hoạt tính

Formatted: Font: Not Bold, Condensed by 0.2 pt

Formatted: Condensed by 0.2 pt

của phức hợp BCKAD dẫn đến tăng nồng độ các chất acid amin mạch nhánh như leucin, valin và isoleucin trong máu, tăng các BCKA trong máu và nước tiểu [15].

Các RLCH acid amin thường biểu hiện ngay ở thời kỳ sơ sinh, trẻ sinh ra bình thường, nhưng sau đó xuất hiện các triệu chứng cấp tính như bú kém, li bì, hôn mê ...sau một thời gian ăn chế độ ăn có protein. Các triệu chứng có thể tiến triển thành bệnh não cấp, hôn mê, tử vong nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời [13].

Các biểu hiện sinh hóa của RLCH acid amin bao gồm: nhiễm toan chuyển hóa, tăng amoniac máu, hạ glucose máu, tăng ceton máu, suy gan và sự tăng cao của các acid amin trong máu như leucin, isoleucin.... Nhiều RLCH acid amin có thể phát hiện bằng xét nghiệm sàng lọc RLCH [16].

Chẩn đoán xác định RLCH acid amin dựa vào định lượng các acid amin trong máu, acid hữu cơ niệu [3],[8].

Theo nghiên cứu của Morton [D.H.](#) và cộng sự [\(2002\)](#) trên 36 bệnh nhân bị MSUD. Cho thấy: MSUD cổ điển có thể điều trị ngay từ giai đoạn sơ sinh, phát triển và trưởng thành bình thường, tỷ lệ nhập viện thấp, tuy nhiên bệnh có thể tiến triển rất nhanh bất kỳ lứa tuổi nào bởi vì đợt cấp mất bù được kích hoạt bởi nhiễm trùng và chấn thương [17].

RLCH acid hữu cơ: là nhóm bệnh do rối loạn chuyển hóa trung gian đặc trưng bởi tăng các acid carboxylic (acid hữu cơ không có nhóm amin) trong máu. Bệnh được phát hiện từ những năm 40 của thế kỷ XX và được chẩn đoán bằng phương pháp sắc ký khí GC/MS. Hầu hết các RLCHBS quan trọng liên quan tới quá trình chuyển hóa của acid amin chuỗi nhánh.

RLCH acid hữu cơ hay còn gọi là bệnh acid hữu cơ niệu, đặc trưng bởi sự tích lũy bất thường các chất chuyển hóa của các acid hữu cơ và sự tăng thải của các acid hữu cơ ra nước tiểu. Tỷ lệ là 3.7/100000 trẻ sơ sinh. Có rất nhiều

bệnh lý RLCH có thể gây ra tăng acid hữu cơ niệu như RLCH acid propionic, RLCH acid malonic ... [18].

Hầu hết các RLCH acid hữu cơ có biểu hiện rõ ràng ngay từ giai đoạn sơ sinh hoặc thời kỳ trẻ bú mẹ. Trẻ phát triển bình thường sau khi sinh, sau đó một khoảng thời gian, trẻ biểu hiện các triệu chứng của mất bù chuyển hóa như bú kém, li bì, hôn mê, nôn, có các biểu hiện nghiêm trọng đe dọa tính mạng. Các triệu chứng có thể tiến triển nặng thêm và trẻ tử vong nếu không được điều trị kịp thời [19].

Biểu hiện sinh hóa của RLCH acid hữu cơ bao gồm nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, tăng amoniac máu, ức chế tủy xương và tăng thể ceton. Các biểu hiện khác như hạ glucose máu, rối loạn chức năng gan, thiếu hụt carnitin thứ phát.

RLCH chu trình urê là những rối loạn trong quá trình chuyển hóa amoniac (NH_3) với biểu hiện lâm sàng là do tình trạng tăng amoniac trong máu do thiếu hụt các enzym cần thiết trong quá trình chuyển hóa urê [20].

Bệnh có thể để lại những di chứng nặng nề, thậm chí tử vong nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. RLCH chu trình urê là bệnh di truyền có thể xảy ra ở nhiều thế hệ trong cùng một gia đình. Đây là bệnh hiếm gặp, tại Hoa Kỳ, tần suất mắc bệnh khoảng 1/35.000 trẻ sơ sinh sống [21]. Theo nghiên cứu của Uchino và cộng sự, tại Nhật Bản tỉ lệ mắc là 1/50.000 trẻ sơ sinh sống [22].

RLCH chu trình urê thường biểu hiện ngay ở thời kỳ sơ sinh. Trẻ mới sinh ra sẽ có biểu hiện triệu chứng sau một thời gian cho ăn protein. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể có một phần enzym còn hoạt động. Các kết quả sinh hóa đặc trưng bao gồm tăng amoniac máu, nhiễm kiềm hô hấp và tăng thể ceton, ngoài ra, có thể có rối loạn chức năng gan [16],[20].

Năm 2008 Summar [M.L.](#) và cộng sự nghiên cứu về RLCH chu trình urê trong 21 năm cho thấy: trong 260 bệnh nhân, biểu hiện 975 đợt vào viện,

34-%% bệnh nhân biểu hiện đợt cấp trong 30 ngày đầu sau đẻ, tỷ lệ tử vong là 32%. RLCH chu trình urê chiếm đa số (66%) các nguyên nhân gây tăng amoniac máu ngoài thời kỳ sơ sinh [21].

Tại bệnh viện Nhi Trung ương, Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự nghiên cứu trong 10 năm (2005-2014) có 20 bệnh nhân RLCH chu trình urê, Triệu chứng lâm sàng biểu hiện hội chứng não cấp (6/10), nôn tái diễn (5/10), co giật (4/10). RLCH chu trình urê có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào với các triệu chứng thần kinh không đặc hiệu. RLCH chu trình urê có tiên lượng tốt nếu chẩn đoán sớm và điều trị đúng [23].

* *RLCH carbohydrat*: là những rối loạn trong tổng hợp hoặc phân giải các Glycoside hay Alcohol trong cơ thể. Những rối loạn này biểu hiện khi trẻ ăn một số loại carbohydrat. Trẻ bị RLCH carbohydrat thường có biểu hiện của hội chứng não cấp do chuyển hóa, hạ glucose máu, đôi lúc có gan to. Biểu hiện sinh hóa đặc trưng cho RLCH carbohydrat bao gồm hạ glucose máu, tăng thể ceton, nhiễm toan chuyển hóa, suy gan và không có các chất chuyển hóa của glucose trong nước tiểu [16],[24]. Chẩn đoán xác định các RLCH carbohydrat thường dựa vào phân tích DNA và/hoặc xét nghiệm các enzym trong các tế bào sợi của da, tế bào gan, bạch cầu được nuôi cấy [16]. Ghép gan là biện pháp điều trị hiệu quả những bệnh này.

* *RLCH acid béo*: là nhóm bệnh thiếu hụt các enzym của quá trình beta- oxy hóa acid béo dẫn tới không sử dụng được nguồn năng lượng dự trữ từ acid béo của cơ thể [25]. Trẻ bị RLCH acid béo có thể có biểu hiện lơ mơ, hội chứng não cấp, có thể có gan to [1], tăng amoniac máu và có thể có toan chuyển hóa [16],[24]. Chẩn đoán các RLCH acid béo dựa trên phân tích acylcarnitin máu, đo hoạt độ enzym và các xét nghiệm chuyên sâu khác như phân tích đột biến DNA [16].

* Các *RLCH* khác: là những *RLCHBS* ít gặp hơn như *RLCH Lysosom*, *RLCH ty thể*, *RLCH Peroxisome*....

Tần suất của *RLCH ty thể* là 3,2/100000 trẻ sơ sinh, được phát hiện ngày càng nhiều [26]. Trong *ty thể*, acid hữu cơ, acid béo, acid amin được chuyển hóa thành acetyl CoA, chúng phản ứng với oxaloacetat để đi vào và được oxy hóa trong chu trình acid citric. Các *RLCH* của *ty thể* có thể chịu ảnh hưởng đến nhiều cơ bắp, đến não hoặc ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan khác như tim, thận, gan, cơ xương.... Chẩn đoán xác định *RLCH ty thể* dựa vào phân tích enzym, phân tích DNA [16],[18].

1.1.2.1. Phân loại theo sinh lý bệnh học

Dựa trên cơ chế gây bệnh, *RLCHBS* được chia thành 3 nhóm. Đây cũng là cách phân loại hay được dùng cùng với cách phân loại phía trên. Cách phân loại này giúp cho các bác sỹ lâm sàng dễ tiếp cận chẩn đoán, xử trí và tiên lượng bệnh[13],[27].

Bảng 1.1. Phân loại *RLCHBS* theo sinh lý bệnh học

Phân loại	Các bệnh rối loạn chuyển hóa
Nhiễm độc do tích tụ chất chuyển hóa	<i>RLCHBS</i> acid hữu cơ <i>RLCHBS</i> acid amin <i>RLCHBS</i> chu trình urê
Thiếu hụt năng lượng	<i>RLCH</i> acid béo <i>RLCH ty thể</i>
Tích tụ các chất đa phân tử	Mucopolysaccharidosis Pompe Gaucher

ĐẶT VẤN ĐỀ

Formatted: Header distance from edge: 1.78 cm

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 như thiếu hụt các enzym, thụ thể, protein vận chuyển, các yếu tố đồng vận. RLCHBS là hậu quả của sự thiếu hụt hoặc bất thường một enzym hay các yếu tố đồng vận của nó, gây ra sự tích lũy hoặc thiếu hụt một chất chuyển hóa đặc biệt nào đó [1].

RLCHBS gồm nhiều bệnh khác nhau, tỷ lệ cho mỗi loại RLCHBS thì hiếm, tỷ lệ dưới 1/100000 trẻ sinh ra, nhưng tổng cộng các trẻ mắc RLCHBS thì có số lượng lớn, tỷ lệ là 1/2500 đến 1/800 trẻ sinh ra. Năm 2012, tại Hoa Kỳ tỷ lệ mắc là 1/4000 trẻ sinh ra sống [2].

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 [3],[4].

Trẻ bị bệnh RLCHBS thường tử vong trong đợt cấp mất bù nếu không được chẩn đoán và xử trí kịp thời, đợt cấp mất bù thường xảy ra trong quá trình sống của trẻ bị RLCHBS, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng rất đa dạng, thường khởi phát khi trẻ bị nhiễm khuẩn, các biện pháp điều trị chưa đầy đủ và trên những trẻ chưa được sàng lọc chẩn đoán bệnh RLCHBS nên nguy cơ tử vong rất cao hoặc trẻ sống nhưng có tình trạng di chứng nặng nề [5]. Ở những trẻ đã được chẩn đoán xác định loại bệnh RLCHBS thì chẩn đoán đợt cấp mất bù dễ dàng hơn nhiều so với những trẻ lần đầu được chẩn đoán [6].

Năm 2009, tại khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, bệnh viện Nhi Trung ương, nghiên cứu về lâm sàng và điều trị RLCHBS cho thấy: tỷ lệ bệnh

nhân mắc RLCHBS chiếm 3,3-~~3%~~ tổng số bệnh nhân điều trị nội trú hàng tỷ lệ phát hiện bệnh nhân trong nhóm nguy cơ cao là 11,9% và tỷ lệ tử vong còn cao 48%, di chứng 28%, đặc biệt trong đợt cấp mất bù [7].

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 thiếu [8]. 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 điều trị đợt cấp mất bù của các 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 [8].

Trên thế giới đã có một số báo cáo về sự thành công của việc sử dụng phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù liên quan đến RLCHBS và chứng minh rằng kỹ thuật này là tối ưu để làm sạch các chất độc chuyển hóa một cách tích cực và có một số nghiên cứu hoặc báo cáo trường hợp bệnh với số lượng bệnh nhân ít [9],[10],[11]. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục trong điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS ở trẻ em. 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.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

1.1.1. Định nghĩa rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (RLCHBS) là một thuật ngữ do Achibald Garod đưa ra để mô tả 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 như thiếu hụt các enzym, thụ thể, protein vận chuyển, các yếu tố đồng vận.

Đợt cấp mất bù là tình trạng diễn biến cấp tính của bệnh RLCHBS, 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, toan chuyển hóa nặng [12],[13].

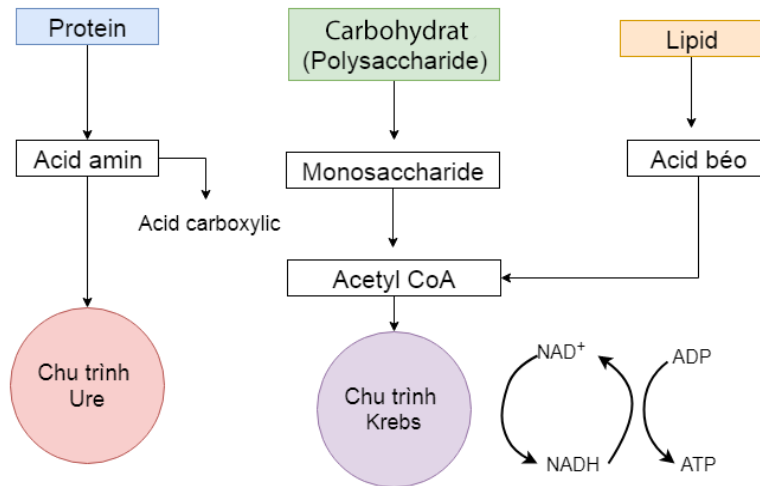
Đợt cấp mất bù hay xảy ra ở những trẻ bị RLCH chu trình urê, RLCH acid hữu cơ, RLCH acid amin [8].

1.1.2. Phân loại các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Cho đến nay, đã có gần 1000 loại RLCH được phát hiện. Có nhiều cách phân loại RLCHBS khác nhau nhưng cách phân loại theo hóa sinh bệnh học và sinh lý bệnh học có ý nghĩa thực tiễn lâm sàng hơn cả và được sử dụng nhiều hiện nay.

Formatted: Left, Line spacing: single

1.1.2.1. Theo các con đường chuyển hóa cơ bản: các RLCH bẩm sinh có thể chia thành 4 nhóm như sau:



Sơ đồ 1.1. Các chuyển hóa cơ bản trong cơ thể [14]

* **RLCH protein bao gồm:** RLCH acid amin, acid hữu cơ và chu trình urê

RLCH acid amin là những bệnh lý thiếu hụt các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa các acid amin được đặc trưng bởi sự tăng các acid amin đặc hiệu trong máu và nước tiểu.

RLCH acid amin có tần suất mắc khoảng 7,6/100000 trẻ [12].

Trong RLCH acid amin, có sự khiếm khuyết của con đường chuyển hóa acid amin với biểu hiện tích lũy acid amin trong máu và trong nước tiểu, như Maple syrup urine disease (MSUD), bệnh Phenylketonuria (PKU).

MSUD là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, do bất thường phức hợp enzym dehydrogenase của acid α -ketonic mạch nhánh Brached-chain alpha ketoacid hydrogenase- BCKAD). BCKAD là phức hợp lớn gồm 4 tiểu đơn vị (E1 α , E1 β , E2 và E3), cần thiết cho quá trình khử carboxyl các acid α -ketonic mạch nhánh (branchedchain ketoacids-BCKA). Suy giảm hoạt tính

Formatted: Font: Not Bold, Condensed by 0.2 pt

Formatted: Condensed by 0.2 pt

của phức hợp BCKAD dẫn đến tăng nồng độ các chất acid amin mạch nhánh như leucin, valin và isoleucin trong máu, tăng các BCKA trong máu và nước tiểu [15].

Các RLCH acid amin thường biểu hiện ngay ở thời kỳ sơ sinh, trẻ sinh ra bình thường, nhưng sau đó xuất hiện các triệu chứng cấp tính như bú kém, li bì, hôn mê ...sau một thời gian ăn chế độ ăn có protein. Các triệu chứng có thể tiến triển thành bệnh não cấp, hôn mê, tử vong nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời [13].

Các biểu hiện sinh hóa của RLCH acid amin bao gồm: nhiễm toan chuyển hóa, tăng amoniac máu, hạ glucose máu, tăng ceton máu, suy gan và sự tăng cao của các acid amin trong máu như leucin, isoleucin.... Nhiều RLCH acid amin có thể phát hiện bằng xét nghiệm sàng lọc RLCH [16].

Chẩn đoán xác định RLCH acid amin dựa vào định lượng các acid amin trong máu, acid hữu cơ niệu [3],[8].

Theo nghiên cứu của Morton [D.H.](#) và cộng sự [\(2002\)](#) trên 36 bệnh nhân bị MSUD. Cho thấy: MSUD cổ điển có thể điều trị ngay từ giai đoạn sơ sinh, phát triển và trưởng thành bình thường, tỷ lệ nhập viện thấp, tuy nhiên bệnh có thể tiến triển rất nhanh bất kỳ lứa tuổi nào bởi vì đợt cấp mất bù được kích hoạt bởi nhiễm trùng và chấn thương [17].

RLCH acid hữu cơ: là nhóm bệnh do rối loạn chuyển hóa trung gian đặc trưng bởi tăng các acid carboxylic (acid hữu cơ không có nhóm amin) trong máu. Bệnh được phát hiện từ những năm 40 của thế kỷ XX và được chẩn đoán bằng phương pháp sắc ký khí GC/MS. Hầu hết các RLCHBS quan trọng liên quan tới quá trình chuyển hóa của acid amin chuỗi nhánh.

RLCH acid hữu cơ hay còn gọi là bệnh acid hữu cơ niệu, đặc trưng bởi sự tích lũy bất thường các chất chuyển hóa của các acid hữu cơ và sự tăng thải của các acid hữu cơ ra nước tiểu. Tỷ lệ là 3.7/100000 trẻ sơ sinh. Có rất nhiều

bệnh lý RLCH có thể gây ra tăng acid hữu cơ niệu như RLCH acid propionic, RLCH acid malonic ... [18].

Hầu hết các RLCH acid hữu cơ có biểu hiện rõ ràng ngay từ giai đoạn sơ sinh hoặc thời kỳ trẻ bú mẹ. Trẻ phát triển bình thường sau khi sinh, sau đó một khoảng thời gian, trẻ biểu hiện các triệu chứng của mất bù chuyển hóa như bú kém, li bì, hôn mê, nôn, có các biểu hiện nghiêm trọng đe dọa tính mạng. Các triệu chứng có thể tiến triển nặng thêm và trẻ tử vong nếu không được điều trị kịp thời [19].

Biểu hiện sinh hóa của RLCH acid hữu cơ bao gồm nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, tăng amoniác máu, ức chế tủy xương và tăng thể ceton. Các biểu hiện khác như hạ glucose máu, rối loạn chức năng gan, thiếu hụt carnitin thứ phát.

RLCH chu trình urê là những rối loạn trong quá trình chuyển hóa amoniác (NH₃) với biểu hiện lâm sàng là do tình trạng tăng amoniác trong máu do thiếu hụt các enzym cần thiết trong quá trình chuyển hóa urê [20].

Bệnh có thể để lại những di chứng nặng nề, thậm chí tử vong nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. RLCH chu trình urê là bệnh di truyền có thể xảy ra ở nhiều thế hệ trong cùng một gia đình. Đây là bệnh hiếm gặp, tại Hoa Kỳ, tần suất mắc bệnh khoảng 1/35.000 trẻ sơ sinh sống [21]. Theo nghiên cứu của Uchino và cộng sự, tại Nhật Bản tỉ lệ mắc là 1/50.000 trẻ sơ sinh sống [22].

RLCH chu trình urê thường biểu hiện ngay ở thời kỳ sơ sinh. Trẻ mới sinh ra sẽ có biểu hiện triệu chứng sau một thời gian cho ăn protein. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể có một phần enzym còn hoạt động. Các kết quả sinh hóa đặc trưng bao gồm tăng amoniác máu, nhiễm kiềm hô hấp và tăng thể ceton, ngoài ra, có thể có rối loạn chức năng gan [16],[20].

Năm 2008 Summar [M.L.](#) và cộng sự nghiên cứu về RLCH chu trình urê trong 21 năm cho thấy: trong 260 bệnh nhân, biểu hiện 975 đợt vào viện,

34-%% bệnh nhân biểu hiện đợt cấp trong 30 ngày đầu sau đẻ, tỷ lệ tử vong là 32%. RLCH chu trình urê chiếm đa số (66%) các nguyên nhân gây tăng amoniac máu ngoài thời kỳ sơ sinh [21].

Tại bệnh viện Nhi Trung ương, Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự nghiên cứu trong 10 năm (2005-2014) có 20 bệnh nhân RLCH chu trình urê, Triệu chứng lâm sàng biểu hiện hội chứng não cấp (6/10), nôn tái diễn (5/10), co giật (4/10). RLCH chu trình urê có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào với các triệu chứng thần kinh không đặc hiệu. RLCH chu trình urê có tiên lượng tốt nếu chẩn đoán sớm và điều trị đúng [23].

* *RLCH carbohydrat*: là những rối loạn trong tổng hợp hoặc phân giải các Glycoside hay Alcohol trong cơ thể. Những rối loạn này biểu hiện khi trẻ ăn một số loại carbohydrat. Trẻ bị RLCH carbohydrat thường có biểu hiện của hội chứng não cấp do chuyển hóa, hạ glucose máu, đôi lúc có gan to. Biểu hiện sinh hóa đặc trưng cho RLCH carbohydrat bao gồm hạ glucose máu, tăng thể ceton, nhiễm toan chuyển hóa, suy gan và không có các chất chuyển hóa của glucose trong nước tiểu [16],[24]. Chẩn đoán xác định các RLCH carbohydrat thường dựa vào phân tích DNA và/hoặc xét nghiệm các enzym trong các tế bào sợi của da, tế bào gan, bạch cầu được nuôi cấy [16]. Ghép gan là biện pháp điều trị hiệu quả những bệnh này.

* *RLCH acid béo*: là nhóm bệnh thiếu hụt các enzym của quá trình beta- oxy hóa acid béo dẫn tới không sử dụng được nguồn năng lượng dự trữ từ acid béo của cơ thể [25]. Trẻ bị RLCH acid béo có thể có biểu hiện lơ mơ, hội chứng não cấp, có thể có gan to [1], tăng amoniac máu và có thể có toan chuyển hóa [16],[24]. Chẩn đoán các RLCH acid béo dựa trên phân tích acylcarnitin máu, đo hoạt độ enzym và các xét nghiệm chuyên sâu khác như phân tích đột biến DNA [16].

* Các *RLCH* khác: là những *RLCHBS* ít gặp hơn như *RLCH Lysosom*, *RLCH ty thể*, *RLCH Peroxisome*....

Tần suất của *RLCH ty thể* là 3,2/100000 trẻ sơ sinh, được phát hiện ngày càng nhiều [26]. Trong *ty thể*, acid hữu cơ, acid béo, acid amin được chuyển hóa thành acetyl CoA, chúng phản ứng với oxaloacetat để đi vào và được oxy hóa trong chu trình acid citric. Các *RLCH* của *ty thể* có thể chịu ảnh hưởng đến nhiều cơ bắp, đến não hoặc ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan khác như tim, thận, gan, cơ xương.... Chẩn đoán xác định *RLCH ty thể* dựa vào phân tích enzym, phân tích DNA [16],[18].

1.1.2.1. Phân loại theo sinh lý bệnh học

Dựa trên cơ chế gây bệnh, *RLCHBS* được chia thành 3 nhóm. Đây cũng là cách phân loại hay được dùng cùng với cách phân loại phía trên. Cách phân loại này giúp cho các bác sỹ lâm sàng dễ tiếp cận chẩn đoán, xử trí và tiên lượng bệnh[13],[27].

Bảng 1.1. Phân loại *RLCHBS* theo sinh lý bệnh học

Phân loại	Các bệnh rối loạn chuyển hóa
Nhiễm độc do tích tụ chất chuyển hóa	<i>RLCHBS</i> acid hữu cơ <i>RLCHBS</i> acid amin <i>RLCHBS</i> chu trình urê
Thiếu hụt năng lượng	<i>RLCH</i> acid béo <i>RLCH ty thể</i>
Tích tụ các chất đa phân tử	Mucopolysaccharidosis Pompe Gaucher

Nhóm nhiễm độc do tích tụ các chất chuyển hóa trung gian gây độc bao gồm các *RLCHBS* acid amin, acid hữu cơ, chu trình urê, các yếu tố dẫn

truyền thần kinh, porphyrin niệu.... Đặc điểm của nhóm này là: các chất tích tụ là các phân tử, là các phân tử nhỏ có khả năng tan trong nước, không gây hậu quả trên bào thai và thai nhi, trẻ đẻ ra bình thường và khỏe mạnh từ khi sinh cho đến khi có triệu chứng đầu tiên, thường biểu hiện cấp cứu với các cơn tái phát cấp tính, hầu hết là bệnh có thể điều trị và phòng được. Chẩn đoán sớm bằng đo sắc ký các chất trong máu và nước tiểu, nhiều bệnh được phát hiện qua sàng lọc sơ sinh [28].

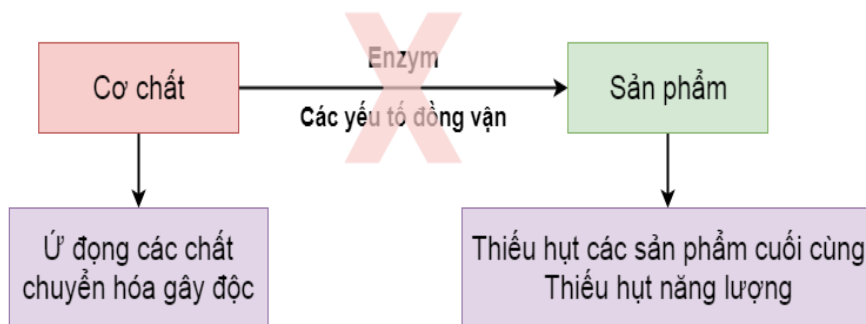
Nhóm thiếu hụt năng lượng là rối loạn chuyển hóa trung gian trong quá trình tạo năng lượng: gồm các nhóm bệnh liên quan tới chuyển hóa năng lượng trong ty thể như RLCHBS oxy hóa chất béo và thể ceton, thiếu hụt các chuỗi hô hấp tế bào, tăng lactat máu bẩm sinh hoặc các RLCH sinh tổng hợp glucose, dự trữ glycogen, con đường pentose phosphate trong bào tương. Đặc điểm của nhóm này là: các triệu chứng có thể xuất hiện ngay thời kỳ bào thai và ngay sau khi sinh, có thể biểu hiện từng đợt cấp thoái triển. Chẩn đoán xác định phải dựa vào xét nghiệm enzym và di truyền phân tử, tiên lượng bệnh nặng.

Nhóm tích tụ các chất đa phân tử là RLCHBS của các quá trình chuyển hóa ở bào quan như lysosomes, perisome, golgi. Đặc điểm của nhóm này là tiến triển biểu hiện theo thời gian tích tụ không phụ thuộc vào tình trạng Calo, có bất thường hình thể, chẩn đoán dựa vào xét nghiệm enzym và di truyền phân tử, một số bệnh đang được điều trị bằng enzym thay thế [29].

Formatted: Font: Not Bold, Expanded by 0.2 pt

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của đột cập mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

1.1.3.1. Cơ chế bệnh sinh chung của các bệnh RLCHBS



Sơ đồ 1.2. Cơ chế bệnh sinh gây ra các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Theo sơ đồ trên, quá trình chuyển hóa bình thường từ các cơ chất của các quá trình chuyển hóa, dưới tác động của các enzym và các yếu tố đồng vận đến sản phẩm chuyển hóa cuối cùng và tạo năng lượng, nhưng trên những bệnh nhân bị RLCHBS, do thiếu hụt một trong các enzym và các yếu tố đồng vận gây tắc nghẽn các quá trình chuyển hóa tiếp theo, gây ứ đọng các chất độc của quá trình chuyển hóa, đồng thời không tạo ra được sản phẩm chuyển hóa cuối cùng, thiếu năng lượng cung cấp cho cơ thể [30].

Hầu hết các RLCH gây ra do sự thiếu hụt một enzym duy nhất, phá vỡ một bước nào đó của con đường chuyển hóa. Ít gặp hơn, những đột biến hoặc thay đổi bất thường của nhiều enzym có thể ảnh hưởng đến nhiều bước của quá trình chuyển hóa. Điều này sẽ dẫn tới tích tụ các chất ở trước chỗ bị gián đoạn và thiếu hụt các chất ở sau chỗ gián đoạn. Tuy nhiên, một enzym có thể bao gồm nhiều tiểu đơn vị, được mã hóa bởi nhiều gen khác nhau, và xúc tác nhiều phản ứng trao đổi chất. Mặt khác, thiếu hụt ở nhiều enzym khác nhau

cũng có thể dẫn tới cùng một kiểu hình lâm sàng [31]. Các biểu hiện lâm sàng của các bệnh nhân sẽ được gây ra bởi hai cơ chế chính:

Do sự tích lũy các chất chuyển hóa độc hại, gây ra các biểu hiện nhiễm độc cấp tính hay mạn tính nhóm này bao gồm:

- Các rối loạn chuyển hóa của protein: RLCH acid amin, RLCH acid hữu cơ, RLCH chu trình ure, RLCH carbohydrat, rối loạn dự trữ lysosome.

- Rối loạn kết hợp với sự thiếu hụt năng lượng. Các dấu hiệu cơ năng và thực thể của bệnh nhân gây ra bởi sự thiếu hụt sản xuất và sử dụng năng lượng ở gan, cơ tim, cơ xương hay não bộ. Những RLCH kiểu này cũng có thể có các triệu chứng liên quan đến sự tích lũy các hợp chất độc hại. Những RLCH kiểu này bao gồm: bất thường trong quá trình oxy hóa acid béo, rối loạn sản xuất và sử dụng carbohydrat, các rối loạn của ty thể, các RLCH của peroxisome [13].

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

**** Cơ chế gây độc do tăng amoniac cấp tính***

Amoniac có thể tự do qua hàng rào 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 [32],[33].

**** Thiếu hụt năng lượng trong chu trình urê***

Tăng amoniac máu cản trở hoạt động của Na-K-ATPase hoặc sự thiếu năng lượng hoặc các cơ chế kích thích sẽ làm mất khả năng bơm natri- kali, cho phép natri ngoại bào và nước vào tế bào, dẫn đến phù tế bào, tiêu protein, suy thoái ty thể và sản xuất gốc tự do.

Ảnh hưởng cuối cùng của amoniac lên não có thể chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như giai đoạn phát triển của sự phát triển trí não, các triệu chứng của hội chứng tăng áp lực nội sọ có thể phụ thuộc vào tuổi.

Sự thay đổi các chất dẫn truyền thần kinh và thụ thể trong tăng amoniac máu. Sự thay đổi của hệ thống truyền dẫn thần kinh đã được mô tả trong tăng amoniac máu. Trong trường hợp nồng độ amoniac cao, sự tham gia của thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA), glutamate dẫn tới thoái hóa tế bào thần kinh và có thể tử vong [32],[34].

** Sinh lý bệnh thay đổi trong rối loạn chu trình urê*

Tăng amoniac cấp tính có tác động ảnh hưởng đến chất trắng của não, cũng có bằng chứng cho thấy RLCH chu trình urê ảnh hưởng đến nhân xám trung ương [34].

** Ảnh hưởng đến chuyển hóa toan kiềm*

Rối loạn toan kiềm: hay gặp ở trẻ sơ sinh bị RLCHBS, phổ biến nhất là toan hỗn hợp, trẻ biểu hiện thở rên, khó thở, tuy nhiên có 2 dấu hiệu sau đây: thứ nhất toan chuyển hóa dai dẳng với tưới máu mô bình thường có thể gợi ý RLCH acid hữu cơ hoặc toan lactic bẩm sinh. Thứ hai kiềm chuyển hóa ở những trẻ không phải thở máy có thể gợi ý tăng amoniac máu.

Rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ, acid béo, acid amin gây tích tụ các chất chuyển hóa trung gian, tăng các acid gốc tự do..., gây toan chuyển hóa mất bù [8].

** Chuyển hóa ceton*

Ceton lưu thông trong máu dưới dạng 3-OH butyrate và acetoacetate. Nồng độ ceton trong máu chủ yếu phụ thuộc vào sản xuất và sử dụng. Nồng độ ceton trong máu bình thường thường ở khoảng 0,2 mmol/l [35]. Ceton tồn tại

lâu dài hoặc không liên tục có thể được tìm thấy trong một số RLCHBS như RLCH của ceton, RLCH acid Propionic, Methylmalonic và Isovaleric, bệnh dự trữ glycogen tuýp 0 và III cũng như pyruvate carboxylase [36].

** Cơ chế của bệnh não chuyển hóa*

Các cơ chế của bệnh não chuyển hóa cấp tính rất phức tạp, bao gồm thay đổi lưu lượng máu não, dịch chuyển, rối loạn hoặc dẫn truyền thần kinh, thay đổi năng lượng cung cấp cho não và hàng rào máu não, tổn thương gốc tự do và quá trình chết theo chương trình [37].

Tăng amoniac máu: nguyên nhân chính của bệnh não trong RLCH chu trình urê là tăng nồng độ amoniac. Ở giai đoạn đầu bệnh nhân thường có thay đổi hành vi kín đáo, tăng amoniac máu nặng sẽ dẫn tới phù não, có thể tử vong. Độc tính của amoniac bao gồm: thay đổi điện sinh lý, thay đổi cung cấp dinh dưỡng cho não, thay đổi dẫn truyền thần kinh và thay đổi mạch máu. Tác dụng trực tiếp của amoniac bao gồm thay đổi siêu phân cực màng và serotonin. Tăng amoniac máu cũng dẫn đến sự tích tụ glutamine trong não, gây ra thay đổi thẩm thấu, phù tế bào hình sao làm thay đổi thứ phát cấp máu lên não, giảm cung cấp các chất dinh dưỡng và năng lượng [38].

1.1.4. Biểu hiện lâm sàng của đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

1.1.4.1. Biểu hiện tại hệ thần kinh

Bao gồm các biểu hiện của hội chứng não cấp như li bì, hôn mê, co giật, bệnh thần kinh ngoại vi, bất thường trương lực cơ, mất điều hòa, các biểu hiện tâm thần kinh.

1.1.4.2. Bệnh não cấp do chuyển hóa

Li bì, hôn mê: các biểu hiện này có thể xảy ra trong các RLCH acid amin, acid hữu cơ, chu trình urê, RLCH acid béo, các RLCH của ty thể, RLCH carbohydrat. Bệnh não cấp do chuyển hóa có thể xuất hiện trong hoàn cảnh mất bù cấp tính hoặc xuất hiện theo từng giai đoạn. Tùy thuộc vào loại

RLCH, bệnh nhân có thể bình thường trước khi xuất hiện bệnh não chuyển hóa [39].

Phù não: có thể xảy ra trong các RLCH có tăng amoniác máu, hạ glucose máu nghiêm trọng như trong MSUD [18].

Co giật: là một biểu hiện khá thường gặp ở RLCHBS [10]. Co giật trong các RLCH thường là co giật cục bộ [40]. Co giật thường xuất hiện thứ phát do hạ glucose máu, do tích lũy các chất chuyển hóa trung gian và đáp ứng kém với các thuốc chống co giật hay dùng mà đáp ứng tốt với các điều trị tùy nguyên nhân của RLCH [9].

Chết đột tử ở trẻ sơ sinh và hội chứng đe dọa tính mạng cấp: các bệnh RLCH chiếm một tỷ lệ thấp nhưng lại đóng vai trò quan trọng trong chết đột tử ở trẻ sơ sinh, hội chứng đe dọa tính mạng cấp. Các biểu hiện này có thể xảy ra ở RLCH acid amin, acid hữu cơ, RLCH chu trình urê, RLCH acid béo và các RLCH ty thể [29].

1.1.4.3. Bất thường trương lực cơ

Giảm trương lực cơ có thể là biểu hiện của RLCH acid béo, RLCH ty thể, RLCH chu trình urê, RLCH peroxisome, lysosome do thiếu acid maltase. Liệt cứng hai chi có thể xảy ra do thiếu arginase trong RLCH chu trình urê [12],[13].

1.1.5. Các biểu hiện cận lâm sàng hay gặp trong đợt cấp của rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

1.1.5.1. Tăng amoniác máu

Tăng amoniác máu là một trong những xét nghiệm cơ bản quan trọng liên quan tới RLCHBS có biểu hiện lâm sàng của bệnh não chuyển hóa cấp tính.

Tăng amoniác máu là một biểu hiện đặc trưng của RLCH chu trình urê và RLCH acid hữu cơ, đặc biệt là RLCH acid Methylmalonic và acid Propionic. Ngoài ra, tăng amoniác máu còn có thể gặp trong một số loại RLCH acid amin, RLCH acid béo. Nồng độ amoniác máu có xu hướng tăng

cao nhất trong RLCH chu trình urê, chỉ tăng nhẹ hoặc vừa, thậm chí bình thường trong RLCH acid hữu cơ [8],[18]. Tuy nhiên, trong RLCH chu trình urê, nồng độ amoniac có thể bình thường nếu không phải là đợt cấp tính mất bù, nồng độ amoniac máu cũng có thể tăng rất cao trong RLCH acid hữu cơ. Nồng độ amoniac máu có thể bình thường trong các RLCH carbohydrat, rối loạn của lysosome, peroxisome [41].

Thời điểm xuất hiện tăng amoniac máu cũng có vai trò quan trọng trong xác định chẩn đoán.

Trong vòng 24 giờ đầu: bệnh nhân RLCH acid hữu cơ như acid glutaric type II hoặc thiếu hụt pyruvate carboxylase có thể biểu hiện triệu chứng tăng amoniac máu trong 24 giờ đầu. Các triệu chứng xảy ra trong 24 giờ đầu cũng có thể là hội chứng tăng amoniac thoát qua ở sơ sinh [1].

Sau 24 giờ đầu: các trẻ có tăng amoniac sau 24 giờ đầu thường là RLCH chu trình urê hoặc RLCH acid hữu cơ [6]. RLCH acid hữu cơ thường có biểu hiện tình trạng toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion. Phân tích acid hữu cơ niệu nên làm khi có toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion [24]. RLCH chu trình urê không có toan chuyển hóa và phân tích acid amin máu giúp chẩn đoán xác định.

1.1.5.2. Nhiễm toan chuyển hóa

Nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion là biểu hiện xét nghiệm quan trọng thứ hai của RLCHBS trong các đợt cấp.

Tăng khoảng trống anion là đặc điểm của hầu hết các RLCHBS ở giai đoạn sơ sinh. Trong RLCHBS, nhóm bệnh hay gặp nhiễm toan chuyển hóa ở trẻ em là RLCH acid hữu cơ như RLCH acid Methylmalonic, RLCH acid Propionic và RLCH acid isovaleric [13]. Đồng thời các chất trung gian acid hữu cơ và acid lactic máu tăng trong RLCH acid hữu cơ là kết quả sự kết hợp với co-enzym A (CoA). Giảm bạch cầu và tiểu cầu cũng thường gặp trong các

RLCHBS loại này và thường bị nhầm với nhiễm trùng máu ở sơ sinh. Tăng amoniac thỉnh thoảng cũng gặp trong RLCH acid hữu cơ [13],[42].

RLCH trong chuỗi hô hấp tế bào: có thể gây nhiễm toan lactic nguyên phát biểu hiện là nhiễm toan chuyển hóa nặng ở trẻ nhỏ. Không giống như các RLCHBS khác, biểu hiện lâm sàng của nhóm này không liên quan đến ăn protein. Phân tích acid hữu cơ niệu bình thường. Tỷ lệ lactat/pyruvat có giá trị chẩn đoán phân biệt trong nhóm này. Không phải tất cả các trẻ mắc RLCHBS đe dọa tính mạng có nhiễm toan chuyển hóa và tăng amoniac máu [8].

1.1.5.3. Hạ glucose máu

Hạ glucose máu và những triệu chứng liên quan đến nó có thể gặp ở trẻ RLCH dung nạp protein nhưng thường gặp hơn ở RLCH carbohydrat và acid béo [6].

1.1.5.4. Các bất thường về huyết học

Các bất thường về công thức máu trong RLCHBS có thể biểu hiện trên một dòng tế bào hoặc trên tất cả các dòng.

Giảm ba dòng: gặp trong bệnh Gaucher, RLCH acid Methylmalonic, RLCH acid Propionic, RLCH acid Isovaleric, RLCH acid Mevalonic [43].

1.1.5.5. Xét nghiệm đặc hiệu

Phân tích và định lượng acid amin trong máu:

+ Nồng độ các acid amin glutamine, alanine và asparagine thường tăng

+ Nồng độ arginine có thể giảm trong các RLCH chu trình urê ngoại trừ sự thiếu hụt hoàn toàn arginase trong chu trình sẽ làm cho arginine có thể tăng cao từ 5-7 lần, nếu chỉ thiếu hụt một phần thì arginine vẫn trong giới hạn bình thường [44].

+ Đo nồng độ Citrulline giúp định hướng chẩn đoán RLCH chu trình urê thuộc enzym nào. Citrulline là sản phẩm của các enzym Ornithinetranscarbamylase

(OTC) và carbamyl phosphate synthetase I (CPSI). Trong trường hợp thiếu CPSI và OTC, ở thể khởi phát đột cấp sớm trên trẻ sơ sinh, nồng độ Citrulline trong huyết tương không đo được hoặc rất thấp, nhưng ở thể khởi phát muộn hơn, nồng độ Citrulline chỉ giảm nhẹ [45],[46].

Phân tích acid hữu cơ niệu

Định lượng acid orotic trong nước tiểu: acid orotic là sản phẩm chuyển hóa của carbamyl phosphate khi nồng độ carbamyl phosphat tăng lên theo con đường tổng hợp pyrimidin [47]. Định lượng acid orotic trong nước tiểu để chẩn đoán phân biệt thiếu hụt enzym OTC hay thiếu hụt enzym CPSI. Nồng độ acid orotic trong nước tiểu bình thường hoặc thấp nếu thiếu CPSI, trong thể thiếu OTC, acid orotic thường tăng cao [48],[49].

Lactat và pyruvat

Nhiễm toan lactic gây ra do bất thường quá trình oxy hóa thường xảy ra trong các rối loạn của ty thể, như các rối loạn về oxy phosphoryl hóa, trong các bệnh dự trữ glycogen, RLCH glucose ở trẻ sơ sinh và các RLCH pyruvat [50],[51].

1.1.6. Chẩn đoán

Đột cấp mất bù xảy ra những trẻ đã được chẩn đoán loại RLCHBS thì việc chẩn đoán đột cấp mất bù rất dễ dàng dựa vào các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng đã nêu trên, lần đầu trên những trẻ chẩn đoán RLCHBS dựa vào các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và tiền sử gia đình cũng như tiền sử bệnh nhân [8],[13].

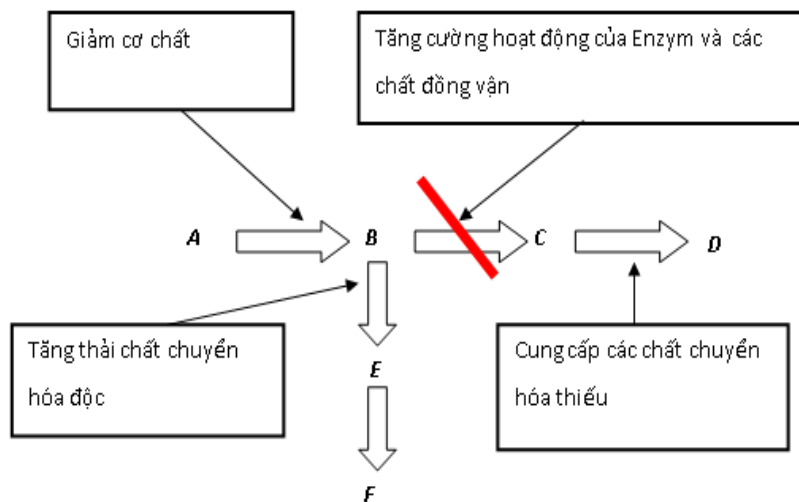
1.1.7. Điều trị cơn cấp mất bù các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

1.1.7.1. Nguyên tắc điều trị

Với tính chất từng đợt cấp tính mất bù ngay từ thời kỳ sơ sinh hoặc vài tháng sau đẻ nên điều trị bệnh cần được tiến hành càng sớm càng tốt.

Dựa trên cơ chế bệnh sinh, các nhà khoa học đã xây dựng thành phác đồ thống nhất trên thế giới với bốn nguyên tắc sau:

- 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 thiếu.



Sơ đồ 1.3. Cơ sở sinh lý các nguyên tắc điều trị đợt cấp mất bù của các RLCHBS [52]

1.1.7.2. Phương pháp điều trị đợt cấp mắt bù của các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Hạn chế cung cấp cơ chất

Trong đợt cấp: cần cho trẻ nhịn ăn trong vòng 24 đến 48 giờ. Mặt khác, để tránh bệnh nhân bị đói, biện pháp truyền tĩnh mạch glucose 10-15% với tốc độ 10 mg/kg/phút cần được thực hiện đồng thời (trừ bệnh nhân nghi ngờ là RLCH ty thể: tốc độ truyền dịch là < 5mg/kg/phút). Khi bệnh nhân ổn định đợt cấp sau 24 đến 48 giờ, cho bệnh nhân bắt đầu thực hiện chế độ ăn theo nhóm bệnh RLCHBS [53].

Tăng cường hoạt động của các enzym hoặc yếu tố đồng vận

Để cải thiện tình trạng thiếu các enzym do đột biến gây ra, các chất đồng vận làm tăng cường hoạt động của các enzym có thể được sử dụng. Một số loại thuốc đã được nghiên cứu và điều trị như Biotin, L-Carnitin, các vitamin nhóm B.

Cung cấp chất chuyển hóa thiếu

Về bản chất khi quá trình chuyển hóa thông thường bị rối loạn gây nên thiếu các chất chuyển hóa cần thiết cho cơ thể. Biện pháp tăng cường hoạt động của các enzym và các yếu tố đồng vận chỉ khắc phục được phần nào tình trạng thiếu đó. Vì vậy phải cung cấp thêm các chất chuyển hóa thiếu cho cơ thể.

Tăng thải chất chuyển hóa độc

Những chất chuyển hóa trung gian bị ứ đọng là nguyên nhân gây ra tình trạng nhiễm độc cho cơ thể như tăng amoniac, cần phải giải quyết rất nhanh tình trạng nhiễm độc để tránh làm tổn thương các cơ quan như gan, thận, não, mắt.... Thuốc thải độc: điều trị tăng amoniac máu là Natri phenylacetate và

Natri benzoate (Ammonul), chỉ định khi NH_3 máu $> 200 \mu\text{mol/l}$ với liều 250 mg/kg/24 giờ truyền tĩnh mạch liên tục và khi NH_3 máu $> 500 \mu\text{mol/l}$ phải chỉ định lọc máu [6]. Lọc máu liên tục có vai trò đào thải các chất độc của cơ thể như amoniac, các acid hữu cơ, các chất trung gian ứ đọng trong quá trình chuyển hóa....giúp cân bằng lại nội môi của cơ thể.

1.2. Phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch ở trẻ em

1.2.1. Định nghĩa

Lọc máu liên tục (LMLT) là lọc máu liên tục trong vòng 24 giờ. Tổng thời gian điều trị từ nhiều ngày đến nhiều tuần tùy thuộc vào yêu cầu điều trị đối với từng bệnh nhân. LMLT được sử dụng để loại bỏ dịch và/hoặc thanh thải các chất độc tan trong nước. Trong phần lớn trường hợp, máu được chống đông trước khi tuần hoàn qua một quả lọc có màng bán thấm và truyền lại về bệnh nhân [54].

LMLT tĩnh mạch — tĩnh mạch là phương pháp được sử dụng phổ biến. LMLT yêu cầu phải sử dụng catheter 2 nòng đặt vào tĩnh mạch lớn, quả lọc và dây máu tuần hoàn ngoài cơ thể, bơm máu và bơm dịch thải. Trong một số phương thức khác cần có sử dụng bơm dịch thẩm phân và dịch thay thế.

1.2.2. Nguyên lý cơ bản của phương pháp lọc máu liên tục

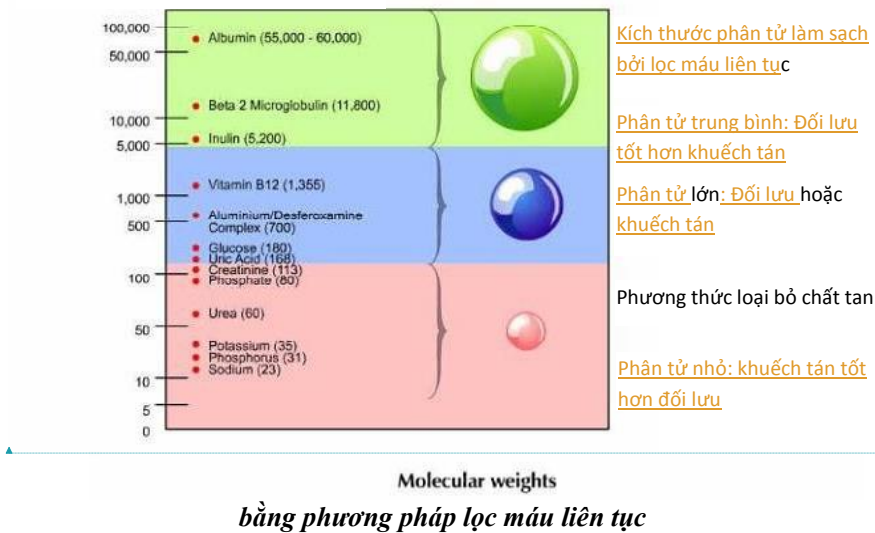
Máu của bệnh nhân được lấy ra từ tĩnh mạch (TM) lớn (thường là TM cánh trong, TM dưới đòn hoặc TM đùi) qua một nòng của catheter TM rồi được dẫn trong một hệ thống gọi là tuần hoàn ngoài cơ thể bao gồm dây dẫn và quả lọc, được lọc bỏ các phân tử “độc chất” bằng màng bán thấm, sau đó máu được đưa trả lại cho bệnh nhân qua nòng khác của catheter đó [55].

1.2.3. Màng lọc và quả lọc

Màng lọc là một màng bán thấm, có một vai trò quyết định trong tất cả các phương thức lọc máu. Nó cho phép nước và một số chất hòa tan lọt qua màng, trong khi các thành phần tế bào và một số chất hòa tan khác vẫn bị giữ lại ở phía bên kia. Nước huyết tương và một số chất hòa tan lọt qua màng được gọi là dịch siêu lọc. Màng lọc trong lọc máu gồm nhiều bó sợi rỗng cho máu đi qua và được bao bọc trong một khung cố định gọi là quả lọc.

Hiệu quả thanh thải chất tan trong LMLT phụ thuộc kích cỡ phân tử chất tan và kích cỡ lỗ màng. Do tốc độ dịch thải thường thấp hơn tốc độ máu trong LMLT nên thanh thải được cho là phụ thuộc vào yếu tố thứ nhất hơn là phụ thuộc vào yếu tố thứ hai. Ví dụ: trong LMLT phương thức CVVH, tốc độ siêu lọc càng cao thì hiệu quả thanh thải chất tan càng cao [56].

Trong lượng phân tử



Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Text 1

~~Hình ???; ngulideshare.net/MhabbassAbbass/kamc-e~~

leucin (131), isoleucin (131)...

Các phân tử vừa 500 - 5,000 daltons, ví dụ B12.

Các phân tử lớn 5,000 — 50,000 daltons, ví dụ các phân tử protein trọng lượng thấp, beta 2 microglobulins, cytokines, myoglobin.

Cấu trúc, hình dạng và diện tích của màng lọc có ảnh hưởng rất lớn đến quá trình lọc. Màng lọc có thể phân loại theo nhiều cách khác nhau dựa vào thành phần hóa học, cấu trúc, độ xốp.... Tuy nhiên có thể được chia làm 2 nhóm chính: màng có bản chất cellulose và màng tổng hợp. Trong đó màng tổng hợp (polysulfone, polyamide, polyacrylonitrile polymethylmethacrylate) sử dụng trong lọc máu liên tục. Màng có bản chất là cellulose (cuprophan, hemophan, cellulose acetate) sử dụng trong thẩm phân máu ngắt quãng.

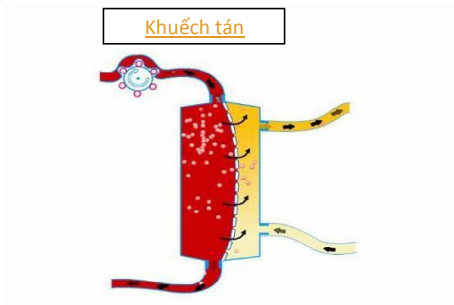
Quả lọc thường được thay mới khi bị hỏng, bị tắc và theo thời gian sử dụng (tùy thuộc vào quy định của từng Bệnh viện có đơn vị lọc máu). Với các kỹ thuật chống đông, quả lọc có thể sử dụng kéo dài hơn mà vẫn đảm bảo an toàn, tuy nhiên thường không nên sử dụng quá 36 giờ do khả năng hấp phụ các phân tử “độc chất” không còn.

1.2.4. Cơ chế lọc

Nước, huyết tương và một số chất hòa tan được vận chuyển qua màng bán thấm bằng một trong bốn cơ chế vận chuyển chủ yếu là: (1) khuếch tán — thẩm phân (2) siêu lọc, (3) đối lưu và (4) hấp phụ [56],[57].

Khuếch tán: là hiện tượng chuyển dịch các chất hòa tan qua màng từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp hơn (hình 1.2). Để giúp cho

hiện tượng khuếch tán - thẩm phân được thúc đẩy cần có một dòng chảy của một dịch khác chảy ngược chiều qua màng. Trong lọc máu, loại dịch đó được gọi là dịch thẩm phân.

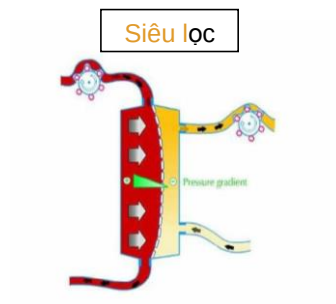


Hình 1.2. Cơ chế khuếch tán trong lọc máu liên tục. [57]

(Nguồn: Gambro Training Manual)

Hình: ??? nguồn: ???

Siêu lọc: là sự chuyển dịch của nước qua màng bán thấm dưới tác dụng của sự chênh lệch áp lực (hình 1.3). Tốc độ siêu lọc sẽ phụ thuộc vào áp lực tác động lên quả lọc và như vậy áp lực cao hơn sẽ tạo ra tốc độ lọc cao hơn và ngược lại. Trong lọc máu, áp lực để dẫn dịch siêu lọc qua màng gọi là áp lực xuyên màng.



Hình 1.3. Cơ chế siêu lọc trong lọc máu liên tục. [57]

(Nguồn: Gambro Training Manual)

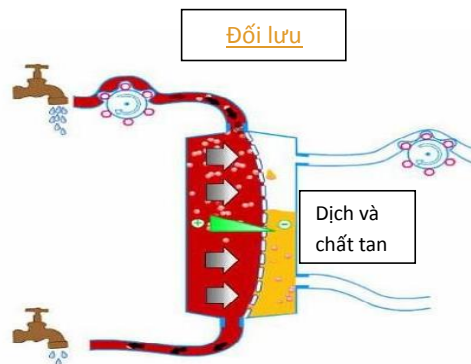
Hình: ??? Nguồn: ???

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Italic, English (United States), Check spelling and grammar, Not Expanded by / Condensed by

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Italic, English (United States), Check spelling and grammar, Not Expanded by / Condensed by

Đối lưu: là sự chuyển dịch các chất hòa tan qua màng nhưng bằng lực kéo của nước. Đối lưu đôi khi còn được gọi là “kéo chất hòa tan”. Trong đối lưu, huyết tương dịch chuyển chênh lệch áp lực và loại bỏ được những phân tử trung bình và lớn. Chênh lệch áp lực ngoài tế bào tăng lên bởi áp lực dương (áp lực thủy tĩnh) hoặc áp lực kéo nước không bởi màng bán thấm (hình 2).

Đối lưu có thể dịch chuyển những phân tử rất lớn nếu dòng nước qua màng đủ mạnh. Trong lọc máu liên tục, tính chất này được tối ưu hóa bằng cách sử dụng dịch thay thế. Sự gia tăng tốc độ dòng của dịch thay thế chảy qua quả lọc sẽ cho phép “mang” được nhiều phân tử cần lọc hơn qua màng. Vì thế trong hiện tượng đối lưu, nếu sử dụng dòng chảy mạnh của dịch thay thế, sẽ vận chuyển được một lượng lớn các chất tan.



Hình 1.4. Cơ chế đối lưu trong lọc máu liên tục [57]

(Nguồn: Gambro Training Manual)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Italic, English (United States), Check spelling and grammar, Not Expanded by / Condensed by

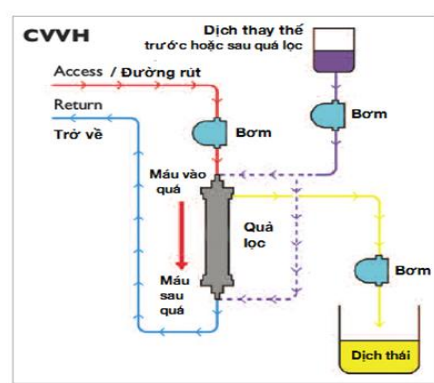
Hình: ??? Nguồn: ???

Hấp phụ: là hiện tượng các chất hoà tan có thể được lấy đi không chỉ nhờ

khuyết tán hay lọc mà còn qua cơ chế hấp phụ của chính màng lọc hoặc bằng các chất hấp phụ.

~~Hấp phụ bằng màng lọc là hiện tượng các chất hòa tan bám dính vào~~ Với loại màng AN69, các phân tử như beta 2 microglobulin, TNF vốn là các chất trung gian phản ứng viêm bám dính vào bề mặt màng. Thanh thải của các trung gian phản ứng viêm được thực hiện bằng hấp thụ. Cơ chế này được sử dụng trong phương thức lọc máu CVVH, CVVHD và CVVHDF.

- Lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch (CVVH): ~~là~~ một liệu pháp điều trị dựa trên cơ chế đối lưu. Máu được bơm qua khoang chứa máu của quả lọc và một lượng dịch thải đáng kể được rút ra bằng bơm dịch thải. Dòng dịch thải này cần được bù lại bằng cách truyền một lượng dịch bù vào máu, trước hoặc sau quả lọc. Bằng cách này, một lượng dịch cao được rút thải ra ngoài giúp cải thiện khả năng loại bỏ chất tan [57].



Hình 1.57: Nhóm phương ~~th~~ ~~th~~ pháp đối lưu - siêu lọc [57]

(Nguồn: Gambro Training Manual) ~~thư máu mode CVV~~

Thẩm phân máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch (CVVHD): là một liệu pháp điều trị dựa trên cơ chế khuếch tán. Máu được bơm qua khoang chứa

Formatted: Font: Not Bold, Not Italic, Font color: Text 1, Pattern: Clear (Background 1)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

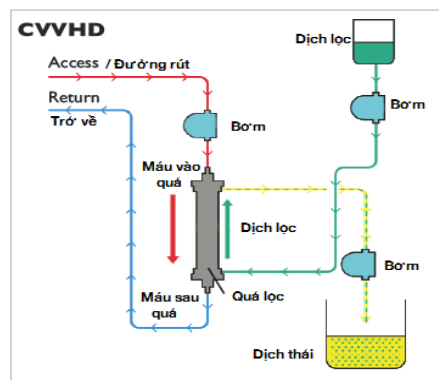
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Italic, English (United States), Check spelling and grammar, Not Expanded by / Condensed by

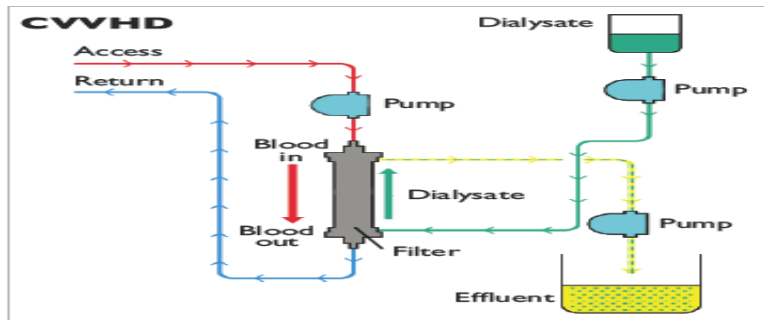
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

máu của quả lọc trong khi đó, dịch lọc máu chảy theo chiều ngược lại. Dòng ngược chiều tối ưu hóa chênh lệch nồng độ, nhờ vậy tối ưu hóa sự thanh thải. Thực tế với phương pháp CVVHD, lưu lượng dịch lọc máu thấp hơn rõ rệt so với lưu lượng máu, tương ứng với sự thanh thải liên quan mật thiết với lưu lượng dịch lọc [57].



Hình 1.6. Nhóm phương thức thẩm tách — khuếch tán [57]

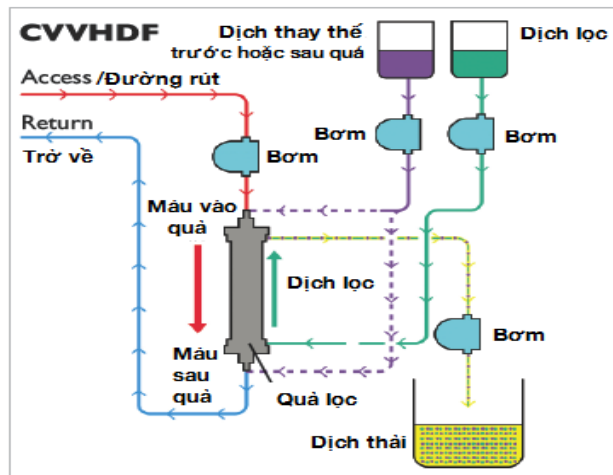
(Nguồn: Gambro Training Manual)



Formatted: Font: (Default) +Body (Calibri), Not Bold, Not Italic, Font color: Text 1, Pattern: Clear (Background 1)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Italic, English (United States), Check spelling and grammar, Not Expanded by / Condensed by

Formatted: Font: Not Bold, Font color: Text 1, Pattern: Clear (Background 1)



Hình 1.7. Nhóm phương thức thẩm tách — khuếch tán [57]

(Nguồn: Gambro Training Manual) ~~Nhóm phương th/phút): e.net/ khu~~

phương

1.2.5. Dịch sử dụng trong lọc máu liên tục

1.2.5.1. Dịch thẩm phân

Trong lọc máu sử dụng cơ chế khuếch tán — thẩm phân, loại dịch được đặt đối diện với máu phía bên kia màng lọc là dịch thẩm tách. Dòng chảy của dịch thẩm phân được thiết kế ngược chiều với dòng chảy của máu trong quả lọc giúp cho quá trình khuếch tán qua màng mạnh hơn. Dịch thẩm phân là một loại dịch tinh thể chứa điện giải, glucose, chất đệm và một số chất hòa tan khác. Nồng độ của các chất hòa tan đó thường giống với nồng độ của huyết tương bình thường và sẽ được pha chế dựa theo nhu cầu của bệnh nhân [57].

1.2.5.2. Dịch thay thế

~~L dịch thay thế cũng là các loại~~ Dịch thay thế cũng là các loại dịch tinh thể, được cung cấp với một tốc độ nhanh vào lúc ngay trước hoặc ngay sau dòng máu chảy vào quả lọc

Formatted: Font: (Default) +Body (Calibri), Not Bold, Not Italic, Font color: Text 1, Pattern: Clear (Background 1)

Formatted: Font: Times New Roman, English (United States), Check spelling and grammar, Not Expanded by /

nhằm mục đích làm gia tăng lượng chất hòa tan sẽ được lấy bỏ qua cơ chế đối lưu trong lọc máu liên tục. Khi tiến hành lọc máu liên tục, tốc độ dịch thay thế được tính toán độc lập với tốc độ lấy bỏ dịch. Dịch thay thế thường dùng nhất là dịch muối sinh lý, các loại dịch tinh thể khác như Ringer-lactat hoặc Bicacbonat cũng thường được dùng làm dịch thay thế tùy thuộc vào mục đích cần đạt thêm vào là điều chỉnh rối loạn điện giải hay kiềm toan, lúc đó chỉ cần tính toán thêm vào túi dịch thay thế các chất cần thiết. Cần chú ý khi sử dụng chất chống đông Citrate, nếu dịch thay thế có chứa Canxi sẽ trung hòa bớt Citrate và có thể gây đông máu tại màng lọc.

Thành phần dịch Hemosol Bo: trước khi ~~trộn~~ trộn gồm hai ngăn, ngăn A (trước khi ~~trộn~~ trộn điện giải) gồm: Canxi_clorid: 5,145 g, Magie_clorid: 2,033 g, acid lactic 5,4 g, ~~Nước~~ 1000_ml. Ngăn B chứa: Natri_bicarbonat: 3,09g, Natri_clorid 6,45g, nước: 1000ml, sau khi ~~trộn~~ trộn, dung dịch chứa phần A (250 ml) và B (4750 ml) được dung dịch (5000 ml) ~~chứa~~

~~B4750-m-Thành-phần-dịch-(5000-ml)~~

~~(Nguồn GAMBRO)~~

1.2.5.3. Chống đông và lọc máu liên tục

Chống đông là cần thiết trong lọc máu liên tục, vì ~~đồng~~ quá trình đông máu sẽ được hoạt hóa ngay khi máu tiếp xúc với bề mặt không phải là lớp nội mạc mạch máu của hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể (ống dẫn và quả lọc) và quả lọc sẽ nhanh chóng bị cục máu đông làm “tắc nghẽn”. Nhưng việc sử dụng chất chống đông để dự phòng tắc màng lọc nhằm kéo dài “tuổi thọ” của quả lọc, giảm thời gian điều trị, giảm gánh nặng công việc thay quả lọc và giảm chi phí lọc máu, lại có thể có nguy cơ làm nặng thêm rối loạn đông máu (có tới 40% bệnh nhân có rối loạn đông máu trước khi LMLT), thậm chí có thể gây chảy máu đe dọa tính mạng. Khi cân nhắc việc dùng chống đông, người thầy thuốc cần nắm chắc nguyên tắc “mắt quả lọc còn tốt hơn mắt bệnh nhân” [55].

Đối với những bệnh nhân có rối loạn đông máu nghiêm trọng hay đang có chảy máu cấp, có thể tiến hành lọc máu mà không cần dùng chống đông [58].

1.2.6. Những ưu điểm của phương pháp lọc máu liên tục

LMLT có nhiều ưu điểm hơn kỹ thuật thẩm phân máu ngắt quãng: khả năng ổn định huyết động ~~tốt hơn~~, làm sạch chất thải ~~hơn~~, kiểm soát thể tích máu ~~trong lòng mạch tốt hơn~~, làm sạch các phân tử lớn và trung bình tốt hơn, ~~không gây hạ~~. Hạ huyết áp ~~là một biến chứng phổ biến nhất liên quan đến lọc máu ngắt quãng, xảy ra khoảng 20-30% các bệnh nhân. Một vài nguyên nhân thường gặp như là lọc máu đặc biệt như rút thể tích máu quá nhanh và quá lớn, thay đổi áp lực thẩm thấu và rối loạn chức năng tự động.~~ Trong những trường hợp bệnh nhân có huyết động không ổn định LMLT ~~được chỉ định sẽ được dùng để giảm thiểu biến chứng này,~~ vì hạ huyết áp có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ ~~mô~~ và tổn thương ~~cơ quan~~. Một số nghiên cứu đã chứng minh LMLT ổn định tình trạng huyết động tốt hơn [59].

LMLT là ~~loại bỏ các chất tan~~ một cách ~~hiệu quả~~, ~~hiệu quả được cải thiện của việc loại bỏ chất tan~~. Mặc dù tỷ lệ lọc các chất tan nhỏ chậm hơn mỗi đơn vị thời gian (17ml/phút so với thẩm phân máu ngắt quãng là 160 ml/phút). ~~Tuy nhiên~~ LMLT được làm liên tục, do đó, làm sạch ure sẽ hiệu quả hơn 48 giờ so với việc thẩm phân máu ngắt quãng.

Kiểm soát dịch thường ~~rất~~ khó trong hồi sức cấp cứu, ~~nhì mà sử dụng~~ nuôi dưỡng và các thuốc đường tĩnh mạch với ~~thể tích lượng dịch đưa vào lớn~~ trong nhu cầu hồi sức người bệnh, ~~kèm theo thường xuyên có huyết động không ổn định.~~

—LMLT cũng có thể có hiệu quả điều hòa miễn dịch. ~~Hiệu quả điều hòa miễn dịch được các tác giả mô tả liên quan đến thải bớt các cytokines, là các chất có nhiều trong tình trạng nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn.~~ Lý do sử

dùng CRRT trong điều trị nhiễm khuẩn phát sinh từ sự liên quan quan sát

Bh.on1 (song huyết thaRT trong điều trị nhiễm khuẩn, Cơ ehuyết thaRT trong điều trị nhiễm khuẩn phát sinh từ sự liên
Bảng 1.2, Phương thức thẩm
phân, máu ngắt quãng và liên tục [50],[60]

Chất tan	Thẩm phân máu ngắt quãng	Lọc máu liên tục
Chất tan nhỏ ($MW < 300$ kDalton)	Khuếch tán	Khuếch tán (CVVHD) Đổi lưu (CVVH)
<u>Chất tan trung bình</u> ($MW 500-5000$ kDalton)	Khuếch tán Đổi lưu	Đổi lưu Khuếch tán
Chất tan lớn ($5000-50000$ kDalton)	Đổi lưu Hấp phụ	Đổi lưu Hấp phụ
Các protein lớn ($MW > 50000$ kDalton)	Đổi lưu	Đổi lưu

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold, Italic, Font color: Black

1.2.7. **(muc)** Chỉ định của lọc máu liên tục

Theo một số nghiên cứu gần đây, tuy còn nhiều tranh cãi, phụ thuộc vào hiểu biết của thầy thuốc, vào hệ thống máy, các tác giả đưa ra một số chỉ định lọc máu liên tục cho đợt cấp mất bù RLCHBS như sau:

Nồng độ amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$ [6] và/hoặc nồng độ amoniac không giảm trong vòng 4-6 giờ đầu với điều trị nội khoa [61].

Tất cả các trường hợp sơ sinh tăng amoniac máu, hôn mê lọc máu cần được tiến hành ngay lập tức [61].

Trường hợp MSUD chỉ định lọc máu khi nồng độ leucin $> 20 \text{ mg/dl}$ ($> 1500 \mu\text{mol/l}$) [61] và/hoặc RLCH acid hữu cơ có toan chuyển hóa ($\text{pH} < 7,2$) mà điều trị nội khoa không đáp ứng.

Ngoài ra lọc máu liên tục còn được chỉ định trong **Lọc máu liên tục**

~~thường được chỉ định ở trẻ em tổn thương thận cấp, có biến chứng như phù, kali máu > 6 mmol/L (có biểu hiện thay đổi với thay đổi điện tâm đồ), bệnh tay chân miệng độ IV~~ [62],[63].

1.2.8. Tai biến và biến chứng liên quan đến lọc máu liên tục ở trẻ em

Các biến chứng của lọc máu liên tục được chia thành các nhóm lớn như: biến chứng liên quan đến catheter, biến chứng liên quan đến quả lọc, biến chứng huyết học, hạ huyết áp, rối loạn thăng bằng kiềm toan, điện giải và nhóm các biến chứng ít gặp khác [60],[64],[65].

❖ Biến chứng liên quan đến catheter:

+ Tai biến khi đặt catheter: chọc vào động mạch dẫn tới chảy máu nhiều tạo khối máu tụ có thể chèn ép tĩnh mạch khi lọc. Tắc mạch do cục máu đông hay tắc mạch khí, thông động tĩnh mạch [60].

+ Rối loạn chức năng catheter: đó là hiện tượng tái tuần hoàn, do catheter sử dụng là loại hai nòng. Nó làm giảm hiệu quả trao đổi chất qua màng, tăng nguy cơ gây đông máu ngoài màng [64],[65].

+ Nhiễm khuẩn: có thể gây nên tình trạng nhiễm khuẩn máu liên quan đến catheter. Để đề phòng phải đảm bảo tất cả các khâu vô trùng khi làm thủ thuật, chăm sóc catheter, rút ngay khi không sử dụng [64].

❖ Biến chứng liên quan đến quả lọc [66]:

+ Tắc quả lọc: là một biến chứng thường gặp, có thể do tình trạng rối tăng đông hay sử dụng chống đông không thích hợp. Xử trí: thay quả lọc khác.

+ Dị ứng màng lọc và phản ứng viêm: một số trường hợp có phản ứng dị ứng với bradykinin của màng lọc, gây hạ huyết áp.

❖ Biến chứng huyết học [66]:

+ Chảy máu: do sử dụng chống đông như heparin hay citrate nên nguy cơ chảy máu gặp nhiều hơn nữa. Ngoài ra giảm tiểu cầu liên quan đến

heparin là một nguyên nhân có thể gặp.

+ Tan máu: có thể do ảnh hưởng của bơm hút và trả máu về qua hệ thống dây quả lọc.

❖ Hạ huyết áp: là một biến chứng khá thường gặp khi kết nối lọc máu. Hạ huyết áp được định nghĩa huyết áp giảm 20% so với mức nền trước lọc. Hạ huyết áp thường thoáng qua, có thể tăng liều vận mạch, truyền khối hồng cầu, mỗi kỹ quả lọc và bắt đầu lọc với tốc độ máu thấp [66].

❖ Hạ thân nhiệt: biến chứng này gặp với tỷ lệ 5-50% tùy nghiên cứu. Cần phải ủ ấm bệnh nhân cũng như hệ thống dây quả lọc, theo dõi sát nhiệt độ tránh hạ thân nhiệt [66].

❖ Rối loạn điện giải, kiềm toan [57]:

+ Rối loạn điện giải: Hạ kali, hạ calci, hạ magie và hạ phospho máu là những rối loạn điện giải hay gặp. Ngoài ra có thể gặp tăng giảm natri máu. Cần theo dõi điện giải 6-8h/lần trong quá trình lọc máu.

+ Rối loạn thăng bằng kiềm toan: toan chuyển hóa hay kiềm chuyển hóa có thể xảy ra nhưng ít gặp [66].

❖ Phản ứng với màng AN69: liên quan đến phản ứng với chất khử khuẩn ethylene oxide, sử dụng chất ức chế men chuyển hoặc hoạt hoá bề mặt [57].

❖ Các phản ứng gây sốt: liên quan đến nội độc tố vượt qua màng vào máu do nhiễm bẩn vị trí đường vào mạch máu hoặc nhiễm khuẩn tại máy trong khi lắp đặt hoặc dung dịch bị nhiễm khuẩn.

❖ Ngừng tim: liên quan đến hạ/tăng huyết áp, tan máu, tắc mạch do khí, quá tải tuần hoàn, hoặc rối loạn nhịp tim [57].

❖ Một số nghiên cứu về biến chứng lọc máu liên tục trên trẻ em:

Jander [A.](#) (2007) nghiên cứu hiệu quả lọc máu liên tục trên bệnh nhân suy thận cấp, sốc nhiễm khuẩn sau mổ tim thì chảy máu, hạ huyết áp, hạ

thân nhiệt là ba biến chứng hay gặp nhất [67].

Theo [M-Santiago](#) [M.J.](#) (2009): Nghiên cứu trên 174 trẻ, hạ huyết áp khi kết nối lọc máu khá thường gặp (30,4%), xuất huyết gặp (10,3%) số bệnh nhân và biến chứng liên quan đến catheter (7,4%) [68].

1.3. Lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh ở trẻ em

1.3.1. Cơ sở lý thuyết về vai trò của CVVH trong loại bỏ các độc tố ở đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Lọc máu liên tục có ưu điểm hơn lọc màng bụng và thẩm phân máu ngắt quãng trên những bệnh nhân có tình trạng nặng, đó là phương pháp tốt nhất để thải trừ chất độc chuyển hóa một cách tích cực.

Lọc máu liên tục có tác dụng đào thải các chất độc của chuyển hóa như amoniac, các chất chuyển hóa trung gian, các acid hữu cơ, acid amin như leucine, isoleucine... thông qua cơ chế khuếch tán và siêu lọc, giúp cân bằng lại quá trình chuyển hóa của cơ thể và đưa bệnh nhân thoát khỏi đợt cấp mất bù RLCHBS.

Tăng amoniac máu là một tình trạng cấp cứu, tăng amoniac máu kéo dài dai dẳng có thể gây tổn thương thần kinh không hồi phục. Do đó, xử trí nhanh chóng là quan trọng. Điều trị tăng amoniac máu bằng cách cho bệnh nhân nhịn ăn, truyền glucose tốc độ cao để ngăn ngừa dị hóa và duy trì đồng hóa. Bổ sung arginin, citrulin, carboglu (acid carlumeric), truyền tĩnh mạch natri benzoate và natri phenylacetate. Tuy nhiên, sau 24 giờ điều trị thì mới có hiệu quả. Do đó, một số tác giả đã khuyến cáo LMLT là biện pháp điều trị để đào thải nhanh amoniac máu. Bởi vì amoniac tương tự như urê, phương thức lọc máu liên tục tĩnh mạch- tĩnh mạch (CVVH) có hiệu quả trong việc làm sạch amoniac, với độ thanh thải amoniac là 225 ml/phút đã đạt được tại lưu lượng máu là 350 ml/phút và lưu lượng thẩm phân là 500 ml/phút. Tốc độ đào thải

amoniac phụ thuộc vào lưu lượng máu, tốc độ dịch thẩm phân. CVVH có hiệu quả đặc biệt ở những bệnh nhân có huyết động không ổn định [69],[70]. Ưu điểm của LMLT so với thẩm phân máu ngắt quãng là nhanh chóng thải trừ amoniac mà vẫn duy trì ổn định tình trạng huyết động [71],[72].

MSUD là một rối loạn chuyển hóa acid amin chuỗi nhánh, có thể dẫn đến tình trạng đe dọa tính mạng. Tình trạng tăng leucin và các chất chuyển hóa của leucin kéo dài có liên quan đến ngộ độc thần kinh gây ảnh hưởng đến phát triển trí tuệ. Lượng BCAA có thể duy trì ở mức thấp nhờ chế độ ăn uống. Picca S và cộng sự cho rằng ưu điểm của LMLT so với lọc màng bụng là loại bỏ BCAA và tác giả nhấn mạnh rằng LMLT là biện pháp dành cho bệnh nhân MSUD nếu có đe dọa tính mạng [71]. Hiệu quả làm giảm leucin của thẩm phân máu ngắt quãng ở những trẻ lớn hơn đã được chứng minh [73]. Tuy nhiên, thẩm phân máu ngắt quãng có thể gây ra tình trạng huyết động không ổn định ở trẻ nhỏ và sơ sinh. Sự hạn chế thứ hai của thẩm phân máu ngắt quãng là do quá trình sản xuất leucin vẫn tiếp tục diễn ra nên khi ngừng lọc máu thì có hiện tượng tăng leucin trở lại. Do đó, LMLT là phương pháp được lựa chọn trong MSUD, cũng như RLCH acid hữu cơ có huyết động không ổn định. Ngoài ra, các biện pháp hỗ trợ thông thường như hỗ trợ tuần hoàn, hô hấp cũng là yếu tố cần thiết trong cả hai RLCH trên.

Vấn đề khó khăn trong LMLT ở trẻ nhỏ là đặt catheter. Mặc dù tĩnh mạch đùi thường được chọn [74], nhưng tĩnh mạch cảnh trong và dưới đòn cũng được sử dụng. Trẻ càng nhỏ việc tiếp cận mạch máu lại càng khó khăn hơn [75]. Jouvet P và cộng sự ([1997](#)) báo cáo về sự an toàn của lọc máu liên tục ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo [10].

Phần lớn các trung tâm có xu hướng dùng LMLT phương thức CVVHD trong tăng amoniac máu, mặc dù có vài nghiên cứu so sánh CVVHDF và

CVVHD chứng minh không có khác biệt về hiệu quả. Tác giả ưu tiên CVVHD cho bệnh nhân MSUD nhiều hơn. Trong trường hợp RLCHBS có tăng amoniac máu, sự tăng amoniac trở lại có thể xảy ra sau khi kết thúc điều trị thay thế thận, tiên lượng với những bệnh nhân tăng amoniac máu xấu hơn nhiều so với những RLCH khác. Năm 1991, [G.N-Thompson](#) [G.N.](#) và cộng sự: sử dụng phương thức lọc máu CVVH cho hai trẻ sơ sinh RLCHBS (MSUD và 1 trẻ RLCH acid béo chuỗi dài) cho thấy hiệu quả làm giảm amoniac máu và isoleucine, Valine máu và dừng lọc máu sau 24 giờ [9].

Sutherland S.M (2012) so sánh hiệu quả của các phương pháp LMLT trong các bệnh lý rối loạn chuyển hóa. Các tác giả không chứng minh được sự khác biệt hay ưu điểm của CVVHDF và CVVHD trong MSUD hoặc các bệnh lý khác kèm theo tăng amoniac máu và lựa chọn phương pháp lọc vẫn còn để mở [76].

1.3.2. Các nghiên cứu trên thế giới về CVVH trong điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS ở trẻ em

Năm 1994, [M.C-Falk](#) [M.C.](#), [J.F-Knight](#) và cộng sự: nghiên cứu phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị cấp cứu một số bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Tác giả kết luận về thành công của việc sử dụng lọc máu liên tục phương thức CVVH và CVVHD trong điều trị đợt cấp bệnh RLCHBS và chứng minh rằng kỹ thuật này có thể làm sạch nhanh chóng các chất độc chuyển hóa như amoniac, leucin [77].

Năm 1999, tại Đức, [Franz-Schaefer](#) [F.](#) và cộng sự: lọc máu liên tục trên 6 trẻ sơ sinh, tăng amoniac máu, hôn mê do RLCH chu trình urê và RLCH acid propionic và một trẻ MSUD. So sánh với 5 trẻ được lọc màng bụng và đưa ra kết luận LMLT là phương pháp điều trị hiệu quả đợt cấp mất bù RLCHBS ở trẻ sơ sinh [78].

Năm 2006, McBryde K.D. [-](#) và cộng sự: [Phân-phân](#) tích tỷ lệ tử vong và

yếu tố nguy cơ tử vong trong việc sử dụng phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị bệnh RLCHBS hoặc nghi ngờ RLCHBS. Kết luận: LMLT có thể điều chỉnh RLCH trên những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán xác định bệnh RLCHBS. 60% tử vong và hơn 70% số bệnh nhân sống trên 5 năm. Thời gian điều trị LMLT trên 24 giờ có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong, trong khi hạ huyết áp trên 5 phần trăm theo tuổi khi bắt đầu điều trị và sử dụng thuốc chống đông máu có liên quan đến việc giảm nguy cơ tử vong [79].

Lai Y.C và cộng sự (2007): Lọc máu liên tục thể tích cao là một biện pháp hiệu quả điều trị cấp cứu rối loạn chuyển hóa bẩm sinh ở trẻ em và cho thấy CVVH có hiệu quả làm sạch acid hữu cơ và amoniac điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS nếu dùng thể tích lọc máu liều cao ($> 35 \text{ ml/kg/h}$) [51].

Tại Đức, năm 2010, Arbeiter A.K và cộng sự đã áp dụng phương pháp lọc máu liên tục và lọc màng bụng liên tục trong điều trị cấp cứu 21 trẻ bị rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Tác giả kết luận: LMLT làm giảm amoniac máu nhanh, hiệu quả và cần tiến hành sớm [11].

Nghiên cứu tại Anh năm 2010: lọc máu liên tục điều trị tăng amoniac sơ sinh trong vòng 10 năm, có 14 bệnh nhân tăng amoniac do rối loạn chu trình urê hoặc acid hữu cơ, tỷ lệ sống là 64%. Kết luận: mức độ tăng nặng của amoniac hoặc tốc độ đào thải amoniac ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Chỉ số PRISM cao và sử dụng thuốc trợ tim trước điều trị là dấu hiệu tiên lượng xấu ở trẻ tử vong bị bệnh cấp tính [80].

Năm 2013 tại Hoa Kỳ, Spinale J.M và cộng sự: nghiên cứu phương pháp lọc máu liên tục liều cao trong điều trị tăng amoniac máu sơ sinh, amoniac giảm nhanh khi sử dụng liệu pháp này [69].

Demet Demirkol [D.](#) (2016) nghiên cứu hiệu quả của LMLT điều trị đợt cấp mất bù nặng của MSUD. Kết luận lọc máu liên tục là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều chỉnh RLCH trên bệnh nhân MSUD [81].

1.3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả trong quá trình tiến hành kỹ thuật CVVH trong điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS ở trẻ em

Nghiên cứu của Jae-Wook Choi J.W. và cộng sự (2011): phân tích hồi cứu 96 bệnh nhân dùng liệu pháp thay thế thận liên tục (Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT)) tại khoa chăm sóc Nhi khoa tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Seoul trong thời gian từ tháng 4 năm 2005 đến tháng 4 năm 2011. Tác giả đã đánh giá các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán, các yếu tố nguy cơ tử vong và biến chứng liên quan đến CRRT. Kết quả: Tỷ lệ tử vong chung là 56,3%, tỷ lệ tử vong cao hơn ở những trẻ được ghép tế bào gốc và ở những trẻ được chẩn đoán mắc bệnh miễn dịch và bệnh thần kinh. Nguy cơ tử vong ở trẻ em (PRISM) III tại thời điểm trước CRRT là $17,8 \pm 8,9$ và mức độ quá tải dịch là $12,9 \pm 16,0$ (%). Điểm PRISM III khi bắt đầu CRRT và nồng độ acid uric thấp là những yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ tử vong [82].

Thời gian hôn mê trước khi bắt đầu lọc máu ở bệnh nhân RLCHBS có tăng amoniac máu là một yếu tố tiên lượng đặc biệt. Theo Picca S và cộng sự: thời gian hôn mê < 33 giờ là tiên lượng tốt [83]. Theo Pela và cộng sự: kết quả điều trị có liên quan đến thời gian hôn mê do tăng amoniac máu và lọc màng bụng có thể có hiệu quả đối với tăng amoniac máu ở trẻ sơ sinh vì nó có thể được điều trị nhanh chóng [84].

Enns G.M. và cộng sự (2007) báo cáo: Kết quả tốt có liên quan đến việc chẩn đoán kịp thời các RLCHBS và bắt đầu điều trị nhanh chóng với Natri phenylacetate và Natri benzoate, kết hợp với phương pháp điều trị khác như arginine hydrochloride tiêm tĩnh mạch. Enns đề xuất rằng lọc thận ngắt quãng có thể cần thiết để kiểm soát tình trạng tăng amoniac máu ở những bệnh nhi không đáp ứng với điều trị nội khoa [85].

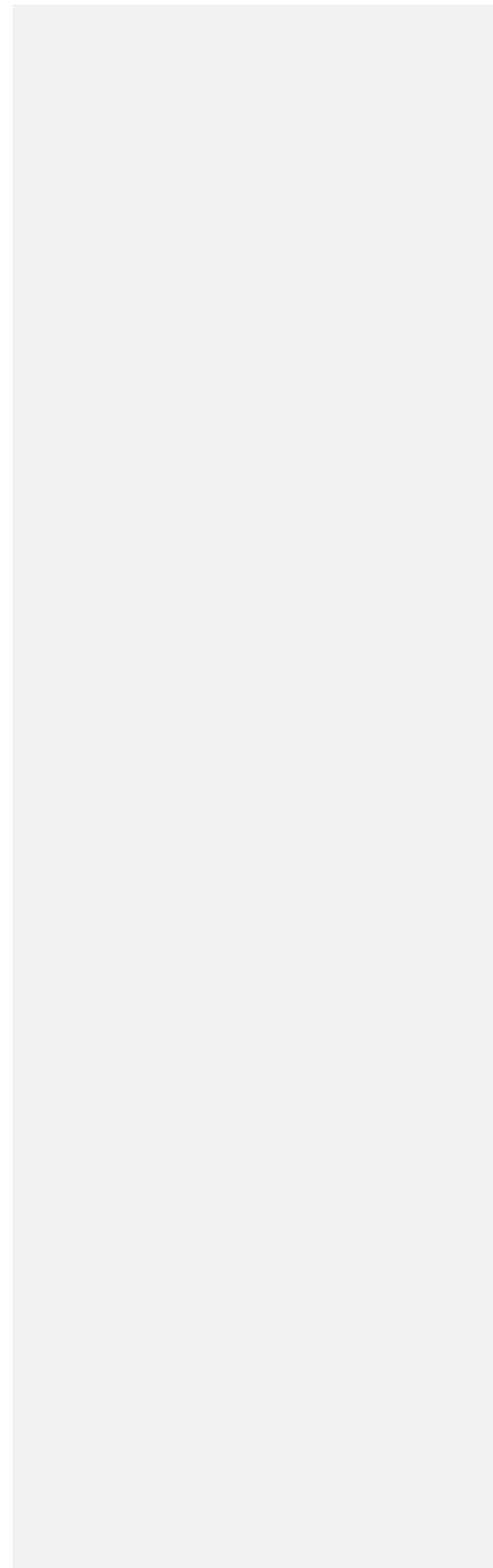
Phương thức thay thế thận và tốc độ loại bỏ amoniac huyết tương có liên quan đến kết quả điều trị. Theo Schaefer F. và cộng sự (1999): Thâm phân

máu ngắt quãng cho 8 trẻ em hôn mê do tăng amoniac máu, 4 trẻ sống với tốc độ loại bỏ amoniac nhanh nhất (giảm 50% trong vòng 7 giờ), trong khi tốc độ loại bỏ độc tố chậm hơn luôn luôn gắn liền với tử vong [78]. [McMe-Bryde K.D.](#) và cộng sự [\(2006\)](#): báo cáo bệnh nhân RLCHBS được điều trị ban đầu với lọc thận ngắt quãng có liên quan đến việc cải thiện tỷ lệ tử vong, trong khi thời gian trì hoãn liệu pháp thay thế thận (> 24 giờ) có làm tăng tỷ lệ tử vong [79]. Theo Arbeiter A.K. và cộng sự [\(2010\)](#): lọc máu liên tục tĩnh mạch có tỷ lệ tử vong 18% so với 50% những bệnh nhân lọc màng bụng liên tục, cho thấy kết quả của bệnh nhân có thể liên quan tới phương thức thay thế thận [11]. Tuy nhiên, gần đây hơn nghiên cứu chỉ ra rằng ở những bệnh nhân được lọc máu liên tục, thời gian hôn mê trước khi lọc máu dài hơn bệnh nhân được thẩm phân phúc mạc và không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ngắn hạn giữa các bệnh nhân thẩm phân phúc mạc và lọc máu liên tục [86]. Theo Picca S. và cộng sự [\(2015\)](#): thời gian hôn mê và nồng độ amoniac huyết tương trước khi CRRT là các yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong [86].

Westrope C. và cộng sự [\(2010\)](#) nghiên cứu lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch trên trẻ sơ sinh. Các yếu tố liên quan đến tử vong bao gồm: thang điểm PRISM 2 cao và thời gian hôn mê trước khi bắt đầu lọc máu là hai yếu tố liên quan đến tử vong [80].

Tareq Al-Ayed T. và cộng sự [\(2018\)](#): nghiên cứu về tỷ lệ tử vong và các yếu tố nguy cơ liên quan đến điều trị bằng liệu pháp thay thế thận liên tục. ở trẻ từ 1-14 tuổi, được sử dụng liệu pháp thay thế thận liên tục từ tháng 7 năm 2009 đến tháng 6 năm 2015. Tuổi trung bình là $6 \pm 4,4$ tuổi. Chẩn đoán ban đầu là bệnh ác tính [37,5% (36/96)], bệnh thận tiên phát [19,8% (19/96)], suy giảm miễn dịch [16,7% (16/96)]. Chỉ định lọc máu phổ biến nhất là quá tải dịch [67,2% (65/96)] tiếp đến là hội chứng ly giải u [18,8% (18/96)] và hội chứng não cấp do chuyển hóa là [9,4% (9/96)]. Thời gian lọc máu trung vị là 66h (IQR: 35,5-

161,4), tuổi thọ của quả lọc là 30,9 h (IQR, 16,4-45,0). Vị trí đặt catheter lọc máu là tĩnh mạch cảnh trong [77,1% (74/96)], tiếp đến tĩnh mạch đùi [18,8%(18/96)], CVVHDF [82,3% (79/96)] là phương thức lọc máu sử dụng phổ biến nhất. Tỷ lệ tử vong ở trẻ CRRT là 50% (48/96). Tỷ lệ tử vong gia tăng ở trẻ em mắc các bệnh về huyết học (100%, 10/10), suy giảm miễn dịch (86,6%, 13/16) và ở trẻ em đã trải qua cấy ghép tế bào gốc (90,0%, 27/30), với ít nhất tỷ lệ tử vong trong bệnh thận nguyên phát (15,8% (3/19)). Tác giả xác định sốc nhiễm trùng và sử dụng hỗ trợ điều trị bằng thuốc vận mạch là liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong trong phân tích đa biến. Tác giả đưa ra kết luận: Tỷ lệ tử vong chung ở trẻ em phải sử dụng CRRT là 50% với tỷ lệ tử vong tăng đáng kể ở những bệnh nhân mắc các bệnh về huyết học, suy giảm miễn dịch và ghép tế bào gốc. Các yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong, trẻ em bị sốc nhiễm trùng, phải sử dụng thuốc vận mạch, bệnh nhân bị quá tải dịch khi bắt đầu CRRT, suy thận trước lọc máu với lượng nước tiểu ít [87].



Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ~~ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU~~ Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân từ sơ sinh đến 15 tuổi vào khoa Điều trị tích cực (ĐTTC) và khoa Hồi sức cấp cứu 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

2.1.1.1. *Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh*

Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh RLCHBS đang được theo dõi tại khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, có biểu hiện đợt cấp mất bù với các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm theo Zschocke J và Hoffmann G [6]:

- Biểu hiện hội chứng não cấp: li bì, co giật, hôn mê.
- Thở nhanh sâu, có thể ngừng thở, suy hô hấp.
- 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.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán các bệnh RLCHBS

- **RLCH chu trình urê:** theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội bệnh hiếm thế giới [88].

+ Trẻ sơ sinh có triệu chứng bỏ bú hoặc bú kém, giảm trương lực cơ, suy hô hấp, nôn, co giật, li bì, hôn mê.

+ Trẻ bú mẹ hoặc trẻ nhỏ có nhiều đợt nôn, li bì, hôn mê hoặc chậm phát triển tâm thần vận động, rối loạn trương lực cơ.

+ Nồng độ amoniac trong máu tăng: trên 150 $\mu\text{mol/l}$ ở trẻ sơ sinh và trên 100 $\mu\text{mol/l}$ ở trẻ ngoài giai đoạn sơ sinh.

+ Glucose máu và khoảng trống anion bình thường.

+ Phân tích acid amin máu và phân tích acid hữu cơ niệu thay đổi tương ứng với các thể bệnh trong rối loạn chuyển hóa chu trình urê.

+ Định lượng hoạt độ enzym và phân tích gen là xét nghiệm chẩn đoán xác định loại RLCH chu trình urê.

+ **Chẩn đoán RLCH acid hữu cơ thể não:** theo Zschocke J và Hoffmann G [6]:

+ Lâm sàng: Trẻ sơ sinh: Bệnh lý não chuyển hoá “thể ngộ độc”: Li-li bì, bú kém, mất nước, giảm trương lực thân/tăng trương lực chi, giật cơ, thoái hoá não tiến triển, dẫn tới hôn mê, phù não, suy đa phù tạng, có mùi bất thường.

+ Cận lâm sàng: hạ đường máu, nhiễm toan chuyển hoá.

+ Chẩn đoán:

Tiền sử gia đình: có anh chị em mắc bệnh tương tự hoặc tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân.

Dựa vào lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu phân tích axit hữu cơ trong nước tiểu.

- **Chẩn đoán MSUD:** theo Zschocke J và Hoffmann G [6]:

Mùi khét ngọt ở nước tiểu và ráy tai là triệu chứng lâm sàng đầu tiên, xuất hiện 12 giờ sau đẻ, kích thích, bú kém xuất hiện khoảng từ ngày thứ 2-3.

Formatted: Font: Not Italic, Font color: Auto

Formatted: Font: Not Italic

Các dấu hiệu bệnh não nặng: li bì, thở ngắt quãng, tư thế uốn ván, các cử động lặp lại như múa kiếm, đập xe đạp xuất hiện khoảng ngày 4-5.

Hôn mê và thở ức chế trung tâm xuất hiện khoảng 7-10 ngày.

Cận lâm sàng: phân tích acid amin máu: Tăng BCAAs chuỗi nhánh (leucin, isoleucin và valine).

2.1.1.2. Chỉ định lọc máu liên tục theo tiêu chuẩn của J.M Saudubray (2012)

~~[61]~~

Hội chứng não cấp, kèm nồng độ amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$ [6] và/hoặc nồng độ amoniac không giảm trong vòng 4-6 giờ đầu với điều trị nội khoa [61].

Tất cả các trường hợp sơ sinh tăng amoniac máu, hôn mê lọc máu cần được tiến hành ngay lập tức [61].

MSUD chỉ định lọc máu khi nồng độ leucin $> 20\text{-mg/dl}$ ($> 1500 \mu\text{mol/l}$) [61].

Toan chuyển hóa pH $< 7,2$ mà điều trị nội khoa 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, thang điểm Glasgow: 3 điểm hoặc bệnh nhân tử vong nhanh dưới 3 giờ nhập viện.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Formatted: English (United States)

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Mô tả

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

Formatted: Indent: First line: 1 cm

Mục tiêu 3: Mô tả, tiến cứu và phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

2.2.3.1. Quy trình nghiên cứu

Mỗi bệnh nhân có 1 bệnh án thống nhất được chẩn đoán bởi bác sĩ khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, bệnh viện ~~nhi-Nhi~~ Nhi Trung Trung ương. Lựa chọn bệnh nhi đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, theo dõi diễn biến của bệnh nhân cả về lâm sàng và cận lâm sàng.

2.2.3.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy lọc máu liên tục PRISMA Flex của hãng Baxter
- Quả lọc máu HF20, M60, M100 và catheter lọc máu: 6,5F, 8F, 11F do hãng Gambro sản xuất.
- Dịch lọc máu Hemosol do hãng Gambro sản xuất.
- Máy Monitoring 6 thông số của hãng Nihon Koden.
- Máy phân tích khí máu GEM Premier™ 3000, Máy khí máu Gem Premier™ 3500 do nhà sản xuất Instrument Laboratory – Hoa Kỳ, đặt tại khoa Điều trị tích cực và khoa Hồi sức cấp cứu Sơ sinh bệnh viện ~~Nhi Trung~~ Nhi Trung ương.
- Máy sinh hóa tự động Beckman Coulter định lượng và phân tích acid amin, acid hữu cơ máu và nước tiểu, định lượng amoniac máu, lactate.
- Các máy xét nghiệm khác: được làm tại các khoa xét nghiệm Huyết học, Vi sinh, Sinh học phân tử của bệnh viện Nhi Trung ương.
- Ống nghiệm đựng máu và nước tiểu được lấy mẫu và gửi làm xét nghiệm acid amin máu, acid hữu cơ niệu để chẩn đoán bệnh chuyển hóa bẩm sinh.

- Máy sắc ký khí khối phổ của Agilent - Hoa Kỳ: định lượng acid hữu cơ niệu và acid amin máu đặt tại khoa Sinh hóa - bệnh viện Nhi Trung ương.

Các máy móc và trang thiết bị trên được cấp phép của Bộ Y tế Việt Nam và được phép sử dụng tại bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2.3.3. Các bước tiến hành

Điều trị thường quy: Theo phác đồ của bệnh viện Nhi Trung ương được Bộ Y tế phê duyệt và được Xuất bản của nhà xuất bản Y Học.

- Các biện pháp đảm bảo hô hấp

- + Xử trí suy hô hấp: làm thông thoáng đường thở.

- + Khi SpO_2 giảm < 90% hoặc rối loạn nhịp thở, điểm Glasgow < 10 điểm, bệnh nhân suy hô hấp, suy tuần hoàn, duy trì CO_2 và O_2 trong giới hạn bình thường, tiến hành đặt nội khí quản, thở máy, PEEP ban đầu 5-6 cmH₂O. Điều chỉnh thở máy theo lâm sàng và kết quả khí máu và giữ PaO₂: 35-40 mm Hg.

- Các biện pháp đảm bảo tuần hoàn

- + Đặt catheter động mạch và tĩnh mạch trung tâm.

- + Bù đủ dịch nếu có dấu hiệu thiếu dịch, bù 20 ml/kg/30 phút, theo dõi gan to, ran phổi và các dấu hiệu quá tải dịch khác.

- + Sử dụng thuốc trợ tim vận mạch: Adrenalin hoặc Dopamin, Nor-adrenalin khi bệnh nhân có sốc nhiễm khuẩn theo phác đồ xử trí sốc nhiễm khuẩn.

- + Duy trì nhịp tim và huyết áp theo lứa tuổi, CVP bình thường, nước tiểu > 1ml/kg/h, lactat < 2,5 mmol/l.

Các biện pháp xử trí co giật: dùng thuốc Midazolam hoặc Seduxen theo phác đồ điều trị co giật của bệnh viện Nhi Trung ương.

Liệu pháp kháng sinh: cho kháng sinh nếu trẻ có nhiễm khuẩn.

Nhịn ăn, truyền glucose tốc độ 8-10 mg/kg/phút.

Bổ sung các coenzym và cơ chất: các vitamin B1, B6, B12, Biotin, Arginin, L-carnitin...

- Các biện pháp khác:

Glucose máu: Đảm bảo tốc độ đường-glucose từ 8-10 mg/kg/phút, kiểm soát đường-glucose máu dưới 10 mmol/l, nếu tăng cao cân nhắc sử dụng insulin, kiểm tra mỗi 2-4 giờ nếu không ổn định. Nếu đường-glucose máu thấp dưới 4 mmol/l, cho Glucose 10% 5ml/2ml/kg, tiêm tĩnh mạch.

Điều chỉnh các rối loạn nội môi khác: các rối loạn điện giải (Natri, Kali, Canxi, Magie), chú ý tình trạng tăng kali máu, xử lý các rối loạn trên theo phác đồ tại khoa ĐTTC, bệnh viện Nhi Trung ương.

Xử trí rối loạn đông máu: truyền các chế phẩm máu như: khối hồng cầu trước lọc máu để tránh hạ huyết áp khi bắt đầu lọc máu, khối tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh (FFP), heparin liều thấp khi có đông máu nội quản rải rác.

- **Lọc máu liên tục**

Thiết bị

+ Máy lọc máu Prismaflex của hãng Baxter

+ Catheter 2 nòng các kích cỡ: Gamcath 6,5 Fr, 8 Fr, 11 Fr Catheter hãng Gambro [62],[74].

Bảng 2.1: Lựa chọn catheter theo cân nặng

Cân nặng	Loại catheter	Vị trí đặt
2-10 kg	Gamcath 6.5 F	Tĩnh mạch đùi, cánh trong
10-20 kg	Gamcath 8 F	Tĩnh mạch đùi, cánh trong
>20 kg	Gamcath 11F	Tĩnh mạch đùi

+ Quả lọc các cỡ: Prisma flex HF 20, M60, M100 màng lọc AN69 [56],[74].

Bảng 2.2. Lựa chọn quả lọc theo cân nặng

Cân nặng	Diện tích màng	Loại quả
2-10 kg	0,2 m ²	HF20
10-30 kg	0,6 m ²	M60
> 30 kg	0,9 m ²	M100

+ Dịch thay thế: Hemosol của Gambro [57].

+ Bổ sung kali theo phác đồ tùy thuộc nồng độ kali máu.

Bảng 2.3.3. Bổ sung kali dịch lọc theo nồng độ kali máu

Nồng độ kali máu	Bổ sung/5 lít dịch lọc	Nồng độ kali dịch lọc
< 3 mmol/l	15 ml KCl 10%	4 mmol/l
3-3,5 mmol/l	10 ml KCl 10%	3 mmol/l
3,5-5 mmol/l	5 ml KCl 10%	1,5 mmol/l
> 5 mmol/l	0 ml	0

Tiến hành:

+ Đường vào mạch máu: đặt catheter tĩnh mạch đùi hoặc tĩnh mạch cánh trong

+ Phương thức lọc máu: chọn 1 trong các phương thức sau:

Chọn phương thức CVVH trong các trường hợp bệnh nhân RLCHBS kèm tình trạng huyết động không ổn định, phải sử dụng thuốc vận mạch.

Chọn phương thức CVVHD, CVVHDF trong các trường hợp bệnh nhân RLCHBS có tình trạng huyết động ổn định, không phải sử dụng thuốc vận mạch.

+ Lắp hệ thống dây nối quả vào máy lọc

+ Chạy môi:

+ Cài đặt các thông số lọc máu:

Tốc độ máu: 3-5 ml/kg/phút.

Tốc độ thay thế: 36-60 ml/kg/h.

Tốc độ rút: tùy theo tình trạng cân bằng dịch của bệnh nhân.

+ Sử dụng chống đông Heparin: điều chỉnh liều theo ACT hoặc thời gian APTT (bảng 2.4), đích ACT: 140-~~180-160~~s.

Phác đồ chống đông Heparin thường không phân đoạn.

Bảng 2.4. Điều chỉnh liều ~~điều chỉnh~~ Heparin theo ACT ~~sheoung khi~~
larin su

ACT	Thay đổi của Heparin
140- 160 s	Không thay đổi
> 160 s	Giữ Heparin trong 1 giờ, sau đó giảm 10% giờ sau đó, kiểm tra lại ACT sau 1 giờ
< 140 s	Cho bolus 10 U/kg, sau đó tăng 10%, kiểm tra ACT sau 1 giờ

Nếu ACT >200, không dùng Heparin và kiểm tra lại sau 30 phút, sau đó kiểm tra ACT mỗi 4 ~~giờ~~ [60].

ACT nên được kiểm tra mỗi 1-4 giờ trên đường tĩnh mạch bên cạnh quả lọc (sau quả lọc). ~~Giữ ACT sau quả từ 180-200 s. 4.2-???~~.

Điều chỉnh liều Heparin theo APTT

Xác định nồng độ heparin như sau:

Formatted: Font color: Text 1, Condensed by 0.2 pt

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Formatted

Formatted: Font: Not Bold, Not Italic, Font color: Text 1

Liều tiêm nhanh đầu tiên là 20U/kg (trước quả lọc). Tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục (10–20-U/kg/giờ) và giữ APTT khoảng 1,5–2,5 lần giá trị bình thường (25–35s).

Bảng 2.5: Hướng dẫn điều chỉnh liều heparin theo APTT

APTT(s)	Bolus (IU/kg)	Dừng (phút)	Chỉnh liều
<50	50	0	Tăng 20%
50-59	0	0	Tăng 10%
60-85	0	0	Không đổi
86-95	0	0	Giảm 10%
96-120	0	30	Giảm 10%
>120	0	60	Giảm 15%

+ Kết nối bệnh nhân với máy lọc máu.

Theo dõi các dấu hiệu sống: tình trạng tri giác, nhịp tim, HA, liều thuốc vận mạch chỉ số máy thở, SpO₂, nhiệt độ 1h/lần, n-Nước tiểu, cân bằng dịch vào, dịch ra 4h/lần, HA trước lọc máu lọc máu (T0), sau 6 giờ (T1), sau 12 giờ (T2), sau 24 giờ (T3), sau 36 giờ (T4), sau 48 giờ (T5), sau 72 giờ (T6), 4 ngày (T7) lọc máu.

+ Thông số máy lọc, liều Heparin 2h/lần

+ Xét nghiệm: ACT 4h/lần [89], APTT 4-6h/lần, khí máu 6h/lần. Đông máu cơ bản 12-24h/lần; Sinh-điện giải đồ, hóa-chức năng gan và thận 12-24h/lần, amoniac máu theo các thời điểm lọc máu, leucin máu trước và sau lọc máu với MSUD.

+ Theo dõi các biến chứng hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, tắc quả lọc, chảy máu hay tan máu, hạ kali máu....

- Tiêu chuẩn ngừng lọc máu

+ Trẻ tỉnh, amoniac máu về ngưỡng < 200 µmol/l và/hoặc pH máu trở về bình thường (với trường hợp toan chuyển hóa).

+ Không còn tình trạng suy thận (tiểu được, xét nghiệm chức năng thận bình thường).

+ Bệnh nhân tử vong.

2.2.3.4. 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 như nhiễm khuẩn, không tuân thủ chế độ điều trị.

- Mục tiêu 1: Ứng dụng phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS

Phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch

Quy trình lọc máu tại khoa ĐTTC- bệnh viện Nhi Trung ương (Phụ lục 1)

- Kỹ thuật lọc máu:

Đường vào mạch máu, kích cỡ catheter, quả lọc.

Đặc điểm của kỹ thuật lọc máu: 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:

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold

Formatted: Normal, Justified, Space Before: 6 pt, Line spacing: 1.5 lines

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Font color: Text 1, French (France)

Formatted: Font: Font color: Text 1

Formatted: Font: Not Italic

+ 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 ĐTTC, 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 điều trị đợt cấp mất bù bệnh RLCHBS

c, Một số yếu tố liên quan đến kết quả lọc máu liên tục điều trị đợt

Chỉ định lọc máu, mức độ tăng amoniac, toan máu, lactate 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 PRIMs III.

Nhóm kỹ thuật lọc máu: tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, dịch thẩm tách, dịch rút, các biến chứng.

Nhóm các triệu chứng lâm sàng.

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.

2.2.3.5. Phương pháp đánh giá biến số.

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi: biến liên tục, tính theo tháng, sơ sinh tính theo ngày. Phân loại nhóm tuổi theo tiêu chuẩn của WHO như sau:

- + < 1 tháng: sơ sinh
- + Từ 1 - < 6 tháng
- + 6 tháng- < 1 tuổi
- + Từ 1-5 tuổi
- + > 5 tuổi

Giới: nam/nữ

Cân nặng: Dùng cân health scare TZ 120 độ chính xác 100 g, cân nặng được ghi theo kg với 1 số lẻ.

Chẩn đoán bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh theo nhóm bệnh thống nhất có hội chẩn, chẩn đoán xác định của khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền [6]:

- + RLCH chu trình urê
- + RLCH acid hữu cơ
- + MSUD

Một số yếu tố khởi phát đợt cấp mất bù RLCHBS:

+ Nhiễm khuẩn: trẻ có biểu hiện của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống và có thể thấy ổ nhiễm trùng như viêm phế quản phổi, nhiễm khuẩn huyết...

Formatted: Font: Not Italic

Formatted: Line spacing: Multiple 1.42 li

+ Không tuân thủ chế độ điều trị: trẻ đang dùng thuốc hoặc ăn sữa theo bệnh RLCHBS thì hết sữa hoặc bỏ thuốc điều trị...

Formatted: English (United States)

- Mục tiêu 1: Ứng dụng phương pháp lọc máu liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù RLCHBS

- Chỉ định lọc máu:

+ Amoniac máu: Máu của bệnh nhân được lấy từ động mạch, cho vào khay đá, chuyển ngay lên khoa Sinh hóa, làm xét nghiệm theo quy trình của khoa Sinh hóa - bệnh viện Nhi Trung ương (phụ lục 5). Phân loại mức độ tăng amoniac máu theo Haberle J (2012) [90].

Tăng nhẹ: từ 150-250 $\mu\text{mol/l}$

Tăng vừa: từ 251-500 $\mu\text{mol/l}$

Tăng cao: Từ 501-1000 $\mu\text{mol/l}$

Tăng rất cao: trên 1000 $\mu\text{mol/l}$

+ Khí máu động mạch: Lấy máu động mạch của bệnh nhân bằng xi lanh 1 ml, làm xét nghiệm khí máu ngay tại khoa ĐTTC bằng máy Gem 3500. Phân độ pH máu như sau [91]:

pH bình thường: từ 7,35- 7,45

pH < 7,35 và HCO_3^- < 24mmol/l: toan chuyển hóa

pH: 7,2-7,3: nhiễm toan chuyển hóa nhẹ.

pH: 7,0 -7,2: nhiễm toan chuyển hóa vừa.

pH: < 7,0: nhiễm toan chuyển hóa nặng

Kỹ thuật lọc máu liên tục tĩnh mạch tĩnh mạch:

+ Catheter lọc máu: là ống thông 2 nòng được đặt vào mạch máu lớn, một đường để dẫn máu từ bệnh nhân ra ngoài máy lọc máu và một đường trả

máu lại cho bệnh nhân sau khi đã lọc bỏ các chất độc. có các kích thước 6,5 F, 8 F, 11 F phù hợp theo cân nặng của bệnh nhân.

+ Vị trí catheter lọc máu: ~~t~~; ~~T~~ Thường đặt ở các tĩnh mạch lớn như tĩnh mạch đùi phải, tĩnh mạch đùi trái, tĩnh mạch cánh trong, tĩnh mạch dưới đòn.

+ Phương thức lọc máu: LMLT có một số phương thức như CVVH, CVVHD, CVVHDF có thể dùng điều trị đợt cấp RLCHBS.

+ Tốc độ máu: ~~t~~ là số ml máu trên kg cân nặng của bệnh nhân trong 1 phút, thông thường chỉ số tốc độ máu của bệnh nhi dao động từ 3-7 ml/kg/phút.

+ Tốc độ dịch thay thế: ~~t~~ là số ml dịch trên kg cân nặng của bệnh nhân trong một giờ, thông thường chỉ số tốc độ dịch thay thế của bệnh nhi dao động từ 36-84 ml/kg/giờ (gấp 12 lần tốc độ máu).

+ Tốc độ dịch thẩm tách: ~~t~~ là số ml dịch trên kg cân nặng của bệnh nhân trong một giờ, dịch thẩm tách được sử dụng trong lọc máu thẩm tách, thông thường chỉ số tốc độ máu của bệnh nhi dao động từ 30-70 ml/kg/giờ (gấp 10 lần tốc độ máu).

+ Tốc độ dịch rút: ~~t~~ là số ml dịch trên kg cân nặng của bệnh nhân trong một giờ, dịch rút tùy thuộc vào tình trạng quá tải dịch của bệnh nhân và tình trạng huyết động của bệnh nhân.

+ Chống đông máu bằng Heparin không phân đoạn: được tính bằng UI/kg/giờ. Đây là chống đông toàn thân, cách pha Heparin là 500 UI/kg cân nặng pha vừa đủ 50 ml, truyền tĩnh mạch 1 ml/giờ sẽ được 10 UI/kg/giờ. Điều chỉnh Heparin tùy thuộc vào tình trạng đông máu của bệnh nhân đặc biệt là APTT và/hoặc ACT.

+ ACT: đây là test đông máu được sử dụng để đánh giá tình trạng đông của bệnh nhân nhanh tại giường, được tính bằng giây, mục tiêu giữ ACT từ 140-160 giây. Nếu $ACT > 160$ giây, bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thì tạm dừng Heparin, sau đó 1 giờ làm lại xét nghiệm, nếu ACT trong giới hạn trên thì duy trì Heparin, nếu $ACT < 140$ giây thì cân nhắc truyền nhanh Heparin 100 UI.

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

Các thời điểm đánh giá gồm: trước lọc máu (T0), 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) lọc máu.

Hiệu quả điều trị được đánh giá dựa trên 4 tiêu chí:

+ Hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng chung theo thời điểm lọc máu T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7.

+ Cải thiện tình trạng tri giác: theo thang điểm Glasgow (phụ lục 4).

+ Cải thiện tình trạng suy tuần hoàn: tần số tim, huyết áp động mạch...

Hiệu quả làm giảm các chất của chuyển hóa theo thời điểm lọc máu T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7.

+ Nồng độ amoniac máu.

+ pH máu.

+ Các chất như urê, creatinin.

+ Nồng độ leucin máu.

Hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng theo nhóm tại các thời điểm lọc máu T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7.

+ Nhóm tăng amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$.

+ Nhóm toan chuyển hóa với $\text{pH} < 7,2$

+ Nhóm tăng leucin máu.

* Tiêu chuẩn thành công:

- Bệnh nhân tỉnh, mạch, huyết áp ổn định, amoniac trở về bình thường
- Bệnh nhân tỉnh, mạch, huyết áp ổn định, pH máu về bình thường.

- Bệnh nhân tỉnh và leucin máu về bình thường
- Bệnh nhân sống, hết tình trạng suy thận (nếu có)

* Tiêu chuẩn thất bại:

- Bệnh nhân hôn mê sâu và/hoặc không giảm các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.
- Bệnh nhân tử vong.

* Các tai biến, biến chứng và cách xử trí:

+ Chảy máu: quan sát thấy chảy máu dưới da, chảy máu niêm mạc, hay xuất huyết các tạng trong khi lọc máu. Xử trí: kiểm tra lại ACT hoặc APTT theo phác đồ, xem xét dùng Heparin.

+ Hạ kali máu: là nồng độ kali máu $< 3,5$ mmol/l khi lọc máu, hạ kali máu nặng khi kali $< 2,5$ mmol/l. Xử trí: Bù-bù kali theo phác đồ của bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Hạ huyết áp khi bắt đầu lọc máu: huyết áp giảm trên 20% so với mức huyết áp nền trước khi kết nối lọc máu. Xử trí: truyền khối hồng cầu trước khi lọc máu.

+ Hạ thân nhiệt: nhiệt độ bệnh nhân dưới 36°C . Xử trí: ủ ấm bệnh nhân, làm ấm dây dẫn và dịch lọc.

+ Tắc quả lọc: áp lực xuyên màng tăng cao, báo động áp lực đường ra, đường trở về. Xử trí: thay quả lọc.

+ Tăng huyết áp: huyết áp cao > 95 percentile theo tuổi trong, ngay sau khi lọc máu. Xử trí theo phác đồ điều trị cao huyết áp của bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Tắc catheter lọc máu. Xử trí: thay catheter.

+ Rối loạn nhịp tim: do catheter quá sâu chạm vào thành thất. Xử trí: rút bớt catheter.

+ Nhiễm khuẩn bệnh viện: nhiễm khuẩn huyết liên quan đến catheter lọc máu, viêm phổi liên quan đến thở máy theo tiêu chuẩn của CDC (2006). Xử trí: thay kháng sinh theo phác đồ nhiễm khuẩn bệnh viện.

Tính tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng trong nghiên cứu.

Thời gian lọc máu: theo giờ, tính từ khi bắt đầu lọc máu đến lúc kết thúc lọc máu hoặc bệnh nhân tử vong hoặc nặng xin về.

Thời gian điều trị tại đơn vị hồi sức: theo ngày, tính từ khi nhập khoa đến lúc chuyển khoa khác hoặc tử vong.

Thời gian nằm viện: theo ngày, tính từ khi nhập khoa đến lúc ra viện hoặc tử vong.

Kết quả điều trị: bệnh nhân sống hoặc tử vong trong đợt cấp, tính tỷ lệ phần trăm.

- Mục tiêu 3: Một số yếu tố liên quan đến kết quả lọc máu liên tục điều trị đợt cấp mất bù bệnh RLCHBS.

Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu: Tuổi xảy ra đợt cấp, giới, cân nặng, tình trạng nhiễm trùng khi vào viện, nhóm bệnh, suy từ 2 tạng trở lên. điểm PRIMIS III tại thời điểm trước lọc máu (Phụ lục 2) có liên quan đến tỷ lệ tử vong hay không, điểm càng cao thì tiên lượng càng nặng, nguy cơ tử vong càng cao. Từ 12 điểm trở lên thì nguy cơ tử vong cao.

Bệnh nhân phải hỗ trợ hô hấp (thở máy), hỗ trợ tuần hoàn (dùng thuốc vận mạch có liên quan đến tỷ lệ tử vong hay không?

Chỉ định lọc máu có liên quan đến tỷ lệ tử vong hay không ?

Mức độ tăng amonioc, toan máu, lactat máu, tình trạng suy thận kèm theo tại thời điểm trước lọc máu.

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt,
Condensed by 0.2 pt

Formatted: Font: Not Bold, Not Italic, Font color: Text 1,
Condensed by 0.2 pt

Nhóm kỹ thuật lọc máu: tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, dịch thẩm tách, dịch rút, các tai biến và biến chứng và thời gian lọc máu có liên quan đến tỷ lệ tử vong hay không.

Thời gian từ lúc biểu hiện đợt cấp đến khi được lọc máu, thời gian từ lúc vào điều trị tại khoa ĐTTC đến lúc lọc máu có liên quan đến tỷ lệ tử vong hay không.

Bảng 2.6. tổng hợp các biến nghiên cứu chính

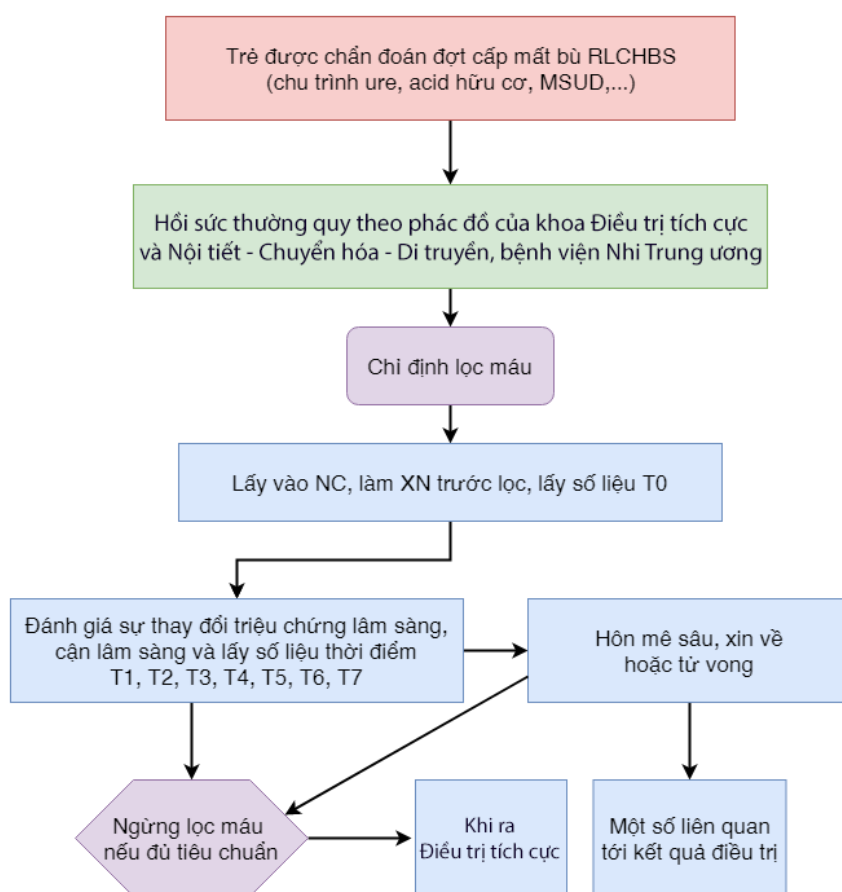
STT	Tên biến	Đơn vị tính	Loại biến
1.	Tuổi	tháng	Liên tục
2.	Giới	Nam/Nữ	Nhị phân
3.	Cân nặng	Kg	Liên tục
4.	Chẩn đoán	Có/Không	Nhị phân
5.	Chỉ định lọc máu	Có/Không	Nhị phân
6.	Hoàn cảnh xuất hiện	Có/Không	Nhị phân
7.	Kỹ thuật lọc máu - Vị trí đặt catheter - Kích thước catheter - Quả lọc máu - Mode lọc máu - Tốc độ máu - Tốc độ dịch thay thế - Tốc độ dịch thẩm tách - Tốc độ dịch rút - Tốc độ Heparin	- TM đùi, cánh trong - 6,5 F, 8F, 11 F - HF20, M60, M10 - CVVH - ml/p - ml/h - ml/h - ml/h - UI/kg/h	
8.	Suy thận kinh	Có/Không	Nhị phân
9.	Suy tuần hoàn	Có/Không	Nhị phân

STT	Tên biến	Đơn vị tính	Loại biến
10.	Hô hấp	Có/ không	Nhị phân
	SPO2	%	Rời rạc
11.	Blood (ml/p)	ml/phút	Rời rạc
12.	Dialysate (ml/h)	ml/giờ	Rời rạc
13.	Removal (ml/h)	ml/giờ	Rời rạc
14.	Heparin (UI/kg/h)	UI/kg/h	Liên tục
15.	ACT(s)	giây	Liên tục
16.	GSC (điểm)	Điểm	Rời rạc
17.	Kích thước đồng tử (mm)	mm	Rời rạc
18.	Mạch (nhịp /p)	Nhịp/phút	Rời rạc
19.	HADMTT (mmHg)	mmHg	Rời rạc
20.	HADMTTr (mmHg)	mmHg	Rời rạc
21.	HADMTB (mmHg)	mmHg	Rời rạc
22.	Nhiệt độ	°C	Rời rạc
23.	Amoniac ($\mu\text{mol/l}$)	$\mu\text{mol/l}$	Liên tục
24.	Leucin	$\mu\text{mol/l}$	Liên tục
25.	Lactat (mmol/l)	mmol/l	Liên tục
26.	LDH	IU/l	Liên tục
27.	Glucose (mmol/l)	mmol/l	Liên tục
28.	Urê (mmol/l)	mmol/l	Liên tục
29.	Crêatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$\mu\text{mol/l}$	Liên tục

STT	Tên biến	Đơn vị tính	Loại biến
30.	GOT (UI/l)	UI/l	Liên tục
31.	GPT (UI/l)	UI/l	Liên tục
32.	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	$\mu\text{mol/l}$	Liên tục
33.	CK	$\mu\text{mol/l}$	Liên tục
34.	Protein (g/l)	g/l	Liên tục
35.	Alb(g/l)	g/l	Liên tục
36.	Na	mmol/l	Rời rạc
37.	K	mmol/l	Liên tục
38.	BC (G/l)	G/l	Liên tục
39.	Hb (g/l)	g/l	Rời rạc
40.	TC (T/l)	T/l	Rời rạc
41.	Fib (g/l)	g/l	Rời rạc
42.	PT(s)	giây	Liên tục
43.	APTT (s)	giây	Liên tục
44.	Số giờ lọc máu	Giờ	Liên tục
45.	Số quả lọc đã dùng	Quả	Rời rạc
46.	Số ngày nằm điều trị tại khoa ĐTTC	Ngày	Liên tục
47.	Tan máu	Có / không	Nhị phân
48.	Chảy máu	Có / không	Nhị phân
49.	Hạ huyết áp	Có / không	Nhị phân
50.	Hạ nhiệt độ	Có / không	Nhị phân
51.	Tăng huyết áp	Có / không	Nhị phân
52.	Nhiễm khuẩn bệnh viện	Có / không	Nhị phân

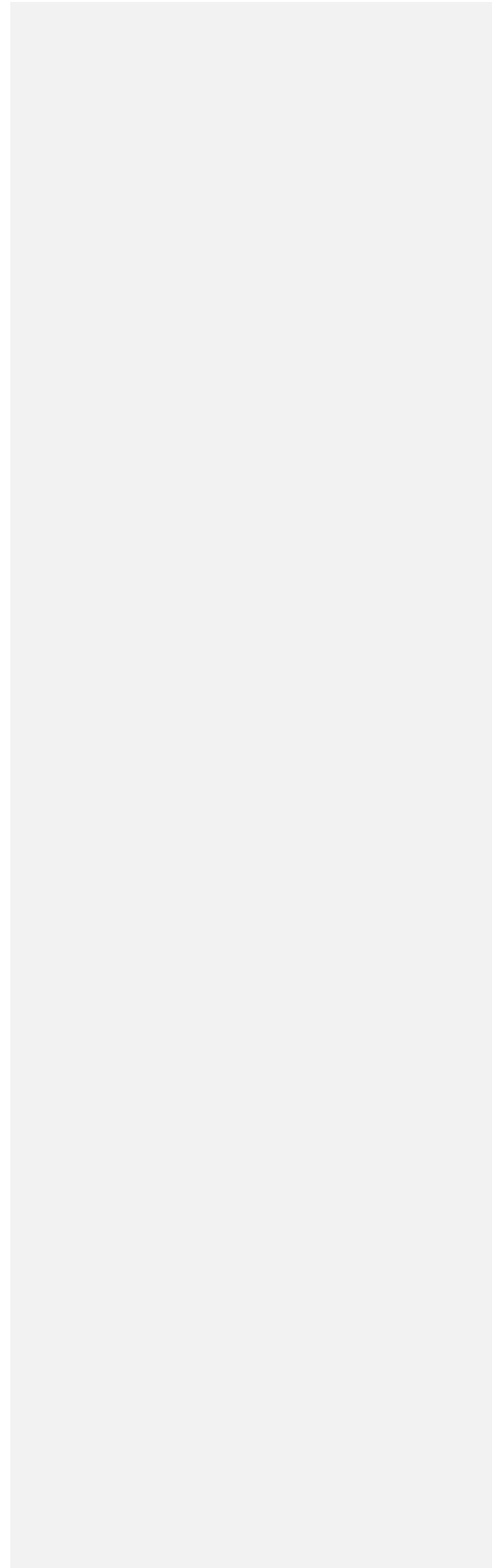
STT	Tên biến	Đơn vị tính	Loại biến
53.	Tắc quả lọc	Có / không	Nhị phân
54.	Kết quả	Có / không	Nhị phân

2.2.3.6. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

|



2.2.4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

2.2.4.1. Phương pháp thu thập số liệu:

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu được thu thập số liệu theo mẫu bệnh án chung được thiết kế chuyên biệt phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu (xem phụ lục 63).

2.2.4.2. Xử lý số liệu và các thuật toán sử dụng trong nghiên cứu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được mã hóa theo mẫu, nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0.

Các bước thực hiện phân tích:

- Mô tả và phân tích số liệu theo mục tiêu đề tài:

Đối với các biến số rời rạc: tính tỷ lệ phần trăm, các biến liên tục: tính trung bình và độ lệch chuẩn.

Sử dụng test χ^2 (Chi – square) để so sánh, kiểm định sự khác biệt giữa 2 hoặc nhiều tỷ lệ, sử dụng test T-Student để so sánh 2 trung bình.

Các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch với biến liên tục phân phối chuẩn, trung vị và tứ phân vị (IQR) với biến liên tục phân phối không chuẩn.

Dùng Mann-Whitney test (cho biến không chuẩn), và t-test độc lập (cho biến chuẩn) để so sánh sự khác biệt của hai biến định lượng độc lập.

Sử dụng phương pháp ghép cặp Wilcoxon ghép cặp cho biến không chuẩn so sánh trước sau, để đánh giá hiệu quả của lọc máu.

- Phân tích đơn biến: để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả bệnh RLCH.

Đối với các biến số rời: tiến hành kiểm định mối liên hệ giữa các biến số rời với kết quả điều trị (sống hoặc tử vong) bằng thử nghiệm χ bình phương, Fisher's

exact test (mẫu nhỏ). Xác định tỷ suất chênh (Odd Ratio - OR) và khoảng tin cậy 95% (95% Confidence Interval - 95% CI).

Đối với các biến số liên tục: so sánh trung bình của biến liên tục trong 2 nhóm kết quả điều trị (sống hoặc tử vong) bằng giá trị p với t -test. Nếu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) các biến liên tục này được khảo sát khả năng phân tách 2 nhóm kết quả điều trị quan tâm (sống hoặc tử vong) thông qua biểu đồ ROC (receiver operating characteristic curve) cũng như xác định điểm cắt (cut of point). Nếu như các biến liên tục này có khả năng phân tách chấp nhận (diện tích dưới đường cong ROC $> 0,60$), tiếp tục phân biến liên tục thành biến số rời theo điểm cắt đã xác định sau đó phân tích như biến số rời rạc.

- Phân tích đa biến: các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị một số bệnh RLCHBS ở trẻ em được tìm thấy trong phân tích đơn biến tiếp tục đưa vào phân tích đa biến bằng cách từng bước tiếp cận để loại các yếu tố gây nhiễu. Đồng thời xác định xem yếu tố nào trong nhóm góp phần ảnh hưởng đến kết quả điều trị (tuổi xảy ra đợt cấp, mức độ tăng amoniac, pH máu...) một cách độc lập với $p < 0,05$, là giới hạn chấp nhận hay loại trừ.

2.2.4.3. Khống chế sai số

Dùng biểu mẫu rõ ràng, hợp lý để thu thập thông tin.

Các thông tin về chẩn đoán và phân loại thống nhất rõ ràng.

Làm sạch số liệu trước khi xử lý.

Khi nhập số liệu và xử lý được tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả.

2.2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành ở bệnh nhân khi có sự đồng ý của cha, mẹ hoặc người bảo trợ của đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu này nhằm áp dụng, đánh giá và theo dõi kết quả điều trị cho bệnh nhân, theo chỉ định và kỹ thuật thường quy của khoa không gây nguy hại cho bệnh nhân.

Kinh phí lọc máu với trẻ dưới 6 tuổi: bảo hiểm y tế chi trả 100% trong danh mục bảo hiểm, trẻ từ 6 tuổi trở lên bảo hiểm chi trả 80%.

Nghiên cứu có sự xin phép và sự đồng ý của Ban Giám đốc bệnh viện Nhi Trung ương.

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội (phụ lục).

Các thông tin thu thập được của bệnh nhân chỉ được dùng với mục đích nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 1/1/2015 đến 30/10/2018, nghiên cứu đã thu thập được 40 bệnh nhân rối loạn chuyển hóa bẩm sinh có bi đợt cấp mắt bù, được lọc máu liên tục tĩnh mạch- tĩnh mạch đủ tiêu chuẩn nghiên cứu với những đặc điểm sau.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ (%)
< 1 tháng	14	35,0
1 - < 6 tháng	9	22,5
6 - <12 tháng	6	15,0
1- 5 tuổi	9	22,5
> 5 tuổi	2	5,0
Tổng số	40	100

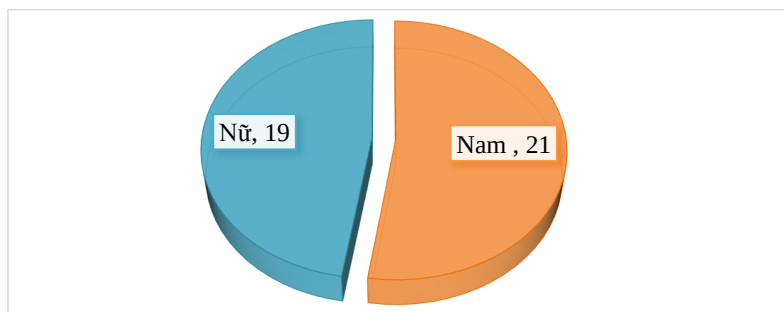
Nhận xét: Nhóm tuổi khởi phát đợt cấp mắt bù hay gặp nhất là dưới 1 tháng tuổi, chiếm 35%, tiếp đến là tuổi từ 1- 6 tháng (22,5%), từ 1-5 tuổi chiếm 22,5%.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và cân nặng

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$ Mean $\pm$ SD	Nhỏ nhất Min	Lớn nhất Max
Tuổi	10,8 $\pm$ 19,2	2 ngày	8 tuổi
Cân nặng (kg)	7,15 $\pm$ 4,88	2,2	25

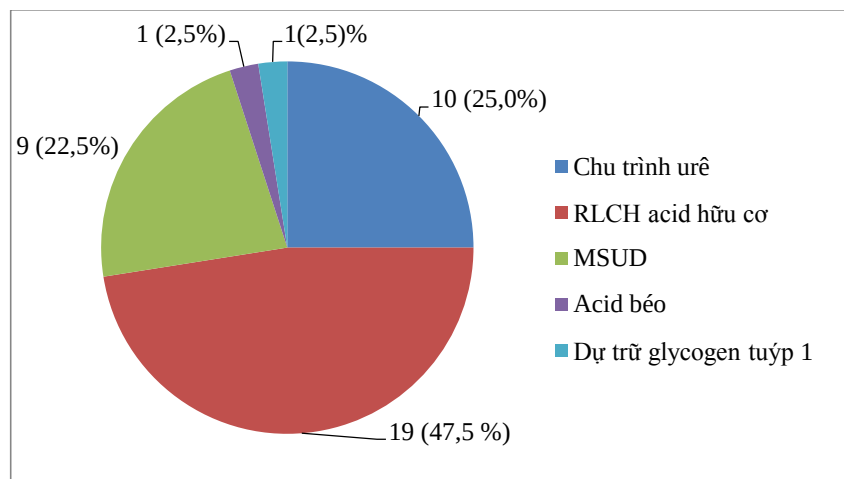
Formatted: Indent: First line: 0 cm, Space After: 0 pt

Nhận xét: 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, nhỏ nhất là 2,2 kg.



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Nhận xét: Tỷ lệ mắc đợt cấp mất bù RLCHBS của nam và nữ tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm bệnh RLCHBS

Nhận xét: Nhóm bệnh RLCH acid hữu cơ chiếm tỷ lệ cao nhất 19/40(47,5%) bệnh nhân, tiếp đến là bệnh RLCH chu trình urê 10/40 (25%), bệnh nhân, tiếp đến là MSUD 9/40 (22,5%).

Bảng 3.3. Các yếu tố khởi phát đợt cấp mất bù RLCHBS

Yếu tố khởi phát	n	Tỉ lệ (%)
Nhiễm khuẩn	29	72,5
Nhiễm khuẩn huyết-sốc 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 (72,5%).

3.2. Ứng dụng kỹ thuật lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch trong điều trị đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Bảng 3.4. 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 $\mu\text{mol/l}$	12	30,0
Amoniacc rất cao (>1000 $\mu\text{mol/l}$)	8	20,0
Amoniacc cao (501-1000 $\mu\text{mol/l}$)	4	10,0
Hội chứng não cấp và/hoặc leucin máu > 1500 $\mu\text{mol/l}$	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 do hội chứng não cấp và toan chuyển hóa pH < 7,2 chiếm tỷ lệ cao nhất (45%), tiếp đến do hội chứng não cấp và amoniac $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ (30%).

Bảng 3.5. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm phương thức lọc máu

Đặc điểm kỹ thuật lọc máu	Số bệnh nhân	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%), vị trí đặt catheter tĩnh mạch đùi chiếm chủ yếu (77,5%), kích thước catheter lọc máu và quả lọc tùy thuộc theo cân nặng của bệnh nhân.

Bảng 3.6. Các chỉ số lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu

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

Formatted: Space After: 0 pt, Don't adjust space between Latin and Asian text, Don't adjust space between Asian text and numbers, Tab stops: Not at 6.88 cm

Nhận xét: Tại thời điểm bắt đầu lọc máu, tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, dịch thẩm phân phù hợp với cân nặng của bệnh nhân, nồng độ Heparin trung bình là 15,50 ± 6,87 UI/kg/giờ, nồng độ ACT trung bình là 172,9 ± 52,4 giây, trung vị là 164 giây.

Bảng 3.7. Thay đổi tốc độ máu theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Tốc độ máu (ml/kg/p) $\bar{X} \pm SD$ (min Min - Max max)	P _i so với T0
T0	40	5,08 ± 1,35 (3 – 9)	
T1	40	5,42 ± 1,24 (3 – 9)	< 0,05
T2	39	5,39 ± 1,25 (3 – 9)	0,05
T3	37	5,58 ± 1,38 (3 – 9)	0,001
T4	30	5,60 ± 1,23 (3 – 9)	< 0,05
T5	25	6,06 ± 1,55 (4 - 11)	< 0,05
T6	13	5,70 ± 1,15 (4 - 11)	< 0,05
T7	9	5,67 ± 0,95 (4 - 11)	<u>> 0,05</u> 0,07

Nhận xét: Theo thời gian lọc máu, hầu hết tốc độ máu tăng rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.8. Thay đổi tốc độ dịch thay thế theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Tốc độ dịch thay thế (ml/kg/h) $\bar{X} \pm SD$ <u>(Min - Max)</u> (Min—Max)	P _i so với T0
T0	40	56,88 ± 16,18 (17,5 - 92)	
T1	40	61,72 ± 12,52 (37 - 92)	< 0,01
T2	39	62,80 ± 12,09 (41,7 - 92)	< 0,01
T3	37	64,39 ± 11,92 (45 - 92)	< 0,001
T4	30	64,50 ± 12,88 (45 - 92)	0,001
T5	25	66,56 ± 12,56 (47 - 82)	< 0,05
T6	13	64,76 ± 11,67 (48 - 84)	< 0,05
T7	9	65,66 ± 9,05 (54 - 83)	< 0,05

Nhận xét: Theo thời gian lọc máu tốc độ dịch thay thế tăng rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.9. Thay đổi tốc độ dịch thẩm phân theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Tốc độ dịch thẩm phân (ml/kg/h) $\bar{X} \pm SD$ ($\bar{X} \pm SD$) (Min - Max) (Min—Max)	P _i so với T0
T0	5	62,0 ± 6,06 (55,5 - 70)	
T1	4	61,25 ± 6,29 (55 - 70)	> 0,05
T2	4	61,87 ± 6,25 (55 - 70)	> 0,05
T3	3	62,5 ± 7,05 (55 - 70)	> 0,05
T4	2	66,25 ± 5,30 (62,5 - 70)	
T5	2	66,25 ± 5,30 (62,5 - 70)	
T6	1	70	

Nhận xét: Theo thời gian lọc máu tốc độ dịch thẩm phân không thay đổi so với thời điểm bắt đầu lọc máu.

Bảng 3.10. Thay đổi tốc độ dịch rút theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Tốc độ dịch rút (ml/kg/h) ($\bar{X} \pm SD$) (Min - Max) (Min—Max)	P _i so với T0
T0	40	0,59 ± 1,56 (0 - 7)	
T1	40	2,18 ± 3,20 (0 - 11)	< 0,01
T2	39	2,05 ± 2,65 (0 - 10)	< 0,05
T3	37	2,22 ± 2,31 (0 - 13)	< 0,05
T4	30	2,98 ± 4,45 (0 - 13)	< 0,05
T5	25	3,21 ± 4,28 (0 — 12,5)	0,001
T6	13	3,41 ± 3,30 (0 — 10)	< 0,05
T7	9	3,75 ± 3,33 (0 - 10)	< 0,05

Nhận xét: Theo thời gian lọc máu tốc độ dịch rút tăng rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.11. Thay đổi nồng độ Heparin và ACT trung bình qua các thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	$\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)(Min - Max) Heparin	P_i so với T0	$\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)(Min - Max) ACT	P_i so với T0
T0	40	15,5 ± 6,869 (0 - 20)		172,9 ± 52,4 (99 - 335)	
T1	40	17,18 ± 11,232 (0 - 40)	> 0,05	163 ± 44,3 (102 - 310)	> 0,05
T2	39	16,85 ± 11,867 (0 - 45)	> 0,05	171,1 ± 54,9 (94 - 382)	> 0,05
T3	37	17,76 ± 11,49 (0 - 40)	> 0,05	158,7 ± 30,7 (110 - 220)	> 0,05
T4	30	19,13 ± 12,665 (0 - 50)	> 0,05	154,2 ± 44,3 (31,2 - 227)	> 0,05
T5	25	21,56 ± 15,025 (0 - 60)	> 0,05	169,1 ± 42,8 (128 - 313)	> 0,05
T6	13	17,19 ± 12,23 (0 - 35)	> 0,05	162,3 ± 10,9 (145 - 180)	> 0,05
T7	9	20,39 ± 11,157 (5 - 40)	> 0,05	147,8 ± 19 (130 - 175)	> 0,05

Formatted: Space After: 0 pt

Nhận xét: Tất cả 40 bệnh nhân đều sử dụng heparin trong quá trình lọc máu, theo thời gian lọc máu, hầu hết nồng độ Heparin và nồng độ ACT trung bình không thay đổi rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.12. Thay đổi nồng độ APTT trung bình qua các thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	$\bar{X} \pm SD$ <u>(Min - Max)</u> (Min—Max)	p Tỷ so với T0
T0	38	52 $\pm$ 33,5 (24 - 150)	
T1	25	107,1 $\pm$ 40,5 (37 - 150)	0,0001
T2	24	83,8 $\pm$ 43,2 (29.4 - 150)	< 0,05
T3	22	67,4 $\pm$ 32 (34 - 150)	> 0,05
T4	22	75,5 $\pm$ 34,7 (31 - 150)	< 0,05
T5	13	78,9 $\pm$ 38,2 (34 - 150)	< 0,01
T6	8	93,6 $\pm$ 39,2 (38,6 - 161)	< 0,01
T7	6	101,6 $\pm$ 39,9 (64,7 - 150)	< 0,05

Nhận xét: theo thời gian lọc máu, hầu hết APTT trung bình thay đổi rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

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 3.13. 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) (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

Formatted Table

Nhận xét: Thay đổi của nhịp tim bệnh nhân theo thời gian lọc máu, hầu hết nhịp tim trung bình đã giảm rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.14. Thay đổi huyết áp của bệnh nhân theo thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	HATT ₁ (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$) (Min - Max) (Min - Max)	P _{Ti so với T0}	HATTr ₁ (mmHg) ($X \pm SD$) (Min - Max)(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		

Thời gian lọc máu, hầu hết HATT cải thiện rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, có ý nghĩa thống kê.

Formatted Table

Formatted: Indent: First line: 0 cm, Space Before: 0 pt, After: 0 pt

Hầu hết HATTr cũng tăng rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.15. Thay đổi tri giác của bệnh nhân qua các thời điểm lọc máu

Thời điểm	n	Điểm Glasgow ($\bar{X} \pm SD$) (Min - Max) (Min - Max)	p Ti so với 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

Formatted Table

Nhận xét: Hầu hết điểm Glasgow đã cải thiện rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.16. Thay đổi pH máu chung theo thời gian lọc máu

Thời điểm	n	pH máu ($\bar{X} \pm SD$) (Min - Max) (Min — Max)	P Tỉ 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

Formatted: Font:

Nhận xét: pH máu trung bình chung thay đổi tăng dần và cải thiện theo thời gian lọc máu, amoniac máu giảm dần theo thời gian lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.17. Thay đổi amoniac máu chung theo thời gian lọc máu

Thời điểm	n	Amoni- ac máu ($\mu\text{mol/l}$) ($\bar{X} \pm \text{SD}$) (Min - Max) (Min—Max)	P Tỉ 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 amoniac máu trung bình chung giảm dần theo thời gian lọc máu, giảm 50% sau 12 giờ lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Formatted: Font:

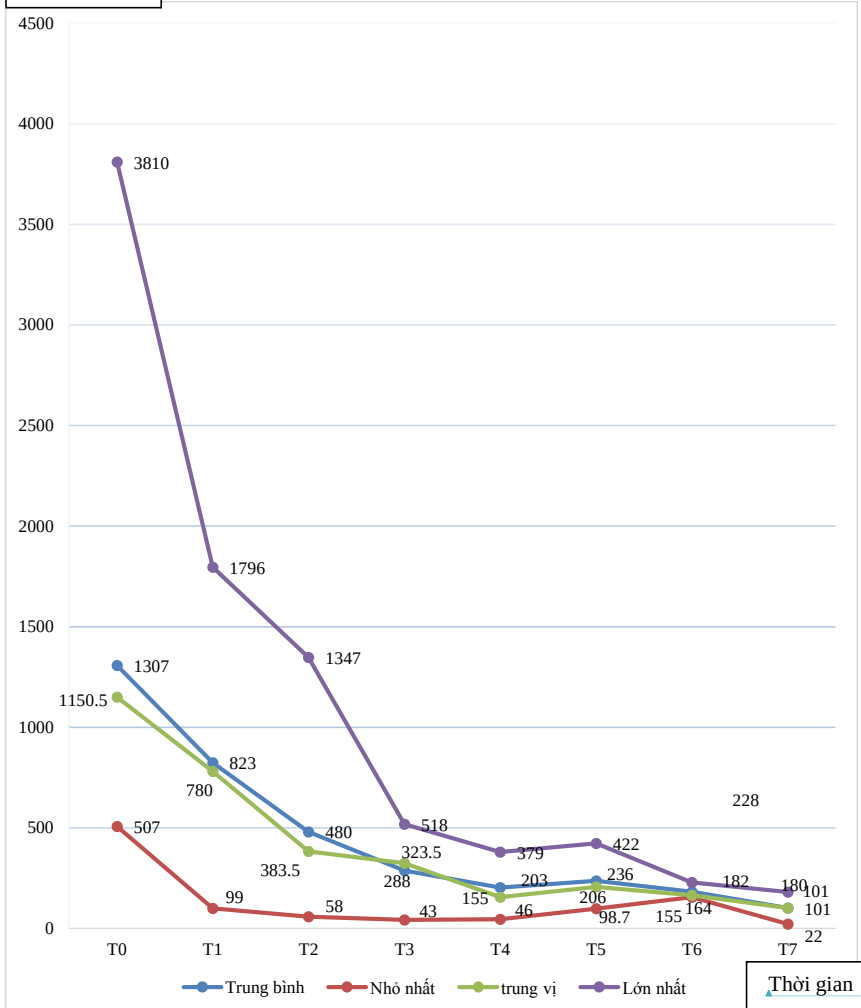
3.3.1.2. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo nhóm bệnh RLCHBS qua các thời điểm lọc máu

Bảng 3.18. Thay đổi điểm Glasgow theo thời gian lọc máu của nhóm tăng amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$

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

Formatted Table

Nhận xét: Theo các thời điểm lọc máu điểm Glasgow ở nhóm bệnh nhân tăng amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$ cải thiện dần. Điểm Glasgow tăng lên rõ rệt tại thời điểm T1 (sau 6 giờ), T2 và T3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ NH₃

Formatted: Font: (Default) Times New Roman

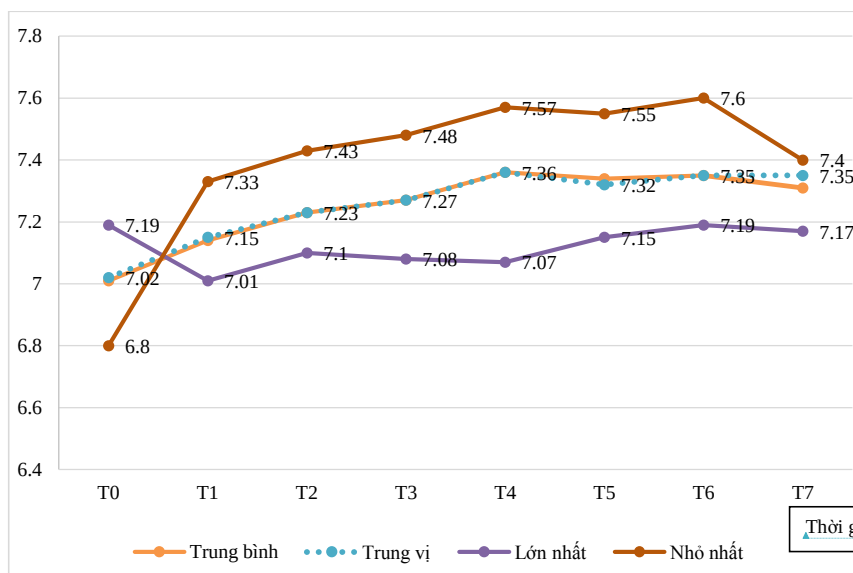
Formatted: Font: (Default) Times New Roman

Biểu đồ 3.3. Thay đổi nồng độ amoniac ($\mu\text{mol/l}$) theo thời gian lọc máu

Nhận xét: Trước lọc máu có 12/40 (30%) bệnh nhân có nồng độ amoniac tăng cao (amoniac: $13073 \pm 869,9 \mu\text{mol/l}$) và giảm dần theo thời điểm lọc máu và giảm 50% sau 12 giờ lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

pH máu

Formatted: Font: (Default) Times New Roman



Thời gian

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 10 pt

Biểu đồ 3.4. Thay đổi pH máu trung bình 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 (pH: $7,01 \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$) trước lọc máu và cải thiện dần theo thời gian lọc máu và trở về bình thường sau 36 giờ lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.19. Thay đổi tình trạng huyết động theo thời gian lọc máu của nhóm bệnh nhân RLCH có toan chuyển hóa pH < 7,2

Thời điểm	n	<u>Nhịp tim</u> <u>Nhịp tim</u> $(\bar{X} \pm SD)$ <u>Med (Min - Max)</u> <u>Med(min - max)</u>	p _{Ti-T0}	n	<u>HÀĐMTB</u> <u>HÀĐMTB</u> <u>$(\bar{X} \pm SD)$</u> <u>Med (Min - Max)</u> <u>Med(min - max)</u>	p _{Ti-T0}
T0	18	155 ± 21 150 (121 - 205)		18	59,8 ± 8,5 59 (48 - 80)	
T1	18	146 ± 21 145 (112 - 183)	> 0,05	18	65,6 ± 12,4 65,5 (45 - 83)	< 0,05
T2	18	145 ± 23 139 (120 - 211)	> 0,05	18	68,4 ± 12,4 69 (43 - 88)	< 0,05
T3	17	138 ± 29 137 (99 - 201)	< 0,05	17	71,2 ± 16,9 70 (36 - 107)	< 0,05
T4	14	126 ± 25 126 (75 - 184)	< 0,05	14	65,8 ± 15,2 65,5 (39 - 89)	> 0,05
T5	12	139 ± 26 138 (103 - 197)	> 0,05	12	70,6 ± 16,2 67 (36 - 95)	< 0,05
T6	8	135 ± 30 128 (87 - 184)	> 0,05	8	60 ± 16,5 63,5 (34 - 80)	> 0,05
T7	6	143 ± 27 149 (94 - 170)	> 0,05	6	60,5 ± 15,2 58,5 (42 - 79)	> 0,05

Nhận xét:

Formatted Table

Formatted: Centered, Space After: 0 pt

Formatted: Centered, Space After: 0 pt

Tại thời điểm T3(24h) nhịp tim giảm rõ rệt so với thời điểm trước lọc máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

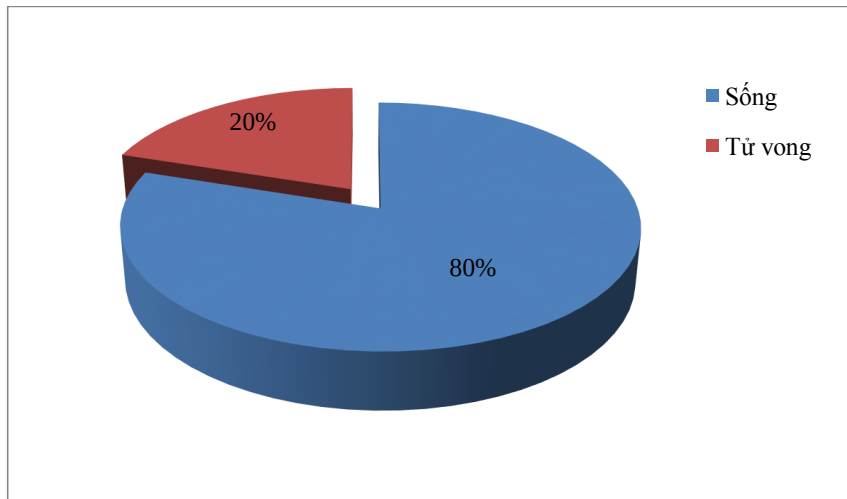
HADMTB cũng tăng rõ rệt tại thời điểm T1, T2, T3, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.20. Thay đổi nồng độ leucin máu sau lọc máu

Thời điểm	n	$(\bar{X} \pm SD)$ $(\bar{X} \pm SD)$ ($\mu\text{mol/l}$)	$(\text{Min} - \text{Max})$ $\text{Med}(\text{min} - \text{max})$ ($\mu\text{mol/l}$)
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)

Formatted: Space Before: 0 pt, After: 0 pt

Nhận xét: Nồng độ leucin của 4 bệnh nhân trước lọc máu cao (3977,2 $\pm$ 1228,8) $\mu\text{mol/l}$, sau lọc máu nồng độ leucin đã giảm rõ rệt.



Biểu đồ 3.5. Kết quả điều trị chung

Nhận xét: Trong 40 bệnh nhân RLCHBS được lọc máu: có 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 3.21. 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 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 13/40 (32,5-%%), hạ kali máu nặng là 11/40 (27,5-%%), tiếp đến là đặc biệt 1/40 bệnh nhân có tình trạng rối loạn nhịp tim do catheter quá sâu.

Bảng 3.22. Thời gian điều trị chung

Thời gian	$\bar{X} \pm SD$ $\bar{x}_i \pm SD$	Nhỏ nhất Min	Lớn nhất Max
Thời gian lọc máu (giờ)	56,1 ± 39,6	6 giờ	7 ngày
Thời gian điều trị tại khoa ĐTTC	5,9 ± 8,46	1	55

Formatted: Font: Bold

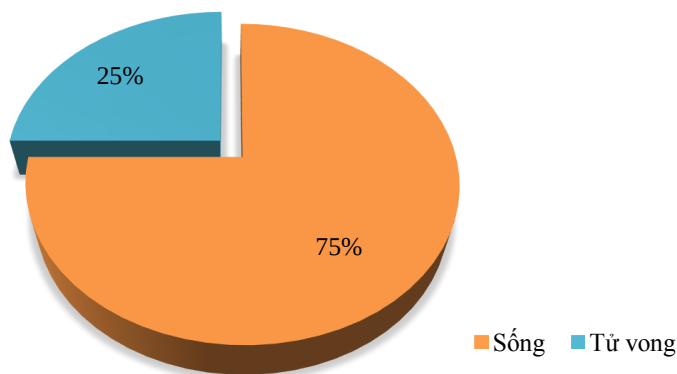
Formatted: Right: 0 cm, Space After: 0 pt, Don't adjust space between Latin and Asian text, Don't adjust space between Asian text and numbers, Tab stops: Not at 6.88 cm

Formatted: Font: Bold

(ngày)			
Thời gian nằm viện (ngày)	18,7 ± 13,86	2	60
Số quả lọc	2 ± 1	1	5

Nhận xét: Thời gian lọc máu trung bình là 56,1 ± 39,6 giờ, ngắn nhất là 6 giờ, số quả lọc trung bình là 2 quả lọc.

Thời gian điều trị trung bình tại khoa ĐTTC là 5,9 ± 8,46 ngày. Thời gian điều trị trung bình tại Bệnh-bệnh viện là 18,7 ± 13,86 ngày.



Biểu đồ 3.6. Kết quả điều trị của nhóm amoniase > 500 μmol/l

Nhận xét: Tỷ lệ sống của nhóm tăng amoniase là 9/12(75%), tử vong là 3/12(25%).

Bảng 3.23. Thời gian lọc máu và thời gian nằm điều trị tại đơn vị điều trị tích cực của nhóm amoniase > 500 μmol/l

Thời gian điều trị	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
		Ngắn nhất	Dài nhất
Thời gian lọc máu (h)	56,16 ± 42,48	12	168

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

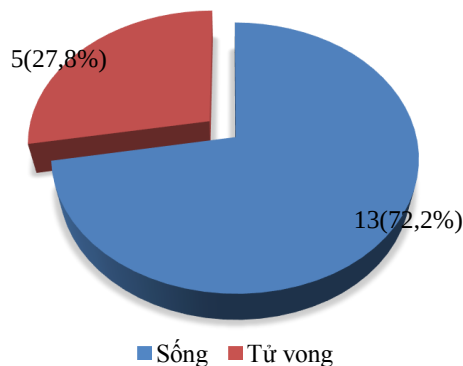
Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

Quả lọc đã dùng	2 ± 1	1	2
Thời gian điều trị tại đơn vị hồi sức cấp cứu ĐTTC (ngày)	4,91 ± 2,96	2	11
Thời gian nằm viện (ngày)	14,5 ± 10,32	3	34

Nhận xét: Thời gian lọc máu trung bình của nhóm amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$ là $56,16 \pm 42,48\text{h}$, quả lọc trung bình là 2, thời gian điều trị tại đơn vị hồi sức cấp cứu ĐTTC trung bình là $4,91 \pm 2,96$ ngày, thời gian điều trị tại Bệnh viện trung bình là $14,5 \pm 10,32$ ngày.



Biểu đồ 3.7. Kết quả điều trị lọc máu của nhóm RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2

Nhận xét: Trong nhóm RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2, có 13/18 (72,2%) bệnh nhân sống và 5/18 (27,8%) bệnh nhân tử vong.

Bảng 3.24. Thời gian điều trị của nhóm bệnh nhân RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2

Thời gian điều trị	$\bar{X} \pm SD$	Median	Min	Max
	$\bar{X} \pm SD$	g-vị	nhất	Đài nhất

Formatted: Font: Symbol

Formatted: Font: Bold

Formatted Table

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

Formatted: Centered, Line spacing: Multiple 1.25 li

Thời gian lọc máu (h)	60 ± 38,64	60,96	7	132
Quả lọc đã dùng (quả lọc)	2 ± 1	1	1	4
Thời gian điều trị tại khoa ĐTTC (ngày)	7,33 ± 12,08	4	2	55
Thời gian điều trị tại bệnh viện (ngày)	17,8 ± 17,67	12,5	2	60

Nhận xét: Thời gian lọc máu trung bình là 60 ± 38,64h, quả lọc trung bình đã sử dụng là 2, thời gian điều trị tại khoa ĐTTC trung vị là 4 (ngày) và thời gian điều trị trung vị tại **Bệnh-bệnh** viện là 12,5 (ngày).

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 3.25: 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(Mann-Whitney) test
Thời gian từ khi vào ICU đến khi lọc máu (Median (IQR) (h))	6 (2 - 10)	11 (1,5 -16,5)	6 (2 - 13)	0,504(Mann-Whitney) test
Tuổi xảy ra đợt cấp	6 (0,5 - 11,75)	3 (0,045 - 46)	9 (0,33 - 12)	0,553(Mann-Whitney) test
Giới tính Nam	17	4	21	0,874(test Fisher)

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(Mann-Whitney) test
Suy trên 2 tạng Không Có	21 (65,62) 11 (34,38)	3 (37,5) 5 (62,5)	24 (60) 16 (40)	0,15(test Fisher)
Chẩn đoán Chu trình urê + khác MSUD + acid hữu cơ	8 (25%) 24 (75%)	5 (62,5%) 3 (37,5%)	13 (32,5) 27 (67,5)	0,049 (test Fisher)

Nhận xét: Nhóm chẩn đoán RLCH chu trình urê + khác có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm (acid hữu cơ, MSUD), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các đặc điểm: Thời gian từ lúc biểu hiện đợt cấp đến khi lọc máu, tuổi xảy ra đợt cấp, giới, cân nặng, suy trên 2 tạng đều không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong với $p > 0,05$.

Bảng 3.26: 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(test Fisher)
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(test Fisher)

Hỗ trợ thuốc vận mạch				
Không	21(65,3)	3 (37,5)	24(60)	0,229
Có	11(34,0)	5 (62,5)	16 (40)	
Thở máy				
Không	3 (9,38)	0	3 (7,5)	1,000
Có	29 (90,63)	8	37 (92,5)	

Nhận xét: Nhóm tử vong có điểm PRISM III cao hơn so với nhóm sống, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhóm tử vong có điểm Glasgow trước khi lọc máu thấp hơn so với nhóm sống, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong ở những bệnh nhân phải sử dụng thuốc vận mạch và phải thở máy trước lọc máu.

Bảng 3.27. Tình trạng nhiễm khuẩn và kết quả điều trị

Kết quả	Nhiễm khuẩn		Tổng	P
	Có (n)	Không (n)		
Sống	26	6	32	0,318 (test Fisher)
Tử vong	8	0	8	
Tổng	34	6	40	

Nhận xét: Nhóm nhiễm khuẩn có 8 bệnh nhân tử vong, nhóm không nhiễm khuẩn không có bệnh nhân tử vong, nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ sống/tử vong giữa hai nhóm có và không nhiễm khuẩn với $p > 0,05$.

Bảng 3.28. Nhóm tăng NH_3 > 500 ($\mu\text{mol/l}$) và nhóm khác

Chỉ định lọc máu	Số n (%)	Tử vong n (%)	Tổng n (%)	P
Khác	21 (65,62)	4 (50,0)	25 (62,5)	0,419
NH_3 > 500 ($\mu\text{mol/l}$)	11 (34,32)	4 (50,0)	15 (37,5)	
Tổng	32	8	40	

Nhận xét: Nhóm chỉ định lọc máu do tăng amoniac có tỷ lệ tử vong tương đương các nhóm khác (toan chuyển hóa và tăng leucin máu), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.29: Một số thông số kỹ thuật lọc máu tại thời điểm bắt đầu lọc máu

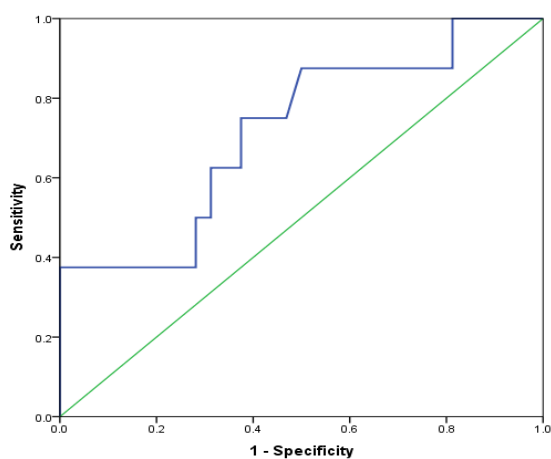
Thông số	Sống (n=32)	Tử vong (n= 8)	Tổng số (n=40)	P
Tốc độ máu (ml/h)	31,44 ± 14,82 (10 – 80)	39,75 ± 29,96 (10 - 100)	33,1 ± 18,63 (10 - 100)	0,264
Dịch thay thế (ml/h)	342,19 ± 179,78 (60 - 800)	455 ± 366,72 (100 - 1200)	364,75 ± 227,85 (60 - 1200)	0,215
Dịch rút (ml/h)	2,5 ± 7,18 (0 - 30)	7,5 ± 14,88 (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 giữa nhóm sống và nhóm tử vong tương tự nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian lọc máu ở nhóm tử vong kéo dài hơn nhóm sống, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.30. Nồng độ amoniac máu trước lọc máu và kết quả điều trị

Kết quả	n	Amoniacc ($\mu\text{mol/l}$) ($\bar{X} \pm \text{SD}$) 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 amoniacc trung bình chung của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của amoniacc máu**

Chỉ số	Kết quả
Diện tích dưới đường cong	0,717 (0,511 – 0,923)
Điểm cắt	238,0
Độ nhạy	75,0%
Độ đặc hiệu	62,5%

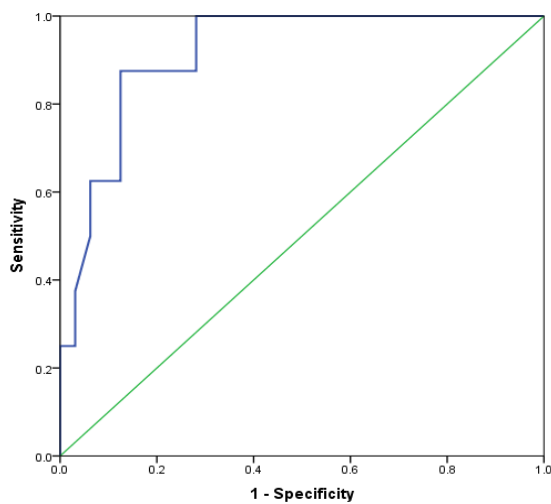
Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ amoniacc dự báo kết quả điều trị là 0,717, 95% CI (0,511 – 0,923). Điểm cắt của amoniacc

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 3.31. Nồng độ lactate máu trước lọc máu và kết quả điều trị

Kết quả	n	Lactate (mmol/l) Median-Med (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 lactate máu của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của lactate máu

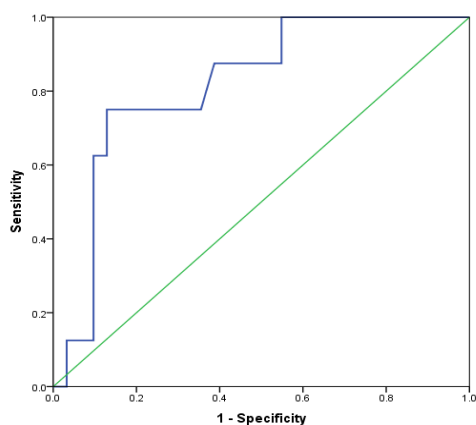
Chỉ số	Kết quả
Diện tích dưới đường cong	0.916 (0,826 – 1,000)
Điểm cắt	3,54
Độ nhạy	87,5%
Độ đặc hiệu	87,5%

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 3.32. 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 3.10. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nồng độ creatinin huyết tương

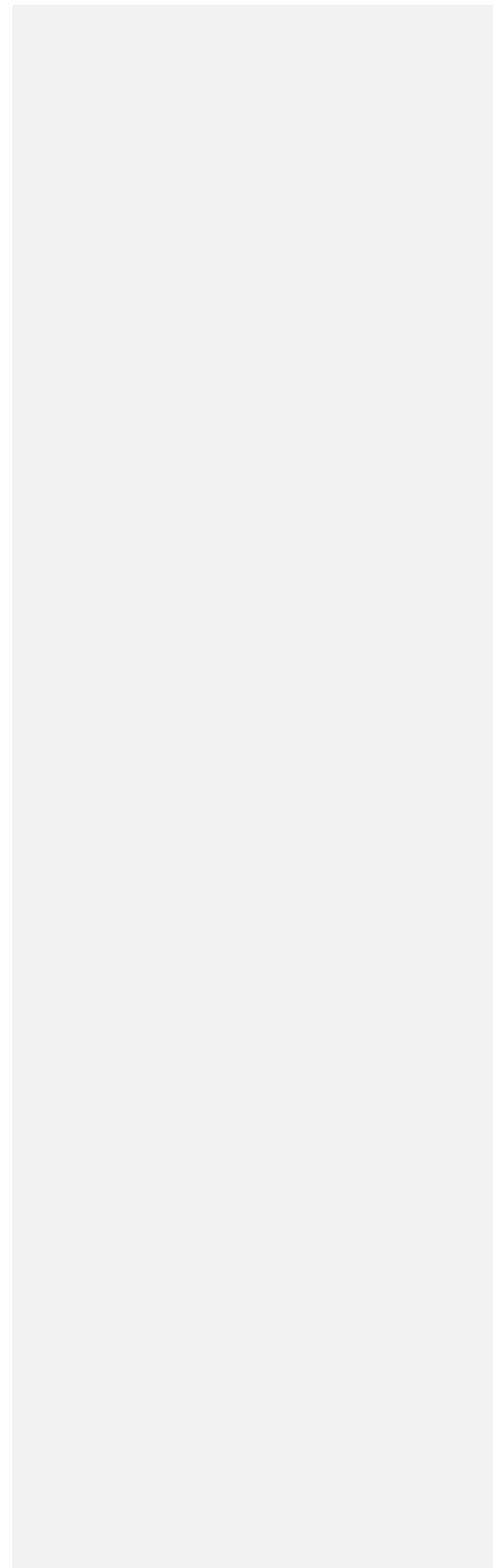
Chỉ số	Kết quả
Diện tích dưới đường cong	0,817 (0,665 – 0,968)
Điểm cắt	63,9
Độ nhạy	75,0%

Độ đặc hiệu 87,1%
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 3.33. Tai biến, biến chứng của lọc máu và kết quả điều trị

<i>Tai biến và biến chứng</i>	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: Một số tai biến và biến chứng của lọc máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong tương tự nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



3.4.2. Phân tích hồi qui đa biến một số yếu tố liên quan đến tử vong chung

Bảng 3.34. – Phân tích đa biến một số yếu tố và nguy cơ tử vong

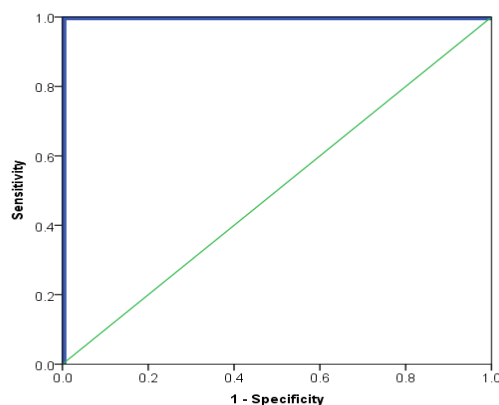
Yếu tố	p	OR	95% CI
Lactate trước lọc máu	0,007	1,75	1,163-2,62
Creatinin trước lọc máu	0,044	1,038	1,001-1,077
Điểm PRISM III trong 24 giờ đầu nhập viện	Không ý nghĩa		
Nhóm bệnh	Không ý nghĩa		
Thời gian lọc máu	Không ý nghĩa		
Nồng độ amoniac trước lọc máu	Không ý nghĩa		
Hạ kali máu	Không ý nghĩa		

Formatted: Font: Bold

Nhận xét: Sau phân tích tập hợp một số yếu tố nguy cơ tử vong trong nghiên cứu, 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.
- 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 3.11. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nhóm tăng amoniac máu > 500 $\mu\text{mol/l}$ trước lọc máu

Giá trị	Kết quả
Diện tích dưới đường cong	1,000
Điểm cắt	1482,5
Độ nhạy	100%
Độ đặc hiệu	100%
GTCD Dương tính	100%
GTCD Âm tính	100%

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ amoniac 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.

Bảng 3.35. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở nhóm tăng amoniac máu > 500 $\mu\text{mol/l}$.

Yếu tố liên quan	Sống (n = 9)	Tử vong (n = 3)	p
Thời gian lọc máu	1,84 $\pm$ 0,972	4,2 $\pm$ 2.69	0,136
Nhóm bệnh RLCHBS			
Chu trình urê	6	2	0,509
Acid hữu cơ	3	1	
Điểm PRISM III	9 $\pm$ 4	14 $\pm$ 4	0,110
Nhiễm khuẩn			
Có	8	3	0,75
Không	1	0	
Số tạng suy			0,513
1	2	0	
2	4	1	
3	3	2	

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa một số yếu tố liên quan đến tử vong về: tuổi xảy ra đợt cấp, thời gian lọc máu, nhóm bệnh RLCHBS, điểm PRISM III,

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

Formatted: Font: Bold

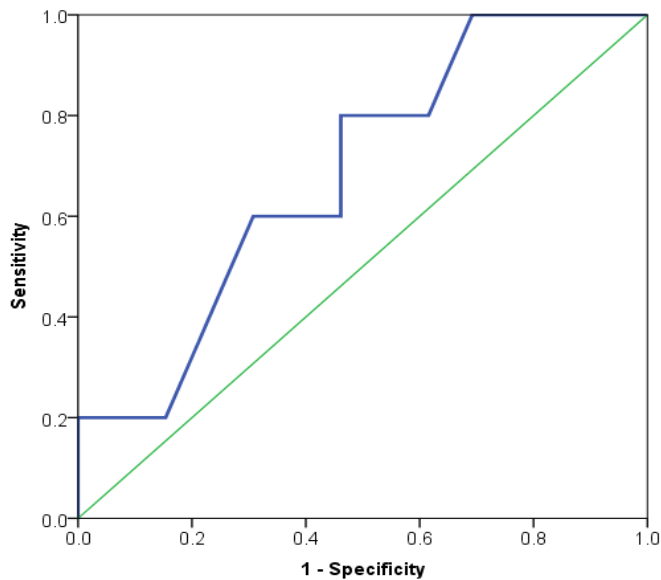
Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

tình trạng nhiễm khuẩn, số tạng suy giữa nhóm sống và nhóm tử vong của nhóm bệnh nhân RLCH kèm amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$ trước lọc máu.



Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC dự báo kết quả điều trị của nhóm toan chuyển hóa với pH máu < 7,2

Giá trị	Kết quả
Diện tích dưới đường cong	0,685 (0,421 – 0,949)
Điểm cắt	7,005
Độ nhạy	80,0%
Độ đặc hiệu	53,8%
GTCD Dương tính	40,0%
GTCD Âm tính	87,5%

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của pH máu dự báo 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.

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Font color: Text 1

Formatted: Font: Norwegian (Bokmål)

**Bảng 3.36. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân
RLCHBS có toan chuyển hóa pH < 7,2**

Yếu tố liên quan	Sống(n = 13)	Tử vong(n = 5)	P
Tuổi xảy ra đợt cấp (tháng)	9,77 ± 3,63	19,6 ± 30,405	0,246
Thời gian lọc máu	2,37 ± 1,643	3,09 ± 1,574	0,415
Nhóm bệnh RLCHBS			
Acid hữu cơ	10	5	0,115
MSUD	1	0	
Điểm PRISM III	9 ± 5	14 ± 5	0,085
Nhiễm khuẩn			
Có	12	5	0,722
Không	1	0	
Số tạng suy			0,429
1	1	0	
2	7	1	
3	3	4	
4	2	0	

Nhận xét: Tuổi xảy ra đợt cấp, thời gian lọc máu, nhóm bệnh RLCHBS, điểm PRISM III, tình trạng nhiễm khuẩn, số tạng suy của nhóm sống và nhóm tử vong ở bệnh nhân RLCH kèm toan chuyển hóa pH < 7,2—trước lọc máu, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chương 4

BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ 1/1/2016-30/10/2018, có 40 bệnh nhân rối loạn chuyển hóa bẩm sinh bị đợt cấp mất bù, được lọc máu liên tục tại bệnh viện Nhi Trung ương.

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 (35%), tiếp đến là trẻ từ 1- 6 tháng (22%), trẻ trên 5 tuổi chỉ chiếm 5-%%. Tác giả Anja K. Arbeiter A.K. và cộng sự (2010) tiến hành lọc máu trên nhóm bệnh nhân chủ yếu gặp là tuổi sơ sinh, chỉ có 2 bệnh nhân lớn tuổi là 1 tuổi và 7 tuổi [11], đợt cấp mất bù xảy ra ở lứa tuổi sơ sinh trên những trẻ bị RLCHBS chu trình urê, acid hữu cơ và MSUD [13]. 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 vì tuổi càng nhỏ nguy cơ dễ bị nhiễm trùng, đây là yếu tố thúc đẩy đợt cấp mất bù RLCHBS [6]. Bởi vì trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ rất dễ bị nhiễm khuẩn do sự thiếu hụt miễn dịch: non yếu hệ miễn dịch và miễn dịch đặc hiệu chống đỡ vật chủ. Chức năng lympho T, B giảm, các cytokin ít sản xuất hơn so với người lớn. —Đáp ứng kháng thể của trẻ nhỏ nhìn chung bị kém hiệu lực và hạn chế hơn đối với các IgM dưới nhóm. Hầu hết các globuline miễn dịch có trong cơ thể trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi là do được truyền qua nhau thai vào thai kỳ thứ 3. Vào tháng tuổi thứ 3 đến 5 thì nồng độ các globuline miễn dịch là thấp nhất, và được gọi là giảm globuline miễn dịch sinh lý. Đến 1 tuổi, hầu hết trẻ sơ sinh đủ tháng có thể sản xuất đủ nồng độ các kháng thể đặc hiệu đối với các kháng nguyên bản chất là glycoprotein [92].

Năm 2008, ~~Marshall L~~ Summar ~~M.L.~~ và cộng sự đã báo cáo 260 bệnh nhân rối loạn chu trình urê, trong đó tỉ lệ khởi phát đợt cấp mắt bù ở thời kì sơ sinh là 34% [21]. Theo nghiên cứu tại Nhật Bản từ tháng 1/1999 đến tháng 3/2009 của Jun Kido đã phát hiện được 177 trường hợp được chẩn đoán RLCH chu trình urê, trong đó có 77/177 trường hợp (chiếm 44%) khởi phát bệnh ở thời kì sơ sinh và 91 trường hợp chiếm 51% bệnh khởi phát ở trẻ lớn [93]. Báo cáo của ~~Nicolas Ah~~ Mew ~~N.A.~~ năm 2013 tại Hoa Kỳ cho thấy trẻ khởi phát ở giai đoạn sơ sinh là (103/500) trường hợp (20-~~9%~~) [94]. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy RLCH chu trình urê thường xuất hiện sớm từ thời kì sơ sinh. Biểu hiện lâm sàng ở thời kì sơ sinh thường không đặc hiệu, khó chẩn đoán, bệnh thường nặng và diễn biến nhanh, tỷ lệ tử vong thường cao.

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy: tuổi trung bình là $10,8 \pm 19,2$ tháng (2 ngày ~~-~~ 8 tuổi)~~-~~₂, kết quả này thấp hơn so với ~~Fatih~~ Aygun ~~F.~~ và cộng sự (2019)~~[95]~~; tuổi khởi phát đợt cấp là $3,77 \pm 4,71$ tuổi (2 ngày ~~-~~ 17 tuổi), như vậy các bệnh nhân này có tuổi khởi phát đợt cấp rất dao động, có lẽ do các nhóm bệnh khác nhau có biểu hiện đợt cấp khác nhau ~~[95]~~.

Cân nặng trung bình là $7,15 \pm 4,88$ kg, cân nặng của bệnh nhân rất dao động từ 2,2-25 kg, cân nặng trung bình là $7,15 \pm 4,88$ kg, trung vị là 7 kg. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của ~~Fatih~~ Aygun ~~F.~~ và cộng sự (2018) cân nặng của bệnh nhân từ 2,5 đến 15,3 kg, cân nặng trung bình là $7,3 \pm 5,6$ kg [96]. Như vậy các bệnh nhân bị bệnh RLCH khác nhau thì có biểu hiện đợt cấp mắt bù ở các lứa tuổi khác nhau, do đó cân nặng cũng rất khác nhau. Nghiên cứu của ~~Demet~~ Demirkol ~~D.~~ và cộng sự (2016) trên 14 bệnh nhân bị MSUD có cân nặng trung bình là $10,8 \pm 5,1$ (2,9-20) kg [81].

Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của [Claire Westrope](#) và cộng sự [C. \(2010\)](#) cân nặng trung bình của bệnh nhân là 2,7 kg (từ 1,7 đến 3,9 kg) [80]. Nghiên cứu này chủ yếu lọc máu trên trẻ sơ sinh có tăng amoniac máu do RLCH chu trình urê và acid hữu cơ, do vậy có cân nặng của trẻ thấp hơn.

Kết quả ở biểu đồ 3.1. tỷ lệ mắc đợt cấp mất bù của nam và nữ là tương đương nhau vì đa phần các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh đều nằm ở gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, do vậy không có sự khác biệt giữa hai giới.

Đợt cấp mất bù hay gặp nhất ở nhóm bệnh RLCH acid hữu cơ chiếm tỷ lệ cao nhất 19/40 (47,5%) bệnh nhân, tiếp đến là bệnh RLCH chu trình urê 10/40 (25%) bệnh nhân, tiếp đến là MSUD 9/40 (22,5%) (biểu đồ 3.2). Kết quả này cũng phù hợp với Fatih Aygun và cộng sự nghiên cứu trên 14 bệnh nhân RLCHBS được lọc máu liên tục tại Thổ Nhĩ Kỳ từ tháng 11/2014 đến tháng 12/2015: 5 bệnh nhân bị thiếu Ornithine transcarbamylase deficiency-1 (OTC-1), 4 (Maple syrup urine disease) (MSUD), 2 bệnh nhân thiếu Carbamoyl phosphate synthetase-2 (CPS) và 3 bệnh nhân thiếu carbamoyl phosphate synthetase-1(CPS-1) [96]. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Anja K. Arbeiter trong số các bệnh nhân có tăng amoniac máu thì RLCH Citrullin máu do thiếu AS là 8 bệnh nhân, OTCD: 3 bệnh nhân, có 2 bệnh nhân là MMA, 3 bệnh nhân thiếu CPS, 1 bệnh nhân là PA, 1 bệnh nhân glutaric aciduria týp 2, 1 bệnh nhân là tăng Arginin máu [11]. Như vậy đợt cấp mất bù hay xảy ra ở những bệnh nhân RLCH chu trình urê, acid hữu cơ và MSUD. Đây là những RLCHBS có cùng cơ chế gây tăng sản xuất và tích tụ các chất chuyển hóa trung gian gây độc như ammoniac, leucin và isoleucine, các acid hữu cơ... vì thế các biện pháp điều trị cần chú trọng vấn đề loại bỏ các chất độc ra khỏi cơ thể [8],[13].

Theo bảng 3.3: Yếu tố khởi phát chính gây ra ~~con-dot~~ cấp mất bù **RLCHBS** là do nhiễm khuẩn 29/40 bệnh nhân, chiếm 72,5%, tiếp đến có 1/40 bệnh nhân đã được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa bẩm sinh nhưng không tuân thủ chế độ ăn và không rõ nguyên nhân có 13/40 bệnh nhân, chiếm 32,5%, sau sinh vài ngày trẻ có biểu hiện đợt cấp mất bù,. Có lẽ do các bệnh nhân của chúng tôi dưới 1 tuổi chiếm chủ yếu do lứa tuổi này nguy cơ dễ mắc các bệnh nhiễm trùng, sau đó gây khởi phát cơn cấp mất bù. 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 [92]. Mặc khác Việt Nam là nước nhiệt đới, các bệnh nhân RLCHBS dễ bị nhiễm khuẩn hơn so với các nước khác do vậy yếu tố khởi phát chính ở các trẻ này là do nhiễm khuẩn. Kết quả này có sự khác biệt so với ~~Marshall-L-Summar~~ **M.L** và cộng sự (2008): các yếu tố khởi phát đợt cấp do không tuân thủ chế độ ăn kiêng điều trị (15%), 10% do bỏ thuốc, 10% liên quan đến phẫu thuật, stress ở trường học, mang thai...[21], do các bệnh nhân này đã được chẩn đoán RLCH chu trình urê đã có chế độ theo dõi và điều trị ngoại trú nhưng không tuân thủ chế độ điều trị, còn đa số các bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán lần đầu và đợt cấp mất bù bị kích hoạt bởi nhiễm khuẩn là chủ yếu.

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

4.2.1. Chỉ định lọc máu

Chỉ định lọc máu trong đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh nhiều nhất do hội chứng não cấp kèm toan chuyển hóa, toan chuyển hóa với $\text{pH} < 7,1$ có 8/40 bệnh nhân, chiếm 20% và pH từ 7,1- < 7,2 có 10/40 bệnh nhân, chiếm 30% (bảng 3.4). Toan chuyển hóa hay gặp trong RLCH acid hữu cơ [97]. Trong nghiên cứu này do các bệnh nhân rối loạn chuyển hóa acid hữu

cơ chiếm tỷ lệ cao, các bệnh nhân này biểu hiện đợt cấp mất bù là tình trạng toan chuyển hóa mất bù tăng khoảng trống anion [98]. Toan chuyển hóa là do ứ đọng các sản phẩm chuyển hóa trung gian, hay gặp trong đợt cấp mất bù RLCH acid hữu cơ [99], có thể kèm theo tăng amoniác máu, tăng amoniác máu là hậu quả gây ra bởi sự tích tụ các dẫn xuất Coenzym A (CoA), ức chế carbamyl phosphate synthetase [100].

Tăng amoniác máu cũng là chỉ định lọc máu trong đợt cấp mất bù RLCHBS nặng, đặc biệt do rối loạn chuyển hóa chu trình urê. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12/40 bệnh nhân tăng amoniác máu $> 500 \mu\text{mol/l}$. Đặc biệt có 8.40 bệnh nhân có nồng độ amoniác $> 1000 \mu\text{mol/l}$ (bảng 3.4). Tăng amoniác là một tình trạng lâm sàng đặc trưng bởi nồng độ amoniác huyết thanh tăng và biểu hiện với triệu chứng co giật, nôn và thay đổi ý thức. Tăng amoniác máu hay gặp trong đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, amoniác là sản phẩm chuyển hóa protein bình thường, là chất độc thần kinh, tăng amoniác máu quá mức gây phù não và tổn thương não không hồi phục, kết quả dẫn tới hội chứng não cấp và tử vong [32],[33]. Tăng amoniác có thể gây tổn thương não không thể hồi phục. Khi nồng độ amoniác vượt quá 300 mmol/l , nếu không được điều trị, bệnh nhân có thể gây tử vong [101]. Cơ chế đào thải amoniác ban đầu thông qua chuyển hóa chu trình urê. Kết quả của bệnh nhân liên quan đến mức độ nặng và thời gian tăng amoniác máu [78],[83],[102]. Điểm chính của liệu pháp điều trị là giảm nhanh nồng độ amoniác trong huyết tương bằng thuốc giảm amoniác máu hoặc thay thế con đường bài tiết amoniác [103] hoặc bằng cách loại bỏ amoniác huyết thanh bằng phương pháp lọc máu liên tục sử dụng cơ chế khuếch tán, siêu lọc và/hoặc đối lưu [104].

Kết quả này cũng phù hợp với Anja K. Arbeiter và cộng sự tiến hành lọc máu trên 21 trẻ tăng amoniac máu, gặp chủ yếu trên những trẻ bị RLCH chu trình urê ở trẻ sơ sinh [11].

Tăng leucin máu là một trong những chỉ định lọc máu trong đợt cấp mất bù RLCHBS. ~~đôi. Tại thời điểm lọc máu nồng độ leucin của 4 bệnh nhân trước lọc máu cao $3977,2 \pm 1228,8 \mu\text{mol/l}$, nhỏ nhất là 3182, lớn nhất là 5783 $\mu\text{mol/l}$ và giảm còn $223,5 \pm 272,1 \mu\text{mol/l}$ (bảng 3.20),~~ với những bệnh nhân RLCH MSUD thì chỉ định lọc máu khi nồng độ leucin $> 1500 \mu\text{mol/l}$, nhưng hầu hết các bệnh nhân của chúng tôi chỉ định do tình trạng ý thức xấu dần và không cải thiện sau 4 giờ điều trị. Bởi vì xét nghiệm acid amin máu định lượng leucin thường sau 3 đến 5 ngày mới có kết quả, nếu chỉ dựa vào nồng độ leucin thì các bệnh nhân này có nguy cơ hôn mê sâu hoặc tử vong hoặc để lại di chứng nặng nề. MSUD là bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường (19q13.1 - q13.2; 7q31 - q32), do giảm hoạt động của alpha-ketoacid dehydrogenase chuỗi nhánh (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase: BCKD). Đây là enzym thứ hai trong quá trình giáng hóa các acid amin chuỗi nhánh như: leucin, isoleucin và valin [81] Nghiên cứu của Demet Demirkol và cộng sự trên 14 bệnh nhân bị MSUD bị 15 đợt cấp mất bù rối loạn chuyển hóa nặng với nồng độ leucin huyết tương trung bình là $1,648 \pm 623,8 \mu\text{mol/l}$ [81]. Nồng độ leucin ở 4 bệnh nhân của chúng tôi cao hơn so với Véronique Phan và cộng sự trên 7 bệnh nhân trước điều trị biểu hiện 2 trong 3 tiêu chuẩn liên quan đến nguy cơ phá hủy não (hôn mê và nồng độ leucin huyết tương $\geq 1700 \mu\text{mol/l}$) [105].

4.2.2. Phương thức lọc máu

Lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch có nhiều phương thức lọc máu khác nhau như CVVH, CVVHD, CVVHDF. Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy

phương thức lọc máu liên tục chủ yếu là CVVH (75%), CVVHD (10%), CVVHDF (15%), chúng tôi sử dụng phương thức CVVH là chủ yếu vì các bệnh nhân vào viện trong tình trạng nặng, sốc nhiễm khuẩn và toan chuyển hóa nặng mất bù, do đó ngoài lọc các acid hữu cơ trong máu, các chất độc như amoniac, các chất chuyển hóa trung gian, lọc máu liên tục còn lọc các chất trung gian gây viêm, các cytokin, có 6 bệnh nhân chúng tôi sử dụng phương thức CVVHDF phương thức này tốn kém hơn phương thức CVVH vì phải sử dụng 2 túi dịch: dịch thay thế và dịch thẩm phân, còn phương thức CVVH sử dụng 1 túi dịch thay thế trước và sau quả lọc do đó ít tốn kém hơn phương thức CVVHDF, phù hợp với điều kiện và hoàn cảnh của Việt Nam, so với nghiên cứu của [Anja K. Arbeiter A.K.](#) và cộng sự sử dụng phương thức CVVHD cho 17 bệnh nhân các trẻ nay đều có tăng amoniac máu [11], cho thấy phương thức này có hiệu quả làm giảm nhanh amoniac trong máu, trong nghiên cứu này chúng tôi dùng phương thức CVVHD cho 4 bệnh nhân, cho thấy cũng có hiệu quả tốt.

Kết quả này cũng phù hợp với [Yi-Chun-Lai Y.C](#) và cộng sự (2007), sử dụng phương thức CVVH trên 7 trẻ tăng amoniac máu và phương thức CVVHD trên 1 trẻ. Cho thấy phương thức CVVH có hiệu quả tốt loại bỏ acid hữu cơ và amoniac [51].

Kết quả này có sự khác biệt với [Geoffrey M. Fleming G.M](#) và cộng sự (2012) về chỉ định lọc máu trên những bệnh nhân không do tổn thương thận, trong 50 bệnh nhân thì chỉ định do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh là 21 lần lọc máu phương thức CVVHD (52,4%) [106]. Trong phương thức CVVH chỉ sử dụng 1 túi dịch thay thế trước hoặc sau quả lọc còn CVVHD và CVVHDF sử dụng 2 túi dịch: dịch thay thế cả dịch thẩm tách do đó sẽ tốn kém hơn. Phương thức CVVH phù hợp với hoàn cảnh của Việt Nam mà vẫn mang lại hiệu quả tương tự như hai phương thức trên.

Catheter Gamcath 6,5 F được sử dụng chủ yếu (57,5%), tiếp đến là catheter 8 F (bảng 3.5), do các bệnh nhân của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân dưới 1 tuổi (< 10 kg). Kết quả này có sự khác biệt với [Fatih-Aygun F.](#) và cộng sự Catheter 2/14 bệnh nhân sử dụng 7 (F) và 12/14 bệnh nhân sử dụng catheter 8 (F) [96]. Như vậy kích thước catheter lọc máu phụ thuộc vào cân nặng và tuổi của bệnh nhân, có thể do nhóm tuổi của chúng tôi nhỏ hơn so với [Fatih Aygun.](#)

Vị trí catheter: hầu hết các bệnh nhân lọc máu được sử dụng catheter tĩnh mạch đùi (77,5%), vì đây là đường vào mạch máu lớn, có thể dễ dàng rút máu ra cũng như trả máu về, dễ chăm sóc và theo dõi, 2 bệnh nhân nhỏ vào viện trong tình trạng nặng, không đặt được tĩnh mạch đùi, do đó phải đặt tĩnh mạch cánh trong. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với [Fatih-Aygun F.](#) và cộng sự Catheter thâm tách được đặt vào tĩnh mạch cánh ở 8/14 bệnh nhân, tĩnh mạch đùi là 4/14 bệnh nhân và tĩnh mạch dưới đòn ở 2/14 bệnh nhân [96]. Có thể đây là kỹ thuật đặt khác nhau, mặt khác tĩnh mạch đùi là do đây là tĩnh mạch lớn, tốc độ dòng máu cao tránh tắc quả lọc [107].

Thể tích quả lọc: Kết quả bảng 3.5 cho thấy các bệnh nhân sử dụng quả lọc máu Frisma flex HF20 là chủ yếu (67,5-~~9%~~) và 25% bệnh nhân sử dụng quả lọc M60, bởi vì các bệnh nhân có độ tuổi trung bình dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất và cân nặng trung bình là 7 kg, do vậy sử dụng quả lọc HF20 phù hợp với tuổi và cân nặng. Kết quả này không phù hợp với [Fatih-Aygun F.](#) và cộng sự: quả lọc Prismaflex HF20 (Gambro, Hoa Kỳ) chỉ sử dụng cho 2/14 bệnh nhân và quả lọc Prismaflex M60 (Gambro, Hoa Kỳ) cho 12/14 bệnh nhân [96], do bệnh nhân của chúng tôi nhỏ hơn so với của [Fatih Aygun](#), do vậy sử dụng quả lọc nhỏ hơn.

Tốc độ máu trung bình tại thời điểm bắt đầu lọc máu của chúng tôi là 5,08 ± 1,35 (3-9) ml/kg/giờ (bảng 3.6). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của [Demet](#)

Demirkol và cộng sự: tốc độ máu trung bình là $4,3 \pm 1(3-7,5)$ ml/kg/phút, Tốc độ dịch thẩm tách và dịch thay thế là $2,163 \pm 326,5$ (1750-3200) ml/1,73 m²/giờ, $39 \pm 8,9$ (27-54) ml/kg/giờ và $2,991 \pm 407,8$ (2,050-3,890) ml/1,73 m²/giờ [81]. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Anja K. Arbeiter và cộng sự là $9,8 \pm 3,4$ ml/kg/phút [11], sở dĩ có sự khác biệt này là do chúng tôi sử dụng tốc độ máu theo khuyến cáo là 3-7 ml/kg/phút do bệnh nhân của chúng tôi vào viện trong tình trạng nặng, suy hô hấp và suy tuần hoàn, huyết động không ổn định do đó phải sử dụng tốc độ máu tối thiểu nhưng vẫn có hiệu quả lọc.

Tốc độ dịch thay thế trung bình là $56,88 \pm 16,18$ ml/kg/h, kết quả này cũng phù hợp với [Claudio Ronco C](#) và cộng sự: là tốc độ dịch thay thế khuyến cáo là > 35 ml/kg/h là tốc độ tối ưu có hiệu quả [108].

Đa số các bệnh nhân của chúng tôi vào viện trong tình trạng cấp cứu và bệnh nhân vẫn tiểu được, do vậy đa phần các bệnh nhân không phải rút dịch. Tốc độ dịch rút trung bình $0,59 \pm 1,56$ ml/kg/giờ. Như vậy dịch rút ra khỏi bệnh nhân tùy thuộc vào tình trạng quá tải dịch và huyết động của bệnh nhân.

Nồng độ Heparin trung bình là $15,5 \pm 6,86$ UI/kg/giờ. Chúng tôi dựa vào máy đo ACT (activated clotting time) tại giường và giữ ACT từ 140-160s, ban đầu ACT là 172 ± 52 s, có trường hợp ACT cao 335s (bảng 3.6), một số bệnh nhân nặng, có suy gan và rối loạn đông máu nặng, vì vậy không cần sử dụng Heparin, sau 1 giờ kiểm tra lại ACT, nếu xu hướng cao > 160 s, thì tiếp tục dùng Heparin và kiểm tra lại sau 1 giờ, nhìn chung không có hiện tượng chảy máu khi đang lọc máu. Kết quả này cũng phù hợp với Falk M.C và cộng sự cũng sử dụng Heparin không phân đoạn làm thuốc chống đông máu gần quả lọc (10UI/kg/giờ) với trước quả lọc, duy trì thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần (APTT) ở mức 1,5 lần so với chuẩn. Heparin đã được thay thế với

prostacyclin (5 ng/kg/phút) ở bệnh nhân 1 do nghi ngờ giảm tiểu cầu do heparin [77].

Thay đổi các chỉ số lọc máu theo thời gian lọc máu: kết quả bảng 3.7, bảng 3.8 và bảng 3.10, theo thời gian lọc máu hầu hết tốc độ máu, dịch thay thế và dịch rút đều có thay đổi so với cài đặt ban đầu, các chỉ số lọc máu được tăng lên để đảm bảo hiệu quả lọc tốt hơn khi tình trạng huyết động của bệnh nhân ổn định hơn.

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy: Tất cả 40 bệnh nhân đều sử dụng heparin trong quá trình lọc máu, theo thời gian lọc máu, hầu hết nồng độ Heparin và nồng độ ACT—trung bình không thay đổi rõ rệt so với thời điểm bắt đầu lọc máu, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong quá trình lọc máu chúng tôi theo dõi và đánh giá ACT 4 giờ/lần, theo dõi liên tục các dấu hiệu chảy máu và điều chỉnh Heparin kịp thời, do đó không gây chảy máu nặng ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân. Còn nồng độ APTT cũng có biến động sau 6 giờ và 12 giờ lọc máu, vì giai đoạn đầu sau khi sử dụng heparin thì APTT kéo dài hơn nhưng sau đó lại ổn định trở lại vì vậy các bệnh nhân của chúng tôi không bị biến chứng chảy máu nặng.

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

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy 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, nhịp tim giảm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước lọc ở nhóm chung từ 146 ± 23 nhịp/phút xuống 138 ± 20 nhịp/phút. Các thời điểm 12h, 24h, 36h, 48h, 72h nhịp tim giảm tiếp tục giảm so với trước lọc, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của [Chu Qiao](#)

Sheng [C.Q.](#) và cộng sự (2016), trên 47 trẻ em được chẩn đoán viêm cơ tim tối cấp, thì nhịp tim giảm đáng kể ($p < 0,05$), ở nhóm được lọc máu thì nhịp tim trước lọc là $202,2 \pm 15,07$ lần/phút, giảm xuống lần lượt là $158,56 \pm 15,19$ lần/phút và $132,64 \pm 4,54$ lần/phút ở hai thời điểm 48h, 72h sau lọc máu, trong khi không thấy sự khác biệt ở nhóm chứng (không được lọc máu) trong nghiên cứu này ở hai thời điểm trên [109].

Kết quả này cũng tương tự như [S-John S.](#) và cộng sự (2001) nghiên cứu so sánh vai trò lọc máu liên tục (CVVH) và ngắt quãng (IHD) trên 30 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có biến chứng suy thận cấp, thì nhịp tim giảm trung bình 3 ± 11 nhịp/phút sau 2 giờ đầu tiên, tiếp tục giảm trung bình 2 ± 12 nhịp/phút cho 2 giờ tiếp theo, và ổn định sau khoảng 24 giờ với tốc độ giảm trung bình là 9 ± 22 nhịp/phút ở nhóm dùng CVVH. Ngược lại ở nhóm sử dụng lọc ngắt quãng thì nhịp tim xu hướng tăng dần khoảng 9 ± 8 nhịp/phút trong khoảng 4h đầu tiên, sau đó giảm dần và ở thời điểm 24h giảm 3 ± 7 nhịp/phút. So sánh sự giảm nhịp tim ở hai nhóm CVVH và IHD ở thời điểm 2h, 4h sau lọc thì khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), song lại không có sự khác biệt đáng kể ở thời điểm 24h sau lọc ở hai nhóm [110].

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 loại bỏ các cytokin là các chất tham gia cơ chế bệnh sinh của sốc [111],[112].

Huyết áp động mạch của bệnh nhân cũng tăng rõ rệt theo các thời điểm lọc máu (bảng 3.14). Do vậy tình trạng huyết động của bệnh nhân ổn định theo các lọc máu. Như vậy lọc máu liên tục có tác dụng ổn định tình trạng huyết động trên những bệnh nhân đợt cấp mất bù RLCHBS có tình trạng huyết động không ổn định [110].

Tình trạng tri giác của các bệnh nhân cải thiện rõ rệt theo thời gian lọc

máu (bảng 3.15), 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 [104].

Lọc máu liên tục có tác dụng đào thải các chất như urê, creatinin và các acid hữu cơ, acid lactic ..., từ đó có tác dụng giúp cân bằng lại tình trạng pH máu của cơ thể [113]. Kết quả ở bảng 3.16. cho thấy 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 [97],[112]. Đây cũng là một trong những chỉ định của lọc máu liên tục hay liệu pháp thay thế thận liên tục trong trường hợp bệnh nhân bị toan chuyển hóa mất bù không đáp ứng với điều trị nội khoa [74]. Kết quả này cũng phù hợp với Nguyễn Văn Thắng (2018) sau 24 giờ lọc máu thì pH tiếp tục tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [114].

Kết quả ở bảng 3.17 cho thấy: Nồng độ amoniac trước lọc máu trung bình của 40 bệnh nhân cao ($521,8 \pm 702,46 \mu\text{mol/l}$), giảm rõ rệt theo thời gian lọc máu, giảm 50% sau 12 giờ lọc máu. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Anja K. Arbeiter A.K. và cộng sự (2010) là nồng độ amoniac trong huyết tương đã giảm đáng kể 50% trong vòng $4,7 \pm 2,5\text{h}$ [11], nhưng giảm chậm hơn so với Anja K. Arbeiter, có sự khác biệt như vậy là do các bệnh nhân của chúng tôi đa số chỉ định lọc máu là do tình trạng toan chuyển hóa mất bù không đáp ứng với điều trị và chỉ có 12/40 bệnh nhân có tăng amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$. Trước lọc máu nồng độ amoniac trung bình là $521,8 \pm 702,46 \mu\text{mol/l}$, cao nhất là $3810 \mu\text{mol/l}$ và giảm dần theo thời gian lọc máu và trở về ngưỡng dưới $200 \mu\text{mol/l}$ tại thời điểm T3 (sau 24 giờ lọc máu) có ý nghĩa thống kê, như vậy nồng độ amoniac máu trung bình trước lọc máu cao. Kết quả này cũng phù hợp với Stefano Picca S. và cộng sự (2001) là trong vòng

24 giờ đầu tiên nồng độ amoniac huyết tương trung bình từ 1419 (729 - 4531) $\mu\text{mol/l}$ xuống 114 (49 - 361) $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,0001$). Đồng thời cải thiện triệu chứng thần kinh của bệnh nhân, với sự xuất hiện các cử động tự phát và đáp ứng với các kích thích đau ở tất cả các bệnh nhân. Yếu tố tiên lượng là thời gian hôn mê trước khi bắt đầu lọc máu ($22 \pm 10\text{h}$ ở bệnh nhân có kết quả tốt so với $49 \pm 11\text{h}$ ở bệnh nhân có kết quả xấu, $p = 0,02$), thay vì tổng thời gian hôn mê [83].

Theo Claire Westrope [C](#) và cộng sự: thời gian trung bình giảm tới 50% nồng độ amoniac huyết thanh là 7,4h (4,5 - 14,3h) với lọc máu tĩnh mạch liên tục (CVVH) [80], còn theo Joann M. Spinale và cộng sự: sử dụng CRRT liều cao (8000ml/giờ/1,73m²) để điều trị tăng amoniac máu ở 2 trẻ sơ sinh bị thiếu OTC, 1 bệnh nhân được điều trị bằng CVVH và 1 bệnh nhân được điều trị bằng CVVHDF. Ở hai bệnh nhân, nồng độ amoniac giảm đến $< 100 \mu\text{mol/l}$ sau 8 - 10 giờ lọc máu [69].

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 amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$: theo kết quả ở biểu đồ 3.3: 12/40 bệnh nhân (30%) tăng amoniac $> 500 \mu\text{mol/l}$ 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 cộng sự là $1717 \pm 1643 \mu\text{mol/l}$, bệnh nhân của chúng tôi có 10 bệnh nhân là RLCH chu trình urê và bệnh nhân là RLCH acid hữu cơ chu trình urê, các bệnh nhân trong nghiên cứu của Anja K. Arbeiter [A.K](#) và cộng sự: 15 bệnh nhân là RLCH chu trình urê, chỉ có 2 bệnh nhân RLCH acid Propionic và Malonic [11].

Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của [Claire Westrope C.](#) và cộng sự: nồng độ amoniac huyết thanh giảm trung bình sau 12 giờ là 63% ($58 \pm 7,9\%$), sau 24 giờ, trung vị mức amoniac giảm 87% ($81 \pm 3,5\%$), 11 bệnh nhân (85%) có nồng độ amoniac giảm về ngưỡng không độc ($< 200 \mu\text{mol/l}$) sau 24h. Thời gian giảm trung bình 50% đối với amoniac 7,4h (4,5 - 14,3h) [80].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với Lai Y.C và cộng sự là thời gian amoniac giảm 50% ở bệnh nhân CVVH là 2-14,5 giờ [51]. Theo Picca S và Cho H: amoniac có trọng lượng phân tử nhỏ, do đó phương pháp lọc máu liên tục dưới tác dụng của cơ chế khuếch tán, siêu lọc và đối lưu đào thải nhanh chóng amoniac ra khỏi cơ thể [83],[102].

Thay đổi của pH máu theo thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân có toan chuyển hóa pH $< 7,2$. Toan chuyển hóa và tăng khoảng trống anion là hậu quả của đợt cấp mất bù RLCH acid hữu cơ [115]. Theo nghiên cứu của chúng tôi có 18/40 (45%) bệnh nhân có tình trạng toan chuyển hóa với mức (pH: $7,01 \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$) trước lọc máu và tăng lên theo thời gian lọc máu, có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3.4).

Kết quả này phù hợp với Nguyễn Văn Thắng (2018) về tình trạng cải thiện pH máu sau lọc máu: 6h sau lọc máu thì pH cải thiện rõ rệt, pH tăng từ $7,18 \pm 0,14$ lên $7,31 \pm 0,16$. Ở thời điểm 12h và 24h sau lọc máu thì pH tiếp tục tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên từ giờ thứ 48 trở đi thì pH xu hướng giảm tương ứng với giai đoạn bệnh nhân diễn biến nặng lên và tử vong. Ở nhóm sống thì pH cải thiện muộn hơn, tăng lên có ý nghĩa thống kê sau lọc 48h ($p < 0,05$). pH cải thiện trở về bình thường sau 24h lọc máu ở cả nhóm chung và sống [114].

Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Nam (2009). Nghiên cứu về hiệu quả lọc máu điều trị bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn ở người lớn cũng cho thấy pH trở về bình thường sau 48 lọc máu [116]. Một nghiên cứu khác của Hoàng Văn

Quang cho thấy pH cải thiện sau lọc máu về giá trị bình thường sau 24h lọc máu. Sự cải thiện pH máu ở nhóm sống nhanh hơn, sau đó duy trì ổn định sau đó, trong khi sự cải thiện pH máu ở nhóm tử vong lại muộn hơn [117].

Như vậy pH là một chỉ số thay đổi khá nhanh sau khi lọc máu. Nguyên nhân của sự thay đổi do các cơ chế khuếch tán và đối lưu của lọc máu liên tục với dịch thay thế là dịch có các thành phần khá đẳng trương. Bên cạnh đó sự cải thiện về các chỉ số huyết động cũng làm cho tưới máu tổ chức trong sốc tốt hơn, qua đó pH cải thiện [56],[118]. Song song với việc cải thiện pH máu, 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 (bảng 3.19).

Tại thời điểm lọc máu nồng độ leucin của 4 bệnh nhân trước lọc máu cao $3977,2 \pm 1228,8 \mu\text{mol/l}$, nhỏ nhất là 3182, lớn nhất là $5793 \mu\text{mol/l}$, sau lọc máu nồng độ leucin giảm rõ rệt (bảng 3.20), với những bệnh nhân MSUD chỉ định lọc máu khi nồng độ leucin $> 1500 \mu\text{mol/l}$, nhưng hầu hết các bệnh nhân của chúng tôi chỉ định do tình trạng ý thức xấu dần và không cải thiện sau 4 giờ điều trị và bệnh MSUD nên tiến hành lọc máu ngay sau đó đợi kết quả của acid amin máu. Bởi vì xét nghiệm acid amin máu thường sau 3-5 ngày mới có kết quả, nếu dựa vào chỉ định lọc máu dựa vào nồng độ leucin thì các bệnh nhân này có nguy cơ hôn mê sâu hoặc tử vong hoặc để lại di chứng nặng nề. Kết quả này cũng phù hợp với [Fatih-Aygun F.](#) và cộng sự: nồng độ leucin máu của 4 bệnh nhân MSUD cũng cải thiện rõ rệt sau 4h và 8h lọc máu [96]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của [Demet Demirkol D.](#) và cộng sự trên 14 bệnh nhân bị MSUD bị 15 đợt cấp mắt bù rối loạn chuyển hóa nặng có 10 trẻ gái và 4 trẻ trai, tuổi trung bình là $40,8 \pm 31,4$ (0,5–87) tháng và cân nặng trung bình là $10,8 \pm 5,1$ (2,9–20) kg, nồng độ leucin trong huyết tương trung bình là $1,648 \pm 623,8 \mu\text{mol/l}$, tốc độ giảm leucin theo giờ $83,8 \pm 6,8\text{h}$

(72,2 – 94,4) và $5 \pm 2,2$ h (2,4– 8,9). Thời gian lọc máu là $20,2 \pm 8,6$ h (9– 72) giờ và thời gian điều trị tại khoa Điều trị tích cực là $75,2 \pm 38,3$ (24–192) giờ. 2/14 bệnh nhân lọc máu CVVHDF sau 36 giờ cải thiện về tình trạng tri giác. Tất cả các bệnh nhân đều giảm nồng độ leucin hiệu quả [81].

Nồng độ leucin trước lọc máu cao hơn so với nghiên cứu của Véronique Phan và cộng sự: 7 bệnh nhân trước điều trị là $\geq 1700 \mu\text{mol/l}$ [105]. Như vậy lọc máu liên tục có tác dụng loại bỏ leucin trong máu và cải thiện tình trạng tri giác của bệnh nhân MSUD.

Kết quả điều trị chung

Theo nghiên cứu này có 32/40 bệnh nhân sống, chiếm 80%, tỷ lệ tử vong là 20% (biểu đồ 3.5). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của ~~Anja K.~~ Arbeiter A.K. và cộng sự tỷ lệ sống là 82-%% [11]. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của MCBryde K.D và cộng sự: tỷ lệ sống là 42,8-%% [79], sở dĩ có sự khác biệt như vậy có thể do các bệnh nhân của chúng tôi được phát hiện và lọc máu sớm hơn và do nồng độ amoniac thấp hơn.

Kết quả này cũng cao hơn ~~Ayşe Filiz~~ Yetimakman A.F. và cộng sự: chỉ định lọc máu trong đợt cấp mất bù RLCHBS có tỷ lệ sống là 16/25 (64%) và tử vong là 9-/25 (36%) [119].

Tỷ lệ sống của chúng tôi thấp hơn so với ~~Fatih~~ Aygun F. và cộng sự: 88,9% [95], có lẽ do nồng độ amoniac trong nghiên cứu này thấp hơn, hơn nữa chỉ có 17/36 (47,2%) bệnh nhân phải thở máy trong khi 37/40 (92,5%) bệnh nhân của chúng tôi phải hỗ trợ hô hấp, do đó tỷ lệ tử vong còn phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố.

Tổng số bệnh nhân tử vong là 8/40 bệnh nhân, chiếm 20%, trong đó có 5 bệnh nhân tử vong. Các bệnh nhân này vào viện trong tình trạng nặng, phải thở máy, hỗ trợ tuần hoàn và lọc máu kéo dài do đó bị viêm phổi liên quan

đến thở máy, mặc dù nồng độ amoniac giảm và pH cải thiện, đồng thời phải sử dụng thuốc kháng sinh cho vi khuẩn đa kháng nhưng bệnh nhân vẫn không qua khỏi, vì vậy vấn đề phòng chống nhiễm khuẩn bệnh viện luôn được đặt ra hàng đầu trên những bệnh nhân nặng điều trị tại các khoa hồi sức cấp cứu, đặc biệt bệnh nhân có can thiệp lọc máu [120]. Kết quả này cũng phù hợp với Picca S và cộng sự năm 2008 về lọc máu điều trị RLCHBS cho thấy: tỷ lệ tử vong là 27,5% sau 2 năm [71].

Theo nghiên cứu của chúng tôi có 3/40 (7,5%) bệnh nhân nặng xin về, đây là những bệnh nhân hôn mê sâu, mặc dù lọc máu liên tục có làm giảm nồng độ amoniac máu và cải thiện tình trạng toan máu của bệnh nhân nhưng do nồng độ amoniac máu tăng cao và kéo dài dẫn đến tổn thương não không hồi phục, bệnh nhân hôn mê sâu không hồi phục. Do vậy gia đình xin dừng điều trị và xin để tử vong tại nhà, tương tự như nghiên cứu của [Fatih Aygyn F.](#) và cộng sự: tỷ lệ sống là 85,7%, tử vong là 2/14 bệnh nhân (14,3%). Bệnh nhân tử vong do sốc nhiễm trùng và suy tuần hoàn, huyết động không cải thiện mặc dù đã được điều trị bằng thuốc vận mạch [96].

Nguyên nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi: có 4/40 bệnh nhân hôn mê sâu, không đáp ứng với điều trị nên gia đình xin về để tử vong tại nhà, 2/40 bệnh nhân suy đa tạng-hôn mê sâu, 1 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn và 1 bệnh nhân suy đa tạng

Theo [Cavagnaro-Santa María F.C.](#) và cộng sự (2018) có 2/6 bệnh nhân tử vong, 1 bệnh nhân tử vong do phù não mặc dù nồng độ amoniac < 300 µg/dl (214,2 µmol/l) sau 12 giờ lọc máu, 1 bệnh nhân tử vong do viêm ruột hoại tử và suy đa tạng [121].

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

Lọc máu liên tục là một biện pháp can thiệp có xâm lấn cho nên có thể

có các tai biến và biến chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tai biến và biến chứng hay gặp nhất là tắc quả lọc với tỷ lệ 13/40 (32,5%), tỷ lệ này thấp hơn so với Nguyễn Văn Thắng (2018) là 54,3% [114]. Tắc quả lọc là một biến chứng khá nặng nề vì khi bệnh nhân phải thay quả lọc mới thì chúng tôi phải dôn máu về lại cơ thể và lập lại một qui trình chạy mỗi quả mới như ban đầu. Những yếu tố đó làm nặng nề thêm tình trạng huyết động và khó kiểm soát cân bằng dịch cho bệnh nhân. Nguyên nhân của hiện tượng tắc quả lọc do các rối loạn đông máu của bệnh nhân và sử dụng chống đông cũng như theo dõi ACT hay APTT trong quá trình lọc máu, mặt khác do kích thước catheter nhỏ và thể tích quả lọc thấp chiếm chủ yếu, do vậy dễ gây tắc quả lọc.

Hạ kali máu nặng cũng gặp ở 11/40 (27,5%) bệnh nhân và 4/40 bệnh nhân có tình trạng hạ huyết áp khi kết nối bệnh nhân với máy lọc máu, 7/40 bệnh nhân bị viêm phổi liên quan đến thở máy, đặc biệt 1/40 bệnh nhân có tình trạng rối loạn nhịp tim do catheter quá sâu (bảng 3.22), các biến chứng này được xử trí kịp thời không ảnh hưởng đến tính mạng của bệnh nhân.

Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng (2018) [114]: 4 biến chứng hay gặp là hạ kali máu 25/35 bệnh nhân (71,4%), hạ huyết áp—25/35 (71,4%), hạ thân nhiệt 17/35 bệnh nhân và tắc quả lọc 19/35 bệnh nhân. Khi xét mối liên quan giữa các biến chứng và tiên lượng tử vong thì thấy nhóm có hạ kali máu, hạ thân nhiệt và tắc quả lọc có OR lần lượt là 2,3, 2,45 và 1,02 [114]. Nguyên nhân của hạ kali máu do dịch lọc không có kali, trước khi lọc sẽ bổ sung kali vào dịch lọc theo nồng độ kali máu ở thời điểm định lượng trước lọc theo phác đồ. Trong quá trình lọc máu thì điện giải đồ được giám sát 12h/lần và xét nghiệm khí máu 6h/lần, do vậy việc bổ sung kali máu không theo sát được sự thay đổi của bệnh nhân. Bên cạnh đó bệnh nền hay các biện pháp can thiệp điều trị có thể làm thay đổi nồng độ kali máu. Để khắc phục hiện tượng này cần giám sát nồng độ kali máu chặt chẽ hơn

nữa, để điều chỉnh kịp thời.

Theo nghiên cứu của Falk [C.](#) và cộng sự: các biến chứng của CVVH và CVVHD bao gồm cần phải thay catheter 9 lần và thay đổi quả lọc máu do tắc quả lọc 5 lần trong 4 bệnh nhân. Hai bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, với số lượng tiểu cầu là 58000 và 48000 G/l và với nồng độ hemoglobin, lần lượt là 74 và 58 g/l, cần truyền máu. Giảm tiểu cầu do heparin được coi là một chẩn đoán có thể ở bệnh nhân 1 và prostacyclin đã được thay thế cho heparin. Hạ phosphat máu gặp ở bệnh nhân 4 là 0,44 mmol/l, do bù phosphat không đủ trong dịch thay thế [77].

Chúng tôi gặp 4/40 bệnh nhân có hạ huyết áp khi kết nối bệnh nhân với hệ thống lọc máu, mặc dù đã mỗi hệ thống quả và dây lọc bằng albumin 5%. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể do khối lượng tuần hoàn giảm khi kết nối lọc máu, hoặc do chúng tôi sử dụng màng lọc AN69 nên khi kết nối có thể hạ huyết áp do bradykinin từ màng lọc. Để khắc phục hiện tượng trên thì chúng tôi tiến hành chạy mỗi đầu khí quả lọc và hệ thống dây dẫn bằng NaCl 0,9% pha với heparin 3 lần và mỗi quả lọc kỹ càng, chuẩn bị khối hồng cầu để truyền cho bệnh nhân khi kết nối, hoặc tăng tạm thời thuốc vận mạch.

Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của ~~Jae-Week~~ Choi [J.W.](#) và cộng sự ([2011](#)): trong 96 bệnh nhân, hạ huyết áp trong khi kết nối với CRRT được phát hiện ở 28 bệnh nhân (29,2%). Xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng xảy ra ở 10 bệnh nhân (10,4%) [82]. Theo ~~Claire~~ Westrope [C.](#) và cộng sự ([2010](#)): Biến chứng liên quan đến kỹ thuật lọc máu liên tục hiếm gặp. Hạ huyết áp gặp ở 7 bệnh nhân, nhưng chỉ 1 bệnh nhân cần tăng thuốc vận mạch [80].

Một biến chứng nữa mà chúng tôi gặp là hạ thân nhiệt trên 2/40 bệnh nhân (5%), thấp hơn Nguyễn Văn Thắng ([2018](#)) là 17/35 (48,6%) [114]. Sở dĩ có sự khác biệt này có thể do các bệnh nhân của chúng tôi là chỉ có 16/40

bệnh nhân có tình trạng sốc khi vào viện, còn của Nguyễn Văn Thắng là 35 bệnh nhân vào viện trong tình trạng sốc tim nặng. Nguyên nhân của hạ thân nhiệt do máu được trao đổi qua màng lọc và dây lọc nên bị mất nhiệt. Các yếu tố bệnh nền, tình trạng sốc hoặc nhiễm trùng có thể làm hạ thân nhiệt. Ngoài ra hạ thân nhiệt có thể góp phần làm rối loạn đông máu. Để khắc phục hiện tượng này thì chúng tôi phải sử dụng hệ thống làm ấm đường dẫn máu trở về bệnh nhân hoặc hệ thống sưởi trực tiếp cơ thể bệnh nhân. Hệ thống làm ấm máu trở về bệnh nhân cho phép điều chỉnh nhiệt độ dây sưởi lên tới 43°C. Ngoài ra phải theo dõi nhiệt độ bệnh nhân thật sát 2h/lần hoặc theo dõi nhiệt độ liên tục bằng máy Monitoring, điều trị tình trạng nhiễm trùng kèm theo.

Chảy máu là một biến chứng chúng tôi gặp với tỷ lệ 1/40 (2,5%). Không có chảy máu nội tạng nặng nề mà chỉ có 1 trường hợp chảy máu nơi tiêm truyền. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Claire Westrope và cộng sự: chỉ có một bệnh nhân, CVVH được thực hiện mà không cần chống đông. Ở tất cả các bệnh nhân khác, heparin truyền tĩnh mạch liên tục để duy trì ACT từ 150—đến 160s, không có biến chứng chảy máu [80]. ~~†Theo-Jae-Wook Choi~~ [J.W](#) và cộng sự (2011): trong 96 bệnh nhi, chảy máu có ý nghĩa lâm sàng xảy ra ở 10 bệnh nhân (10,4%) [82]. Chúng tôi thiết nghĩ có ba yếu tố có thể làm bệnh nhân xuất huyết khi lọc máu: tình trạng dùng thuốc chống đông và theo dõi điều chỉnh liều heparin không theo kịp diễn biến bệnh nhân, tình trạng sốc nhiễm trùng và suy đa tạng gây rối loạn đông máu và hạ nhiệt độ cũng có thể ảnh hưởng đến rối loạn đông máu. Mặc dù tỷ lệ gặp rối loạn đông máu trong nghiên cứu của chúng tôi không cao, nhưng cần theo dõi giám sát chặt chẽ bằng test ACT và/hoặc APTT để điều chỉnh liều heparin kịp thời tránh gây biến chứng nặng như xuất huyết não. Bên cạnh đó chúng ta cũng phải điều chỉnh những yếu tố kết hợp có thể làm nặng tình trạng rối loạn đông máu.

Tác giả [M-Santiago M.J](#) và cộng sự (2009) nghiên cứu biến chứng của lọc máu liên tục trên 174 trẻ nhiễm khuẩn huyết suy thận cấp: trẻ có biến chứng liên quan đến catheter (chảy máu, nhiễm khuẩn) thì tỷ lệ tử vong ở nhóm này là 30,8%, nếu không có biến chứng này thì tỷ lệ tử vong là 36,5%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,68$). Với trẻ có biến chứng hạ huyết áp khi kết nối lọc máu thì tỷ lệ tử vong trong nhóm này là 38,7%, nếu không có hạ huyết áp thì tỷ lệ này là 26,4% ($p=0,09$). Đối với biến chứng chảy máu, nếu trẻ có biến chứng thì tỷ lệ tử vong là 55,6% và nhóm không có chảy máu thì tỷ lệ tử vong là 33,8% ($p = 0,068$) [68]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì một số biến chứng như: hạ kali máu, tắc quả lọc, chảy máu niêm mạc chưa thấy liên quan đến tử vong, có thể do phát hiện sớm và xử lý kịp thời hoặc do cỡ mẫu nhỏ nên chưa tìm được mối liên quan đến tỷ lệ tử vong.

Thời gian lọc máu:

Thời gian lọc máu trung bình là $56,1 \pm 39,6$ giờ, trung vị là 48 giờ (bảng 3.22), kết quả này cũng phù hợp với McBryde K.D và cộng sự: thời gian điều trị trung bình là $60 \pm 55,2$ h [79]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với [Claire Westrope C.](#) và cộng sự: thời gian điều trị CVVH trung bình là 49 giờ (6 - 94 giờ) [80].

Thời gian lọc máu của chúng tôi dài hơn so với [Fatih Aygun F.](#) và cộng sự: thời gian trung bình của LMLT là $16,6 \text{ giờ} \pm 15,6$ giờ [96] và Véronique Phan và cộng sự: thời gian điều trị trung bình là $17,1 \pm 6,0$ giờ (từ 6 - 24 giờ) và bệnh nhân dùng IHD được điều trị $5,4 \pm 0,6$ giờ (4,5 - 6 giờ) để đạt được mức độ leucin mong muốn [105], do các bệnh nhân của chúng tôi bị đợt cấp mất bù RLCHBS vào viện trong tình trạng suy hô hấp, suy tuần hoàn và có một số bệnh nhân suy đa tạng, do đó thời gian lọc máu dài hơn. Kết quả nay ngắn hơn so với nghiên cứu của [Anja K. Arbeiter A.K.](#) và cộng sự là $6,5 \pm$

4,6 ngày ($42,0 \pm 30,4h$) cho bệnh nhân điều trị bằng CVVHD và $59,4 \pm 87,2h$ cho bệnh nhân điều trị bằng thẩm phân phúc mạc. Chúng tôi rằng lọc thời gian điều trị tăng amonioc bằng phương pháp lọc máu liên tục ngắn hơn thẩm phân phúc mạc [11]. Có sự khác biệt là do các bệnh nhân của chúng tôi có nồng độ amonioc trung bình thấp hơn nên thời gian lọc máu ngắn hơn. Mặc khác thời gian lọc máu cũng tùy thuộc vào tình trạng sốc và suy thận, nếu bệnh nhân kèm theo suy thận hoặc tình trạng sốc nặng, dai dẳng thì thời gian lọc máu dài hơn, còn bệnh nhân chỉ có tình trạng tăng amonioc đơn thuần hoặc leucin đơn thuần thì thời gian lọc máu ngắn hơn.

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. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với Claire-Westrope [C](#) và cộng sự: số quả lọc được sử dụng là 2 quả lọc (1- 6 quả lọc), tuổi thọ của quả lọc là 24h (0,5- 49h) [80].

Theo nghiên cứu của Farah N và cộng sự: sử dụng quả lọc máu ngoài 72h có thể an toàn ở bệnh nhân nhi đang sử dụng liệu pháp thay thế thận liên tục mà không tăng nguy cơ vỡ ống sợi trong quả lọc và gây tan máu [122]. 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

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

Theo bảng 3.25: nhóm bệnh RLCH chu trình ure + khác, có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm (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. Các đặc điểm chung khác: thời gian từ lúc biểu hiện đợt cấp đến khi lọc máu, tuổi xảy ra đợt cấp, giới, cân nặng và suy trên 2 tạng không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong với $p > 0,05$.

Tuổi xảy ra đợt cấp ở nhóm sống có tuổi trung vị cao hơn nhóm tử vong, nhưng không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.25). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Stefano-Picca [S.](#) và cộng sự (2008): RLCH chu trình urê và acid hữu cơ khởi phát ở trẻ sơ sinh thì tỷ lệ tử vong cao hơn nếu so với khởi phát muộn [71], do các trẻ này khởi phát sớm thường biểu hiện triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu dễ nhầm với chẩn đoán nhiễm khuẩn máu, do đó không chẩn đoán và điều trị kịp thời nên tỷ lệ tử vong cao hơn.

Thời gian hôn mê trước khi bắt đầu lọc máu ở bệnh nhân RLCHBS có tăng amonioc máu là một yếu tố tiên lượng đặc biệt. Thời gian từ lúc biểu hiện đợt cấp đến khi lọc máu ở nhóm sống và nhóm tử vong là tương tự nhau.

Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của Stefano-Picca [S.](#) và cộng sự (2001): yếu tố tiên lượng là thời gian hôn mê trước khi bắt đầu chạy thận (22 ± 10 h ở bệnh nhân có kết quả tốt so với 49 ± 11 h ở bệnh nhân có kết quả xấu, $P = 0,02$) và thời gian hôn mê < 33 h là tiên lượng tốt [83]. Do nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân ít nên chưa thấy sự khác biệt giữa thời gian hôn mê ở hai nhóm. Cũng theo nghiên cứu của Pela và cộng sự: kết quả điều trị có liên quan đến thời gian hôn mê do tăng amonioc máu và lọc màng bụng có thể có hiệu quả đối với tăng amonioc máu ở trẻ sơ sinh vì nó có thể được điều trị nhanh chóng. Kết hợp các biện pháp với nhau đã hỗ trợ quan trọng cho điều trị kịp thời những bệnh nhân tăng amonioc bằng liệu pháp thay thế thận [84].

Về chỉ số tiên lượng tử vong PRISM III: Các tác giả trên thế giới đã sử dụng bảng điểm này để tiên lượng tử vong ở bệnh nhân trong hồi sức cấp cứu nhi khoa và đã có những giá trị khoa học nhất định, tuy nhiên cũng vẫn còn

những tranh cãi, ví dụ như tính điểm ở thời điểm nào, thực hiện khác nhau dựa theo điều kiện ở những cơ sở y tế [123]. Theo chúng tôi chỉ số tiên lượng tử vong PRISM III ở thời điểm 24 giờ đầu vào viện, không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong với $p = 0,083$. Có thể do chỉ số PRISM của bệnh nhân của chúng tôi thấp hơn và do số lượng bệnh nhân ít. Còn theo [Claire Westrope C](#) và cộng sự [\(2010\)](#): chỉ số PRISM cao và sử dụng thuốc trợ tim, vận mạch trước điều trị là dấu hiệu tiên lượng xấu ở trẻ tử vong bị bệnh cấp tính [80]. Vì thế đây cũng là câu hỏi để mở cho những nghiên cứu tiếp theo.

De Leon A.L và cộng sự: sử dụng bảng điểm PRISM III với 17 biến số cho 170 bệnh nhân điều trị tại đơn vị hồi sức cấp cứu thì độ nhạy và độ đặc hiệu tốt để tiên lượng tử vong cho trẻ em [124].

Theo [Jae-Week Choi J.W](#) và cộng sự [\(2011\)](#): Nguy cơ tử vong ở trẻ em (PRISM) điểm III: $17,8 \pm 8,9$ khi bắt đầu CRRT là yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ tử vong [82].

Theo Trần Minh Điển [\(2010\)](#) chỉ số tiên lượng tử vong có liên quan chặt chẽ đến tỉ lệ tử vong trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn: Mức điểm dưới 10 (nhóm 1,2) không có bệnh nhân tử vong, 10-15 điểm (nhóm 3) thì tỷ lệ tử vong là 21,1%, 15-20 điểm (nhóm 4) là 41,7%, 20-25 điểm (nhóm 5) là 87,1%, 25-30 điểm (nhóm 6) là 87,0%, và trên 30 điểm thì tử vong 100%. Điểm cắt tách biệt giữa nhóm sống và tử vong của PRISM là 20,5 điểm với độ nhạy là 0,866 và độ đặc hiệu là $1 - 0,149$ [125].

Nghiên cứu của Đậu Việt Hùng [\(2007\)](#) về thang điểm PRISM cho trẻ em nhập khoa ĐTTC, bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy thang điểm này có khả năng phân tách tốt giữa hai nhóm tử vong và sống sót với diện tích dưới đường cong ROC là 0,87, điểm PRISM phân tách là 19,3. Tuy nhiên có một

số yếu tố làm ảnh hưởng đến khả năng tiên lượng nguy cơ tử vong của thang điểm PRISM là: bệnh không có khả năng điều trị và nhiễm khuẩn Bệnh viện. Tác giả cũng nhận thấy nhóm trẻ mắc nhiễm khuẩn nặng có điểm PRISM cao nhất (25,4) so với các nhóm bệnh nhân hồi sức khác [126].

Thời gian lọc máu ở nhóm tử vong kéo dài hơn nhóm sống, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.29), Thời gian lọc máu kéo dài là do tình trạng suy thận không hồi phục, bệnh nhân không có nước tiểu.

Năm 2006, McBryde K.D và cộng sự: Phân tích tỷ lệ tử vong và yếu tố nguy cơ tử vong trong việc sử dụng phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị bệnh RLCHBS hoặc nghi ngờ RLCHBS. Kết luận LMLT có thể điều chỉnh RLCH trên những bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán xác định bệnh RLCHBS. 60% tử vong và hơn 70% số bệnh nhân sống trên 5 năm. Thời gian điều trị thay thế thận > 24 giờ có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong, trong khi huyết áp > 5-~~9%~~ theo tuổi khi bắt đầu điều trị và sử dụng thuốc chống đông máu có liên quan đến việc giảm nguy cơ tử vong [79].

Các yếu tố khác như tình trạng nhiễm trùng và nhiễm trùng bệnh viện, thời gian lọc máu không thấy 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?

Lactate máu động mạch là chỉ số chỉ điểm cho tình trạng giảm tưới máu mô hậu quả của chuyển hóa yếm khí. Theo dõi chỉ số này giúp cho tiên lượng bệnh trong nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt trong sốc nhiễm khuẩn. Cơ chế tăng lactate máu trong nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn.: khi cung lượng tim giảm, co mạch gây thiếu oxy mô, dẫn đến tăng lactate, nhưng đôi khi cung lượng tim tăng mà lactat máu vẫn tăng do nhu cầu tăng chuyển hoá thiếu cung

cấp oxy mô. Thiếu oxy mô cũng xảy ra khi hình thành các đường thông (shunt) động tĩnh mạch nhiều, hoặc cũng có thể do tái phân bố máu từ các giường mao mạch tạng [127]. 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 $3,54 \text{ mmol/l}$ (độ nhạy $0,875$, độ đặc hiệu $1 - 0,125$), diện tích dưới đường cong ROC là $0,916$, $95\% \text{CI}$ ($0,826 - 1,000$) (hình 3.9). Kết quả này có sự khác biệt với Nguyễn Văn Thắng (2018) [114]: thời điểm trước lọc giá trị lactate trung bình của nhóm sống là $7,4 \pm 4,5 \text{ mmol/l}$, thấp hơn so với nhóm tử vong có lactat trung bình là $14,7 \pm 14,5 \text{ mmol/l}$. Sau lọc máu 6h thì lactat nhóm sống bắt đầu giảm và trở về bình thường sau 12h lọc máu ($p < 0,05$). Trong khi ở nhóm tử vong thì lactat cũng giảm trong vòng 24h đầu tiên, mức giảm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước lọc. Không giống như pH là chỉ số ảnh hưởng trực tiếp bởi lọc máu, dịch thay thế, lactat còn bị ảnh hưởng nhiều bởi tình trạng sốc, khả năng tưới máu mô tổ chức cho nên sự thay đổi của lactat còn phụ thuộc nhiều yếu tố khác.

Về chức năng thận: Nồng độ creatinin máu của nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ creatinin huyết tương dự báo kết quả điều trị là $0,817$, $95\% \text{CI}$ ($0,665 - 0,968$). 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 $0,871$ (biểu đồ 3.10). Suy thận ở bệnh nhân RLCHBS nằm trong bệnh cảnh suy đa tạng, do bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn dẫn đến giảm tưới máu các cơ quan trong đó có thận, nếu không điều trị kịp thời bệnh nhân sẽ tử vong do tăng kali máu và toan chuyển hóa mất bù. Như vậy nhóm bệnh nhân rối loạn chuyển hóa mà kém theo suy thận thì tiên lượng rất xấu, nguy cơ tử vong rất cao.

Nghiên cứu của ~~Youn-Ky~~Yung ~~S.Y~~ Kev và cộng sự (2018): một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong sớm hoặc rất sớm ở những bệnh nhân CRRT: huyết áp động mạch trung bình dưới 65 mmHg ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng là yếu tố nguy cơ tử vong [128]. Ngoài ra, các nghiên cứu trước đây chỉ ra tăng natri máu và tăng phosphate huyết là phổ biến ở những bệnh nhân nguy kịch và liên quan đến tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong [128],[129].

Sau khi phân tích đơn biến các yếu tố như tuổi xảy ra đợt cấp, thời gian lọc máu, nhóm bệnh RLCHBS, điểm PRISM III, tình trạng nhiễm trùng, số tạng suy, nhóm chỉ định lọc máu, thông số kỹ thuật lọc máu nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và nhóm tử vong. Có lẽ do số lượng bệnh nhân của chúng tôi ít nên chưa thấy rõ sự khác biệt. Do vậy cần nghiên cứu tiếp theo với số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

~~Guntulu-Theo~~ Sik ~~G~~ và cộng sự (2019): nghiên cứu trên 63 bệnh nhân nhập viện từ năm 2011 đến 2014. Tỷ lệ sống là: 69,8%. Chỉ định phổ biến nhất CRRT là quá tải dịch (31,7%), tiếp đến đợt cấp của các bệnh RLCH (15,9%) và nhiễm toan chuyển hóa dai dẳng (15,9%). Thời gian trung bình của CRRT là 58h (IQR 24-96h). Phương thức CRRT phổ biến nhất là lọc máu tĩnh mạch liên tục. Phương thức CRRT không khác nhau giữa những nhóm sống và nhóm tử vong. Nhiễm trùng huyết là liên quan đến giảm tỷ lệ sống khi so sánh với tổn thương thận cấp và đợt cấp của các bệnh RLCH. Bệnh nhân có quá tải dịch làm tăng tỷ lệ tử vong, thời gian CRRT, sử dụng máy thở và điều trị tại đơn vị hồi sức cấp cứu [130].

Nồng độ amoniac trước lọc máu ở nhóm sống thấp hơn so với nhóm tử vong, có ý nghĩa thống kê (bảng 3.31) và điểm cắt của amoniac chung có giá trị tiên lượng tử vong là 238 $\mu\text{mol/l}$. Kết quả này cũng tương tự như Picca S. và cộng sự (2015): thời gian hôn mê và nồng độ amoniac huyết tương trước khi CRRT là các yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong [86]. Khi amoniac tăng cao sẽ

gây độc cho tế bào não và gây phù tế bào hình sao, dẫn đến phù não và bệnh nhân sẽ tử vong nếu amoniac không được loại bỏ ra ngoài có thể [41].

4.4.2. Phân tích hồi qui đa biến

Sau phân tích đa biến chỉ có 2 yếu tố là lactat máu $> 3,54$ mmol/l và nồng độ creatinin máu trước lọc $> 63,9$ μ mol/l có liên quan đến nguy cơ tử vong với $p < 0,05$ (bảng 3.34).

Lactat máu $> 3,54$ mmol/l, OR là 1,75 (1,163-2,62), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả này phù hợp với Jat K.R và cộng sự: nghiên cứu vai trò tiên lượng tử vong của lactat trong sốc nhiễm khuẩn trẻ em, nhận thấy với nồng độ lactat > 5 mmol/l, tại thời điểm 3h, 12h, 24h sau nhập khoa hồi sức cấp cứu có OR cho tử vong lần lượt là 6,7, 12,5, và 8,6 (95% CI: 1,044–42,431, 1,85–84,44, 1,241–61,68) với giá trị tiên đoán dương tính là 38%, 71%, 64% và giá trị tiên đoán âm tính là 80%, 83% và 83%. Bên cạnh đó giá trị lactat trung bình ở các thời điểm 3h, 12h và 24h ở nhóm tử vong cao hơn ở nhóm sống có ý nghĩa thống kê [131].

Theo Nguyễn Văn Thắng (2018) [114], nghiên cứu về hiệu quả lọc máu liên tục trên bệnh nhi sốc tim cho thấy khi phân tích đa biến chỉ có PELODS và NT-proBNP thì có 36,16% bệnh nhân tử vong do sự thay đổi của PELODS và NT-pro BNP. trong đó chỉ có NT-proBNP có giá trị tiên lượng tử vong ($p=0,01$), giá trị NT-proBNP tăng lên một đơn vị thì nguy cơ tử vong tăng lên 1,001 lần với 95% CI: 1,00-1,002, với $p = 0,004$ [114]. Có sự khác biệt như vậy là do đối tượng khác nhau, các bệnh nhân của chúng tôi là các bệnh nhân RLCHBS có biểu hiện đợt cấp mất bù còn của Nguyễn Văn Thắng là các bệnh nhân sốc tim.

Nghiên cứu của Jae Wook Choi J.W. (2011) khi phân tích đơn biến thì có rất nhiều yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân lọc máu liên tục

như: PRISM trước lọc máu, tình trạng quá tải dịch, liều thuốc vận mạch hay mức lọc cầu thận. Song khi phân tích đa biến thì chỉ có PRISM III trước lúc lọc máu có giá trị tiên lượng tử vong với $OR=1,08$ và $95\% CI: 1,04-1,12$ với $p < 0,01$ [82]. Tác giả [M.-Santiago M](#) (2010) nghiên cứu yếu tố nguy cơ tử vong trên 174 bệnh nhân trẻ em nhiễm khuẩn huyết suy đa tạng được lọc máu liên tục, thì có nhiều yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong trong phân tích đơn biến nhưng khi cho vào mô hình hồi qui đa biến thì chỉ có 3 giá trị là hạ huyết áp khi lọc máu liên tục, liều adrenalin $\geq 0,6$ mcg/kg/phút là có giá trị tiên lượng tử vong ($p < 0,01$) [132]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì chỉ số PRISM III của nhóm tử vong cao hơn nhóm sống nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể là do số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn ít và yếu tố nhiễm trùng khởi phát đợt cấp mất bù.

[Claire A. Westrope C.A.](#) và cộng sự, nghiên cứu trên 3825 bệnh nhân nhập khoa ĐTTC phải dùng liệu pháp thay thế thận ở 30/33 trung tâm. Tỷ lệ sống chung khi rời khỏi ĐTTC là (73,8%). Các yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong bao gồm: Tuổi: trẻ lớn nguy cơ thấp hơn so với trẻ sơ sinh ($OR: 0,6$; $CI\ 95\%, 0,5-0,8$) mặc dù tỷ lệ tử vong không tăng ở trẻ trên 1 tuổi; phương thức thay thế thận: lọc màng bụng có nguy cơ tử vong cao hơn với các phương pháp điều trị thay thế thận liên tục ($OR: -0,7$; $0,5; 0,9$); thời gian điều trị thay thế thận ($OR: 1,02/ngày$; $CI\ 95\%, 1:01-01:04$) và bệnh chính, với tỷ lệ sống thấp nhất ở gan bệnh nhân mắc bệnh (53,9%) [133].

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](#) và cộng sự ([2019](#)) nghiên cứu về ảnh hưởng của suy thận đến tỷ lệ tử vong ở trẻ em, cho thấy: Trẻ bị tổn thương thận cấp giai đoạn III cần thở máy, chuyển đến khoa thận nhi khoa và xuất viện với mức độ creatinin bất thường

(trên 100 $\mu\text{mol/l}$), hạ canxi máu, thiếu máu và nhiễm toan là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập [134].

[Rakhmawati U. và cộng sự \(2019\)](#) ~~Indah K. Murni và Desy Rusmawatiningsyas~~ nghiên cứu trên 152 trẻ bị tổn thương thận cấp, 119 bệnh nhân tử vong. Khi phân tích đa biến các yếu tố như tổn thương thận cấp, sử dụng máy thở, bệnh nhiễm trùng tiên phát, suy đa tạng và phân tích đa biến tuổi nhận thấy: sử dụng máy thở, tổn thương thận cấp nặng và nhiễm trùng có liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong ở trẻ em bị tổn thương thận cấp với OR là 19,2 (95% CI 6,2 - 59,7; $P < 0,001$), 8,6 (95% CI 2,7 - 27,6; $P < 0,001$) và 0,2 (95% CI 0,1 - 0,8; $P = 0,02$) [135].

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

Kết quả ở biểu đồ 3.11: nhóm tăng amonioc $> 500 \mu\text{mol/l}$, diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ amonioc tiên lượng kết quả điều trị là 1,000, 95% CI. Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong là amonioc = 1482,5 $\mu\text{mol/l}$, độ nhạy là 1,00, độ đặc hiệu là 1,00. Như vậy trong nhóm tăng amonioc: Khi amonioc $> 1482,5 \mu\text{mol/l}$, thì nguy cơ tử vong là 100%. Kết quả này cũng phù hợp ~~Claire~~ Westrope [C](#) và cộng sự cho thấy: Mức độ tăng nặng của amonioc hoặc tốc độ đào thải amonioc ảnh hưởng đến kết quả điều trị [80]. Tăng amonioc là một cấp cứu của bệnh RLCHBS, nếu tăng amonioc kéo dài bệnh nhân sẽ bị tử vong hoặc để lại di chứng nặng nề. Do đó bệnh nhân RLCHBS khi có nồng độ amonioc tăng cần phải kiểm tra amonioc 1 giờ 1 lần và theo dõi liên tục các dấu hiệu lâm sàng và có chỉ định lọc máu sớm khi nồng độ amonioc tăng cao hoặc không giảm sau 4-6 giờ điều trị nội khoa [8].

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 ~~tách biệt sống chết~~ [tiên lượng tử vong](#) là pH = 7,005 với độ nhạy là 0,80 và độ đặc hiệu là 0,538 (biểu

đồ 3.12). Như vậy cần chỉ định lọc máu khi $\text{pH} > 7,005$, nếu lọc máu khi bệnh nhân RLCHBS bị đợt cấp mắt bù có tình trạng toan chuyển hóa $\text{pH}_{\text{máu}} < 7,0$ thì tỷ lệ tử vong rất cao.

Sau khi phân tích đơn biến các yếu tố như tuổi xảy ra đợt cấp, thời gian lọc máu, nhóm bệnh RLCHBS, điểm PRISM III, tình trạng nhiễm trùng, số tạng suy và một số thông số lọc máu chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và nhóm tử vong của nhóm toan chuyển hóa $\text{pH} < 7,2$ và nhóm tăng amoniac $> 500\mu\text{mol/l}$ trước lọc máu, có lẽ do cỡ mẫu theo nhóm bệnh RLCHBS trong nghiên cứu này còn quá nhỏ, nên chưa thấy sự khác biệt giữa các yếu tố trên và tỷ lệ tử vong. Do vậy cần có những nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn.

Hạn chế của luận án

Do số lượng bệnh nhân còn ít, khi chia theo từng nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh thì số lượng còn nhỏ, do đó việc phân tích kết quả điều trị lọc máu cho từng bệnh RLCHBS còn hạn chế.

Các bệnh RLCHBS có các sản phẩm trung gian khác nhau do đó rất khó áp dụng một phác đồ điều trị thống nhất cho toàn bộ nhóm bệnh RLCHBS mà chỉ có phác đồ cho từng nhóm bệnh khác nhau. Do vậy cần có những nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn.

KẾT LUẬN

Trong thời gian từ 1/1/2015 - 30/10/2018 có 40 bệnh nhi rối loạn chuyển hóa bẩm sinh có-bị đợt cấp mất bù, được lọc máu liên tục tại bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi đưa ra kết luận sau:

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.

Lọc máu liên tục 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 và nặng - xin về 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.

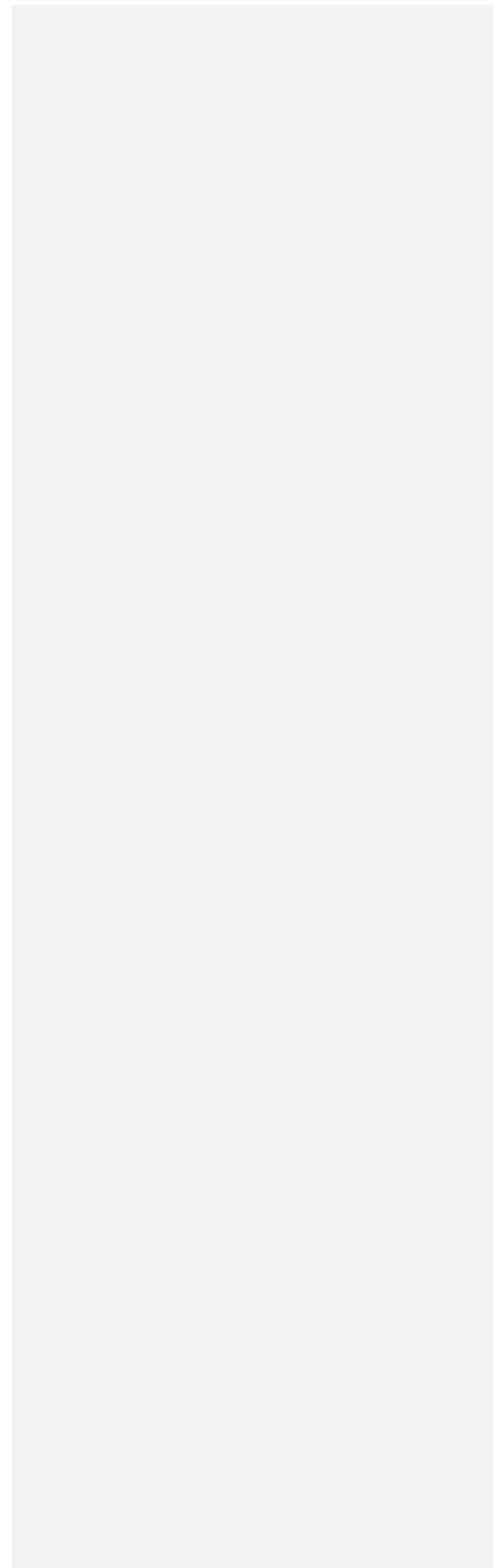
3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị lọc máu liên tục.

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 $> 63,9$ μ 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 $\geq 1482,5$ μ 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 tĩnh mạch-tĩnh mạch 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.

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 15 pt, Bold, Font color: Auto

Formatted: Font: 15 pt, Font color: Auto, Italian (Italy)

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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Formatted: Justified, Space Before: 0.4 line, After: 0.4 line,
Line spacing: 1.5 lines

1. Burton B.K. (1998). Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. ***Pediatrics***, 102(6), 69.
2. Applegarth D.A., Toone J.R., ~~and~~ Lowry R.B. (2000). Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. ***Pediatrics***, 105(1), 10.
3. Weiner D.L. (2006). *Metabolic emergencies*, 5th edition, Textbook of pediatric emergency medicine, 1193-1206.
4. van Rijt W.J., Koolhaas G.D., Bekhof J. et al (2016). Inborn Errors of Metabolism That Cause Sudden Infant Death: A Systematic Review with Implications for Population Neonatal Screening Programmes. *Neonatology*, 109(4), 297-302.
5. Angel M.J. and Young G.B. (2011). Metabolic encephalopathies. ***Neurol Clin***, 29(4), 837-882.
6. Zschocke J. and Hoffmann G. (2004). *Vademecum metabolicum: manual of metabolic paediatrics*, Schattauer Verlag, Germany, 74.
7. Nguyễn Thị Hoàn, Vũ Chí Dũng, Nguyễn Ngọc Khánh ~~et al~~ và công sự (2009). Lâm sàng và kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa bẩm sinh tại Bệnh Viện Nhi Trung ương (2005-2008). ***Tạp chí Y học Việt Nam***, 6(212), 633-640.
8. Zschocke J. and Hoffmann G.F. (2011). *Diagnosis and management of metabolic disorders; Special emergency medication*. In: *Vademecum metabolicum: Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism*, Schattauer verlag, 58(4), 730.

Formatted: Font: Not Bold, Do not check spelling or grammar

9. Thompson G.N., Butt W.W., Shann F.A. et al (1991). Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. **J Pediatr**, 118(6), 879-884.
10. Juvet P., Poggi F., Rabier D. et al (1997). Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. **J Inherit Metab Dis**, 20(4), 463-472.
11. Arbeiter A.K., Kranz B., Wingen A.M. et al (2010). Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. **Nephrol Dial Transplant**, 25(4), 1257-1265.
12. Zschocke J. and Hoffmann H.G. (2011). *Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatrics*, Schattauer Verlag, 9-12.
13. Saudubray J.M., Van den Berghe G., and Walter J.H. (2012). *Clinical approach to inborn errors of metabolism*, 5th edition, Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and treatment,, Springer, Berlin, Heidelberg, 3-52.
14. Scriver C.R. (2001). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, Montreal: McGraw-Hill, New York, 21-30.
15. Yunus Z.M., Kamaludin D.A., Mamat M. et al (2012). Clinical and biochemical profiles of maple syrup urine disease in Malaysian children. **JIMD Rep**, 5(1), 99-107.
16. Ficicioglu C. and Bearden D. (2011). Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. **Pediatr Neurol**, 45(5), 283-291.
17. Morton D.H., Strauss K.A., Robinson D.L. et al (2002). Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. **Pediatrics**, 109(6), 999-1008.

18. Kamboj M. (2008). Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. ***Pediatr Clin North Am***, 55(5), 1113-1127.
19. Charles T., Scriver L. and Arthus L.B. (1995). *Organic acid*, The metabolic and molecular bases of inherited disease, Elsevier, 1371-1631.
20. Endo F., Matsuura T., Yanagita K. et al (2004). Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. ***J Nutr***, 134(6), 1605-1672.
21. Summar M.L., Dobbelaere D., Brusilow S. et al (2008). Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. ***Acta Paediatr***, 97(10), 1420-1425.
22. Uchino T., Endo F. and Matsuda I. (1998). Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. ***J Inherit Metab Dis***, 21(1), 151-159.
23. Nguyen K.N., Bui H.T., Vu D.C. et al (2015). Phenotype and genotype of urea cycle defect in a Vietnamese referral center. ***Annals of translational medicine***, 3(2), 1-6.
24. Wapner T. and Hain Line B.E. (2006). *Introduction to Inborn error of metabolism*. In: *os ki's pediatric*, 4th edition, Principles and practice, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2145.
25. Gomella T.L., Tricia L., Cunningham M. et al (2013). *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*, 7th edition, McGraw-Hill Education Medical, United States.

26. Wajner M. and Amaral A.U. (2016). Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. **Biosci Rep**, 36(1), 281.
27. Charles R.S., William S.S., Barton C. et al (2007). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Edition, Glycogen storage diseases, 1521-1551.
28. Spronsen F.J., Smit G.P., ~~and~~ Erwich J.J. (2005). Inherited metabolic diseases and pregnancy. **Bjog**, 112(1), 2-11.
29. Zschocke J. and Hoffmann G.F. (2011). *Diagnosis and management of metabolic disorders; Special emergency medication*. In: Vademecum metabolicum: Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism, Schattauer verlag, 61-65; 94-95; 159
30. Nguyễn Thu Nhạn (2008). Tiếp cận chẩn đoán và điều trị dị tật bẩm sinh do chuyển hóa. **Tạp chí Nhi khoa**, 1(1), 5-12.
31. Lindor N.M. and Karnes P.S. (1995). Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. **Mayo Clin Proc**, 70(10), 987-988.
32. Butterworth R.F. (1998). Effects of hyperammonaemia on brain function. **Journal of inherited metabolic disease**, 21(1), 6-20.
33. Cagnon L. and Braissant O. (2007). Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. **Brain Res Rev**, 56(1), 183-197.
34. Brusilow S.W. and Maestri N.E. (1996). Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. **Adv Pediatr**, 43(1), 127-170.

35. O'Donohoe P.B., Kessler R., ~~and~~ Beattie T.F. (2006). Exploring the clinical utility of blood ketone levels in the emergency department assessment of paediatric patients. ***Emerg Med J***, 23(10), 783-787.
36. Saudubray J.M., Sedel F., ~~and~~ Walter J.H. (2006). Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. ***J Inherit Metab Dis***, 29(2-3), 261-274.
37. Surtees R. and Leonard J.V. (1989). Acute metabolic encephalopathy: a review of causes, mechanisms and treatment. ***J Inherit Metab Dis***, 12(1), 42-54.
38. Nassogne M.C., Heron B., Touati G. et al (2005). Urea cycle defects: management and outcome. ***J Inherit Metab Dis***, 28(3), 407-414.
39. Levy P.A. (2009). Inborn Errors of Metabolism: part1; overview. ***Pediatrics in review***, 30(4), 131.
40. Ficicioglu. and D Bearden (2011). Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. ***Pediatr Neurol***, 45(5), 283-291.
41. Auron A. and Brophy P.D. (2012). Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. ***Pediatr Nephrol***, 27(2), 207-22.
42. Villani G.R., Gallo G., Scolamiero E. et al (2017). Classical organic acidurias: Diagnosis and pathogenesis. ***Clin Exp Med***, 17(3), 305-323.
43. El-Hattab A.W. (2015). Inborn errors of metabolism. ***Clin Perinatol***, 42(2), 413-439.
44. Keskinen P., Siitonen A., ~~and~~ Salo M. (2008). Hereditary urea cycle diseases in Finland. ***Acta paediatrica***, 97(10), 1412-1419.

45. Summar M. and Tuchman M. (2001). Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. ***Journal Pediatric***, 138(1), 6-10.
46. Summar M. (2001). Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. ***Journal Pediatric***, 138(1), 30-39.
47. National Organization for Rare Disorders (2012). *The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders*.
48. Kennedy A.D., Miller M.J., Beebe K. et al (2016). Metabolomic Profiling of Human Urine as a Screen for Multiple Inborn Errors of Metabolism. ***Genet Test Mol Biomarkers***, 20(9), 485-495.
49. Summar M.L. and Tuchman M. (2005). *Urea Cycle Disorder Overview*, ***Gene Reviews***, 1993-2002.
50. Kellum J.A., Angus D.C., Johnson J.P. et al (2002). Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. ***Intensive Care Med***, 28(1), 29-37.
51. Lai Y.C., Huang H.P., Tsai I.J. et al (2007). High-volume continuous venovenous hemofiltration as an effective therapy for acute management of inborn errors of metabolism in young children. ***Blood Purification***, 25(4), 303-308.
52. Dionisi-Vici C. and de-Bauldy H.O. (2012). *Emergency treatments*, 5th edition, Inborn Metabolic diseases: Diagnosis and treatment, 104-110.
53. Alfadhel M., Al-Thihli K., Moubayed H. et al (2013). Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. ***Archives of disease in childhood***, 98(6), 454-461.

54. Hothi D.K., St George-Hyslop C., Geary D. et al (2006). Continuous renal replacement therapy (CRRT) in children using the AQUARIUS. ***Nephrol Dial Transplant***, 21(8), 2296-2300.
55. Ronco C., Bellomo R., ~~and~~ Ricci Z. (2001). Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. ***Nephrology Dialysis Transplantation***, 16(suppl_5), 67-72.
56. Farahnak A. and Fatemeh G.S. (2016). *Principles and practice*, Pediatric continuous Renal Replacement Therapy, 41-65.
57. Gambro L. (2009). Continuous renal replacement therapy for low body weight patients. *Renal Intensive Care Self-learning module*, 1(1), 4-62.
58. Brophy P.D., Somers M.J., Baum M.A. et al (2005). Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). ***Nephrol Dial Transplant***, 20(7), 1416-1421.
59. Goldstein S.L., Somers M.J., Brophy P.D. et al (2004). The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry: design, development and data assessed. ***Int J Artif Organs***, 27(1), 9-14.
60. Assadi F. and Sharbaf F. (2016). *Pediatric continuous renal replacement therapy*, Principles and practice, Springer, 41-65.
61. Dionisi-Vici C. and de Baulny H.O. (2012). *Emergency Treatments* Inborn Metabolic Diseases, Springer, Berlin, Heidelberg, 103-110.
62. Bunchman T.E., Brophy P.D., ~~and~~ Goldstein S.L. ~~et al~~ (2008). Technical considerations for renal replacement therapy in children. ***Semin Nephrol***, 28(5), 488-492.

63. Tạ Anh Tuấn (2013). Hiệu quả của lọc máu liên tục tĩnh mạch -tĩnh mạch (CVVH) trong điều trị bệnh tay chân miệng có biến chứng suy tuần hoàn và suy hô hấp tại khoa Hồi sức cấp cứu. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, 1(409), 37-42.
64. Ronco C. and Ricci Z. (2015). Pediatric continuous renal replacement: 20 years later. *Intensive Care Med*, 41(6), 985-993.
65. Finkel K.W. and Podoll A.S. (2009). Complications of continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*, 22(2), 155-159.
66. Farahnak A. and Fatemeh G.S. (2016). Chapter 2 Water and solute movements: Basic physiology & Chapter 3 Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). *Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy*, Principles and Practice, 35-70.
67. Jander A., Tkaczyk M., Pagowska-Klimek I. et al (2007). Continuous veno-venous hemodiafiltration in children after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31(6), 1022-1028.
68. Santiago M.J., Lopez-Herce J., Urbano J. et al (2009). Complications of continuous renal replacement therapy in critically ill children: a prospective observational evaluation study. *Crit Care*, 13(6), R184.
69. Spinale J.M., Laskin B.L., Sondheimer N. et al (2013). High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol*, 28(6), 983-986.
70. Askenazi D.J., Goldstein S.L., Koralkar R. et al (2013). Continuous renal replacement therapy for children under 10 kg: A report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *The Journal of pediatrics*, 162(3), 587-592.

71. Picca S., Bartuli A., ~~and~~ Dionisi-Vici C. (2008). Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. ***Semin Nephrol***, 28(5), 477-480.
72. Kim H.J., Park S.J., Park K.I. et al (2011). Acute treatment of hyperammonemia by continuous renal replacement therapy in a newborn patient with ornithine transcarbamylase deficiency. ***Korean J Pediatr***, 54(10), 425-428.
73. Tsai I.J., Hwu W.L., Huang S.C. et al (2014). Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. ***Pediatr Nephrol***, 29(1), 111-116.
74. Goldstein S.L. (2018). Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy for "40 Years of Continuous Renal Replacement Therapy". ***Contrib Nephrol***, 194(1), 146-154.
75. Assadi F.K. (1988). Treatment of acute renal failure in an infant by continuous arteriovenous hemodialysis. ***Pediatr Nephrol***, 2(3), 320-322.
76. Sutherland S.M. and Alexander S.R. (2012). Continuous renal replacement therapy in children. ***Pediatr Nephrol***, 27(11), 2007-2016.
77. Falk M.C., Knight J.F., Roy L.P. et al (1994). Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. ***Pediatr Nephrol***, 8(3), 330-333.
78. Schaefer F., Straube E., Oh J. et al (1999). Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. ***Nephrol Dial Transplant***, 14(4), 910-918.

79. McBryde K.D., Kershaw D.B., Bunchman T.E. et al (2006). Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. **J Pediatr**, 148(6), 770-778.
80. Westrope C., Morris K., Burford D. et al (2010). Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. **Pediatric Nephrology**, 25(9), 1725-1730.
81. Demirkol D., Sik G., Topal N. et al (2016). Continuous Venovenous Hemodiafiltration in the Treatment of Maple Syrup Urine Disease. **Blood Purif**, 42(1), 27-32.
82. Choi J.W., Chung W.J., Han Y.J. et al (2011). Predictors of Mortality and Complication in Pediatric Patients Who Require Continuous Renal Replacement Therapy in Pediatric Intensive Care Unit. **Korean Journal of Critical Care Medicine**, 26(3), 171.
83. Picca S., Dionisi-Vici C., Abeni D. et al (2001). Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. **Pediatr Nephrol**, 16(11), 862-867.
84. Pela I., Seracini D., Donati M.A. et al (2008). Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? **Pediatr Nephrol**, 23(1), 163-168.
85. Enns G.M., Berry S.A., Berry G.T. et al (2007). Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. **N Engl J Med**, 356(22), 2282-2292.
86. Picca S., Dionisi-Vici C., Bartuli A. et al (2015). Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. **Pediatr Nephrol**, 30(5), 839-847.

87. Al-Ayed T., Rahman N.U., Alturki A. et al (2018). Outcome of continuous renal replacement therapy in critically ill children: a retrospective cohort study. **Ann Saudi Med**, 38(4), 260-268.
88. Marshall S. (2012). *Diagnosis*, The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders, The National Organization for Rare Disorders, Danbury, 9.
89. Horton S. and Augustin S. (2013). Activated clotting time (ACT). **Methods Mol Biol**, 992(1), 155-167.
90. Haberle J., Boddaert N., Burlina A. et al (2012). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. **Orphanet Journal of Rare Disease**, 7(32).
91. Nguyễn Công Khanh (2001). *Tiếp cận chẩn đoán nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 305-327.
92. Arkachaisri T and Ballow M. (1999). Developmental immunology of the newborn. **Immunology and Allergy Clinics**, 19(2), 253-279.
93. Kido J., Nakamura K., MMitsubuchi H. et al (2012). Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders In Japan. **J Inherit Metab Dis**, 35(5), 777-785.
94. Mew N.A., Krivitzky L., McCarter R. et al (2013). Clinical outcomes of Neonatal onset Proximal versus distal urea cycle disorder do not differ. **Journal of Pediatrics**, 16(2), 324-329.
95. Aygun F., Varol F., Aktuglu-Zeybek C. et al (2019). Continuous Renal Replacement Therapy with High Flow Rate Can Effectively, Safely, and Quickly Reduce Plasma Ammonia and Leucine Levels in Children. **Children**, 6(4), 53.

96. Aygun F., Aygun D., Erbek-Alp F. et al (2018). The impact of continuous renal replacement therapy for metabolic disorders in infants. ***Pediatr Neonatol***, 59(1), 85-90.
97. Warwick W.B., Peter W.S., ~~and~~ Phillippe J. (2008). *Chapter 37. Renal replacement therapies and Chapter 98. Inborn errors of metabolism*, Rogers Textbook of pediatric intensive care, Pediatric Critical Care Medicine, 564-599; 854-879.
98. Vaidyanathan K., Narayanan M.P., ~~and~~ Vasudevan D.M. (2011). Organic acidurias: an updated review. ***Indian J Clin Biochem***, 26(4), 319-325.
99. Wappner R.S. (1993). Biochemical diagnosis of genetic diseases. ***Pediatr Ann***, 22(5), 282-292; 295-297.
100. Batshaw M.L. (1984). Hyperammonemia. ***Curr Probl Pediatr***, 14(11), 1-69.
101. Gropman A.L., Summar M., ~~and~~ Leonard J.V. (2007). Neurological implications of urea cycle disorders. ***J Inherit Metab Dis***, 30(6), 865-879.
102. Cho H. (2018). Renal replacement therapy in neonates with an inborn error of metabolism. ***Korean J Pediatr***, 62(2), 43.
103. Batshaw M.L., Brusilow S., Waber L. et al (1982). Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. ***N Engl J Med***, 306(23), 1387-1392.
104. ~~McBryde~~, T. L Kudelka, D. B Kershaw et al (2004). Clearance of amino acids by hemodialysis in argininosuccinate synthetase deficiency. ***J Pediatr***, 144(4), 536-540.

105. Phan V., Clermont M.J., Merouani A. et al (2006). Duration of extracorporeal therapy in acute maple syrup urine disease: a kinetic model. ***Pediatr Nephrol***, 21(5), 698-704.
106. Fleming G.M., Walters S., Goldstein S.L. et al (2012). Nonrenal indications for continuous renal replacement therapy: A report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. ***Pediatr Crit Care Med***, 13(5), 299-304.
107. Little M.A., Conlon P.J., ~~and~~ Walshe J.J. (2000). Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. ***Am J Kidney Dis***, 36(6), 1135-1139.
108. Ronco C. (2017). Continuous renal replacement therapy: forty-year anniversary. ***The International journal of artificial organs***, 40(6), 257-264.
109. Sheng C.Q., Dai X.L., Jia Y. et al (2016). Clinical analysis of continuous blood purification for the treatment of children with fulminant myocarditis. ***Int J Clin Exp Med***, ~~9~~ 9(6), 11788-11795.
110. John S., Griesbach D., Baumgartel M. et al (2001). Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. ***Nephrol Dial Transplant***, 16(2), 320-327.
111. Heering P., Morgera S., Schmitz F.J. et al (1997). Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. ***Intensive Care Med***, 23(3), 288-96.

112. Koji G., Seigo H., Takakuni A. et al (2011). Continuous Renal Replacement Therapy Improves Septic Shock in Patients Unresponsive to Early Goal-Directed Therapy. ***J Anesthe Clinic Res***, 2(1), 161.
113. Goldstein S.L. (2011). Continuous renal replacement therapy: Mechanism of clearance, fluid removal, indications and outcomes. ***Curr Opin Pediatr***, 23(2), 181-185.
114. Nguyễn Văn Thắng (2018). *Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp lọc máu liên tục trong điều trị sốc tim do viêm cơ tim cấp ở trẻ em*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, [1-61](#).
115. Schillaci L.P., DeBrosse S.D, McCandless S.E. (2018). Inborn Errors of Metabolism with Acidosis: Organic Acidemias and Defects of Pyruvate and Ketone Body Metabolism. ***Pediatr Clin North Am***, 65(2), 209-230.
116. Nguyễn Xuân Nam (2009). *Đánh giá hiệu quả của lọc máu liên tục trong điều trị suy đa tạng do sốc nhiễm khuẩn*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, [1-53](#).
117. Hoàng Văn Quang (2011). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị suy đa tạng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, [1-93](#).
118. Chen C.Y., Tsai T.C., Lee W.J. et al (2007). Continuous hemodiafiltration in the treatment of hyperammonemia due to methylmalonic acidemia. ***Ren Fail***, 29(6), 751-754.
119. Yetimakman A.F., Kesici S., Tanyildiz M. et al (2017). A Report of 7-Year Experience on Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy. ***Journal of intensive care medicine***, [08850666177243391-5](#).

120. Jackowska T. and Pawlik K. (2015). Prevention of nosocomial infections in the pediatric ward - own experiences. **Dev Period Med**, 19(2), 225-324.
121. Santa María F.C., Espinosab J.R, Hernández P.G. (2018). Continuous venovenous hemofiltration in neonates with hyperammonemia. A case series. **Rev Chil Pediatr**, 89(1), 74-78.
122. Ali F.N. and Lane J.C. (2012). Hemofiltration circuit use beyond 72 hours in pediatric continuous renal replacement therapy. **Int J Artif Organs**, 35(2), 139-143.
123. Pollack M.M., Patel K.M, Ruttimann U.E. (1996). PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. **Crit Care Med**, 24(5), 743-752.
124. De Leon A.L., Romero-Gutierrez G., Valenzuela C.A. et al (2005). Simplified PRISM III score and outcome in the pediatric intensive care unit. **Pediatr Int**, 47(1), 80-83.
125. Trần Minh Điền (2010). *Nghiên cứu kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng tử vong trong sốc nhiễm khuẩn trẻ em*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, [1-111](#).
126. Đậu Việt Hùng (2007). *Giá trị tiên lượng của thang điểm PRISM đối với bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Nhi Trung ương*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội,
127. Duke T. (1999). Dysoxia and lactate. **Arch Dis Child**, 81(4), 343-350.
128. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Crit Care Med**, 45(3), 486-552.
129. Jung S.Y., Kwon J., Park S. et al (2018). Phosphate is a potential biomarker of disease severity and predicts adverse outcomes in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. **PLoS One**, 13(2), [e0191290](#)¹⁻¹⁶.

130. Sik G., Demirbuga A., Gunhar S. et al (2019). Clinical Features and Indications Associated with Mortality in Continuous Renal Replacement Therapy for Pediatric Patients. **Indian J Pediatr**, 86(4), 360-364.
131. Jat K.R., Jhamb U, Gupta V.K. (2011). Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian journal of critical care medicine* [peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine](#), 15(2), 102-107.
132. Santiago M.J., López-Herce J., Urbano J. et al (2010). Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. **Intensive care medicine**, 36, 843-849.
133. Westrope C.A., Fleming S., Kapetanstrataki M. et al (2018). Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Child. **Pediatric Critical Care Medicine**, 19(3), 210-217.
134. Safder O.Y., Alhasan K.A., Shalaby M.A. et al (2019). Short-term outcome associated with disease severity and electrolyte abnormalities among critically ill children with acute kidney injury. **BMC Nephrol**, 20(1), 89.
135. Rakhmawati U., Murni I.K., Rusmawatiningtyas D. (2019). Predictors of mortality in children with acute kidney injury in intensive care unit. **Paediatrica Indonesiana**, 59(2), 92-97.
136. Holmes J.F., Palchak M.J., MacFarlane T. et al (2005). Performance of the pediatric glasgow coma scale in children with blunt head trauma. **Acad Emerg Med**, 12(9), 814-819.

PHỤ LỤC 1

Quy trình kỹ thuật lọc máu liên tục Bệnh viện Nhi Trung ương LỌC MÁU LIÊN TỤC (CVVH)

1. ĐẠI CƯƠNG

- Kỹ thuật lọc máu liên tục qua đường tĩnh mạch (Continuous Venovenous Hemofiltration – CVVH) là phương thức lọc máu bằng vòng tuần hoàn ngoài cơ thể được tiến hành chậm từ từ liên tục trong 24 giờ/ngày nhằm mục đích đào thải ra khỏi máu người bệnh một cách liên tục: nước các chất hòa tan có trọng lượng phân tử trung bình ((TLPT từ 500 – 5000 Da: VTM B12, urê...), các chất tiền viêm. Tuy nhiên nếu sử dụng quả lọc high-flux có thể lọc được các chất có trọng lượng phân tử 40.000 Da. Vì vậy kỹ thuật này thường được chỉ định cho những người bệnh suy thận có huyết động không ổn định, và cho những người bệnh nặng tại hồi sức cấp cứu: sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng, rối loạn chuyển hóa, ngộ độc...

- Kỹ thuật lọc máu CVVH yêu cầu sử dụng bơm máu, bơm dịch thải và bơm dịch thay thế. Không cần sử dụng bơm dịch thẩm tách. Nước và các chất hòa tan được loại bỏ bằng cơ chế đối lưu và siêu lọc.

2. CHỈ ĐỊNH

Với người bệnh nặng tại hồi sức cần chỉ định lọc máu càng sớm càng tốt trước khi có các biến chứng nặng đe dọa tính mạng xảy ra.

2.1. Người bệnh nặng tại hồi sức cấp cứu có tổn thương thận cấp ở mức độ I (Injury - theo phân loại pRIFLE) kèm theo một trong các dấu hiệu

- Quá tải dịch > 10%
- Thiếu niệu (nước tiểu < 1 ml/kg/h(giờ)) không đáp ứng với lợi tiểu
- Người bệnh có chỉ định thở máy, tăng các chỉ số máy nguyên nhân liên quan đến tình trạng quá tải dịch.
- Người bệnh cần đảm bảo nhu cầu dinh dưỡng hoặc có rối loạn điện giải nhưng phải hạn chế dịch.
- Người bệnh có quá tải dịch > 10% nhưng cần phải truyền một khối lượng lớn thuốc, máu và các sản phẩm của máu

- BUN từ 80 — 100 mg/dl
 - Rối loạn điện giải nặng ($K \geq 6,5$ mmol/l)—toan nặng—($pH < 7,15$) đe dọa tử vong không đáp ứng với điều trị nội khoa.
 - Sốt xuất huyết: suy thận cấp có hoặc không kèm ARDS hoặc tổn thương gan
 - Bệnh lý khác có suy đa cơ quan: viêm tụy cấp, ong đốt, rắn cắn
- 2.2. Người bệnh nặng tại hồi sức cấp cứu chưa có tổn thương thận cấp
- Nhiễm khuẩn nặng có sốc nhiễm khuẩn, có suy đa tạng theo tiêu chuẩn Goldstein (từ ≥ 2 cơ quan).
 - Bệnh tay chân miệng $\geq$ độ 3 có rối loạn thần kinh phó giao cảm nặng (nhịp tim nhanh, vân tím, sốt cao liên tục khó hạ nhiệt..) có sốc hoặc hôn mê.
 - $K > 6,5$ mmol/l không đáp ứng với điều trị nội khoa
 - $Na > 160$ hoặc < 115 mmol/l không đáp ứng điều trị nội khoa
 - Quá tải dịch $> 10\%$, hoặc gây phù cơ quan đặc biệt gây phù phổi
 - Ngộ độc cần lọc loại bỏ chất độc: ngộ độc rượu, ngộ độc thuốc (lithium, theophylline..)
 - Toan chuyển hóa nặng $pH < 7,15$
 - Bệnh lý đông máu cần truyền một khối lượng lớn máu và các chế phẩm máu ở những người bệnh nặng có nguy cơ gây phù phổi cấp hoặc ARDS.
 - Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh—: RLCH chu trình urê, toan chuyển hóa do RLCH acid hữu cơ, maple syrup urine disease...
 - Tăng thân nhiệt ác tính (nhiệt độ trung tâm $> 39,5^\circ$) không đáp ứng với điều trị thông thường.
 - Sốc bồng ở bệnh nhân bồng—độ II, III, diện tích phỏng 30-70%

3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có chống chỉ định tuyệt đối

4. CHUẨN BỊ

4.1. Người thực hiện

Kíp làm việc gồm 01 bác sỹ và 01 điều dưỡng được đào tạo về lọc máu.

4.2. Phương tiện

4.2.1. Trang thiết bị lọc máu

- Máy lọc máu liên tục Prisma/prismaflex của hãng Gambro hoặc các hãng khác.

- Bộ quả lọc của hãng Gambro: trẻ < 10 kg, sử dụng quả lọc Prismaflex HF20. Trẻ từ 10-15 kg, sử dụng quả lọc Prismaflex M60. Trẻ > 15 kg, sử dụng quả lọc Prismaflex M100.(máy và quả lọc của hãng khác sẽ theo hướng dẫn của nhà sản xuất)

- Catheter tĩnh mạch 2 nòng dùng cho lọc máu, kích cỡ lựa chọn theo cân nặng: 3 - 6 kg sử dụng catheter 6,5F; từ 7- 30 kg sử dụng catheter 8F; ≥ 30 kg sử dụng catheter 11F.

4.2.2. Dịch và thuốc

- Dịch lọc máu: dịch thay thế có thành phần natri bicarbonat (sử dụng chống đông bằng heparin) hoặc citrat (nếu chống đông bằng citrat) số lượng phụ thuộc vào phương thức lọc máu, cân nặng, tốc độ dịch thẩm tách, thời gian lọc máu.

- Dung dịch dùng để đuổi khí trong hệ thống dây dẫn và quả lọc: 02 lít Natriclorua 9%

- Dung dịch chạy môi: 200ml Human albumin 5% (pha từ Human albumin 20%), chế phẩm máu (khối hồng cầu, plasma tươi)

- Thuốc chống đông Heparin

- Thuốc an thần giảm đau: midazolam, seduxen, ketamin, lidocain

4.2.3. Dụng cụ cấp cứu

- Bộ đặt nội khí quản và bóng, mask

- Hộp chống sốc theo qui định của bộ y tế

4.2.4. Vật tư tiêu hao

Bơm tiêm 20ml, 50ml để pha heparin tùy theo máy lọc máu, bơm tiêm 5 ml, 10 ml bơm natriclorua 9% dùng làm đầy đầu các dây dẫn khi kết nối vòng tuần hoàn ngoài cơ thể, cồn sát khuẩn (cồn 70°C và Iod 10%), dây truyền

dịch, dây nối, chạc 3, túi đựng dịch thải vô khuẩn (loại 5 lít) găng tay vô khuẩn chỉ khâu, bông gạc vô khuẩn, băng dính bản rộng, băng dính thường...

4.2.5. Các dụng cụ khác

- Monitor theo dõi người bệnh
- Bộ làm ấm đường dẫn máu vào người bệnh, hoặc máy sưởi
- Bộ thủ thuật đặt tĩnh mạch
- Găng, ga, săng, áo mổ vô khuẩn

4.3. Người bệnh

Được vệ sinh sạch sẽ, được đặt huyết áp động mạch, tĩnh mạch trung tâm (CVP), buồng bệnh đảm bảo ấm, được tiệt khuẩn đảm bảo công tác vô khuẩn. Bác sĩ giải thích cho bố mẹ hoặc người bảo trợ người bệnh về thủ thuật, các tai biến rủi ro có thể xảy ra trong quá trình điều trị, ký giấy cam đoan làm thủ thuật

4.4. Hồ sơ bệnh án

Được hoàn thành và làm đầy đủ các xét nghiệm theo qui định

5. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

5.1. Kiểm tra hồ sơ

Hồ sơ phải được hoàn thiện, giấy chấp nhận thủ thuật, chú ý các xét nghiệm: huyết sắc tố, tiểu cầu, đông máu, điện giải đồ (kali, canxi, magie..)

5.2. Kiểm tra người bệnh

Các chức năng sống (mạch, nhiệt độ, huyết áp, CVP, thần kinh...)

5.3. Thực hiện kỹ thuật

5.3.1. Đường vào mạch máu

Đặt catheter lọc máu vào các mạch máu lớn: TM đùi, TM cánh trong, TM dưới đòn tùy tình trạng người bệnh. Trong đó TM đùi hay dùng nhất vì ít tai biến, ít gây tắc mạch và hầu như không gây chít hẹp mạch trong quá trình chạy máy

5.3.2. Thiết lập vòng tuần hoàn ngoài cơ thể

- Bước 1: Bật máy chọn phương thức CVVH

- Bước 2: Lắp bộ quả lọc máu và dây dẫn vào máy lọc máu, đuổi khí trong bộ lọc và hệ thống dây dẫn bằng dung dịch Natriclorua 9‰ có pha Heparin với nồng độ 1000 - 2500 UI/lit

- Bước 3 (chạy mồi): thường sử dụng dung dịch Natriclorua 9‰ để đuổi khí, sau đó chạy mồi bằng Human Albumin 5%, người bệnh được truyền khối hồng cầu 15 ml/kg trước khi kết nối người bệnh với máy lọc máu để tránh hạ huyết áp trong khi kết nối với máy lọc máu.

- Bước 4: Nối vòng tuần hoàn ngoài cơ thể với người bệnh qua catheter 2 nòng.

- Bước 5: (cài đặt các thông số máy và chạy lọc máu): tốc độ máu: từ 3 – 5 ml/kg/phút; tốc độ dịch thay thế và tốc độ dịch thẩm tách từ 2000 – 3000 ml/h/1,73m² (20 – 60 ml/kg/h); tốc độ dịch rút: tùy theo tình trạng người bệnh quá tải dịch hay thiếu dịch mục đích điều trị để cài đặt dịch rút phù hợp

- Bước 6: Sau khi hoàn thành các bước, kiểm tra lại vòng tuần hoàn ngoài cơ thể, tình trạng người bệnh, bắt đầu chạy máy.

- Bước 7: Kết thúc lọc máu, hoàn trả lại máu, lưu catheter lọc máu bằng dung dịch heparin 100 UI/ml sát khuẩn catheter, băng vô khuẩn. Ghi chép hồ sơ theo qui định.

5.3.4. Chống đông

- Heparin: liều bolus khi bắt đầu chạy máy 0 – 30s UI/kg (không cần thiết nếu dịch mồi có pha heparin). Liều duy trì: 0 - 30 U/kg/h để giữ ACT(activated clotting-time): 140 – 160s (trẻ sơ sinh do tốc độ máu thấp có thể cho phép giữ ACT 180 – 200s), hoặc giữ aPTT gấp 1,2 – 1,5 lần so với giá trị bình thường.

Chú ý: heparin truyền trước quả lọc, lấy máu xét nghiệm ACT sau quả lọc. Không sử dụng thuốc chống đông nếu người bệnh có rối loạn đông máu, chảy máu nặng. Cách pha heparin: 500 UI/kg pha vừa đủ trong 50 ml NaCL 9‰ truyền 1 ml/h tương đương liều 10 U/kg/h.

5.3.5. Ngừng lọc máu

Chưa có tiêu chuẩn rõ ràng. Theo Bellomo các tiêu chuẩn để ngừng lọc máu khi người bệnh không còn các tiêu chuẩn của chỉ định bắt đầu lọc máu, nước tiểu đạt 1ml/kg/h trong 12h, có thể giữ được cân bằng dịch nhờ vào khả năng bài niệu của người bệnh, cắt được các thuốc vận mạch hoặc dùng liều tối thiểu, huyết động ổn định và người bệnh không có các biến chứng của lọc máu liên tục.

6. THEO DÕI

6.1. Theo dõi lâm sàng

- Mỗi người bệnh có bảng theo dõi riêng ghi chép đầy đủ các chỉ số sinh tồn hàng giờ (mạch, nhiệt độ, HA, CVP, tinh thần)...

- Theo dõi chỉ số chạy máy (tốc độ máu, dịch thay thế, áp lực xuyên màng, access, return...) hàng giờ, cân bằng dịch, theo dõi hình thành cục máu đông quả lọc, dấu hiệu chảy máu...

6.2. Theo dõi xét nghiệm

- Công thức máu toàn bộ hàng ngày
- Ca/Mg/PO4, khí máu, lactate mỗi 4 - 12h
- Điện giải đồ, Ca/Mg/PO4, khí máu, lactate mỗi 4 - 12h
- Đông máu: APTT/ACT mỗi 1- 4h tùy theo tình trạng đông máu
- Đông máu: APTT/ACT mỗi 4-6 giờ tùy theo tình trạng đông máu
- Chức năng gan thận hàng ngày

7. TAI BIẾN VÀ XỬ TRÍ

- Hạ nhiệt độ: ủ ấm người bệnh và đường máu vào, máy sưởi dịch lọc.
- Xuất huyết do quá liều heparin: ngừng heparin và sử dụng thuốc kháng heparin.

- Tụt huyết áp do thể tích vòng tuần hoàn lớn hơn thể tích tuần hoàn người bệnh: bù thể tích tuần hoàn bằng dịch, máu.

- Rối loạn điện giải, toan kiềm: hay gặp hạ canxi và magie — điều trị theo phác đồ.

- Mất các yếu tố đông máu: bù các yếu tố đông máu

- Các biến chứng tắc mạch do khí: theo dõi sát nếu có khí ở vòng tuần hoàn ngoài cơ thể giảm tốc độ dòng bơm tiêm hút khí.

- Nhiễm trùng: cấy máu, dùng kháng sinh

- Phản ứng gây sốt, dị ứng với màng lọc: ngừng thủ thuật, sử dụng thuốc chống dị ứng.

- Theo dõi các báo động máy lọc máu theo hướng dẫn nhà sản xuất: đông máu, khí trong hệ thống quả lọc dây dẫn, vỡ màng lọc...

- Thay quả lọc mỗi 72h, hoặc khi có biểu hiện tắc quả lọc

PHỤ LỤC 2
BẢNG ĐIỂM PRISM III

Họ tên bệnh nhân:
Người thực hiện:

Mã số bệnh án:

Các chỉ số	Giới hạn theo tuổi				Điểm chuẩn	Điểm ghi được
	Sơ sinh	Trẻ nhỏ	Trẻ lớn	Vị thành niên		
HATT (mmHg)	40-45 <40	45-65 <45	55-75 <55	65-85 <65	3 7	
Nhiệt độ	Dưới 33 ⁰ C hoặc trên 40 ⁰ C				3	
Tần số tim	215-225 >225	215-225 >225	185-205 >205	145-155 >155	3 4	
Toan pH hoặc tCO ₂ (mmol/l)	pH 7,0-7,28 hoặc tCO ₂ 5-16.9 pH < 7,0 hoặc tCO ₂ <5				2 6	
pH	Tất cả các nhóm tuổi: 7.48-7.55 Tất cả các nhóm tuổi: pH >7.55				2 3	
PCO ₂ (mmHg)	Tất cả các nhóm tuổi PCO ₂ : 50-75 Tất cả các nhóm tuổi PCO ₂ : >75				1 3	
tCO ₂	>34				4	
PaO ₂ (mmHg)	42-49,9 <42				3 6	
Đường máu (mmol/l)	>11				2	
Kali (mmol/l)	>6,9				3	
Creatinin(μmol/l)	>75	>80	>80	>115	2	
Urê (mmol/l)	>4,3	>5,4			3	
Bạch cầu	Tất cả các nhóm tuổi < 3000				4	
PT (s) hoặc PTT (s)	>22 >85	>22 >57			3	
Tiểu cầu	100000-200000 50000-100000 < 50000				2 4 5	
Đồng tử giãn					6	
Tổng điểm						

PHỤ LỤC 3

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU LỘC MÁU ĐIỀU TRỊ ĐỢT CẤP MẮT BÙ RLCHBS

Mã số:

I, Đặc điểm chung

1. Họ và tên bệnh nhân:
2. Ngày, tháng, năm sinh: Tuổi.....
3. Địa chỉ:
4. Giới tính: ☐ nam ☐ nữ Dân tộc:
5. Cân nặng: kg.
6. Ngày vào viện:
7. Ngày vào khoa HSCC:
8. Ngày chẩn đoán bệnh RLCHBS:
9. Chẩn đoán:
10. Tiền sử bệnh: có ☐ bệnh gì: không ☐ con thú:
 - + Đẻ non ☐
 - + Bất thường bẩm sinh ☐
 - + Tiền sử bệnh khác ☐
 - + Tiền sử khỏe mạnh ☐
 - + Tiền sử gia đình: có con bị mất sớm ☐ chết lưu ☐ bệnh:
11. Ngày chẩn đoán đợt cấp:
12. Ngày lọc máu:
13. Chỉ định lọc máu:
 - Amoniac > 500 $\mu\text{mol/l}$ ☐ NH₃: mmol/l
 - Toan máu nặng: pH < 7,2 ☐ pH=
 - Huyết động không ổn định ☐
 - Quá tải dịch ☐

- Leucin: ☐ nồng độ.....

14, Hoàn cảnh xuất hiện: Sau sinh ☐ Ngày ☐ Nhiễm trùng ☐

Viêm phế quản phổi ☐ sốt virus ☐ viêm ruột ☐

Nhiễm khuẩn máu ☐ Sốc nhiễm khuẩn ☐ Khác ☐

Stress ☐ Không tuân thủ chế độ ăn đầy đủ ☐

II, Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đợt cấp bệnh RLCHBS:

1. Thần kinh

+ Tỉnh thần: A ☐ V ☐ P ☐ U ☐ điểm Glasgow:

+ Đồng tử: kính thước, mm đều ☐ không đều ☐,

Phản xạ với ánh sáng: có ☐ không ☐

+ Tư thế bất thường có ☐ không ☐

+ Trương lực cơ Tăng ☐ Bình thường ☐ Giảm ☐

2. Tình trạng hô hấp, nhu cầu hỗ trợ hô hấp:

+ Thở máy: có ☐ không ☐

Phương thức thở máy, A/C SIMV

+ Thở oxy ☐ tự thở ☐

3. Tình trạng huyết động:

+ Mạch: nảy rõ ☐ yếu ☐ không bắt được mạch ☐

+ Nhịp tim: lần/phút

+ Huyết áp động mạch: mmHg

+ CVP: mmHg.

+ Thuốc vận mạch đang dùng có ☐ không ☐

Loại VM:

4. Số tạng suy:

5. Toàn thân khác

+ Tình trạng nhiễm trùng: có ☐ không ☐

+ Tình trạng xuất huyết: có ☐ không ☐

6. Điểm PRIMS III:

7. Các xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Amoniac máu: mmol/l

+ Khoảng trông anion:

+ Glucose máu:

+ CTM: Bc: G/l Hb g/l TC T/l

+ Nước tiểu: Ceton niệu: dương tính ☐ âm tính ☐

pH nước tiểu: Tỷ trọng nước tiểu,

Bạch cầu, nitrit niệu. Dương tính ☐ âm tính ☐

+ Acid hữu cơ niệu: Dương tính ☐ âm tính ☐

+ Phân tích, định lượng acid amin máu: Dương tính ☐ âm tính ☐

Kết quả:

+ Định lượng acid hữu cơ niệu: Dương tính ☐ âm tính ☐

Kết quả:

Tandem mass spectrometry: Dương tính ☐ âm tính ☐

Kết quả:

III, Lọc máu liên tục tĩnh mạch — tĩnh mạch

1. Kỹ thuật lọc máu:

Mode: CVVH ☐ CVVHD ☐ CVVHDF ☐

Catheter lọc máu: 6,5 F ☐ 8 F ☐ 11 F ☐

TM đùi P ☐ TM đùi trái ☐ TM cảnh trong ☐

Quả lọc HF20 ☐ M60 ☐ M100 ☐

2. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng qua thời gian lọc máu

Thời điểm Tốc độ	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Blood (ml/p)								
Replace (ml/h)								
Dialysate (ml/h)								
Removal (ml/h)								
Heparin (UI/kg/h)								
ACT(s)								
GSC (điểm)								
Kích thước đồng tử (mm)								
Mạch (nhịp /p)								
HAĐMTT (mmHg)								
HAĐMTTr (mmHg)								
HAĐMTB (mmHg)								
Nước tiểu (ml/h)								
SpO2 (%)								
Nhiệt độ								
Amoniac (mmol/l)								
Lactat (mmol/l)								
LDH								
Glucose (mmol/l)								
Urê (mmol/l)								
Crêatinin (μmol/l)								

Thời điểm	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
GOT (UI/l)								
GPT (UI/l)								
Bilirubin (μmol/l)								
CK								
Protein (g/l)								
Alb(g/l)								
Na								
K								
Cl								
CRP								
Ca								
BC (G/l)								
Hb (g/l)								
TC (T/l)								
Fib (g/l)								
PT(s)								
APTT (s)								
D-Dimer								

Khí máu

Ngày — giờ	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
pH								
PaCO2 (mmHg)								
PaO2 (mmHg)								
HCO3-								
BE								
AG								

IV. Điều trị khác:

1. Điều trị thông khí nhân tạo

Thời gian thở máy:.....

2. Điều trị thuốc vận mạch:

Tên thuốc	Liều dùng	Số ngày

3. Điều trị khác

Tên thuốc	Liều dùng	Số ngày

4. Chế độ dinh dưỡng:

☐ Dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn, nồng độ G Tốc độ: mg/kg/p

Insulin: UI/kg/h. Năng lượng: Kcalo

Dinh dưỡng tĩnh mạch bán phần ☐

Dinh dưỡng qua sonde dạ dày ☐

Lipid có ☐ không ☐

5, Kết quả: Sống ☐ Tử vong ☐ Nặng- xin về ☐

Nguyên nhân tử vong:

Thời gian nằm HSCC- :ngày

Thời gian lọc máu :giờ

Số quả lọc đã dùng :quả lọc

Thời gian sau lọc máu :ngày

6, Tai biến và biến chứng:

Chảy máu có ☐ không ☐

Hạ HA có ☐ không ☐

Hạ Nhiệt độ có ☐ không ☐

Cao HA có ☐ không ☐

Viêm phổi liên quan đến thở máy có ☐ không ☐ Kết quả cấy:

Nhiễm khuẩn huyết liên quan đến catheter có ☐ không ☐ Kết quả cấy:

Tắc quả lọc..... có ☐ không ☐ Số lần...

RLNT do catheter có ☐ không ☐

Khác:

7, Lý do dừng lọc :

Bệnh nhân ổn định ☐ BN tử vong ☐ xin về ☐

Ngày dừng lọc máu:

8, Ngày ra viện: Ngày chuyển khoa nội tiết:

Ngày lấy mẫu BA:

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên của Bố/mẹ hoặc người đại diện:

Tuổi:

Địa chỉ:

Họ tên cháu:

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của cháu vào nghiên cứu: **ỨNG DỤNG KỸ THUẬT LỌC MÁU LIÊN TỤC TRONG ĐIỀU TRỊ ĐỢT CẤP MÁT BÙ CỦA MỘT SỐ BỆNH CHUYỂN HÓA BẨM SINH Ở TRẺ EM**

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lọc máu liên tục cho cháu). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngàytháng năm

Họ tên của người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng

(Ký và ghi rõ họ tên)

PHỤ LỤC 4

Thang điểm Glasgow áp dụng cho trẻ em theo Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N [136].

	Đánh giá	Điểm
Mở mắt	Tự nhiên	4
	Đáp ứng với âm thanh	3
	Đáp ứng với đau	2
	Không đáp ứng	1
Đáp ứng với lời nói	Cách phát âm phù hợp với lứa tuổi, cười hoặc định hướng cho âm thanh, tương tác (tiếng kêu, tiếng bập bẹ), theo sau các đối tượng	5
	Khóc, kích thích	4
	Khóc khi đau	3
	Rên rỉ khi đau	2
	Không đáp ứng	1
Đáp ứng với vận động	Cử động tự phát (tuân theo mệnh lệnh bằng lời nói)	6
	Co tay khi chạm (đau tại chỗ)	5
	Co tay khi đau	4
	Tư thế bók vỏ	3
	Tư thế mất não	2
	Không đáp ứng	1

Thang điểm hôn mê của Glasgow (GCS) được tính điểm từ 3 đến 15, 3 là kém nhất và 15 là tốt nhất. Điểm từ 13 trở lên: hôn mê mức độ nhẹ, điểm từ 9 đến 12: hôn mê mức độ vừa và điểm 8 trở xuống: hôn mê mức độ nặng.

PHỤ LỤC 5

QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG AMONIAC MÁU

Mục đích

Mô tả quy trình định lượng amoniac máu trên máy hóa sinh tự động Beckman Coulter AU2700/AU680 tại Khoa Sinh hóa [Bệnh-bệnh](#) viện Nhi Trung ương.

Định nghĩa

QC: Vật liệu kiểm tra chất lượng

NADH, NAD⁺: Nicotinamid adenine dinucleotid

Gluc-DH: Glucosehydrogenase

WSTH2: Water soluble formazan

WST8: Water soluble tetrazorium

Loại mẫu sử dụng

- Huyết tương chống đông Heparin hoặc EDTA, tốt nhất nên lấy máu vào ống chân không để tránh nhiễm amoniac trong không khí.
- Mẫu máu sau khi thu thập nên đặt ngay vào đá
- Bệnh phẩm huyết tán không chấp nhận vì hồng cầu có nồng độ amoniac cao hơn huyết tương 2,5 lần.
- Tách huyết tương khỏi tế bào máu ngay sau nhận mẫu bệnh phẩm và tiến hành xét nghiệm ngay. Nếu không xét nghiệm được ngay thì huyết tương cần được bảo quản 4- 8°C trong 24h.

Trang thiết bị cần thiết

- 7.1 Máy sinh hóa tự động Beckman Coulter AU2700/AU680
- 7.2 Máy ly tâm
- 7.3 Thuốc thử định lượng NH₃ (hãng). Thuốc thử ổn định 30 ngày trên khay thuốc thử.
- 7.4 Huyết thanh kiểm tra mức 1
- 7.5 Huyết thanh kiểm tra mức 2
- 7.6 Huyết thanh chuẩn
- 7.7 Nước cất

Nguyên tắc/nguyên lý của quy trình

Amoniac trong mẫu thử phản ứng với deamino NAD^+ và ATP tạo thành NAD^+ dưới xúc tác của NAD Synthetase. NAD^+ sinh ra được sử dụng làm coenzym cho phản ứng oxy hóa glucose bởi Gluc-DH. NADH tạo thành từ phản ứng này khử WST-8 thành WSTH2. Nồng độ Amoniac trong mẫu thử được định lượng nhờ đo màu của WSTH2 tại bước sóng 450 nm.

Các bước thực hiện của quy trình

- 9.1 Chuẩn bị máy sinh hóa tự động Beckman Coulter AU2700/AU680: chuẩn xét nghiệm (nếu cần) và tiến hành nội kiểm tra chất lượng (chạy QC) cho xét nghiệm NH_3 .
- 9.2 Nhận mẫu bệnh phẩm từ các khoa lâm sàng.
- 9.3 Xác định mã phòng xét nghiệm (lab barcode) trên hệ thống mạng thông tin phòng xét nghiệm và mạng bệnh viện.
- 9.4 Ly tâm mẫu bệnh phẩm trong 3 phút với vận tốc 5000 vòng/phút.
- 9.5 Đặt ống bệnh phẩm đã được ly tâm vào rack bệnh phẩm và đưa vào máy phân tích.
- 9.6 Vận hành máy theo quy trình vận hành máy Beckman Coulter AU2700/AU680.
- 9.7 Duyệt kết quả

Nếu kết quả bình thường:

Duyệt kết quả và lưu kết quả trên mạng nội bộ của viện đồng thời in kết quả và trình người có thẩm quyền ký duyệt trước khi trả.

Trường hợp kết quả bất thường:

* Khi kết quả quá thấp không đo được phải kiểm tra lại mẫu BP (BP có quá ít, có đông, có nhầm lẫn bệnh phẩm, huyết thanh có đục, có bọt không...). Chạy lại mẫu.

* Khi kết quả quá cao $> 4.5 \text{ mmol/L}$: (Giải tuyến tính của xét nghiệm từ: 0- 4.5 mmol/L).

Pha loãng mẫu với nước khử ion và chạy lại. Trả kết quả sau khi đã nhân với tỉ lệ pha loãng

- 9.8 Lưu mẫu bệnh phẩm sau 2 ngày/2- 8°C trước khi thải bỏ như chất thải sinh học.

10. Kiểm soát chất lượng

10.1 Chuẩn xét nghiệm:

- Chuẩn lại khi: thay lô thuốc thử mới hoặc có sai lệch đáng kể trong kết quả QC hoặc sau bảo dưỡng, thay thế các thiết bị quan trọng của máy.
- Ghi lại kết quả chuẩn vào bảng theo dõi.

10.2 Nội kiểm tra chất lượng (IQC)

- Thực hiện chạy 02 mức QC vào đầu ngày (trước khi phân tích các mẫu bệnh phẩm) và sau khi chuẩn xét nghiệm.
- Nếu kết quả QC không nằm trong dải cho phép: tiến hành các bước xử lý theo quy trình kiểm soát chất lượng của khoa sinh hóa.
- Ghi lại kết quả QC vào bảng theo dõi.

10.3 Ngoại kiểm

Tham gia chương trình ngoại kiểm cho xét nghiệm canxi (EQC).

11. Kết quả và báo cáo kết quả

- Khoảng tham chiếu của amoniac máu:

< 30 ngày	21— 95 $\mu\text{mol/L}$	35,8 — 161,8 $\mu\text{g/dL}$
1—12 tháng	18 — 74	30,6 — 126,6
1— 14 tuổi	17 — 68	28,9 — 115,8
> 14 tuổi	19 — 71	32,4 — 120,9

Trả kết quả theo yêu cầu cùng với khoảng giá trị bình thường.

- Trả kết quả theo quy trình trả kết quả