

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

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

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

HÀ NỘI - 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trịnh Xuân Long, nghiên cứu sinh khoá 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của
 2. Nghiên cứu này không trùng lặp với bất kì nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
 3. Các số liệu và thông tin nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực, khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 09 năm 2019

Tác giả

Trịnh Xuân Long

CÁC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CDH	Congenital diaphragmatic hernia	Thoát vị hoành bẩm sinh
ECLS	Extracorporeal life support	Hỗ trợ sống ngoài cơ thể
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	Oxy hóa màng ngoài cơ thể
ELSO	Extracorporeal life support Organization	Tổ chức hỗ trợ sống ngoài cơ thể
ET	Endothelin	Yếu tố nội mạch
FDA	Food and drug administration	Cục an toàn thuốc thực phẩm
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen	Nồng độ oxy thở vào
HFO	High frequency Oscillation	Máy thở cao tần
iNO	Inhaled Nitric oxide	Khí NO đường hít
MAP	Mean airway pressure	Áp lực đường thở trung bình
MAS	Meconium Aspiration syndrome	Hội chứng hít phân su
mPAP	Mean pulmonary arterial pressure	Áp lực động mạch phổi trung bình
NO	Nitric oxide	Khí NO
OI	Oxygenation index	Chỉ số oxy hóa
OSI	Oxygen Saturation Index	Chỉ số bão hòa oxy
PaO ₂	Partial Pressure of oxygen	Áp lực phân oxy
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure	Áp lực động mạch phổi bít
PDA	Patent ductus arteriosus	Còn ống động mạch
PEEP	Positive expiratory end pressure	Áp lực dương cuối thì thở ra

PFC	Persistent fetal circulation	Tồn tại tuần hoàn bào thai
PFO	Patent foramen ovale	Còn lỗ bầu dục
PGE	Prostaglandin E	Prostaglandin nhóm E
PH	Pulmonary Hypertension	Tăng áp phổi
PIP	Peak inspiratory pressure	Áp lực thở vào đỉnh
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh
PVR	Pulmonary vascular resistance	Sức cản mạch máu phổi
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	Chỉ số sức cản mạch máu phổi
RDS	Respiratory distress syndrome	Hội chứng suy hô hấp
SVR	Systemic vascular resistance	Sức cản mạch hệ thống
TNF	Tumor necrosis factor	Yếu tố hoại tử u
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Một số khái niệm.....	3
1.1.1. Tăng áp phổi.....	3
1.1.2. Phân loại tăng áp phổi:.....	3
1.1.3. Tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.....	6
1.2. Sinh lý bệnh tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.....	6
1.2.1. Sinh lý hệ tuần hoàn bào thai.....	6
1.2.2. Giai đoạn chuyển tiếp khi sinh:.....	9
1.2.3. Sinh lý bệnh tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng trẻ sơ sinh:..	12
1.3. Các nguyên nhân thường gặp và cơ chế bệnh sinh gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:.....	14
1.3.1. Hội chứng hít phân su.....	15
1.3.2. Thoát vị hoành bẩm sinh:.....	16
1.3.3. Tăng áp lực động mạch phổi vô căn.....	18
1.3.4. Viêm phổi / nhiễm trùng.....	18
1.3.5. Ngạt.....	19
1.4. Chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:.....	20
1.5. Điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.....	21
1.5.1. Kết quả điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh: 21	
1.5.2. Tiêu chuẩn cải thiện oxy đáp ứng điều trị:.....	22
1.5.3. Các biện pháp điều trị hỗ trợ.....	25
1.5.4. Các biện pháp điều trị đặc hiệu.....	33
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	45
2.1. Địa điểm nghiên cứu.....	45
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	45

2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	46
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu can thiệp.....	46
2.3.2. Cỡ mẫu và sơ đồ nghiên cứu	46
2.3.3. Liều thuốc	48
2.4. Phương tiện nghiên cứu	51
2.4.1. Hệ thống sử dụng khí NO.....	51
2.4.2. Hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể ECMO	51
2.5. Tiêu chuẩn đáp ứng với điều trị thông thường và điều trị iNO	52
2.6. Phân loại mức độ tăng áp động mạch phổi	52
2.7. Các biến nghiên cứu gồm:.....	52
2.7.1. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 1.....	53
2.7.2. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	57
2.7.3. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 3.....	57
2.8. Xử lý số liệu	58
2.9. Thời gian nghiên cứu:	59
2.10. Khía cạnh đạo đức của đề tài:	59
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	60
3.1. Đặc điểm bệnh nhân và các nguyên nhân gây PPHN.....	60
3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	60
3.1.2. Các nguyên nhân gây PPHN	61
3.1.3. Tình trạng suy hô hấp của người bệnh qua các chỉ số PaO ₂ /FiO ₂ và OI theo các nguyên nhân	61
3.1.4. Tình trạng suy hô hấp của bệnh nhân thoát vị hoành và các nguyên nhân khác qua các chỉ số PaO ₂ /FiO ₂ và OI theo các nguyên nhân:	62
3.1.5. Chỉ số tuần hoàn khi vào viện theo các nguyên nhân	63
3.1.6. Tình trạng tăng áp phổi theo các nguyên nhân.....	64
3.1.7. Chỉ số khí máu theo các nguyên nhân gây bệnh	65

3.2. Đánh giá điều trị theo phương pháp thông thường	66
3.2.1. Đánh giá cải thiện oxy sau các thời điểm điều trị qua chỉ số oxy máu..	66
3.2.2. Tiến triển tuần hoàn, hô hấp trong 24 giờ đầu điều trị	66
3.2.3. Kết quả điều trị	67
3.2.4. Các nguyên nhân chính gây tử vong	67
3.2.5. Kết quả điều trị theo các nguyên nhân	68
3.2.6. Các chỉ số lâm sàng, khí máu liên quan đến kết quả điều trị	68
3.3. Đánh giá điều trị bằng hít khí NO và hỗ trợ ECMO.....	71
3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và bằng phương pháp thông thường.....	71
3.3.2. Đánh giá điều trị PPHN bằng hít khí NO	73
3.3.3. Báo cáo kết quả điều trị PPHN bằng hỗ trợ ECMO.....	76
3.3.4. Điều trị hồi sức của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO.....	83
3.3.5. Kết quả điều trị bằng hỗ trợ ECMO	84
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	86
4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu:.....	86
4.2. Các nguyên nhân gây PPHN:.....	89
4.2.1. Tình trạng suy hô hấp theo các nguyên nhân gây bệnh.....	90
4.2.2. Các chỉ số tuần hoàn theo các nguyên nhân	91
4.2.3. Tình trạng tăng áp động mạch phổi theo các nguyên nhân	92
4.2.4. Chỉ số cận lâm sàng khi vào viện theo các nguyên nhân	93
4.3. Đánh giá kết quả điều trị theo phương pháp thông thường	94
4.3.1. Đánh giá cải thiện oxy sau các thời điểm điều trị	94
4.3.2. Tiến triển tuần hoàn sau 24 giờ đầu điều trị	96
4.3.3. Thay đổi pH và PaO ₂ /FiO ₂ trong 24 giờ đầu điều trị	96
4.3.4. Kết quả điều trị	97
4.3.5. Các chỉ số lâm sàng liên quan đến kết quả điều trị	100

4.3.6. Mức độ tăng áp phổi liên quan đến kết quả điều trị.....	101
4.3.7. Các chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị.....	102
4.3.8. Các chỉ số hỗ trợ hô sức liên quan đến kết quả điều trị.....	103
4.3.9. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị:	104
4.4. Đánh giá điều trị bằng hít khí NO và hỗ trợ ECMO.....	105
4.4.1. Đặc điểm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và bằng phương pháp điều trị thông thường	105
4.4.2. Đánh giá điều trị bằng hít khí NO:	108
4.4.3. Kết quả điều trị bằng hít khí NO	110
4.4.4. Báo cáo ca bệnh điều trị PPHN bằng hỗ trợ ECMO:.....	111
KẾT LUẬN	116
KIẾN NGHỊ	117
NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI	
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1:	Đặc điểm bệnh nhân khi vào viện.....	60
Bảng 3.2:	Chỉ số PaO ₂ /FiO ₂ , OI khi vào viện theo nguyên nhân.....	61
Bảng 3.3:	Chỉ số tuần hoàn khi vào viện theo nguyên nhân	63
Bảng 3.4:	Tình trạng tăng áp động mạch phổi theo các nguyên nhân	64
Bảng 3.5:	Mức độ tăng áp động mạch phổi giữa bệnh nhân thoát vị hoành và các nguyên nhân khác.	65
Bảng 3.6:	Chỉ số khí máu khi vào viện theo nguyên nhân.....	65
Bảng 3.7:	Đánh giá cải thiện oxy sau các thời điểm điều trị.....	66
Bảng 3.8:	Tiến triển tuần hoàn trong 24 giờ đầu điều trị thông thường:	66
Bảng 3.9:	Thay đổi pH và chỉ số PaO ₂ /FiO ₂ trong 24 giờ đầu điều trị	67
Bảng 3.10:	Các nguyên nhân chính gây tử vong.....	67
Bảng 3.11:	Kết quả điều trị theo nguyên nhân	68
Bảng 3.12:	Một số yếu tố lâm sàng khi vào viện liên quan đến kết quả điều trị	68
Bảng 3.13:	Mức độ tăng áp động mạch phổi ảnh hưởng đến kết quả điều trị..	69
Bảng 3.14:	Một số chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị	69
Bảng 3.15:	Các chỉ số hỗ trợ ban đầu hồi sức liên quan đến kết quả điều trị	70
Bảng 3.16:	Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan kết quả điều trị	70
Bảng 3.17:	Một số đặc điểm bệnh nhân và lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và thông thường	72
Bảng 3.18:	Kết quả điều trị chung giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và thông thường.	73
Bảng 3.19:	Đáp ứng với điều trị bằng hít khí NO theo các nguyên nhân.	73
Bảng 3.20:	Thay đổi pH trong 24 giờ đầu điều trị bằng hít khí NO	74
Bảng 3.21:	Thay đổi oxy máu trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO	74
Bảng 3.22:	Kết quả điều trị iNO theo nguyên nhân	76
Bảng 3.23:	Đặc điểm ba bệnh nhân được hỗ trợ ECMO	77

Bảng 3.24: Đặc điểm oxy và hỗ trợ hô hấp cho bệnh nhân khi vào viện và trước hỗ trợ ECMO	78
Bảng 3.25: Đặc điểm tuần hoàn của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO.....	79
Bảng 3.26: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân trước hỗ trợ ECMO.....	80
Bảng 3.27: Điều trị hồi sức của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO.....	83
Bảng 3.28: Kết quả điều trị bằng hỗ trợ ECMO	84

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Tỷ lệ các bệnh gây PPHN	61
Biểu đồ 3.2:	Chỉ số OI của bệnh nhân thoát vị hoành so với nhóm các nguyên nhân khác.....	62
Biểu đồ 3.3:	Chỉ số PaO ₂ /FiO ₂ của bệnh nhân thoát vị hoành so với nhóm các nguyên nhân khác.	63
Biểu đồ 3.4:	Thay đổi OI trong 24 giờ đầu.....	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Tuần hoàn thai nhi	8
Hình 1.2:	Sức cản mạch phổi trong quá trình chuyển tiếp từ bào thai ra ngoài tử cung	10
Hình 1.3:	Các chất trung gian từ nội mô	11
Hình 1.4:	Giải phẫu động mạch phổi bình thường và động mạch phổi thoát vị hoành.	18
Hình 1.5:	Sơ đồ bệnh nhân hỗ trợ VA-ECMO.....	32
Hình 1.6:	Vai trò của các con đường Nitric oxid (NO) và prostacyclin (PGI ₂) trong điều hòa trương lực mạch máu phổi và các cơ chế hoạt động của các thuốc giãn mạch phổi khác nhau	35
Hình 3.1:	Kết quả phim chụp X-quang tim phổi thẳng khi vào nhập viện của ba bệnh nhân được hỗ trợ ECMO.....	81
Hình 3.2:	Kết quả phim chụp X-quang tim phổi thẳng của ba bệnh nhân khi đang hỗ trợ ECMO.	82
Hình 3.3:	Kết quả phim chụp X-quang tim phổi thẳng của ba bệnh nhân sau khi dừng hỗ trợ ECMO.	82
Hình 3.4:	Phim chụp X-quang tim phổi thẳng của hai bệnh nhân có kết quả hỗ trợ ECMO sống trước khi ra viện.....	83
Hình 4.1:	Hình ảnh đang tiến hành đặt ca-nuyn ECMO.	113

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh là tình trạng không giảm sức cản mạch phổi như bình thường sau sinh dẫn đến suy hô hấp thiếu oxy do luồng thông ngoài phổi qua ống động mạch và hoặc qua lỗ bầu dục.

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (*Persistent pulmonary hypertension of the newborn* - PPHN) được mô tả lần đầu bởi Gersony và cộng sự vào năm 1969 với tên là “Tồn tại tuần hoàn thai (PFC - Persistent fetal circulation)” [1],[2]. Bệnh thường khởi phát ở giai đoạn sau sinh 12 giờ, biểu hiện bằng tình trạng suy hô hấp có oxy thấp.

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh chiếm khoảng 0,2 % trẻ sinh ra sống đủ và gần đủ tháng [3]. Tỷ lệ tử vong khoảng 10-50% và có 7-20% trẻ bị PPHN sống để lại di chứng lâu dài như điếc, bệnh phổi mạn tính, và xuất huyết não [3]. Tại Mỹ, bệnh có tỷ lệ gặp 0,4 - 6,8/1000 trẻ sinh ra sống, ở Anh tỷ lệ này là 0,43 - 6/1000 trẻ sinh ra sống [4]. Hầu hết các nghiên cứu gần đây báo cáo biến chứng liên quan đến PPHN là điếc, tuy nhiên bệnh không biểu hiện trong thời gian 18 - 20 tháng tuổi [5]. Một nghiên cứu 2010 đánh giá trên trẻ sống ở độ tuổi đi học thấy 24% ảnh hưởng đến hô hấp, 60% có bất thường trên x-quang ngực, 6,4% là điếc do ảnh hưởng đến thần kinh cảm nhận. Trong một nghiên cứu hồi cứu khác, thì những bệnh nhân sống sót có điểm về nhận thức và test thần kinh ở mức trung bình, nhưng có điểm IQ dưới 70 khá cao [6].

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

Những năm 80 của thế kỷ trước, có tới 1/3 trẻ sơ sinh đủ tháng được chẩn đoán tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh có nguy cơ tử vong [7],[8].

Suy hô hấp giảm oxy thường có biến chứng là tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh. Liệu pháp hít khí NO (Inhaled Nitric oxide - iNO) đã làm giảm nguy cơ phải hỗ trợ bằng trao đổi oxy ngoài cơ thể (ECMO) và tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh bị PPHN trên 34 tuần tuổi thai, tuy nhiên để tối ưu việc điều trị bệnh nhân nặng với các liệu pháp hỗ trợ cho đến nay vẫn chưa rõ ràng. Mặc dù tỷ lệ tử vong và tỷ lệ cần hỗ trợ ECMO đã giảm xuống trong 10 năm qua [10], nhưng nguy cơ biến chứng vẫn còn cao ở trẻ gần đủ tháng so với trẻ đủ tháng trong các bệnh suy hô hấp giảm oxy. Ngoài ra, những trẻ sơ sinh bị suy hô hấp giảm oxy rất nặng nề nên việc nhận biết sớm nguy cơ tử vong và nguy cơ cần hỗ trợ bằng ECMO sẽ thuận lợi về thời gian cho việc vận chuyển đến các trung tâm hỗ trợ ECMO.

Sử dụng máy thở cao tần, hít khí NO, Surfactant ngoại sinh, oxy hóa màng ngoài cơ thể (Extracorporeal Membrane oxygenation – ECMO) đã giảm tỷ lệ tử vong do PPHN ở các nước phát triển xuống 10% [9]. Các giải pháp trên (thuốc, kỹ thuật cao) đều có giá thành cao, không phù hợp với mọi tuyến điều trị và thực sự không phù hợp ở các nước đang phát triển. Một số nguyên nhân gây PPHN rất khó điều trị nguyên nhân và có tỷ lệ tử vong cao như thoát vị hoành bẩm sinh, bệnh loạn sản mao mạch phế nang và đột biến gen protein B surfactant [11].

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

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

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số khái niệm

1.1.1. Tăng áp phổi

Theo hướng dẫn của hội tim mạch lồng ngực Mỹ về tăng áp phổi ở trẻ em, được định nghĩa và phân loại như sau [12]:

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

- Tăng áp lực động mạch phổi khi:

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

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

- ✓ Chỉ số sức cản mạch máu phổi: PVRI (*pulmonary vascular resistance index*) > 3 WU x M²

- Tăng áp lực động mạch phổi vô căn khi có tăng áp lực động mạch nhưng không có bệnh nền liên quan đến tăng áp động mạch phổi.

1.1.2. Phân loại tăng áp phổi:

Sau khi có can thiệp tim mạch được sử dụng để chẩn đoán tăng áp phổi vào những năm 30 của thế kỷ 20, các nhà khoa học đã phát hiện nhiều ca tăng áp phổi tiên phát và vì vậy WHO đã tổ chức hội nghị đầu tiên về tăng áp phổi vào năm 1973 tại Geneve, Thụy Sĩ, mục đích của hội nghị nhằm đánh giá hiểu biết về PH và đưa ra chuẩn hóa về lâm sàng, phân loại mô bệnh học về PH. Đây cũng chính là lần phân loại PH đầu tiên trên thế giới [13].

Hội nghị lần thứ 2 của WHO về tăng áp phổi được tổ chức sau 25 năm (năm 1998), tại Avian, Pháp, nhằm phân loại PH riêng biệt hơn với các PH có

đặc điểm lâm sàng, bệnh học tương tự nhau, và tại hội nghị này, PH được chia thành 5 nhóm chính [13]:

Nhóm 1: Tăng áp động mạch phổi:

- Tăng áp động mạch phổi tiên phát:

- a. Không có yếu tố gia đình
- b. Có yếu tố gia đình

- Tăng áp động mạch phổi có liên quan đến:

- a. Bệnh mạch máu collagen
- b. Luồng thông từ tuần hoàn hệ thống sang tuần hoàn phổi bẩm sinh
- c. Tăng áp tĩnh mạch cửa
- d. nhiễm HIV
- e. Thuốc/ chất độc
 - + Anorexigen
 - + Thuốc khác
- f. Tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh
- g. Khác

Nhóm 2: Tăng áp tĩnh mạch phổi

- Bệnh của tâm thất hoặc tâm nhĩ trái

- Bệnh van tim trái

- Bệnh tĩnh mạch phổi trung tâm bị chèn ép từ phía ngoài

- a. Viêm trung thất xơ hóa
- b. Khối u, hoặc u bạch huyết

- Bệnh tắc nghẽn tĩnh mạch phổi

- Khác

Nhóm 3: tăng áp phổi liên quan đến hệ thống hô hấp hoặc thiếu oxy

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

- Bệnh phổi kẽ

- Rối loạn nhịp thở khi ngủ
- Rối loạn giảm thông khí phế nang
- Sống ở độ cao kéo dài
- Bệnh phổi sơ sinh
- Loạn sản mao mạch phế nang
- Khác

Nhóm 4: Tăng áp phổi do huyết khối hoặc tắc nghẽn mạch mạn tính:

- Tắc nghẽn do huyết khối phía gần động mạch phổi
- Tắc nghẽn do huyết khối phía xa động mạch phổi
 - a. Tắc mạch phổi: huyết khối, dị vật, ký sinh trùng...
 - b. Huyết khối tại chỗ
 - c. Bệnh tế bào hình liềm

Nhóm 5: Tăng áp phổi do rối loạn trực tiếp từ bệnh mạch phổi

- Viêm:
 - a. Do sán máng
 - b. Sarcoidosis
 - c. Khác
- U máu mao mạch phổi

Như vậy, tại phân loại lần này PPHN được xếp vào nhóm nhóm 1.

Hội nghị thế giới lần 3 được tổ chức tại Venice, Ý, năm 2003. Hội nghị lần này được tổ chức trong bối cảnh đã hiểu rõ hơn về sinh lý bệnh và mức độ phân tử của tăng áp phổi. Về bố cục chung và phân loại theo sinh lý của hội nghị lần đầu được duy trì. Sự thay đổi chính gồm: (1): thuật ngữ tăng áp phổi tiên phát được bỏ và thay bằng thuật ngữ tăng áp phổi vô căn và có yếu tố gia đình; (2): hai nhóm được chuyển vào nhóm tăng áp động mạch phổi từ nhóm 2 và nhóm 5 là bệnh tắc tĩnh mạch phổi và u máu mao mạch phổi.

Hội nghị Thế giới lần thứ 4 về tăng áp phổi, tổ chức tại Dana Point, California, năm 2008. Về cấu trúc cơ bản phân loại giống của hội nghị lần 2 và 3, chỉ một số bệnh được phát hiện mới rõ hơn. Tại phân loại này, thuật ngữ tăng áp phổi có yếu tố gia đình được thay bằng tăng áp phổi di truyền do đột biến gen BMPR2 gặp ở 80% nhóm gia đình và ở 20% nhóm vô căn. Tại hội nghị này, bằng chứng về sự viêm, sự phát triển và tái cấu trúc mạch máu động mạch phổi có bằng chứng.

Hội nghị thế giới lần thứ 5 tổ chức tại Nice, Pháp, năm 2013. Trong phân loại lần này PPHN được phân thành nhóm 1'' vì các tác giả nghĩ rằng nó khác với tăng áp động mạch phổi. Tăng áp phổi do thiếu máu mạn tính được chuyển từ nhóm 1 sang nhóm 5 [13].

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

Định nghĩa: Tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh là tình trạng sức cản mạch phổi không giảm như bình thường sau sinh dẫn đến suy hô hấp thiếu oxy do luồng thông phải - trái ngoài phổi qua ống động mạch và/hoặc qua lỗ bầu dục [1],[4],[14].

Đối với tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, siêu âm tim là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, tuy nhiên việc siêu âm tim quan trọng không phải là xác định mức độ áp lực động mạch phổi mà là phải đánh giá được luồng thông phải - trái hoặc hai chiều qua ống động mạch và/hoặc qua lỗ bầu dục.

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

1.2.1. Sinh lý hệ tuần hoàn bào thai.

1.2.1.1. Tuần hoàn nhau thai.

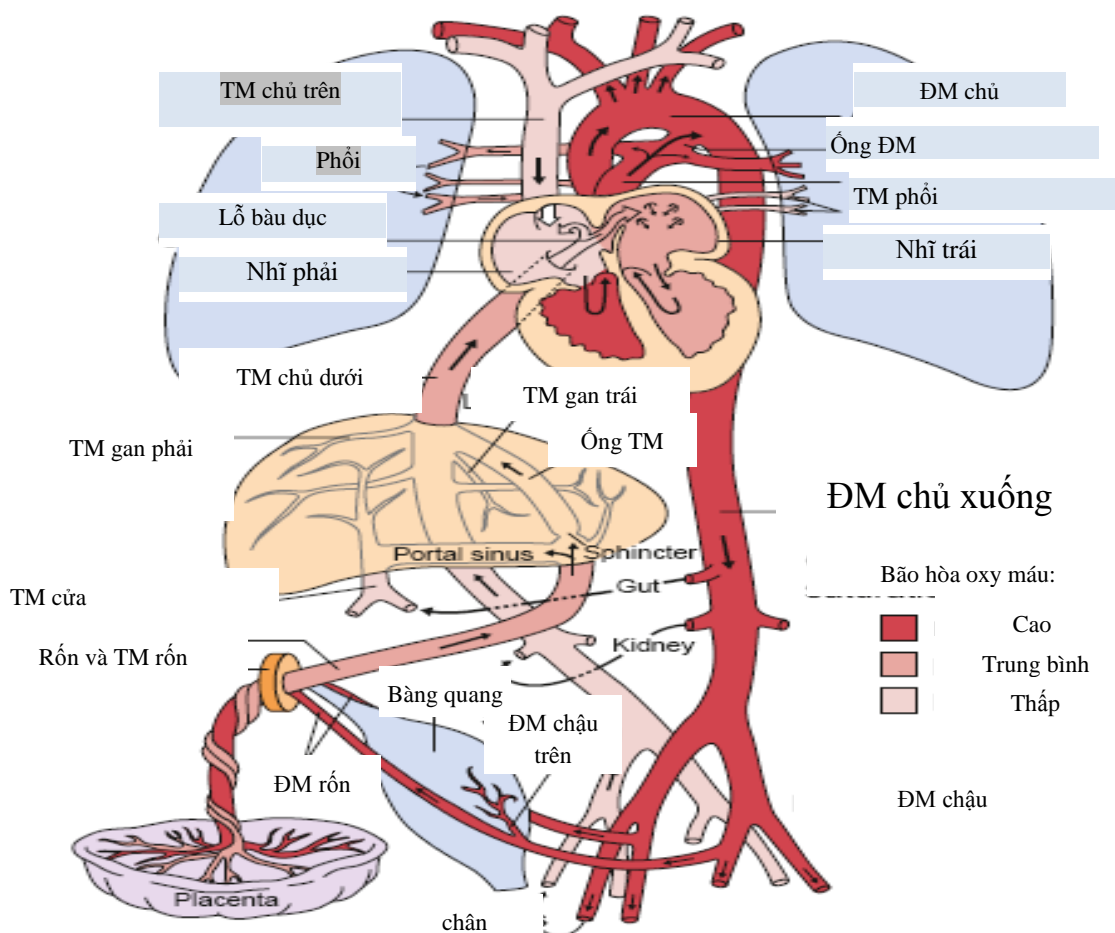
Đặc điểm tuần hoàn thai nhi là có 4 luồng thông (luồng thông), mỗi điểm luồng thông là một lần pha trộn oxy nhằm cung cấp máu phù hợp cho các cơ quan trong cơ thể thai nhi. Luồng thông đầu tiên tại nhau thai, luồng

thông thứ hai qua ống tĩnh mạch (phần trong gan nối giữa tĩnh mạch rốn và tĩnh mạch chủ dưới, luồng thông thứ 3 qua lỗ bầu dục (PFO - patent foramen ovale) tạo - lượng máu quan trọng đổ đầy thất trái) và luồng thông thứ 4 là qua ống động mạch (PDA - patent ductus arteriosus) nơi dòng máu từ thất phải qua động mạch chủ xuống ở phần dưới eo ở cấu trúc tim bình thường. Các dòng máu đi qua các luồng thông này đã được nghiên cứu bằng cách không xâm nhập (siêu âm Doppler) trên cả nhóm những bệnh nhân bệnh lý và nhóm khỏe mạnh [15].

1.2.1.2. Sinh lý tuần hoàn phổi thai nhi:

Trong thời kỳ bào thai sức cản mạch máu phổi (*Pulmonary vascular resistance* - PVR) cao nên phổi thai nhi chỉ nhận 13 - 21% cung lượng tim phải. Do bánh nhau có vai trò như cơ quan trao đổi khí, vì vậy, máu giàu oxy từ nhau thai sẽ sang nhĩ trái qua lỗ bầu dục hoặc qua ống động mạch sang động mạch chủ để đi nuôi cơ thể thai nhi (hình 1) [14],[15].

Nhiều yếu tố để duy trì PVR cao gồm: phổi chứa đầy nước, áp lực oxy trong máu thấp gây co mạch phổi, do giảm các chất hoạt mạch gây giãn động mạch phổi như (NO, PGI₂), nhiều các sản phẩm gây co mạch (ET-1, leukotrienes, thromboxane, Rho kinase), phản ứng của tế bào cơ trơn thay đổi (hình 1) [4],[14],[16]. ET-1 là chất chính ở tế bào nội mô mạch phổi. Trong điều kiện thiếu oxy, ET-1 gắn với các thụ thể ET-A và thụ thể ET-B. Kích thích các ET-A gây co mạch do tăng ion canxi trong tế bào, kích thích ET-B gây giãn động mạch phổi. Trong điều kiện thiếu oxy trong giai đoạn bào thai sẽ ức chế sản xuất các chất giãn mạch như NO và các prostaglandin.



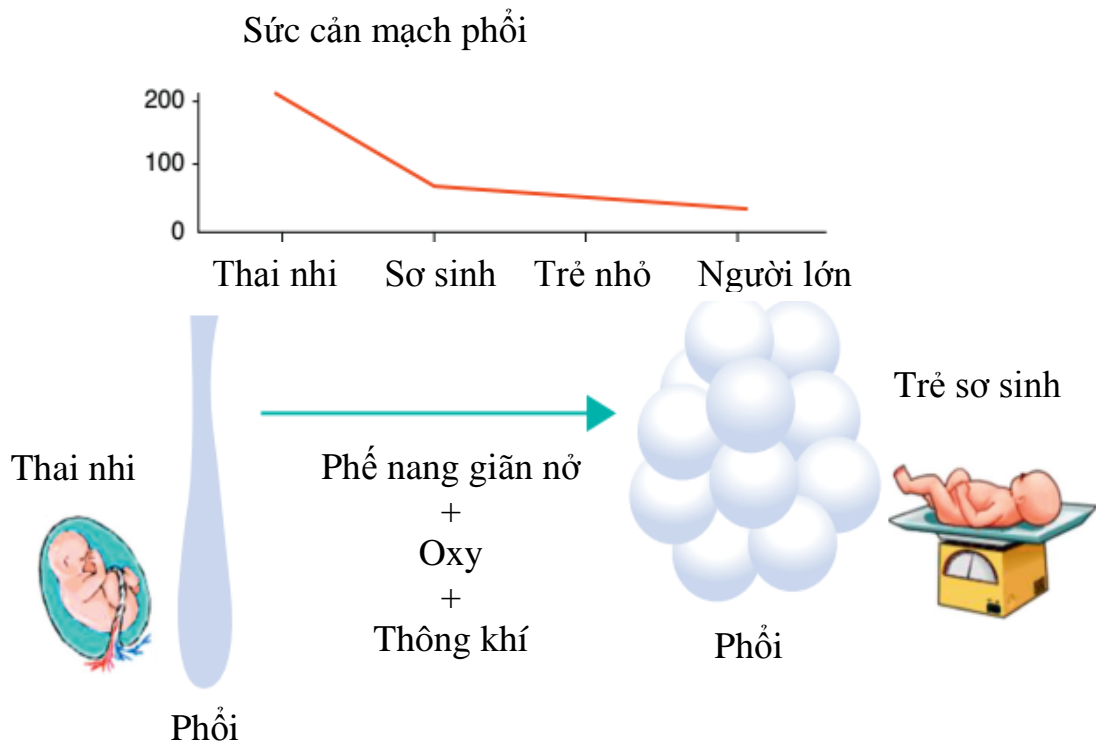
Hình 1.1: Tuần hoàn thai nhi [15].

Bình thường, cơ trơn ở lớp giữa các tiểu động mạch phát triển và dừng trước vùng các túi phế nang thai nhi. Ở điều kiện sinh lý bình thường, lớp cơ trơn quanh các tiểu động mạch phát triển chủ yếu trong những tháng cuối của thai nhi, vì vậy lớp cơ trơn các tiểu động mạch không xuất hiện rõ ràng ở trẻ đẻ non. Lớp cơ trơn dày làm hẹp lòng các tiểu động mạch và hạn chế sự co giãn của các tiểu động mạch và làm tăng sức cản mạch phổi trong thời kỳ bào thai kể cả không có co mạch [17]. Sợi cơ trơn rất nhạy cảm với áp lực oxy và thay đổi pH, các sợi cơ trơn sẽ co trong điều kiện thiếu oxy và giãn khi oxy cao, tăng pH [17]. Trương lực các tiểu động mạch phổi bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố tồn tại trong tuần hoàn bào thai như thromboxane, endothelin...

gây co các tiểu động mạch phổi, prostacyclin, nitric oxide...gây giãn mạch phổi [17].

1.2.2. Giai đoạn chuyển tiếp khi sinh:

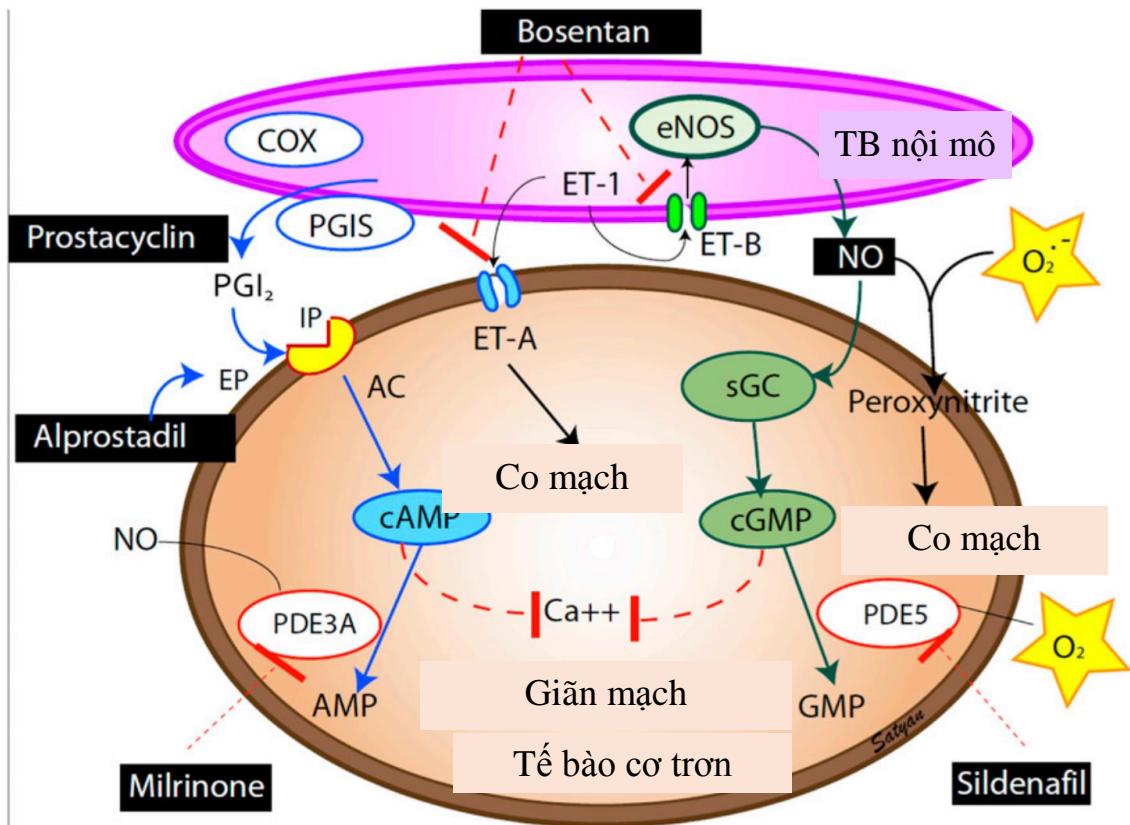
Một chuỗi các hoạt động ở tuần hoàn diễn ra lúc sinh để hoạt động cơ trơn mạch máu chuyển từ giai đoạn bào thai sang đời sống ngoài tử cung. Ngay khi cuống nhau thai bị cắt, thì huyết áp hệ thống của trẻ tăng lên, đồng thời rất nhiều cơ chế diễn ra rất nhanh để giảm áp lực động mạch phổi, tăng dòng máu lên phổi [4],[14]. Kích thích quan trọng nhất để giãn mạch phổi là thông khí của phổi làm tăng áp lực oxy (hình 2). Khi oxy ở giường mạch phổi tăng làm giảm sức cản mạch phổi. Nhịp thở đầu tiên làm khí đi vào chứa đầy trong phổi và đột ngột tăng áp lực oxy từ 20 torr (gần 20 mmHg) lên 150 torr (gần 150 mmHg) [18], PVR giảm xuống nhanh, dẫn đến áp lực động mạch phổi giảm xuống gây tăng dòng máu lên phổi gấp gần 10 lần, làm áp lực nhĩ trái tăng lên theo, do đó làm đóng lỗ bầu dục. Khi PVR giảm xuống và sức cản hệ thống (*Systemic vascular resistance* - SVR) tăng làm đảo chiều luồng thông qua ống động mạch thành luồng thông trái - phải, đồng thời oxy cao sẽ làm đóng ống động mạch và ống tĩnh mạch. Giai đoạn cuối của quá trình chuyển tiếp từ giai đoạn bào thai sang giai đoạn sống ngoài tử cung, khi PVR giảm xuống sẽ kèm theo tái cấu trúc lại giường mạch phổi từ động mạch phổi chính đến tận mao mạch phổi [4],[14].



Hình 1.2: Sức cản mạch phổi trong quá trình chuyển tiếp từ bào thai ra ngoài tử cung [19].

Có nhiều yếu tố làm cho PVR giảm như phổi nở chứa đầy khí, sự tác động lên thành mạch máu phổi, tăng oxy máu động mạch, tăng pH, và giảm PCO_2 gây kích thích enzym tổng hợp NO nội mô (eNOS - *Endothelial NO synthase*) và điều hòa sự lưu hành enzym này trong máu, làm tăng NO (hình 3) [4],[14]. Oxy được coi là yếu tố quan trọng nhất đóng vai trò tiên phát giải phóng ra các sản phẩm của NO gây giãn mạch máu phổi.

Sau khi NO được tổng hợp sẽ khuếch tán vào trong tế bào cơ trơn mạch máu phổi và hoạt hóa enzym hòa tan Guanylyl cyclase (sGC) (hình 3) [4],[14]. Việc tăng lưu hành cả 2 enzym là eNOS và sGC ở mạch máu phổi trẻ đủ tháng là rất quan trọng để duy trì quá trình bình thường chuyển tiếp khi sinh vì NO không có trong tế bào [14].



Hình 1.3: Các chất trung gian từ nội mô [4].

Các chất giãn mạch PGI_2 (prostacyclin), NO (nitric oxide) và chất co mạch $ET-1$ (endothelin). COX (cyclooxygenase) và enzym tổng hợp prostacycline ($PGIS$ -prostacycline synthase) tham gia vào quá trình sản xuất PGI_2 . PGI_2 tác động trên thụ thể (IP -thụ thể PGI_2) sản xuất ra các Adenosine monophosphate vòng ($cAMP$). $cAMP$ bị phá hủy bởi enzym phosphodiesterase 3A ($PGE3A$). Milrinone ức chế $PGE3A$ và làm tăng $cAMP$ ở tế bào cơ trơn động mạch và tế bào cơ tim. Endothelin tác động lên receptor $ET-A$ (Endothelin-A) gây co mạch. Receptor nội mạc thứ 2 ($ET-B$: Endothelin-B) ở tế bào nội mô kích thích giải phóng NO gây giãn mạch phổi. $eNOS$ (endothelin NO synthase) tổng hợp NO sau đó kích thích enzym guanylate cyclase hòa tan (sGC) làm tăng guanosine monophosphate vòng ($cGMP$). $cGMP$ bị phá hủy bởi phosphodiesterase 5 ($PGE5$). Sildenafil ức chế $PGE5$ và làm tăng $cGMP$ ở tế bào cơ trơn động mạch phổi. $cAMP$, $cGMP$ làm giảm nồng độ ion can-xi trong tế bào gây giãn mạch phổi. NO là gốc tự do nhanh chóng kết hợp với các ion superoxide để thành các chất độc peroxynitrite gây co mạch.

Enzym sGC chuyển GTP thành GMP vòng (cGMP), cGMP làm giảm ion canxi vào trong tế bào và gây giãn mạch. Nghiên cứu đã chỉ ra khi rối loạn enzym eNOS sẽ làm tăng chất dimethyl arginine không đối xứng (ADMA-Asymmetric dimethyl arginine), ADMA là chất cạnh tranh với chất ức chế NOS hoặc làm giảm tổng hợp chất L-arginine để tổng hợp NOS gây co mạch phổi [14].

Con đường axit arachidonic-prostacycline cũng đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn chuyển tiếp khi sinh. Enzym COX (cyclooxygenase) kích thích sản xuất ra các Prostaglandin (PG) nội sinh qua acid arachidonic. Sản phẩm chính của PG là PGI₂, PGI₂ kích thích enzym adenylate cyclase để chuyển ATP thành AMP vòng (cAMP) ở tế bào cơ trơn gây giãn mạch phổi. COX-1 đặc biệt tăng trong giai đoạn cuối thai kỳ dẫn đến tăng các sản phẩm của PG trong giai đoạn thai kỳ thứ 3 và ngay sau sinh.

Các peptid bài tiết natri niệu như ANP (*Atrial natriuretic peptide*), BNP (*B-type natriuretic peptide*) và CNP (*C-type natriuretic peptide*) gây giãn mạnh động mạch phổi bằng cách làm tăng cGMP trong tế bào cơ trơn theo con đường GC và đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn chuyển tiếp khi sinh [20].

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

Khi quá trình chuyển tiếp từ giai đoạn bào thai sang giai đoạn sống ngoài tử cung bị ảnh hưởng dẫn đến PVR không giảm như theo tiến trình bình thường gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh [14]. Khi áp lực động mạch phổi tăng làm giảm máu lên phổi. Bất tương xứng giữa tưới máu/thông khí và luồng thông phải - trái ngoài phổi dẫn đến máu nghèo oxy qua ống động mạch và/hoặc qua lỗ bầu dục gây thiếu oxy, tím tái.

Để PVR giảm như theo tiến trình bình thường sau sinh, động mạch phổi phải có sự thích nghi nhanh về chức năng và cấu trúc để đưa máu được lên phổi sau sinh [16].

Máu chốt gây PPHN là sự tăng dai dẳng của PVR, phản ứng của mạch máu phổi bất thường và sự thay đổi cấu trúc của mạch máu phổi. Có 4 đặc điểm chính của PPHN là: giảm thích nghi, giảm phát triển, rối loạn phát triển và tắc nghẽn [14].

Giảm thích nghi là mạch máu phổi bình thường về phát triển và cấu trúc nhưng bị co thắt bất thường, gặp trong một số nguyên nhân như hội chứng hít phân su (MAS), bệnh màng trong (RDS), ngạt, nhiễm khuẩn/viêm phổi, giảm oxy do dây rốn bị chèn ép, tắc đường thở.

Giảm phát triển là sự giảm sản sinh mạch máu phổi do phổi giảm phân nhánh, giảm số lượng và kích thước phế nang như trong bệnh thoát vị hoành bẩm sinh, thiếu sản phổi, thiếu ối do vỡ ối sớm, bất thường mạch máu, tràn dịch màng phổi, và loạn sản mao mạch phế nang.

Rối loạn phát triển là sự phát triển bất thường của mạch máu phổi, cụ thể là sự xơ hóa quá mức các tiểu động mạch phổi trong thời kỳ thai gặp trong PPHN vô căn, thoát vị hoành bẩm sinh, thiếu oxy thai mạn tính, thiếu máu cục bộ, đóng ống động mạch sớm của thai nhi.

Tắc nghẽn [14], Theo Sharma, độ quán tính đặc của máu do đa hồng cầu gây tắc nghẽn trong lòng mạch và tăng PVR.

Trẻ sơ sinh bị suy hô hấp gây giảm oxy và toan gây ra co mạch máu phổi, giảm máu lên phổi, gây tăng công cho thất phải và luồng thông phải-trái. Luồng thông qua ống động mạch, qua ống tĩnh mạch, lỗ bầu dục và luồng thông trong phổi làm PVR tăng cao, giảm đàn hồi phổi tạo nên vòng xoắn bệnh lý, phản ứng co mạch phổi gây luồng thông phải-trái và giảm oxy.

PPHN xuất hiện có thể do một hoặc nhiều cơ chế trong số 4 cơ chế nêu trên.

1.3. Các nguyên nhân thường gặp và cơ chế bệnh sinh gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh có thể vô căn (bệnh phổi đen) gặp 10% trong số các nguyên nhân gây PPHN hoặc thứ phát do một số bệnh phổi trong thời kỳ sơ sinh gây chặm giãn giường mạch phổi [4],[14].

Theo tác giả Ko nghiên cứu tại Trung tâm y khoa Samsung, Hàn quốc, thời gian nghiên cứu 2 năm từ 1995-1997, tổng số có 12 bệnh nhân PPHN, tỷ lệ các bệnh gây PPHN là vô căn (3/12), bệnh màng trong 3/12, CDH (3/12), MAS (1/12), viêm phổi/nhiễm trùng (1/12), 1 bệnh nhân nghi thiếu sản phổi [21].

Sau 6 năm, cũng tại Trung tâm y khoa Samsung, tác giả Hwang thực hiện tiếp nghiên cứu về đáp ứng với điều trị của iNO với PPHN, trong tổng số 51 bệnh nhân trong nghiên cứu, bệnh gây PPHN chiếm nhiều nhất là MAS 17 ca (33%), RDS 11 ca (21,5%), thoát vị hoành 10 ca (19,6%), viêm phổi 1 ca, và nhiễm trùng 1 ca [22].

Tác giả Fugelseth, nghiên cứu về tốc độ dòng máu qua ống tĩnh mạch ở bệnh nhân PPHN, nhằm bổ sung một dấu hiệu nhận biết chẩn đoán PPHN, số bệnh nhân trong nghiên cứu là 16, các bệnh gặp chủ yếu là bệnh màng trong 5/16 ca; ngạt 3/16 ca; thoát vị hoành bẩm sinh 2/16 ca; MAS 1/16 ca, viêm phổi/nhiễm trùng 1/16 ca. Trong nghiên cứu này bệnh màng trong có tỷ lệ cao nhất, tuy nhiên số bệnh nhân nghiên cứu còn hạn chế [23].

Theo tác giả Rocha và cộng sự nghiên cứu hồi cứu tại Bồ Đào Nha, tổng số 6750 bệnh nhân nhập khoa hồi sức sơ sinh trong tổng số 78 bệnh nhân (1,1%) được chẩn đoán PPHN, nguyên nhân thường gặp: Hội chứng hít phân su 12,8%; Viêm phổi/nhiễm khuẩn 24,3%; Bệnh màng trong 3,8%; Thoát vị hoành 21,7% [24].

Qua tổng kết nghiên cứu từ 12 trung tâm sơ sinh ở Mỹ, tác giả Walsh-Sukys và cộng sự nghiên cứu trên 71558 trẻ sơ sinh trong đó có 385 trẻ bị PPHN, tỷ lệ các bệnh bị PPHN hàng đầu là MAS 41%, sau đó là tăng áp động mạch phổi vô căn (phổi đen) 17%; viêm phổi 14%, hội chứng suy hô hấp (bệnh màng trong) 13%, thoát vị hoành 10% và thiếu sản phổi là 4% [25]. Theo nghiên cứu của tác giả Mohsen tại bệnh viện đại học Ai Cập [2], tổng kết trong 3 năm (2009-2012), tổng số 640 bệnh nhân sơ sinh có 32 bệnh nhân bị PPHN, tỷ lệ các bệnh gây PPHN như sau: MAS 50%; ngạt khi sinh 43,75%; RDS 18,75%; viêm phổi 31,25%; nhiễm trùng máu 43,75%; thoát vị hoành 9,3%; thiếu sản phổi 3,1%.

Theo tác giả Razzaq và cộng sự nghiên cứu mô tả trong 1 năm (7/2011-6/2012) tại Parkistan, tổng số 79 bệnh nhân PPHN, MAS (35,4%) có tỷ lệ thấp hơn RDS (44,8%), nhiễm khuẩn (44,4%), ngạt (40,4%) [26].

Một nghiên cứu hồi cứu trong 5 năm tại Thái Lan, tác giả Janjindamai, nghiên cứu trên 33 trẻ bị PPHN nặng, tỷ lệ bệnh gây PPHN cao nhất là MAS là 18 (54,6%), viêm phổi 12/33 ca (36,4%, nhiễm khuẩn 2 (6%) và vô căn 1 ca (6%) [27].

Tổng số 25 bệnh nhân PPHN trong nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của tác giả Boo tại Singapore năm 2010 chỉ có 2 bệnh chủ yếu là MAS 17 ca, thoát vị hoành 2 ca, các bệnh khác 6 ca, nhưng trong nghiên cứu số bệnh nhân không nhiều, hơn nữa tác giả chỉ nghiên cứu trên các bệnh nhân thở HFO và dùng thuốc giãn mạch iNO và magne sulfate [28].

1.3.1. Hội chứng hít phân su

Hội chứng hít phân su (MAS-Meconium Aspiration Syndrome) là nguyên nhân hàng đầu gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. MAS là hậu quả của việc hít phân su do co bóp của tử cung hoặc xảy ra ở những nhịp thở đầu tiên [29].

Bệnh có thể gặp từ trẻ gần đủ tháng (34 tuần tuổi thai trở lên), tăng lên 23-52% khi tuổi thai trên 42 tuần. MAS có thể xảy ra trước sinh hoặc trong quá trình sinh.

Ở Mỹ, MAS giảm gần như 4 lần từ 5,8% những năm 1990-1992 xuống 1,5% những năm 1997-1998, tỷ lệ bị MAS 33% trên những trẻ sinh có tuổi thai trên 42 tuần. MAS vẫn còn là vấn đề trầm trọng ở những nước đang phát triển và những nước công nghiệp mới, MAS chiếm khoảng 10% trong số những ca suy hô hấp và tỷ lệ tử vong là 39% [30].

Cơ chế gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh của hội chứng hít phân su [29]:

Tỷ lệ 15-20 % trẻ bị MAS sẽ có PPHN, PPHN góp phần vào tỷ lệ tử vong của MAS. PPHN trên trẻ có MAS là do:

- Viêm phổi hóa chất, bất hoạt surfactant dẫn đến mất tương xứng giữa thông khí- tưới máu làm giảm oxy máu.
- Co mạch phổi thứ phát do giảm oxy, tăng CO₂, và toan hóa máu.
- Giảm sinh enzym tổng hợp NO nội sinh (eNOS-endothelial nitric oxide synthase).
- Thành phần của phân su gây đáp ứng viêm, giải phóng các cytokine như yếu tố hoại tử u alpha (TNF - *tumor necrosis factor*); Interleukin 1-beta; interleukin 8, làm tăng các sản phẩm gây co mạch phổi như endothelin-1, thromboxane A2 và PGE2.
- Sự phì đại các mao mạch sau phế nang do giảm oxy mạn tính trong tử cung.
- Co mạch phổi do viêm phổi.

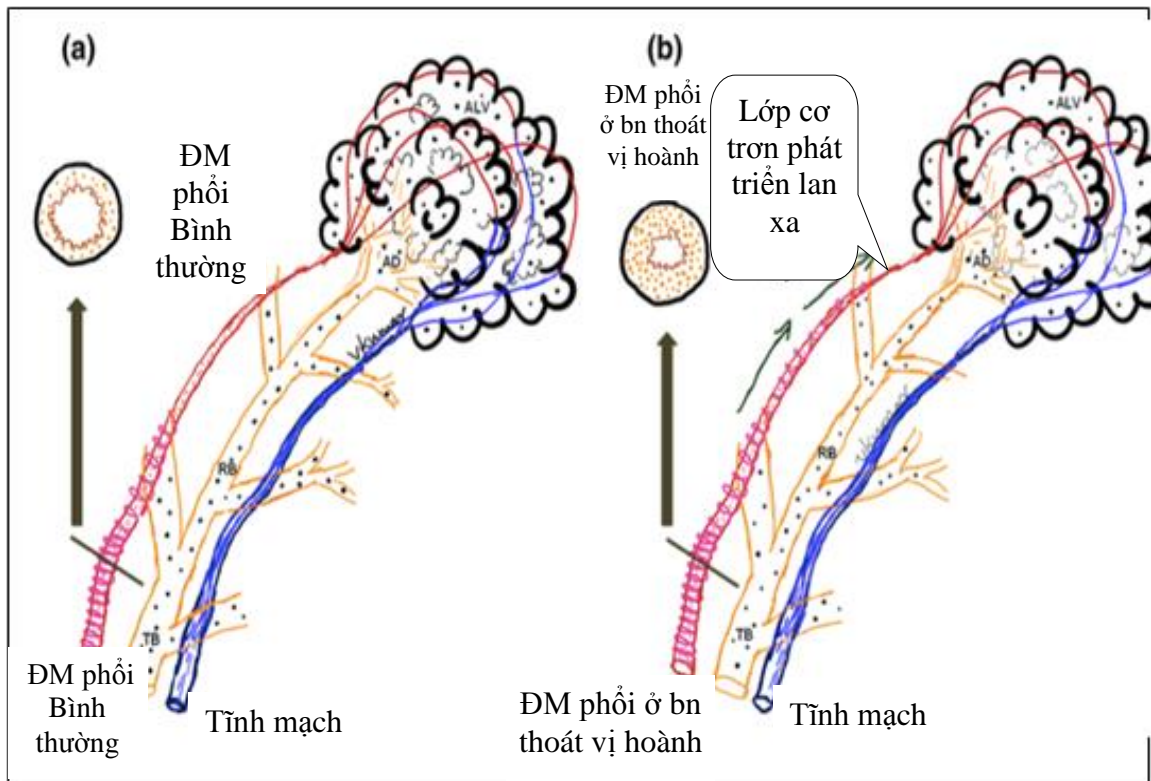
1.3.2. Thoát vị hoành bẩm sinh:

Thoát vị hoành bẩm sinh (CDH - *Congenital Diaphragmatic Hernia*) là sự khuyết cơ hoành dẫn tới các tạng trong ổ bụng thoát vị vào lồng ngực ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của phổi trong giai đoạn bào thai [31].

Bệnh có tỷ lệ mắc 0,8 - 5/10000 trẻ sinh [31], tỷ lệ sống của CDH phụ thuộc vào mức độ thiếu sản của phổi, vào mức độ khuyết cơ hoành và phụ thuộc vào tạng (gan) thoát vị lên lồng ngực. Tỷ lệ sống 70 - 90% ở bệnh nhân thoát vị hoành không cần hỗ trợ oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO) và tỷ lệ sống cao nhất là 50% ở bệnh nhân thoát vị hoành cần hỗ trợ ECMO [31].

Cơ chế gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh của thoát vị hoành bẩm sinh [31].

Giờng mao mạch phổi giảm do giảm số lượng mạch máu phổi trên 1 đơn vị phổi, sự tái tạo tăng phát triển lớp giữa và cơ hóa lan rộng ra tận tiểu phế nang. Sự cơ hóa và tái tạo lại mạch máu phổi gây tăng áp động mạch phổi cố định và không hồi phục ở CDH (Hình 4). Sự thay đổi các chất hoạt mạch có thể do mất cân bằng hệ thống thần kinh thực vật (tăng thần kinh giao cảm, giảm thần kinh phó giao cảm) hoặc tổn thương cơ chế giãn mạch phổi phụ thuộc nội môi, hoặc sự mất cân bằng giữa các chất co mạch và giãn mạch.



Hình 1.4: Giải phẫu động mạch phổi bình thường và động mạch phổi thoát vị hoành.

Nguồn: H. S. K. Vasanth. *Indian J Surg*, 77(4): 313–321 [32].

1.3.3. Tăng áp lực động mạch phổi vô căn (idiopathic PPHN)

Một số trường hợp bị PPHN không do bệnh nhu mô phổi gây nên gọi là PPHN vô căn hay PPHN “phổi đen”. PPHN vô căn là bệnh thứ phát do biến đổi các động mạch phổi, đặc điểm của bệnh là tăng sản cơ trơn động mạch phổi và phát triển lớp cơ trơn xa đến tận các động mạch phế nang [14]. Sự thay đổi cấu trúc bất thường của tuần hoàn phổi như bệnh PPHN ảnh hưởng đến đáp ứng với các kích thích của chất giãn mạch và ngăn việc tiếp cận của NO vào trong tế bào cơ trơn mạch máu [33].

1.3.4. Viêm phổi / nhiễm trùng.

Cơ chế gây tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh của viêm phổi và nhiễm trùng.

Viêm phổi / nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc vi rút có thể khởi phát PPHN. Theo cơ chế sinh lý bệnh góp phần gây tăng áp động mạch phổi của bệnh viêm phổi / nhiễm trùng gây ức chế sản xuất NO nội sinh, gây suy cơ tim do nội độc tố làm tăng áp lực tĩnh mạch máu phổi, tăng áp lực nhĩ trái và co mạch phổi do giải phóng thromboxane [34]. Viêm phổi nhiễm trùng thường biểu hiện tăng PVR kèm theo hạ huyết áp hệ thống, giảm SVR.

1.3.5. Ngạt:

Ngạt gây suy hô hấp và PPHN do nhiều cơ chế như giảm oxy thai nhi, thiếu máu cục bộ trong thai, hít phân su, rối loạn chức năng thất trái, thất phải, thiếu các yếu tố đông máu và sử dụng oxy nồng độ cao trong cấp cứu, ảnh hưởng của thông khí cơ học. Toan và giảm oxy gây tăng PVR. Trong nghiên cứu hạ nhiệt độ trong điều trị ngạt, gần 20% bệnh nhân trong nhóm trẻ bị ngạt và 25% trong nhóm hạ nhiệt độ có tình trạng PPHN [35].

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

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh là hội chứng do tăng sức cản mạch phổi sau sinh và thường kèm với sức cản mạch hệ thống bình thường hoặc thấp. Hậu quả là bệnh nhân thiếu oxy tổ chức do giảm máu lên phổi và luồng thông phải-trái ngoài phổi qua ống động mạch và/hoặc qua lỗ bầu dục [11].

Lâm sàng [1]:

- ✓ Triệu chứng thường xuất hiện sau sinh 12 giờ
- ✓ Xuất hiện trên trẻ đủ tháng hoặc gần đủ tháng (trên 34 tuần tuổi thai)
- ✓ Tím tái ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$, khi thở oxy 100%), thở nhanh, thở rên, rút lõm cơ hô hấp.
- ✓ Nhịp tim nhanh, T2 mạnh, có tiếng thổi tâm thu do hở van 3 lá
- ✓ X-quang phổi bình thường (PPHN phổi đen) hoặc hình ảnh của bệnh nền như viêm phổi, thoát vị hoành, MAS, bệnh màng trong...
- ✓ Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định: Siêu âm tim có luồng thông ngoài phổi (luồng thông phải-trái qua ống động mạch và/hoặc qua lỗ bầu dục) và loại trừ tim bẩm sinh, hoặc chênh lệch SpO_2 trước ống và sau ống $> 10\%$ và chênh lệch PaO_2 trước ống và sau ống $> 20 \text{ mmHg}$ và loại trừ có tim bẩm sinh.

Theo Sharma [14] và cộng sự chia PPHN làm 4 mức độ từ nhẹ đến rất nặng trên lâm sàng dựa vào chỉ số oxy (OI - oxygenation index) ở các bệnh nhi thở máy.

$$* \text{OI} = 100 \times \text{FiO}_2 \times \text{MAP} / \text{PaO}_2 \text{ sau ống,}$$

Trong đó:

- FiO_2 là phân xuất oxy khí thở vào, trị số < 1.0

- MAP là áp lực trung bình đường thở, xác định trực tiếp qua toán đồ của máy thở, đơn vị cmH₂O
- PaO₂ là áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch, đơn vị mmHg.

Đánh giá mức độ PPHN theo OI, theo đó:

- PPHN nhẹ: $OI \leq 15$
- PPHN vừa: $15 < OI \leq 25$
- PPHN nặng: $25 < OI \leq 40$
- PPHN rất nặng: $OI > 40$

Gần đây chỉ số bão hòa oxy (SpO₂) được dùng để đánh giá mức độ nặng của PPHN các bệnh nhân không thở máy hoặc thở máy nhưng không xác định được MAP, theo Sharma, chỉ số bão hòa oxy (OSI - *oxy saturation index*) ước tính bằng ½ chỉ số OI thì PPHN sẽ ở cùng mức độ nặng của bệnh.

$$* \text{ OSI} = \text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{SpO}_2 \text{ trước ống}$$

1.5. Điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh

1.5.1. Kết quả điều trị tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

Tỷ lệ sống sót của trẻ khi mắc PPHN của các trung tâm khá cao, theo tác giả Walsh-Sukys, tỷ lệ sống cao nhất ở trẻ bị PPHN liên quan đến MAS là 94 %, tiếp theo là RDS hoặc viêm phổi 91%, thoát vị hoành bẩm sinh tỷ lệ sống thấp hơn 61%, sự khác biệt tỷ lệ sống của các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,002$) [25].

Kết quả nghiên cứu của Ko trong 2 năm 1995-1997 tại Hàn Quốc, trong số 12 bệnh nhân PPHN, tỷ lệ tử vong liên quan đến PPHN là 29%, nguy cơ tử vong cao hơn ở nhóm bệnh nhân có OI >40 [21].

Tại Trung tâm Y khoa Samsung, Hàn Quốc, sau 6 năm, tác giả Hwang thực hiện tiếp nghiên cứu về đáp ứng điều trị bằng iNO đối với PPHN, kết quả sống 100% và nhóm bệnh sống nhiều nhất là MAS [22].

Janjinamai nghiên cứu đánh giá đáp ứng điều trị PPHN bằng Iloprost tại Thái Lan, tác giả đã tổng kết từ bệnh nhân bị PPHN dùng Iloprost trong 5 năm (2007-2011). Tổng số 76 bệnh nhân nghi ngờ mắc PPHN, có 33 bệnh nhân có chẩn đoán xác định PPHN nặng qua siêu âm tim được điều trị Iloprost truyền liên tục tĩnh mạch, kết quả điều trị khả quan với tỷ lệ tử vong 5/33 ca (15%) [27].

Theo nghiên cứu hồi cứu của tác giả Alnemri tại bệnh viện Armed force Nam Ả rập Xe út, tổng số 10 bệnh nhân được chẩn đoán PPHN phổi đen, được điều trị bằng sildenafil uống, tỷ lệ sống 100%, tuy nhiên đây là nghiên cứu hồi cứu, số lượng bệnh nhân nhỏ, và số bệnh nhân nặng phải thở máy chỉ có 1 bệnh nhân, và trong số 10 bệnh nhân này đều có yếu tố nguy cơ như mẹ bị tiểu đường, trẻ bị hội chứng Down, tình trạng tan máu nặng... [36].

Theo nghiên cứu của Peterson và cộng sự về đánh giá tỷ lệ cần hỗ trợ ECMO, HFO, iNO thông qua các chỉ số siêu âm tim ở bệnh nhân PPHN. Tổng số có 63 bệnh nhân trong nghiên cứu, tỷ lệ sống ra viện trong nghiên cứu là 95%. Trong số các bệnh nhân nghiên cứu có 14% cần hỗ trợ ECMO, 52% cần sử dụng máy HFO và 67% sử dụng iNO điều trị PPHN, và có 35% bệnh nhân cần hỗ trợ thông khí nhân tạo thông thường kéo dài trên 10 ngày [37].

1.5.2. Tiêu chuẩn cải thiện oxy đáp ứng điều trị:

Theo nghiên cứu của Hernado và cộng sự năm 2006, thì cải thiện oxy khi chỉ số OI < 6 hoặc giảm 10% so với trước điều trị [38]. Nghiên cứu khác tiêu chuẩn đáp ứng điều trị bằng Iloprost, thì đáp ứng điều trị khi OI giảm <

10 tại Thái Lan [27]. Nhiều tác giả đưa ra các tiêu chuẩn đáp ứng khi dùng iNO khác nhau như theo bảng dưới đây:

Các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng

Tác giả, năm nghiên cứu	Liều iNO sử dụng	Tiêu chuẩn đáp ứng iNO
Konduri [9] - 2004	5	PaO ₂ tăng 20 mmHg
Ko [21]-1998	6-80	OI giảm 40% đáp ứng điều trị
Hwang [22]-2004	20	OI giảm 20%
Sokol [40]-2001	20-80	-PaO ₂ tăng 20 mmHg, đáp ứng hoàn toàn. - PaO ₂ tăng 10-20 đáp ứng 1 phần - PaO ₂ tăng < 10 mmHg không đáp ứng
NINOS [41] - 1997	20	- PaO ₂ tăng 20 mmHg sau 30 phút. - PaO ₂ tăng 10-20 mmHg đáp ứng 1 phần - PaO ₂ tăng < 10 mmHg không đáp ứng
Kinsella [48] - 1997	20	PaO ₂ >60 mmHg khi FiO ₂ 100% trong 2 giờ
Davidson [66]-1998	5-10-80	-PaO ₂ >60 mmHg khi FiO ₂ <0.6 và MAP<10 cmH ₂ O -PaO ₂ <40 mm Hg sau 30 phút
Sadiq [89] -2003	10-80	P(A-a)O ₂ hoặc OI giảm 20%
Roberts [91] - 1997	80	PaO ₂ > 55 mmHg hoặc OI <40

- Đáp ứng trong điều trị [39]: Sử dụng NO đường hít (iNO) trong hai nghiên cứu sử dụng iNO điều trị PPHN do thoát vị hoành bẩm sinh không thấy có tác dụng. Hơn nữa, kết quả điều trị kém hơn so với nhóm không dùng iNO khi so sánh giữa 2 nhóm bệnh nhân thoát vị hoành mắc PPHN, nhóm có dùng iNO và nhóm không dùng iNO, tỷ lệ tử vong ở nhóm có dùng iNO cao hơn (18/46) so với 18/38 ở nhóm không dùng iNO với RR:1.20, 95% CI: 0.74–1.96, nhóm có dùng iNO tỷ lệ cần hỗ trợ ECMO cao hơn (40/46) so với 36/38 ở nhóm không dùng iNO (RR: 1.09, 95% CI 0.95–1.26) [39].

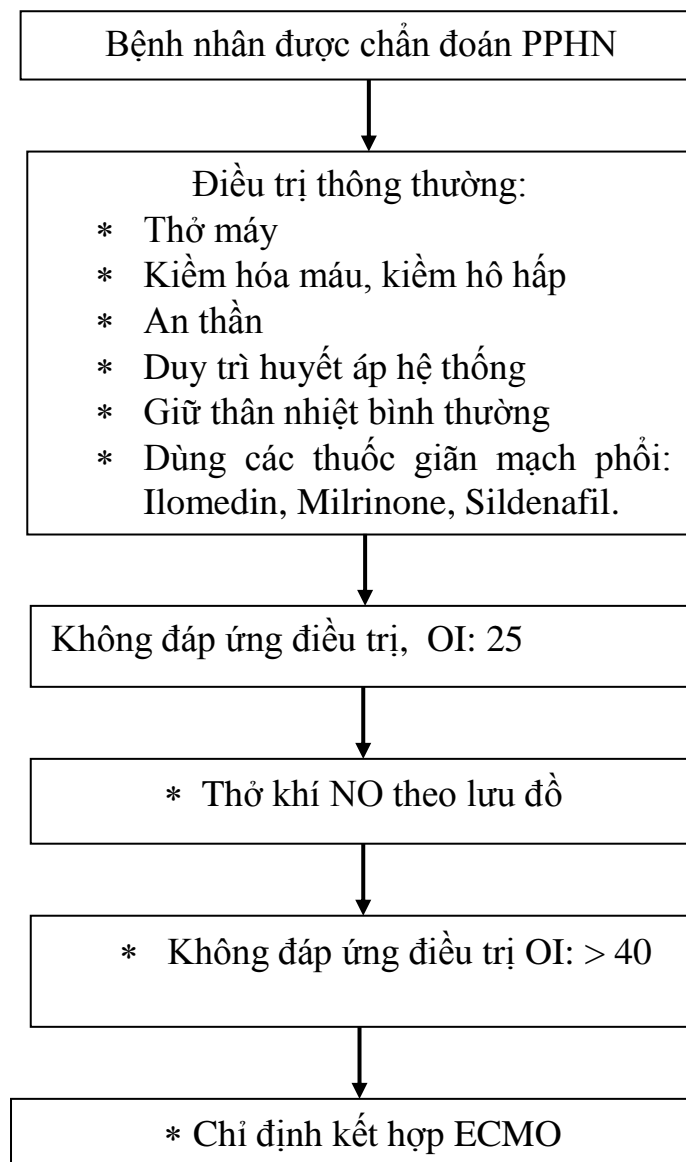
Nguyên tắc điều trị tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh:

Nguyên tắc điều trị là duy trì thân nhiệt bình thường, cung cấp tối ưu dinh dưỡng, tránh các ảnh hưởng tác động từ môi trường như tiếng ồn, dùng an

thần nhẹ nếu cần, duy trì đủ thể tích lòng mạch và huyết áp hệ thống. Tránh dùng giãn cơ vì kết quả trong các nghiên cứu thấy dùng giãn cơ làm tăng tỷ lệ tử vong. Đồng thời điều trị bệnh nền như kháng sinh cho viêm phổi [42].

Tùy tình trạng oxy, huyết động sẽ có điều trị cho phù hợp. Một số bệnh nhân PPHN nhẹ, thở oxy là đủ ổn định bệnh nhân, ngược lại một số trường hợp nặng cần thở máy, thuốc giãn mạch như iNO, PGI₂, Iloprost..., thuốc vận mạch Dopamine, Dobutamin, Adrenaline, các giải pháp hồi sức tích cực khác như là hỗ trợ ECMO [4],[42].

Phương pháp điều trị được mô tả theo các bước theo hình sau:



1.5.3. Các biện pháp điều trị hỗ trợ

1.5.3.1. Xử trí hô hấp:

Trẻ sơ sinh bị suy hô hấp, giảm oxy cần phải được hỗ trợ thông khí. Thông khí nhân tạo sẽ hỗ trợ cung cấp oxy và làm ổn định phế nang trong giai đoạn suy hô hấp. Mục đích của thông khí nhân tạo là giữ oxy, pH bình thường, phòng tránh tăng CO₂ và chấn thương phổi do áp lực liên quan đến thở máy.

a. Thông khí cơ học:

Chiến lược hỗ trợ thông khí cơ học phụ thuộc vào tình trạng của phổi và đáp ứng điều trị. Với các bệnh nhân ít tổn thương phổi có thể điều trị bằng thở máy thông thường và duy trì PaCO₂ 35 - 45 mmHg. Nghiên cứu trên động vật và trẻ sơ sinh bị PPHN cho thấy PaCO₂ thấp và pH cao sẽ làm giãn mạch phổi [1]. Tác dụng gây giãn mạch phổi trên chỉ là tạm thời và có nguy cơ gây tổn thương phổi do áp lực và gây ảnh hưởng đến hệ thống khác trong cơ thể như sau:

Tăng thông khí (PaCO₂ ≤ 35 mmHg) làm giãn mạch phổi do tăng pH. Khi pH cao lại giảm tưới máu não, gây điếc, và tổn thương thần kinh, các tổn thương trên đã gặp ở trẻ PPHN được cứu sống và theo dõi lâu dài [43]. Kiềm hóa máu gây chuyển dịch trái của đường cong phân ly oxyhemoglobin do làm tăng ái lực giữa oxy và hemoglobin.

Tăng thông khí để điều trị PPHN ngày nay không được khuyến cáo nữa do đã có nhiều liệu pháp khác làm giãn mạch phổi. Ảnh hưởng của việc phân ly oxy và hemoglobin tại mao mạch là làm giảm vận chuyển, cung cấp oxy gây giảm oxy mô [45].

Thông khí đồng thì và khuyến khích người bệnh tự thở đủ để không ảnh hưởng đến trao đổi oxy. Thở máy với mức PEEP (*Positive expiratory end pressure* - áp lực dương cuối thì thở ra) phù hợp sẽ làm ổn định phế nang và

đề phòng xẹp phổi. Thở máy áp lực thông thường được áp dụng trên trẻ em với mục tiêu đạt thể tích thông khí (V_t - *vital volume*) là 4 - 8 ml/kg. PaO_2 điều chỉnh bởi FiO_2 và áp lực đường thở PIP (*peak inspiratory pressure*: áp lực đường th). SpO_2 trước ống và sau ống luôn được theo dõi liên tục để đánh giá tình trạng luồng thông qua ống động mạch (PDA) và được xác định luồng thông qua PDA khi SpO_2 trước ống và sau ống chênh nhau 10%. Dùng an thần làm giảm kích thích và chống máy thở của bệnh nhân, Morphin và Fentanyl được dùng khi người bệnh và máy thở không đồng bộ gây giảm oxy. Sử dụng an thần kéo dài có thể gây hạ huyết áp, phù phổi, giảm chức năng phổi. Nếu dùng an thần bệnh nhân thở máy vẫn kích thích có thể kết hợp thuốc giãn cơ nhưng sẽ có nguy cơ ảnh hưởng đến thính lực của người bệnh bị PPHN sau này [45]. An thần giãn cơ hạn chế dùng nếu việc thông khí, oxy không bị ảnh hưởng khi thở máy, và hạn chế dùng kéo dài trên 48 giờ [11].

Chiến lược thở máy nhẹ nhàng với PEEP tối ưu, PIP hoặc V_t thấp tương đối và $PaCO_2$ chấp nhận được bảo đảm phổi nở và tránh bị chấn thương phổi do thể tích và áp lực. Bệnh nhân có tổn thương phổi nặng thì chỉ định thở máy cao tần (HFO – *High Frequency Oscillation*) giúp hỗ trợ nở phổi, tăng thông khí và giảm chấn thương phổi. Các tác giả khuyến cáo, khi cần nâng PIP > 28 cmH₂O hoặc V_t > 6 ml/kg để duy trì PaO_2 > 60 mmHg nên chuyển sang thở máy HFO [14].

b. Thở máy tần số cao:

Trẻ thở máy thông thường áp lực và nồng độ oxy thở vào (FiO_2) cao sẽ có nguy cơ chấn thương phổi do áp lực. Thở máy cao tần (HFO) có thể tích thông khí phút thấp và tần số cao với chiến lược mở phổi sẽ làm nở phổi và cung cấp oxy tối đa. Thở máy HFO dùng để thay thế thở máy thường khi không còn hiệu quả. Thở máy HFO sẽ tăng cải thiện oxy với cùng áp lực trung bình với máy thở thông lệ mà không làm các biến chứng do thở máy

[46]. So với thở máy thông thường, thở máy cao tần cải thiện được trao đổi khí, làm nở phổi đều, giảm rò khí, giảm các yếu tố gây viêm trung gian ở phổi [47]. Hiệu quả của các thuốc giãn mạch phổi qua đường hít như NO phụ thuộc vào mức độ nở của phổi để tối ưu phân bố thuốc vào trong các phế nang. Thở máy HFO an toàn, đưa khí vào phế nang hiệu quả và tăng đáp ứng với khí NO, giảm nguy cơ tử vong hoặc cần hỗ trợ ECMO ở bệnh nhân PPHN hoặc bệnh nhu mô phổi [48]. Trẻ bị PPHN càng nặng thì càng cần thở máy HFO để cải thiện thông khí. Trong một nghiên cứu có 23% bệnh nhân PPHN sử dụng máy thở HFO được điều trị khỏi không cần sử dụng iNO [48]. Một số trung tâm sử dụng HFO ngay từ đầu cho bệnh nhân PPHN như một chiến lược điều trị mặc dù dùng HFO dự phòng không có bằng chứng tốt hơn thở máy thường.

Mục tiêu của dùng HFO trong điều trị PPHN là nhanh chóng ổn định và đưa khí vào phế nang bằng áp lực, biên độ (amplitude) làm ngực rung và đào thải CO₂, điều chỉnh FiO₂ để đạt mức oxy bình thường. Khuyến cáo cài đặt HFO ban đầu:

- Bias dòng: 10-20 lít/phút
- Tần số: 10-12 Hz
- Thời gian thở vào 33%
- Áp lực trung bình cao hơn áp lực trung bình máy thở thông lệ 2-3 cmH₂O [48].
- Điều chỉnh biên độ để quan sát thấy lồng ngực rung.

Trong thở HFO, thông khí phút được tính bằng công thức $V_i = f \times V_t$, thay đổi nhỏ thể tích khí lưu thông sẽ làm thay đổi lượng lớn CO₂. Vì vậy trong thở máy HFO, điều chỉnh ban đầu là áp lực ΔP (Stroke volume hoặc amplitude), tăng áp lực làm giảm CO₂ và ngược lại. Khi thay đổi ΔP tối đa

nhưng không kiểm soát được CO₂ sẽ thay đổi tần số, thay đổi tần số 1 Hz (60 chu kỳ phút) sẽ làm tăng Vt và tăng trao đổi khí phế nang vì:

- Tần số thấp, thời gian thở ra sẽ dài hơn làm CO₂ thải được tốt hơn
- Áp lực trung bình làm ổn định phế nang và đạt được oxy mong muốn, để đánh giá hiệu quả của áp lực dựa vào khí máu và phim chụp x-quang tim phổi.

c. An thần và kiểm máu:

Các kích thích bên ngoài gây tăng sức cản mạch phổi do giải phóng các catecholamin làm bệnh nặng lên, vì vậy khi bệnh nhân thở máy sẽ dùng fentanyl liều 1-5 mcg/kg/giờ hoặc morphin 10-15 mcg/kg/giờ kết hợp với thuốc giãn cơ để giảm đau và phòng các kích thích từ bên ngoài [1]. Tuy nhiên, dùng giãn cơ, an thần gây tăng phù, hạ huyết áp, làm thay đổi thông khí tưới máu, tăng tỷ lệ tử vong và ảnh hưởng đến thính lực ở trẻ sống [25] nên không dùng thường quy đối với những bệnh nhân điều trị ngắn [11].

Kiểm soát toan hô hấp và chuyển hóa giúp gây giãn mạch phổi, giữ pH: 7.5-7.6, tuy nhiên tác dụng không mong muốn là giảm tưới máu não và nghe kém và để lại di chứng thần kinh [1].

d. Liệu pháp Surfactant:

Liệu pháp surfactant ngoại sinh nhằm làm nở phế nang phổi bệnh. Surfactant bị bất hoạt hoặc rối loạn chức năng ở một số bệnh như hội chứng hít phân su, viêm phổi/nhiễm trùng. Surfactant rất quan trọng trong trường hợp bị thiếu hoặc bất hoạt. Surfactant không làm tăng kết quả điều trị PPHN vô căn, không làm giảm nhu cầu hỗ trợ ECMO nhưng làm tăng oxy và giảm nhu cầu chỉ định ECMO ở những bệnh nhân có bệnh ở nhu mô phổi như MAS, viêm phổi [9]. Surfactant không làm tăng oxy và giảm nhu cầu ECMO ở bệnh nhân bị Thoát vị hoành bẩm sinh.

Sử dụng surfactant tăng trong 10 năm gần đây, gần 80% trẻ suy hô hấp từ vừa đến nặng dùng surfactant [9]. Theo nghiên cứu đa trung tâm, chứng minh rằng surfactant dùng tốt nhất với giai đoạn bệnh mức độ vừa (OI:15-25) [49].

1.5.3.2. Hỗ trợ tim mạch

Để đảo chiều luồng thông phải-trái qua ống động mạch cần làm giảm áp lực động mạch phổi và tăng huyết áp hệ thống. Chức năng tim cần được hỗ trợ để tăng cung lượng tim bằng các thuốc vận mạch như Dopamin, Dobutamin, Adrenalin trong các trường hợp nặng [50]. Noradrenalin đã được chứng minh làm tăng huyết áp hệ thống và tăng oxy trên bệnh nhân PPHN [11]. Cần phải duy trì đủ dịch trong lòng mạch, truyền máu duy trì Hematocrite từ 35-45% để tăng vận chuyển, tăng tưới máu mô và phòng thiếu hụt do lấy máu làm xét nghiệm.

*** Điều trị cơn tăng áp lực động mạch phổi (pulmonary hypertension crisis):**

Cơn tăng áp động mạch phổi là tình trạng nặng đe dọa tính mạng người bệnh có đặc điểm tăng nhanh sức cản mạch phổi làm cho áp lực động mạch phổi tăng cao, hậu quả là giảm oxy, toan và suy tim phải, oxy thấp, toan làm co mạch máu phổi tạo vòng xoắn bệnh lý. Nếu không được xử trí kịp thời bệnh nhân sẽ suy tuần hoàn nhanh chóng và tử vong [51].

Có nhiều yếu tố nguy cơ góp phần gây cơn tăng áp phổi:

- Thiếu oxy;
- Hạ huyết áp;
- Giảm thông khí;
- Tiền gánh thất phải không đủ;
- Các kích thích không mong muốn;

Điều trị cơn tăng áp phổi bao gồm loại trừ các kích thích không mong muốn gây tăng sức cản mạch phổi, dùng các thuốc giãn mạch phổi, cung cấp đủ tiền gánh thất phải, và hỗ trợ cung lượng tim. Bao gồm:

1. Ngay lập tức cung cấp oxy 100%
2. Điều chỉnh toan kiềm
3. Dùng an thần sâu
4. Dùng các thuốc giãn mạch phổi
5. Dùng vận mạch hỗ trợ cung lượng tim

1.4.3.3. Hỗ trợ oxy hóa qua màng ngoài cơ thể - ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation*) [52],[53]:

Khi tất cả các liệu pháp điều trị thông thường trên không thành công, bệnh nhân có chỉ định ECMO.

ECMO hay còn gọi hỗ trợ sống ngoài cơ thể (ECLS - *extracorporeal life support*), là kỹ thuật dùng để hỗ trợ tim và/hoặc phổi từ bên ngoài khi tim và/hoặc phổi của người bệnh không có khả năng đảm bảo đủ chức năng. ECMO dùng hỗ trợ tim và/hoặc phổi để chúng hồi phục, tránh bị tổn thương do áp lực thở máy và bị ngộ độc khi dùng liều cao các thuốc vận mạch để hỗ trợ cung lượng tim. Khi tim và/hoặc phổi của người bệnh hồi phục có khả năng đảm bảo đủ chức năng thì sẽ cai ECMO.

*** Chỉ định:**

Chỉ định theo hướng dẫn của ELSO (*Extracorporeal life support organization* - Tổ chức hỗ trợ sống ngoài cơ thể), (phụ lục 1) [54]:

- ✓ OI > 40 trong 4 giờ hoặc
- ✓ OI > 20 kéo dài trên 24 giờ với các phương pháp hỗ trợ tối đa hoặc
- ✓ Suy hô hấp thiếu oxy nặng, ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$), không đáp ứng với điều trị. Hoặc

✓ Suy hô hấp tiến triển và/hoặc tăng áp phổi có bằng chứng suy chức năng thất phải hoặc cần thuốc vận mạch liều cao liên tục.

a. Chống chỉ định:

- ✓ Rối loạn nhiễm sắc thể nặng (trisome 13,18...).
- ✓ Tổn thương não không hồi phục.
- ✓ Xuất huyết trong não thất từ độ 3 trở lên.
- ✓ Chảy máu không điều trị được.

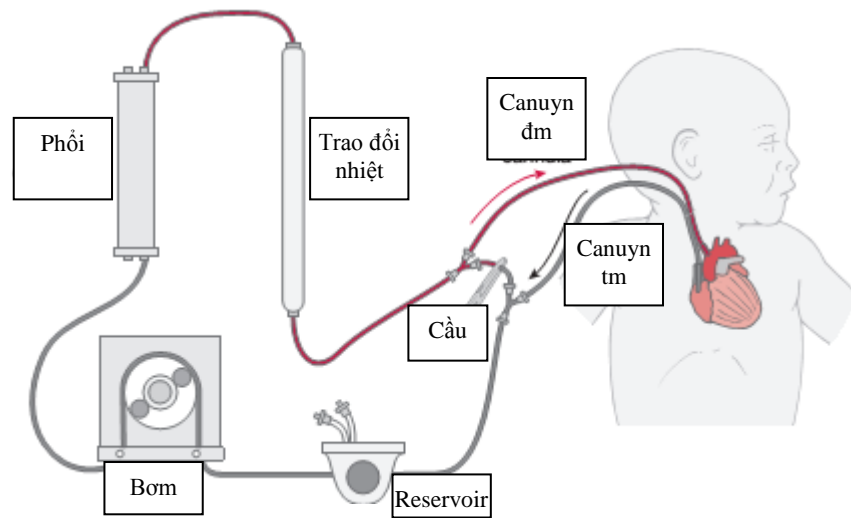
b. Chống chỉ định tương đối

- ✓ Tổn thương các tạng không hồi phục (trừ khi tạng có thể ghép)
- ✓ Cân nặng < 2 kg
- ✓ Thở máy trên 14 ngày.

c. Kiểu hỗ trợ:

Có nhiều kỹ thuật đặt đường dẫn (*Cannula*: ca-nuyn) vào mạch máu cho các trường hợp hỗ trợ ECMO cụ thể. Hai hình thức đặt ca-nuyn chính quy định hình thức sử dụng ECMO là động mạch - tĩnh mạch (VA-ECMO: Veno-Arterial ECMO) và tĩnh mạch - tĩnh mạch (VV-ECMO: Veno-Venous ECMO). Chọn hình thức ECMO nào là do bệnh trên cơ quan, hệ thống cần hỗ trợ ECMO là hô hấp hay tuần hoàn hay cả 2.

✓ **Hỗ trợ động mạch-tĩnh mạch (VA-ECMO):** ca-nuyn được đặt vào động mạch cảnh và tĩnh mạch cảnh, ca-nuyn được nối với hệ thống dây ECMO tạo nên hệ tuần hoàn tim phổi như của bệnh nhân, máu được rút ra từ nhĩ phải, sau đó đưa trở lại động mạch cảnh để cấp máu giàu oxy cho cơ thể, đồng thời bơm ECMO hỗ trợ huyết áp cho người bệnh, do đó cả tim và phổi được nghỉ ngơi (hình 5). Với PPHN, do tim phải suy, máu lên phổi kém, nên việc chỉ định hình thức hỗ trợ ECMO phần lớn là động mạch-tĩnh mạch ECMO.



Hình 1.5: Sơ đồ bệnh nhân hỗ trợ VA-ECMO.

✓ **Biến chứng:** nhiều trường hợp không có biến chứng xảy ra, tuy nhiên, ECMO là thủ thuật xâm lấn nên rất có nhiều biến chứng có thể xảy ra. Biến chứng ECMO được chia làm 2 nhóm là biến chứng bệnh nhân và biến chứng cơ học.

• **Biến chứng cơ học [52],[53]:**

- Hình thành cục máu đông trong dây ECMO
- Khí vào hệ thống ECMO
- Suy bơm, suy trao chức năng đổi nhiệt
- Vỡ dây ECMO

• **Biến chứng trên bệnh nhân:**

- Chảy máu, tan máu
- Loạn nhịp tim, cao huyết áp, phồng tim
- Nhiễm khuẩn
- Xuất huyết não, co giật
- Tràn khí màng phổi.

✓ **Kết quả hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân PPHN qua một số nghiên cứu:**

John Gibbon phát minh ra phổi nhân tạo dùng trên người thành công vào

năm 1953 [55]. Năm 1975, ca ECMO đầu tiên hỗ trợ cho bệnh nhân sơ sinh bị suy hô hấp do hội chứng hít phân su [56]. Đến năm 1982, Barlett và cộng sự tại Đại học Michigan báo cáo nghiên cứu với 45 bệnh nhân sơ sinh bị suy hô hấp được hỗ trợ ECMO và tỷ lệ sống là 65% [57]. Năm 1985, Barlett và cộng sự công bố nghiên cứu tiên cứu ngẫu nhiên so sánh kết quả điều trị bệnh nhân sơ sinh bị suy hô hấp bằng hỗ trợ ECMO và thở máy thông thường, kết quả tỷ lệ sống do ECMO cao hơn [58]. Sau đó tác giả O'Rourke và cộng sự tiến hành nghiên cứu tương tự trên bệnh nhân sơ sinh bị tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh và tỷ lệ sống ở nhóm ECMO là 90% so với nhóm thở máy là 60% [59].

- Theo tác giả Betit và cộng sự [56], từ năm 1980, ELSO tổng kết 23000 trường hợp hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân PPHN, tỷ lệ sống 76%. Trong đó, tỷ lệ sống khi hỗ trợ bệnh hội chứng hít phân su cao nhất 94%, tỷ lệ sống cho bệnh thoát vị hoành bẩm sinh là 51%.

- Theo Lazar và cộng sự nghiên cứu hồi cứu trên 1569 bệnh nhân PPHN có hỗ trợ ECMO giai đoạn 2000-2010, tỷ lệ sống của nhóm này là 81% [60]. Cũng theo tác giả, biến chứng hay gặp nhất là biến chứng tim mạch (32%), sau đó đến biến chứng thở máy (26%), suy thận (11%). Nguyên nhân thất bại ECMO gặp nhiều nhất là phổi không hồi phục (49%), suy tạng (21%), chảy máu (12%), biến chứng này tăng lên theo thời gian hỗ trợ ECMO.

1.5.4. Các biện pháp điều trị đặc hiệu

1.5.4.1. Liệu pháp Oxy:

Oxy có khả năng làm giãn mạch phổi, đặc biệt trong quá trình chuyển tiếp khi sinh, thiếu oxy làm co mạch phổi gây PPHN, vì vậy liệu pháp oxy luôn được sử dụng trong điều trị PPHN [42].

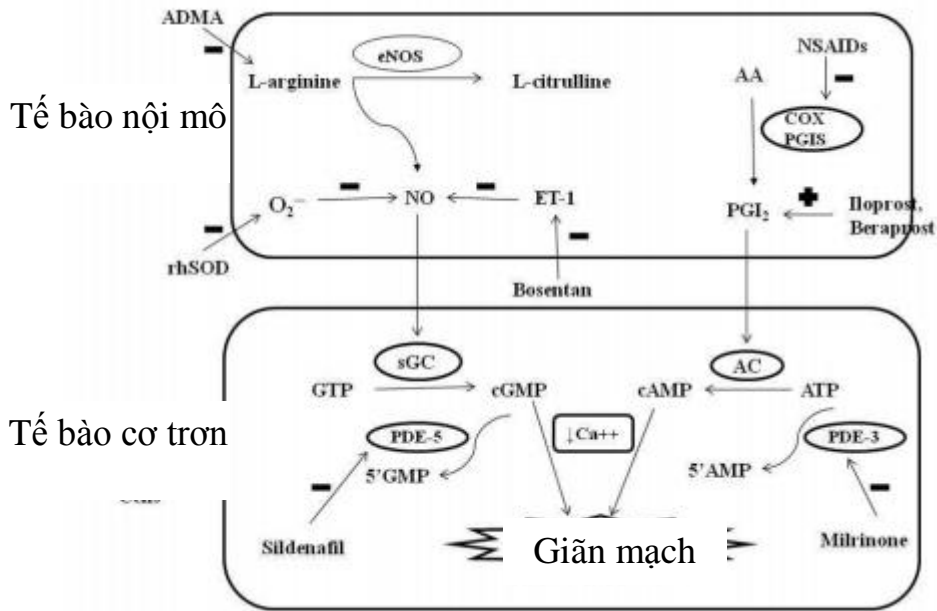
Bệnh nhân bị PPHN nhẹ có thể đáp ứng với thở oxy gọng mũi hoặc mask. Do có nguy cơ ngộ độc oxy và xẹp phổi do hấp thu oxy nên quá trình điều trị cần giữ oxy ở mức cao vừa phải, áp lực riêng phần oxy trong máu

động mạch (PaO_2) khoảng 90-120 mmHg [11]. Bằng chứng nghiên cứu trên động vật cho thấy duy trì kéo dài oxy ở mức cao sẽ làm phản tác dụng và làm bệnh PPHN nặng thêm vì vậy cần cai và giảm oxy khi oxy tăng cao [38].

Sau khi hỗ trợ oxy, điều chỉnh toan kiềm nhưng áp lực động mạch phổi không giảm cần bổ sung các thuốc làm giãn mạch phổi. Tốt nhất là chọn các thuốc tác dụng nhanh, chọn lọc trên mạch máu phổi và không ảnh hưởng đến huyết áp hệ thống. Thuốc tốt nhất là khí NO, tác dụng nhanh, không ảnh hưởng đến huyết áp hệ thống. Một số thuốc giãn mạch phổi khác dùng trong PPHN là sildenafil, milrinone, magnesium sulfat, prostaglandin. Kết hợp các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau với iNO đang được sử dụng, liệu pháp kết hợp nào tối ưu chưa được xác định rõ ràng [61].

1.5.4.2. Các thuốc giãn mạch phổi thường dùng trong PPHN:

Hít khí NO (iNO) trong điều trị PPHN được nghiên cứu đầu tiên và có nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên về dùng iNO trong điều trị tăng áp phổi. NO là thuốc duy nhất được FDA công nhận dùng điều trị giãn mạch phổi cho trẻ em. Tuy nhiên, đáp ứng với iNO trong điều trị PPHN qua nghiên cứu phân tích thấy còn từ 1/3 đến 1/2 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bằng iNO [62]. Các thuốc thay thế khi không đáp ứng với iNO đang tiếp tục nghiên cứu dựa vào cơ chế tác dụng của nó và khả năng kết hợp hỗ trợ cho iNO. Các thuốc giãn mạch đó là: ức chế PDE-5 (Sildenafil), các prostaglandin, ức chế PGE-3 (Milrinone), đối kháng thụ thể ET-1 (Bosentan). Nhiều chiến lược điều trị cho kết quả khả quan được áp dụng bởi các nhà lâm sàng và các trung tâm dùng các thuốc giãn mạch trên. Ngoài ra, một số lĩnh vực mới đang tiếp tục được nghiên cứu và áp dụng như superoxide dismutase tái tổ hợp ở người (rhSOD-recombinant human superoxide dismutase), L-citrulline, các chất kích thích và hoạt hóa guanylyl cyclase hòa tan (sGC), các chất ức chế Rho-kinase, các chất đối kháng thụ thể γ hoạt hóa tăng sinh (Hình 5) [62].



Hình 1.6: Vai trò của các con đường Nitric oxid (NO) và prostacyclin (PGI₂) trong điều hòa trương lực mạch máu phổi và các cơ chế hoạt động của các thuốc giãn mạch phổi khác nhau [1].

(Enzym tổng hợp NO nội mô eNOS (Endothelial NO synthase) kích thích tổng hợp NO bằng cách kích thích chuyển L-arginine thành L-citrulline. NO làm tăng cGMP trong tế bào bằng cách kích thích enzym hòa tan sGC (soluble guanylate cyclase). PGI₂ là dạng chuyển hóa của acid Arachidonic (AA), được xúc tác bởi 2 enzym ở nội mô mạch máu phổi là cyclooxygenase (COX) và prostacyclin synthase (PGIS). PGI₂ kích thích adenylate cyclase(AC) trong tế bào cơ trơn mạch máu làm tăng cAMP trong tế bào. Cả cGMP và cAMP làm giãn cơ trơn bằng cách làm giảm ion canxi. cGMP và cAMP bị giáng hóa bởi các phosphodiesterase loại 5 (PGE5) và loại 3 (PGE3) tương ứng, vì vậy làm giảm thời gian gây giãn mạch. Sildenafil và milrinone ức chế PGE5 và PGE3, vì vậy gây giãn mạch phổi. NO bị giảm do giảm NO nội sinh, NO nội sinh giảm do sự đối kháng của dimethyl arginine không đối xứng (ADMA-Asymetric dimethyl arginine), superoxide (O₂⁻), và endothelin (ET-1). NO ngoại sinh, thuốc đối kháng thụ thể nội mô (bosentan) và rhSOD (superoxide dismutase tái tổ hợp ở người) làm tăng giãn mạch phổi

ở PPHN do làm tăng NO. Dùng các thuốc chống viêm (NSAIDs) sẽ gây PPHN do ức chế COX và tác động vào con đường prostacyclin. Các dạng thuốc giống Prostacyclin (beraprost sodium, iloprost) có tác dụng trong điều trị PPHN bằng cách kích thích enzym AC.)

- Các thuốc giãn mạch phổi hoạt động theo con đường cGMP: NO, Sildenafil

- Các thuốc giãn mạch phổi hoạt động theo con đường cAMP:

- + Các Prostaglandin: Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost, Beraprost, PGE1.

- + Milrinone

a. Hít khí NO (Inhaled Nitric Oxide):

NO là chất khí không mùi, không màu, có khả năng gây giãn mạch phổi, khi sử dụng NO theo đường hít, khí NO nhanh chóng khuếch tán qua màng mao mạch phế nang vào máu gắn với hemoglobin. Từ đầu những năm 90 của thế kỷ trước đã có nhiều nghiên cứu sử dụng NO đường hít điều trị PPHN và đến năm 1999, cục Quản lý dược và thực phẩm Mỹ (FDA-food and drug administration) chính thức công nhận cho phép sử dụng iNO cho bệnh nhân sơ sinh trên 34 tuần tuổi thai bị PPHN [39].

NO là chất được sản xuất ở hầu hết các tế bào, các tổ chức trong cơ thể. NO có rất nhiều chức năng bao gồm làm giãn mạch phổi, ức chế tiểu cầu, điều hòa miễn dịch, điều hòa enzym và truyền dẫn thần kinh. Sử dụng chính của NO là làm giãn cơ trơn của giường mạch máu phổi. Oxy tăng do giãn mạch phổi ở những phần phổi có thông khí tốt, vì vậy sẽ tái phân bố lại dòng máu phổi từ những vùng giảm thông khí và làm giảm luồng thông trong phổi. NO gây giãn mạch phổi chọn lọc ở kề ngay các đơn vị phổi mở, những phế nang bị xẹp hoặc có nhiều dịch sẽ không tham gia vận chuyển NO. Cần phải đảm bảo phế nang thông khí tốt, ổn định trước khi dùng iNO, tuy nhiên cũng không có phương thức thở nào làm tăng hiệu quả iNO rõ rệt [63]. Thời gian bán hủy của iNO nhỏ hơn 5 giây vì NO gắn với Hemoglobin để tạo ra

Methemoglobin và Nitrate, vì vậy iNO ảnh hưởng rất ít đến sức cản mạch hệ thống và huyết áp hệ thống.

- Cơ chế tác dụng của NO: sau khi NO được hít vào phổi đến các phế nang và các mạch máu lân cận, và nhanh chóng vào các tế bào cơ trơn mạch máu làm tăng GMP vòng và gây giãn mạch phổi [1].

Chỉ định chung của iNO là suy chức năng thông khí gây tăng sức cản mạch máu phổi (PVR). Nhiều nghiên cứu dùng chỉ số trao đổi oxy (OI - *Oxygenation Index*) như một tiêu chuẩn dùng iNO. Rất nhiều nghiên cứu chỉ định bắt đầu iNO khi OI là 25 [41],[64], tuy nhiên một số nghiên cứu bắt đầu sớm hơn từ 10-15 [9].

Đáp ứng với điều trị dùng iNO bằng việc tăng oxy, biểu hiện qua SpO₂ hoặc PaO₂, cũng như giảm chênh lệch oxy trước và sau ống động mạch, có nghĩa giảm máu từ phải sang trái qua luồng thông là ống động mạch, gặp 50% bệnh nhân được điều trị bằng iNO [65].

Hai phản ứng phụ hay gặp nhất khi dùng iNO là tăng áp phổi “bật lại-rebound” và Methemoglobin (MetHb). Phòng tăng áp phổi “bật lại” bằng cách không giảm iNO đột ngột. Methemoglobin khi nồng độ MetHb trên 2% [45], theo Davidson và cộng sự, xác định Methemoglobin khi nồng độ MetHb là 7% [66]. Vì vậy iNO có thể không được tiến hành nếu nồng độ MetHb trên 10% [67]. MetHb gây ra tình trạng không cung cấp được oxy cho tổ chức nên rất nguy hiểm, đặc biệt trên PPHN.

Nồng độ cao nhất MetHb thường gặp vào thời điểm sau dùng iNO 8 giờ, dù có nhóm nghiên cứu gặp nồng độ cao nhất của MetHb sau dùng iNO 40 giờ [41],[64].

Triệu chứng MetHb là thay đổi màu sắc da từ da tái, xám đến xanh và thay đổi màu sắc máu, mạch nhanh, tím tái, suy hô hấp, đau tức ngực, đau đầu, nặng hơn là loạn nhịp tim, thay đổi ý thức, co giật. Sau khi dùng hoặc giảm iNO, MetHb giảm hoặc mất sau 1 giờ. Khi bắt đầu dùng iNO thì cần phải theo dõi MetHb sau 6-8 giờ và có thể đo MetHb bằng phương pháp phổ

quang kế khí máu. Điều trị MetHb là giảm liều iNO, truyền tĩnh mạch Xanh Methylene, Vitamin C, hoặc thay máu.

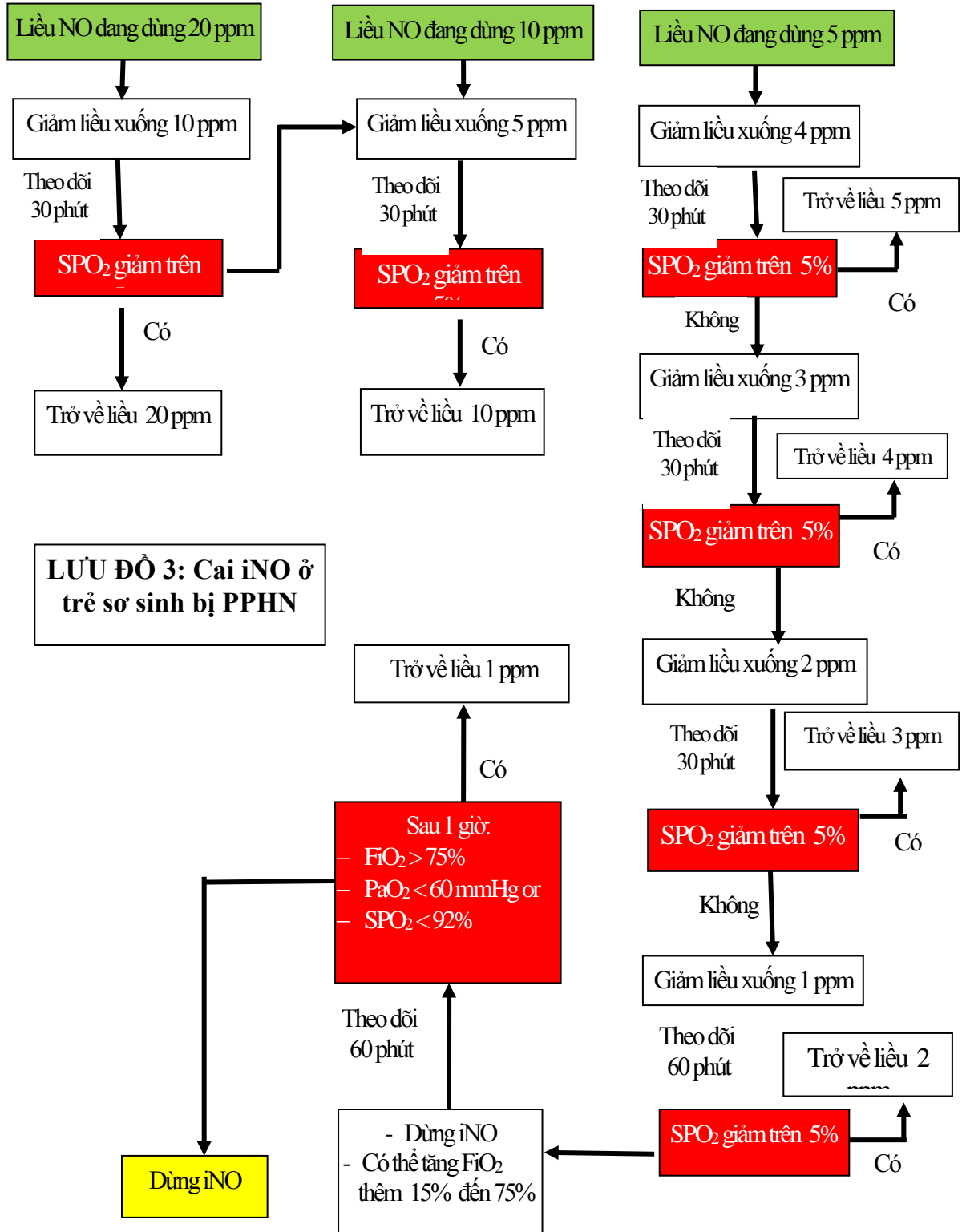
Những bệnh nhân không đáp ứng với iNO thì có thể sử dụng các thuốc giãn mạch phổi khác. Nếu không làm giảm được PVR thì có thể chỉ định ECMO.

- Liều iNO: Nhiều khuyến cáo liều iNO bắt đầu là 20 ppm, thời gian 14 ngày hoặc đến khi tình trạng hạ oxy được giải quyết và có thể cai được iNO. Theo kết quả của nhóm nghiên cứu dùng iNO trên lâm sàng, tăng liều iNO đến liều 80 ppm khi không đáp ứng với liều 20 ppm, nhóm nghiên cứu không ghi nhận được thêm ca nào đáp ứng với điều trị [64]. Ngoài ra, có nhiều tác giả, nhiều trung tâm đã nghiên cứu áp dụng với nhiều liều ban đầu khác nhau như liều 5 ppm, 10 ppm và 20 ppm, tuy nhiên, phổ biến nhất là dùng liều 20 ppm.

- Cai iNO: Cai iNO sớm khi tình trạng bệnh nhân ổn định, dùng iNO đột ngột sẽ gây hiện tượng tăng áp phổi “bật lại” do co mạch phổi, vì vậy cần cai từ từ liều 20 ppm đến 1ppm trước khi dừng hẳn [1]. Khi PaO₂ đạt 120 mmHg, hoặc FiO₂ máy thở giảm được dưới 60% [35], thì liều iNO giảm mỗi 50% liều trước đó cho đến khi liều iNO còn 5 ppm, sau đó liều iNO giảm dần dần đến hết hoặc dừng luôn tùy đáp ứng của bệnh nhân. Cai iNO tiến hành chậm để phòng trường hợp giảm oxy trở lại do hiện tượng tăng áp phổi “bật lại” và tăng nhanh sức cản mạch phổi. Đáp ứng với iNO thường bắt đầu sau 60 phút dùng thuốc [1].

Quá trình cai được theo dõi và đánh giá liên tục để đề phòng tình trạng tăng áp động mạch phổi bật lại. Theo Sokol và cộng sự, nếu nồng độ oxy thở vào trên 50% và liều iNO dưới 20 ppm thì khi cai PaO₂ giảm không quá 25% và trên 50 mmHg thì cai thành công. Nếu nồng độ oxy <50%, liều iNO < 20 ppm, khi cai PaO₂ giảm không quá 50% so với trước giảm liều iNO và SpO₂ >92% được xem là thành công [40].

- Phác đồ sử dụng iNO thực hiện trong nghiên cứu được tóm tắt như sơ đồ sau (trích từ “Textbook of Pulmonary vascular diseases” [68]):



Sơ đồ sử dụng và cai NO [68].

b. Prostaglandin I₂ (Prostacyclin) và các chất tương tự (Iloprost, Travoprost...):

Prostacyclin (PGI₂) là một chất được chuyển hóa từ Acid Arachidonic, và được sinh ra từ các tế bào nội mạc mạch máu. Prostacyclin là chất trung gian gây giãn mạch khi kết hợp với các thụ cảm của Prostacyclin (IP thụ thể) làm tăng GMP vòng trong tế bào cơ trơn [69]. PGI₂ là thuốc gây giãn mạch phổi được dùng sớm nhất trên lâm sàng điều trị tăng áp động mạch phổi, được FDA công nhận dùng trên lâm sàng từ năm 1995 để điều trị tăng áp động mạch phổi mạn tính nặng [69].

AMP vòng và GMP vòng là chất có tác dụng cạnh tranh với enzym phosphodiesterase làm tăng hiệu quả NO và PGI₂ khi dùng cùng nhau (hình 5). Tương tác giữa 2 con đường của NO và PGI₂ đã được chứng minh ở các tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn. Truyền prostacyclin làm giảm áp lực động mạch phổi và giảm sức cản mạch phổi ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi ở người lớn và trẻ em. Truyền prostacyclin là thuốc giãn mạch chủ yếu để điều trị tăng áp động mạch phổi tiên phát. Khí dung hoặc truyền liên tục prostacyclin cũng dùng điều trị PPHN và thấy cải thiện oxy trong nghiên cứu của Bos và cộng sự, nhưng không làm hạ huyết áp hệ thống với liều 5 - 20 ng/kg/phút [70]. Eronen và cộng sự cũng nghiên cứu trên trẻ bị PPHN với liều truyền liên tục 20 - 60 ng/kg/phút cho kết quả là cải thiện oxy [71]. Mặc dù có giảm huyết áp hệ thống nhưng tỷ lệ áp lực động mạch phổi/áp lực động mạch hệ thống cũng giảm và giảm luồng thông phải - trái [71].

Iloprost là chất gần giống PGI₂ về hóa học, ổn định, có thời gian bán hủy 20-30 phút, được dùng dạng khí dung, hoặc truyền tĩnh mạch. Lợi ích khi dùng Iloprost là giãn mạch phổi chọn lọc, ưu việt trong các cơn tăng áp phổi làm giảm huyết động và cung lượng tim [69]. Tác dụng trên lâm sàng cải thiện oxy và thông khí tưới máu và sử dụng cho trẻ em tăng áp động mạch

phổi bao gồm cả bệnh PPHN, sau chạy máy tim phổi nhân tạo, và những bệnh nhân tăng áp động mạch phổi không đáp ứng với điều trị bằng iNO và Sildenafil.

*** Iloprost sử dụng trên bệnh nhân PPHN:**

✓ Theo tác giả Chotigeat và cộng sự nghiên cứu trong 5 năm từ 2008 đến 2012 có 19 bệnh nhân bị PPHN, tuổi trung bình 37,9 tuần thai. Sau 1 giờ dùng Iloprost, tác giả thấy OI giảm từ 32.89 xuống 22.06, sau 6 giờ OI giảm xuống 18.76 và sau 12 giờ giảm còn 13.76. SpO₂ tăng liên tục từ 82,4% lên 92,2% sau 1 giờ và lên 95% sau 6 giờ và lên 95% sau 12 giờ [72].

Theo nghiên cứu của Janjindamai và cộng sự, khi dùng Iloprost truyền tĩnh mạch liều từ 0,5 - 10 ng/kg/phút cho các bệnh nhân PPHN nặng tại bệnh viện Songklanagarind (Thái Lan) thì có 66,8% bệnh nhân (nghiên cứu trên 71 bệnh nhân), đáp ứng với điều trị. Tỷ lệ tử vong 0,9%, nhóm bệnh nhân gây PPHN nhiều nhất là Hội chứng hít phân su [27].

c. Sildenafil:

Điều trị PPHN chủ yếu bằng thông khí nhân tạo và dùng iNO. Tuy nhiên, dùng iNO rất tốn kém và không phù hợp với những nơi có điều kiện kinh tế khó khăn. Phosphodiesterase (PDE) có trong mạch máu phổi và tăng trong bệnh PPHN, vì vậy cần có chất ức chế PDE là Sildenafil. Sildenafil là chất ức chế PDE loại 5 (PDE5), làm giảm sức cản mạch phổi do ức chế PDE, ngăn cGMP chuyển thành GMP, vì vậy làm tăng cGMP trong tế bào cơ trơn, do đó làm giãn mạch phổi (Hình 5). Sildenafil có khả năng làm giãn mạch phổi kể cả khi không có vai trò chức năng của endothelium (ET) và khi không đáp ứng với thuốc giãn mạch phổi của NO ngoại sinh và nitroprusside. Theo nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi của tác giả Hernando giữa 2 nhóm bị bệnh PPHN, nhóm được truyền Sildenafil và nhóm dùng giả dược thì nhóm được truyền sildenafil cải thiện oxy rõ rệt, có sự khác biệt với $P < 0,05$ trong thời gian tác dụng tại các thời điểm từ 6 đến 30 giờ [38].

Sildenafil được dùng trong lâm sàng để điều trị, nhưng cũng được dùng thử nghiệm trên người lớn bị tăng áp phổi tiên phát và chứng minh có hiệu quả, an toàn ở liều uống. Sildenafil được cơ quan quản lý dược và thực phẩm Mỹ (FDA) công nhận được dùng trong điều trị tăng áp động mạch phổi ở người lớn. Sildenafil làm giảm áp lực động mạch phổi và phòng con tăng áp phổi “bật lại” khi cai và dùng iNO trên bệnh nhân tăng áp phổi. Hiệu quả điều trị rõ rệt trên bệnh nhân PPHN dùng sildenafil sau 6-12 giờ uống thuốc và không có giảm huyết áp hệ thống [73]. Uống Sildenafil rất tốt cho trẻ bị PPHN không đáp ứng với iNO hoặc bị thiếu oxy do tăng áp phổi bật lại khi giảm iNO, hoặc ở nơi không có iNO. Liều từ 1-3 mg/kg 3-4 lần /ngày.

1.5.4.3. Các thuốc khác dùng trong tăng áp động mạch phổi

a. Prostaglandin E1 (PGE1):

Khí dung PGE1 (Alprostadil) đã được sử dụng điều trị tăng áp phổi ở người lớn. Trong nghiên cứu thử nghiệm pha I-II, Sood và cộng sự thấy rằng khí dung PGE1 an toàn và có tác dụng giãn mạch chọn lọc ở bệnh nhân suy hô hấp giảm oxy có hoặc không kèm dùng iNO [74]. Truyền PGE1 kết hợp iNO giúp tăng cường giãn mạch phổi và duy trì mở ống động mạch để giảm hậu gánh cho thất phải [75].

b. Milrinone:

Milrinone ức chế Phosphodiesterase loại 3 (PGE3), làm tăng nồng độ cAMP trong tế bào cơ trơn động mạch phổi, động mạch hệ thống và trong cơ tim. Trẻ bị kháng iNO đã đáp ứng với Milrinone ở 3 trường hợp. Có tác dụng tốt khi có suy chức năng thất trái. Liều truyền nhanh 50 mcg/kg/30 - 60 phút, sau đó duy trì 0,33 - 1 mcg/kg/phút. Liều bolus không nên sử dụng khi có huyết áp thấp và trẻ đẻ non. Khi dùng Milrinone nếu giảm huyết áp có thể bolus dung dịch đẳng trương 10 ml/kg. Milrinone được khuyến cáo dùng trong PPHN có kèm suy tim [14].

c. Bosentan (chẹn thụ thể endothelin-1):

Bosentan dùng hiệu quả và dung nạp tốt ở người lớn bị tăng áp phổi. Báo cáo ban đầu gợi ý Bosentan dùng hiệu quả, an toàn ở bệnh nhân PPHN [76]. Kết quả nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng dùng bosentan cho bệnh nhân PPHN đã được báo cáo gần đây. Bosentan liều 2 mg/kg hai lần ngày không thấy có cải thiện hơn khi dùng tối ưu iNO ở trẻ đủ tháng PPHN [77].

d. Fasudil

Rho-kinase là một protein có tác dụng ngăn chặn giãn mạch do ức chế quá trình khử Phosphoryl hoá myosin ở tế bào cơ trơn. Fasudil là chất ức chế Rho-kinase gây giãn mạch phổi. Fasudil đã gây giãn mạch phổi trên thực nghiệm [78]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy các chất ức chế Rho-kinase có vai trò quan trọng trong điều trị PPHN [79].

e. Superoxide dismutase

Các gốc tự do oxy hoá tác động gây co mạch bằng cách kết hợp và cạnh tranh với NO. Superoxide dismutase thải các gốc tự do oxy hoá ra khỏi hệ tuần hoàn. Trên động vật, superoxide dismutase làm giảm áp lực động mạch phổi và tăng đáp ứng khi dùng iNO [80].

f. Adenosine Nucleotide và các Trinucleotide ATP:

Là chất gây giãn mạch phổi chọn lọc do làm tăng cAMP trong tế bào. Truyền tĩnh mạch Adenosine nucleotide trên bệnh nhân PPHN thấy cải thiện oxy rõ rệt [81].

g. Magnesium sulphate:

Magnesium sulphate được dùng ở một số bệnh nhân PPHN, song nghiên cứu meta-analysis không thấy có bằng chứng để khuyến cáo dùng trong PPHN [82].

h. Steroid:

Dùng Betamethasone trước sinh làm giảm tác động oxy hoá và làm tăng tác dụng thuốc giãn mạch trên thực nghiệm ở cừu bào thai bị tăng áp phổi. Glucocorticoid làm tăng oxy và làm giảm tăng áp phổi ở động vật bị hội chứng hít phân su gây PPHN. Steroid làm giảm thời gian nằm viện và giảm nhu cầu oxy ở bệnh nhân bị hội chứng hít phân su. Hydrocortisone làm giảm các sản phẩm oxy phản ứng (ROS) bằng cách tạo ra enzym superoxide dismutase và làm hoạt động PGE5 bình thường. Tuy nhiên, dựa vào bằng chứng, Steroid không được khuyến cáo dùng thường quy cho bệnh nhân PPHN, đặc biệt do nhiễm khuẩn và nhiễm virus [83].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

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

2.2. Đối tượng nghiên cứu

a. Tất cả các bệnh nhân xác định có tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN) tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian đề tài đang nghiên cứu từ 01/01/2012 đến 31/12/2014.

b. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh [14],[35]:

+ Trẻ đẻ từ 34 tuần tuổi thai trở lên.

+ Lâm sàng: xuất hiện sau đẻ, thông thường 6-12 giờ sau sinh gồm: tím tái, suy hô hấp, chênh lệch SpO₂ giữa tay phải và chân > 5-10% hoặc PaO₂ trong khí máu chênh nhau 10-20 mmHg. Ngoài ra còn các triệu chứng của các bệnh gây PPHN.

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

a. Tiêu chuẩn loại trừ:

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

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu can thiệp

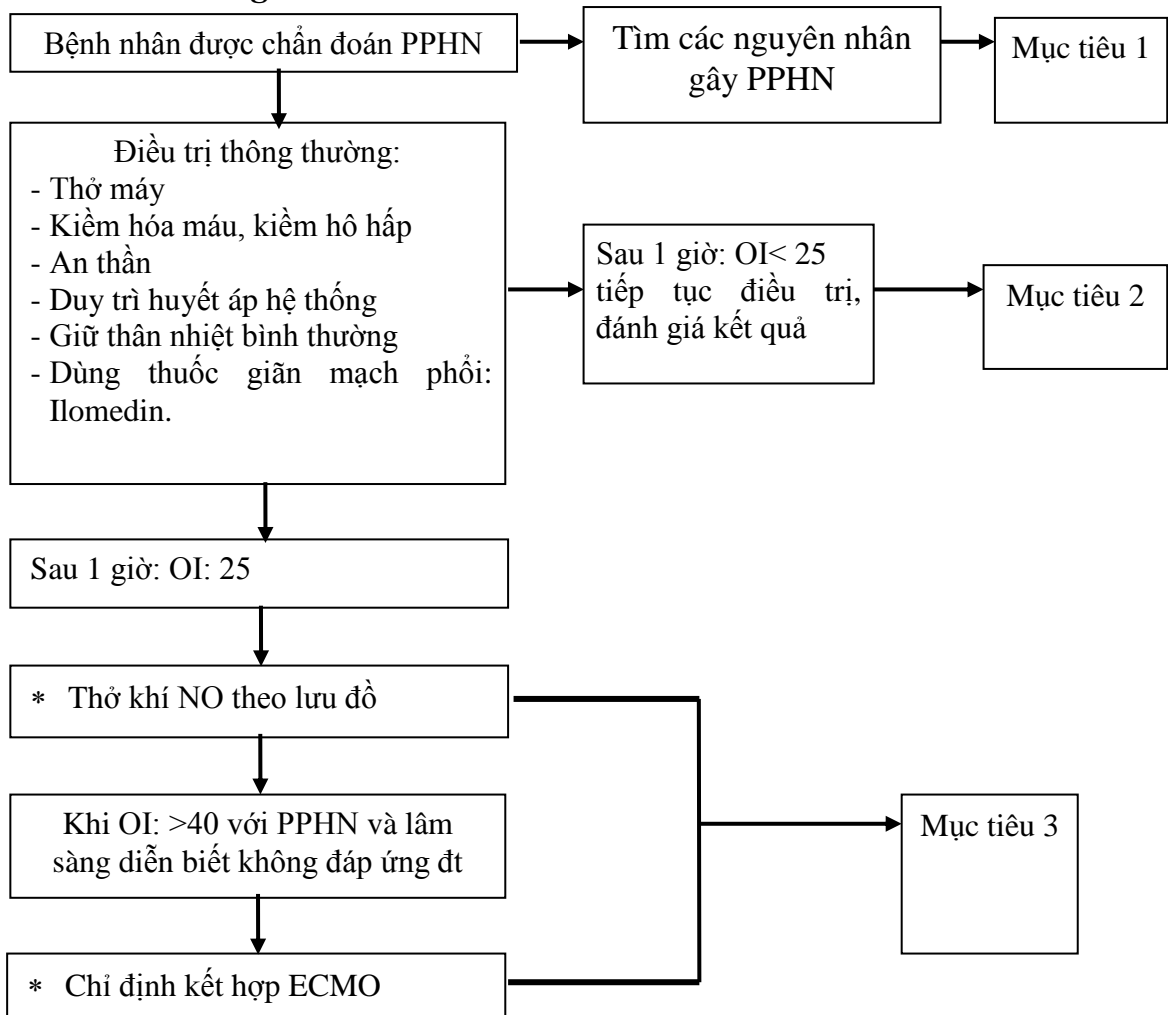
Tất cả các bệnh nhi đủ tiêu chuẩn nghiên cứu về tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh trong 3 năm.

2.3.2. Cơ mẫu và sơ đồ nghiên cứu:

a. Cơ mẫu:

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

b. Sơ đồ nghiên cứu:



Trong đó **OI (Oxygenation index- chỉ số trao đổi oxy)**= $\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$

(MAP: Áp lực đường thở trung bình; FiO₂: Phân xuất nồng độ oxy khí thở vào; PaO₂: Áp lực riêng phần oxy máu động mạch)

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

➤ **Điều trị thông thường [27]:**

- + Iloprost truyền tĩnh mạch liên tục
- + Tăng thông khí, và kiểm máu: pH:7,45 - 7,5, PaCO₂: 35 - 40 mmHg
- + Truyền an thần, giãn cơ nếu bệnh nhân kích thích, chống máy thở
- + Theo dõi và làm khí máu sau 1 giờ và mỗi 6 giờ sau

Nếu không ổn định kết hợp dùng iNO

➤ **Tiêu chuẩn dùng iNO [68]:**

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

➤ **Tiêu chuẩn kết hợp ECMO-theo khuyến cáo của tổ chức hỗ trợ sự sống ngoài cơ thể (ELSO)-phụ lục 1 [54]:**

*** Chỉ định ECMO trên sơ sinh:**

- ✓ Tiêu chuẩn gồm suy tim có khả năng hồi phục, được xác định:
 - Tình trạng giảm oxy dai dẳng:
 - + OI: 40 kéo dài trên 4 giờ, hoặc
 - + PaO₂ < 40 mm Hg kéo dài trên 2 giờ, hoặc
 - + pH < 7,25 kéo dài trên 2 giờ, hoặc hạ huyết áp
 - + Thất bại trong các phương pháp điều trị “thông thường”, điều trị bằng iNO.

*** Tiêu chuẩn loại trừ và chống chỉ định ECMO:**

- Cân nặng < 2 kg
- Bệnh ngoài phổi không có khả năng điều trị
- Xuất huyết não độ II-IV

*** Chống chỉ định tương đối:**

- Thở máy > 14 ngày
- Xuất huyết não độ I
- Chảy máu không kiểm soát được hoặc bệnh đông máu

*** Chống chỉ định tuyệt đối:**

- Tổn thương thần kinh trung ương
- Bệnh ác tính
- Bệnh các tạng khác giai đoạn cuối không có khả năng hồi phục.

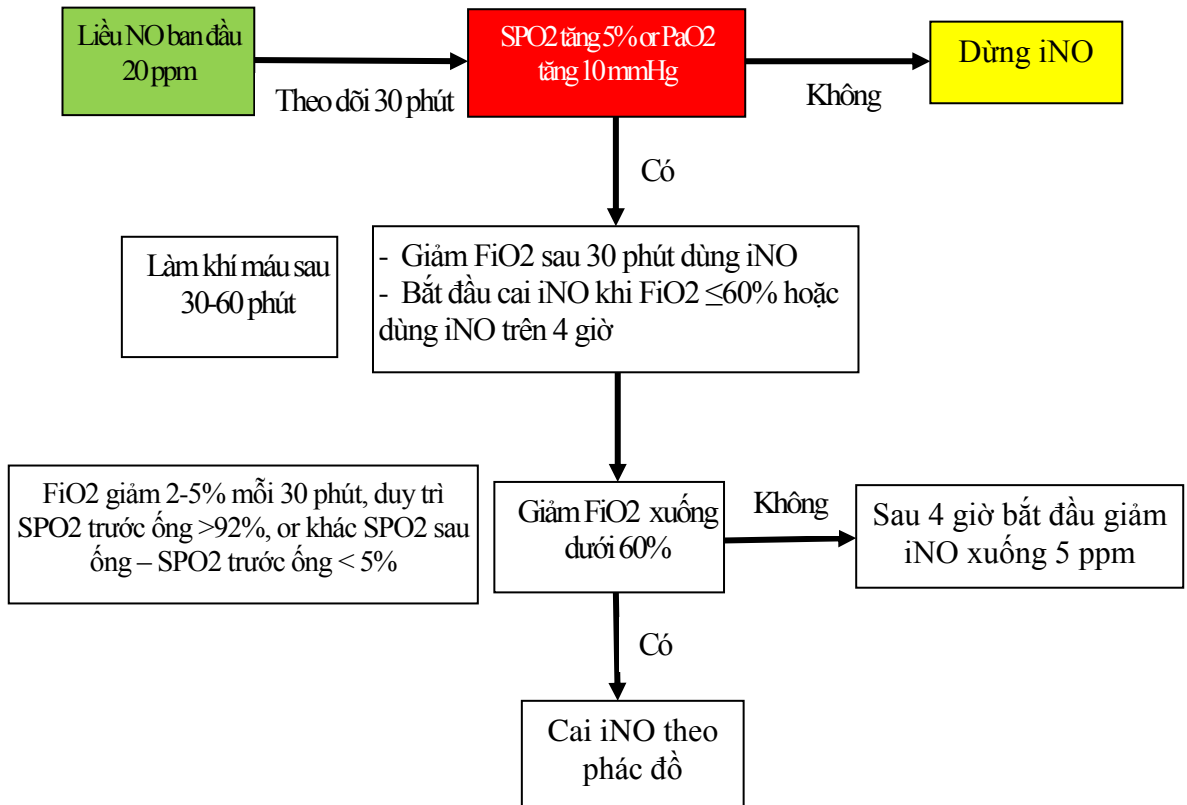
2.3.3. Liều thuốc:*** Thuốc thông thường:**

- Ilomedin (Iloprost): liều dùng 1-2 pg/kg/phút, truyền tĩnh mạch
- Sildenafil: liều 0,3-2 mg/kg chia 4 lần, uống

*** Liều và cách dùng khí NO theo lưu đồ sau:**

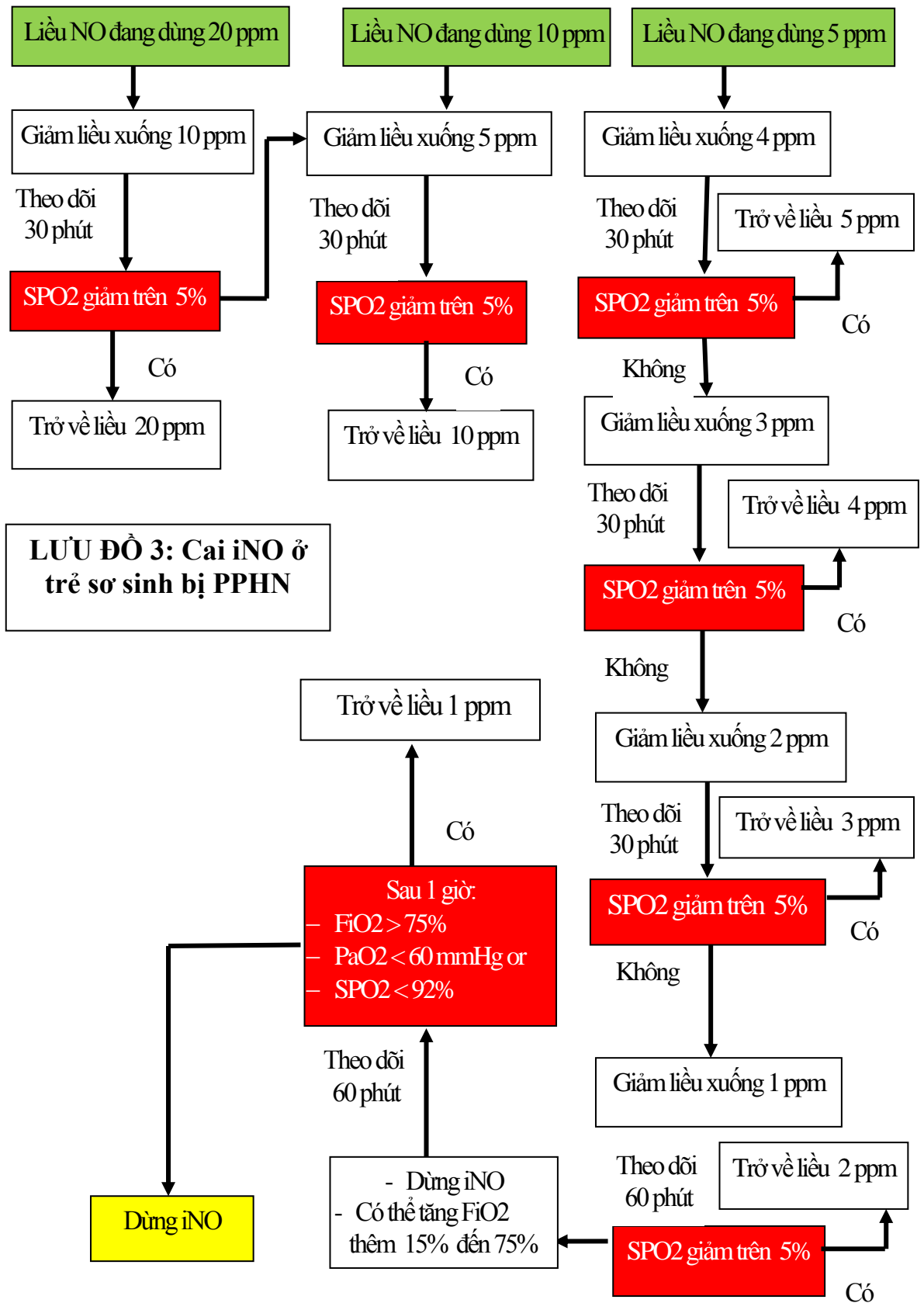
Lưu đồ dùng khí iNO và cai khí iNO theo lưu đồ của Khoa hồi sức sơ sinh Bệnh viện trẻ em Monroe Carell Jr ở Đại học Vanderbilt, Mỹ. Đây cũng là liều và cách dùng hiệu quả, thông thường của nhiều tác giả trên thế giới [84].

- Lưu đồ dùng khí NO:



Theo các tác giả thì liều khí NO dùng phổ biến hiện nay bắt đầu từ 20 ppm.

- Lưu đồ cai khí NO:(Hình sau)



Hình trích từ “Cẩm nang bệnh mạch máu phổi”[68].

2.4. Phương tiện nghiên cứu:

2.4.1. Hệ thống sử dụng khí NO

- Máy thở cao tần **Carefusion**, được sản xuất tại Mỹ:



Máy Noxbox được kết nối vào dây thở vào bệnh nhân của máy thở theo đúng khuyến cáo của nhà sản xuất sao cho khoảng cách từ đầu iNO vào dây máy thở và đầu kết nối để đo nồng độ NO và NO₂ trước khi vào người bệnh không quá 1 mét.

2.4.2. Hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể ECMO:

Là máy ECMO centrifugal pump của hãng Maquet Đức:



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

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

2.6. Phân loại mức độ tăng áp động mạch phổi [14]:

- ALĐMP không tăng hoặc tăng nhẹ khi áp lực động mạch phổi < 2/3 huyết áp hệ thống.
- ALĐMP tăng trung bình khi áp lực động mạch phổi lớn hơn 2/3 đến bằng huyết áp hệ thống.
- ALĐMP tăng nặng khi áp lực động mạch phổi lớn hơn huyết áp hệ thống.

2.7. Các biến nghiên cứu gồm:

* Các biến nghiên cứu chung:

- ✓ Tuổi: tính theo ngày sinh, ngày được điều trị
- ✓ Giới: nam/ nữ
- ✓ Cân nặng: (kg)

- ✓ Tiền sử sản khoa: con thứ, đẻ thường, mổ đẻ, mẹ dùng thuốc khi mang thai. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên sau đẻ, mẹ bị ốm, khám thai định kỳ

2.7.1. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 1:

Chẩn đoán nguyên nhân gây PPHN:

* Hội chứng hít phân su (*MAS-Meconium Aspiration Syndrome*) [29]: là tình trạng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh có dịch ối nhuộm phân su, đặc điểm là có sự thay đổi phổi trên hình ảnh x-quang và triệu chứng của bệnh không thể diễn giải do các nguyên nhân khác.

- Lâm sàng: là tình trạng suy hô hấp xuất hiện sau sinh hoặc triệu chứng của PPHN.

- Chẩn đoán dựa vào trẻ sinh ra bị suy hô hấp mà không do nguyên nhân nào khác và có nước ối nhuộm phân su.

- Cận lâm sàng: Dấu hiệu cổ điển của MAS trên x-quang tim phổi là tình trạng ứ khí, trường phổi không đồng đều, rải rác là hình ảnh thâm nhiễm lốm đốm.

* Bệnh màng trong [14],[85]:

Hội chứng suy hô hấp sơ sinh (RDS) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ đẻ non, bệnh còn gọi là bệnh màng trong, nguyên nhân do phổi chưa trưởng thành, do thiếu surfactant.

Lâm sàng và chẩn đoán:

- Kiểu thở bất thường như thở nhanh hoặc ngừng thở
- Rút lõm mũi ức hoặc liên sườn
- Cánh mũi phập phồng
- Thở rên
- Thở ngực bụng ngược chiều

- Giảm oxy
- Tím
- Tăng CO₂
- Toan hô hấp
- Xẹp phổi

Biểu hiện X-quang tim phổi là kiểu lưới hạt đồng nhất (mạng lưới thô xuất hiện dạng hạt ở nhu mô phổi) và khí ở cây phế quản ngoại vi (hình 6).

* Thoát vị hoành bẩm sinh (CDH - *Congenital Diaphragmatic hernia*) [31]: là sự khuyết cơ hoành ở phía sau bên dẫn tới các tạng trong ổ bụng thoát vị vào lồng ngực.

- **Lâm sàng:**

Triệu chứng trên trẻ sơ sinh là suy hô hấp, bụng lõm, xương ức dô và tiếng tim lệch sang bên đối diện. Trường hợp nặng, điểm Apgar 1 và 5 phút thấp, tiếng thông khí phổi bên thoát vị giảm hoặc không có.

- **Chẩn đoán:**

Chẩn đoán trước sinh: dựa vào siêu âm có hình ảnh ruột hoặc dạ dày trên lồng ngực.

Chẩn đoán sau sinh: dựa vào lâm sàng và x-quang tim phổi thẳng có thuốc cản quang đường tiêu hóa.

- Cận lâm sàng: Chụp X-quang lồng ngực có nhiều hình ảnh các quai ruột trên lồng ngực. Nếu có thuốc cản quang khi chụp X-quang, thấy thuốc trong các quai ruột hoặc trong dạ dày trên lồng ngực.

* Viêm phổi / nhiễm trùng [34]:

- Biểu hiện sớm vài giờ sau sinh, suy hô hấp kết hợp các triệu chứng nhiễm trùng toàn thân. Một số trường hợp không điển hình biểu hiện nổi bật là triệu chứng nhiễm khuẩn toàn thân rồi đến các triệu chứng hô hấp.

- Xét nghiệm: nuôi cấy tìm căn nguyên
 - X-quang tim phổi thẳng, thay đổi tùy nguyên nhân, các hình ảnh thâm nhiễm phổi kết hợp giảm thể tích, tràn dịch màng phổi.

- Xét nghiệm không đặc hiệu như tăng CRP,

* Tăng áp phổi vô căn (idiopathic PPHN) [33]:

Một số trường hợp bị PPHN không do bệnh nhu mô phổi gây nên gọi là PPHN vô căn hay PPHN “phổi đen”.

PPHN vô căn là bệnh thứ phát do biến đổi các động mạch phổi, đặc điểm là tăng sản cơ trơn động mạch phổi và phát triển xa đến tận các động mạch phế nang.

* Loạn sản mao mạch phổi [86]:

Loạn sản mao mạch phổi (ACD-*Alveolar capillaries Displasia*) là nguyên nhân hiếm của PPHN.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ACD:

Khi sinh	<ul style="list-style-type: none"> - Yếu tố nguy cơ trước sinh: không xác định - Tuổi thai: đủ tháng (90%) - Điểm Apgar: không có giá trị tiên lượng 8 lúc 1 phút, 9 lúc 5 phút. - Triệu chứng khởi phát: 24-48 giờ (60%), sau tuần đến 1 tháng (biểu hiện muộn)
Biểu hiện (khác nhau)	<ul style="list-style-type: none"> - Biểu hiện thông thường: - PPHN: mạch nhanh, tím tái, suy hô hấp - Suy hô hấp do thiếu oxy cấp - Tăng áp phổi vô căn. - Biểu hiện muộn thường không có triệu chứng hoặc mạch hơi

	nhau khi sinh, cần cung cấp oxy ngay
Thời gian	<ul style="list-style-type: none"> - Sớm (khi có triệu chứng đầu tiên): đáp ứng thoáng qua với các thuốc giãn mạch, thở máy, ECMO - Muộn (Từ vài giờ đến hàng tuần): tăng áp phổi liên tục, hỗ trợ ECMO lần 2 không điều trị được, tử vong nếu không ghép phổi.
Bất thường kèm theo	<ul style="list-style-type: none"> - Đầu môi chẩn đoán quan trọng nhất khi xuất hiện PPHN không giải thích được. - Các bất thường kèm theo hay gặp nhất: hệ tiêu hoá, tiết niệu và tim mạch (chi tiết dưới).
Chẩn đoán hình ảnh	<ul style="list-style-type: none"> - X-quang tim ngực: bình thường hoặc hình mờ lan toả như hình thuỷ tinh mài. Tràn khí màng phổi xuất hiện sớm hoặc muộn. - Siêu âm tim: tăng áp phổi (phì đại thất phải, vách liên thất đẩy sang thất trái, hở van 3 lá). Còn ống động mạch hoặc lỗ bầu dục. - Can thiệp tim mạch chẩn đoán: không có tổn thương cấu trúc tim.
Xét nghiệm	- Không có xét nghiệm đặc hiệu
Bệnh học (tiêu chuẩn vàng)	- Mô bệnh học đặc trưng (trong bảng dưới)
Gen	<ul style="list-style-type: none"> - Hơn 10% có tính gia đình - Đứt đoạn nhỏ, đột biến điểm trong hoặc trên gen FoxF1, nhiễm sắc thể thường đoạn 16q24.1 (chiếm 40%).

2.7.2. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 2:

- ✓ Các chỉ số khi hỗ trợ thông khí nhân tạo: tần số máy thở, MAP, FiO₂, với máy thở HFO: Frequency, Stroke volume, Ti, Flow,
- ✓ Chỉ số OI: được tính dựa vào công thức: $OI = FiO_2 \times MAP / PaO_2$ sau ống.
- ✓ Thời gian thở máy (ngày):
- ✓ SpO₂ (%): được ghi nhận trên monitor theo dõi liên tục, gồm monitor theo dõi tay phải và chân
- ✓ Tần số thở: lần/ phút được theo dõi liên tục trên monitor
- ✓ Nhịp tim (lần/ phút): được theo dõi liên tục trên monitor đầu giường
- ✓ Huyết áp (mmHg): được lấy qua thông số monitor, huyết áp xâm nhập
- ✓ CVP (cm H₂O): khi bệnh nhân có đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.
- ✓ Số lượng thuốc vận mạch, Liều các thuốc vận mạch (mcg/kg/phút) tại thời điểm vào viện để duy trì huyết áp theo tuổi.
- ✓ Loại thuốc giãn mạch phổi chính: thuốc 1, thuốc 2, thuốc 3..
- ✓ Liều các thuốc giãn mạch phổi.
- ✓ pH: PCO₂; HCO₃, BE; PaO₂; SaO₂; lactate: được lấy từ kết quả khí máu động mạch vào các thời điểm khi bệnh nhân vào viện, các thời điểm trong 24 giờ đầu là sau 6 giờ, sau 12 giờ và sau 24 giờ.
- ✓ Siêu âm tim: áp lực động mạch phổi ước tính qua siêu âm.
- ✓ Kết quả điều trị: sống, tử vong cho đến khi ra viện.

2.7.3. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 3:

- ✓ Các chỉ số trên khí máu sau ống: pH; PCO₂; PaO₂, HCO₃, BE, Lactate.
- ✓ Áp lực động mạch phổi ước tính qua siêu âm tại giường
- ✓ SpO₂ (%): theo dõi liên tục qua monitor,
- ✓ Liều NO (ppm): theo chỉ định và được hiển thị trên màn hình đo nồng độ trên máy NoxBox của hệ thống dùng NO.
- ✓ Nồng độ NO₂ (%): được theo dõi liên tục trong quá trình sử dụng iNO và thể hiện trên màn hình theo dõi của hệ thống NoxBox.
- ✓ Mạch, huyết áp: trên hệ thống monitor

✓ Các thông số máy thở khi sử dụng iNO: MAP, tần số máy thở, Ti, FiO₂, Frequency, Stroke volume,

Các thông số trên được ghi nhận vào các thời điểm trước, sau 6 giờ, sau 12 giờ và sau 24 giờ dùng iNO.

Và cho đến khi dừng iNO.

Các thông số khi hỗ trợ ECMO:

✓ Tuần hoàn: Mạch, Huyết áp, CVP

✓ Hô hấp: MAP, tần số, FIO₂, Frequency, Stroke volume, Ti, SpO₂

✓ Nước tiểu: ml/kg/giờ

✓ Lactate máu

✓ Số lượng thuốc vận mạch

✓ Các biến chứng: tắc hệ thống ECMO, chảy máu tại vị trí đặt ca-nuyn, suy phổi ECMO, xuất huyết não, nhiễm khuẩn

✓ Các thông số đánh giá tình trạng các tạng: chức năng thận, gan,

✓ Kết quả chụp X-quang tim phổi lồng ngực hàng ngày khi hỗ trợ ECMO.

✓ Dòng ECMO cần hỗ trợ.

Kết quả điều trị:

+ Tử vong

+ Nguyên nhân tử vong

+ Thời gian nằm viện

2.8. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Tìm các tỷ lệ về kết quả điều trị, so sánh sự thay đổi về oxy cũng như tình trạng huyết động ở các giai đoạn, các yếu tố liên quan bằng thuật toán hồi quy đa biến. So sánh các trung bình tại các thời điểm bằng phép so sánh A Mann–Whitney U test với biến liên tục, và Fisher’s exact test so sánh các biến định danh. OI, nhịp tim, huyết áp được so sánh dùng Friedman test.

2.9. Thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện trong khoảng 3 năm là thời gian nghiên cứu sinh nghiên cứu, bắt đầu từ 9/2011 đến kết thúc dự định vào tháng 9/2014.

2.10. Khía cạnh đạo đức của đề tài:

- ✓ Nghiên cứu được tiến hành một cách trung thực, chính xác
- ✓ Nghiên cứu được tiến hành sau khi hội đồng đạo đức bệnh viện thông qua.

Kết quả nghiên cứu phục vụ cho việc điều trị bệnh nhân tăng áp động mạch phổi thứ phát.

- ✓ Chỉ định điều trị cho 1 tình trạng bệnh nặng tử vong từ trước cao, mang lại hy vọng mới.

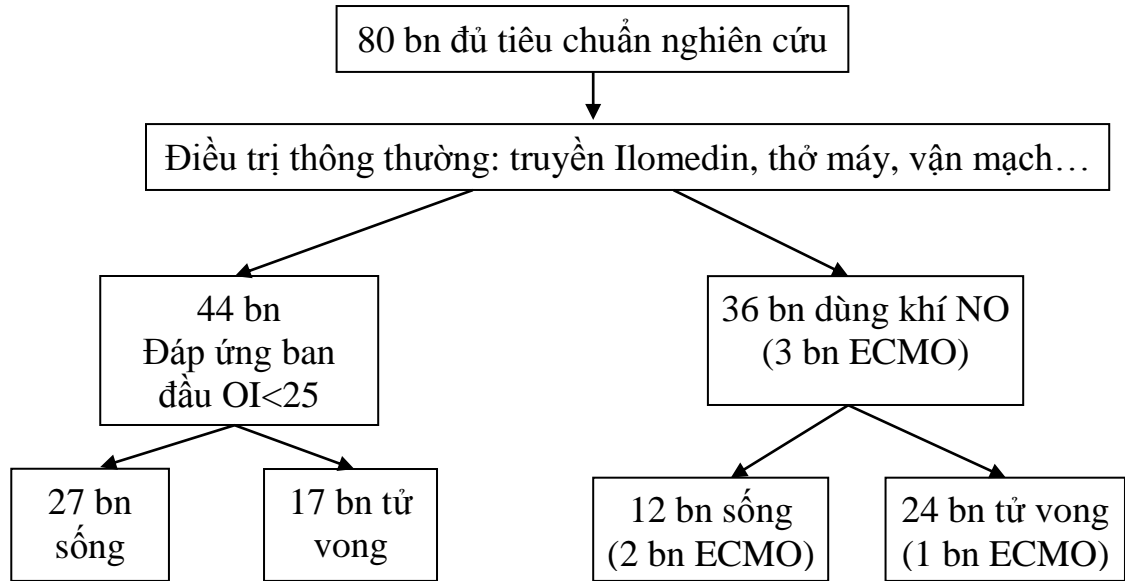
✓ Bố mẹ được giải thích đầy đủ và kí vào giấy đồng thuận tham gia nghiên cứu.

- ✓ Gia đình có quyền cho con rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.

✓ Các quy trình chẩn đoán, quy trình kỹ thuật trong điều trị thực hiện theo phác đồ của Bệnh viện Nhi Trung ương: Quy trình chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh; Quy trình điều trị khí iNO; Quy trình chỉ định và chạy máy ECMO... Do vậy các can thiệp này theo quy trình đã phê duyệt và chỉ nhằm mục đích cứu sống người bệnh.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có tổng số 80 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu được khái quát trong lược đồ sau:



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

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

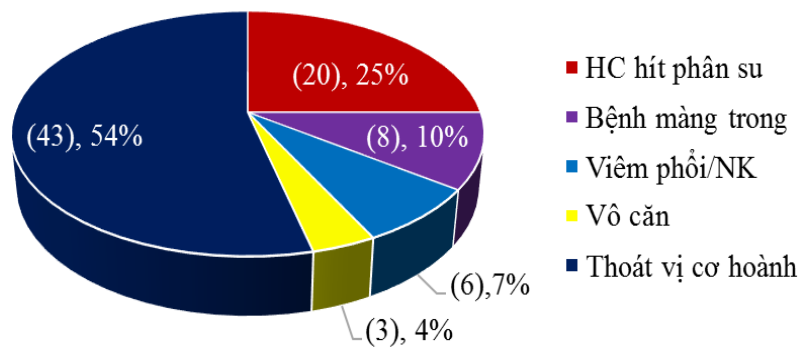
Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân khi vào viện

Biến (n= 80)	Kết quả
Cân nặng (kg)	3,00 ± 0,46
Giới tính (nam/nữ)	54/26 (67/33%)
Tuổi thai (tuần), trung vị (25 th -75 th)	38 (37-39)
Tuổi nhập viện (giờ), trung vị (25 th -75 th)	18 (11-24)
Phương pháp sinh (mổ đẻ)	44/80 (55%)
Bệnh nhân dùng thuốc vận mạch	48/80 (60%)
Chỉ số hô hấp pH	7,22 ± 0,13
PCO ₂ (mmHg), trung vị (25 th -75 th)	54 (46-64)
PaO ₂ (mmHg), trung vị (25 th -75 th)	56 (35-86)
MAP (cmH ₂ O), trung vị (25 th -75 th)	14 (13-15)
OI, trung vị (25 th -75 th)	22 (14-38)

Nhận xét: Các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi gặp chủ yếu bệnh nhân đủ tháng, cân nặng trung bình 3 kg, tuổi thai 38 tuần. Tình trạng suy hô hấp nặng với OI: 22, áp lực oxy máu động mạch 56 mmHg, và tình trạng toan nặng, trung bình pH:7,22. Có 60% bệnh nhân nhập viện cần hỗ trợ thuốc vận mạch để duy trì huyết áp.

3.1.2. Các nguyên nhân gây PPHN

Tỷ lệ bệnh theo các nguyên nhân



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ các bệnh gây PPHN

Nhận xét: Trong 80 bệnh nhân trong nghiên cứu, bệnh thoát vị cơ hoành bẩm sinh chiếm nhiều nhất (54%), tiếp theo là nguyên nhân do hội chứng hít phân su, không tìm thấy bệnh nền (vô căn) chiếm tỷ lệ ít nhất (4%).

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

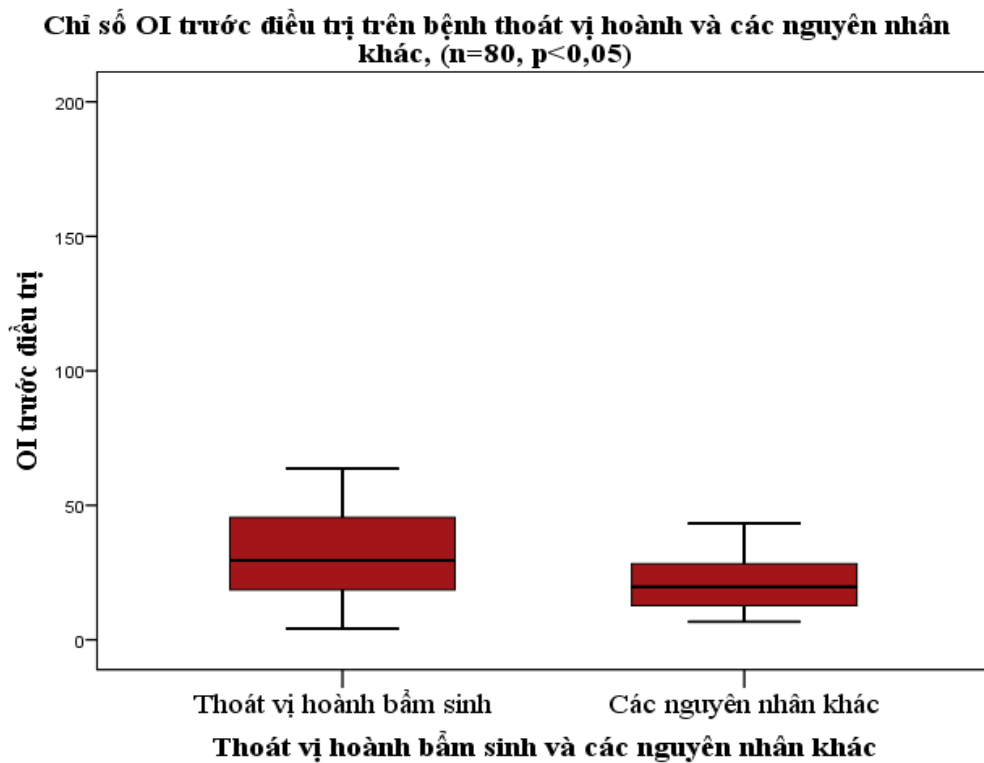
Trong số các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân khi vào viện đều phải đặt nội khí quản thở máy.

Bảng 3.2: Chỉ số PaO_2/FiO_2 , OI khi vào viện theo nguyên nhân

Biến	PaO_2/FiO_2	OI	Tổng số n = 80
HC hít phân su	65(47-89)	23(16-36)	20
Bệnh màng trong	67(46-125)	19(12-29)	8
Viêm phổi/nhiễm khuẩn	98(82-165)	14 (10-18)	6
Vô căn	86 (78-97)	17(13-19)	3
Thoát vị hoành	45 (32-81)	30(19-47)	43
	p<0,05	p<0,05	

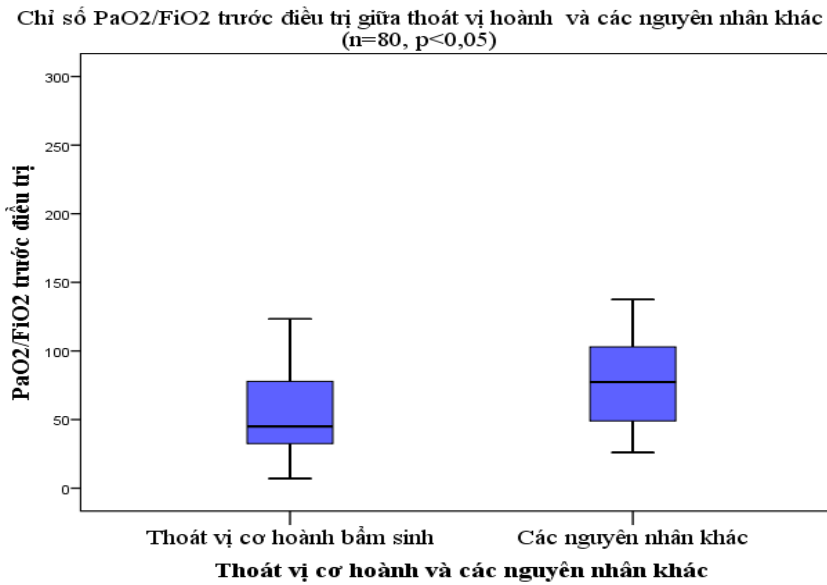
Nhận xét: Tình trạng suy hô hấp của bệnh nhân khi vào viện đánh giá qua chỉ số PaO_2/FiO_2 (45) và OI cho thấy, bệnh thoát vị hoành bẩm sinh có tình trạng oxy thấp nhất ($PaO_2/FiO_2=45$), đồng thời OI cao nhất (OI=30). Chỉ số PaO_2/FiO_2 và OI khi vào viện giữa các nguyên nhân là khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P<0,05$).

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



Biểu đồ 3.2: Chỉ số OI của bệnh nhân thoát vị hoành so với nhóm các nguyên nhân khác.

Nhận xét: Chỉ số OI của bệnh nhân thoát vị hoành cao hơn nhóm các bệnh nhân khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.



Biểu đồ 3.3: Chỉ số PaO₂/FiO₂ của bệnh nhân thoát vị hoành so với nhóm các nguyên nhân khác.

Nhận xét: Chỉ số PaO₂/FiO₂ của bệnh nhân thoát vị hoành cao hơn nhóm các bệnh nhân khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

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

Bảng 3.3: Chỉ số tuần hoàn khi vào viện theo nguyên nhân

Biến	Mạch (l/phút)	Huyết áp TB (mmHg)	Tổng số n = 80
HC hít phân su	151 ± 16	50 ± 9	20
Bệnh màng trong	149 ± 22	42 ± 9	8
Viêm phổi/nhiễm khuẩn	140 ± 12	55 ± 8	6
Vô căn	139 ± 13	47 ± 9	3
Thoát vị hoành	154 ± 16	43 ± 7	43
	p > 0,05	p < 0,05	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về mạch của bệnh nhân giữa các nguyên nhân gây bệnh tại thời điểm vào viện (p>0,05), tuy nhiên huyết áp trung bình giữa các nguyên nhân gây bệnh có sự khác biệt (p<0,05).

3.1.6. Tình trạng tăng áp phổi theo các nguyên nhân

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

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

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

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

Nhận xét: Trong ba mức tăng áp động mạch phổi, Bệnh thoát vị hoành có nhiều bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi nặng (19/68), tuy nhiên, không có khác biệt về số bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi ở các mức giữa các nguyên nhân ($P > 0,05$).

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

Để đánh giá mức độ tăng áp động mạch phổi ở nhóm bệnh nhân thoát vị hoành và các nguyên nhân khác gây PPHN, chúng tôi so sánh mức độ tăng áp phổi giữa bệnh thoát vị hoành và các nguyên nhân khác.

Bảng 3.5: Mức độ tăng áp động mạch phổi giữa bệnh nhân thoát vị hoành và các nguyên nhân khác.

Biến	Áp lực động mạch phổi (mmHg)			Tổng số n = 68	p
	nhẹ (%)	trung bình (%)	nặng (%)		
Thoát vị hoành	6 (15)	15 (37,5)	19 (47,5)	40	> 0,05
Các nguyên nhân khác	8 (28,6)	12 (42,9)	8 (28,5)	28	

Nhận xét: Bệnh thoát vị hoành có nhiều bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi nặng hơn nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh khác ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.6: Chỉ số khí máu khi vào viện theo nguyên nhân

Biến	pH	PCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	Lactate (mmol/l)	Tổng số n = 80
HC hít phân su	7,26 ± 0,11	50(44-62)	66± 26	3,4(1,7-6,6)	20
Bệnh màng trong	7,25 ± 0,20	44(28-63)	75± 35	2,3(0,9-3,6)	8
Viêm phổi/nhiễm khuẩn	7,29 ± 0,07	49(44-53)	118± 55	2,6(1,5-8,4)	6
Vô căn	7,31 ± 0,10	51(39-60)	91±16	2,7(1,1-2,9)	3
Thoát vị hoành	7,19 ± 0,13	57(51-71)	60±55	2,2(1,0-3,6)	43
<i>p</i>	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Nhận xét: Khi so sánh các chỉ số khí máu như pH, PCO₂, PaO₂, Lactate ở các nguyên nhân gây bệnh PPHN, chúng tôi thấy 2 chỉ số là pH, PaO₂ là có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các nguyên nhân gây bệnh ($p < 0,05$).

3.2. Đánh giá điều trị theo phương pháp thông thường

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

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

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

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

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

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

Bảng 3.8: Tiến triển tuần hoàn trong 24 giờ đầu điều trị thông thường:

Biến (n=80)	Trung bình ± sd	p	
Mạch (l/phút)	Trước điều trị	152 ± 17	<0,05
	Sau điều trị 6 giờ	154 ± 21	
	Sau điều trị 12 giờ	153 ± 20	
	Sau điều trị 24 giờ	145 ± 18	
Huyết áp (mmHg)	Trước điều trị	46 ± 9	>0,05
	Sau điều trị 6 giờ	47 ± 11	
	Sau điều trị 12 giờ	44 ± 9	
	Sau điều trị 24 giờ	45 ± 10	

Nhận xét: trong 24 giờ điều trị ban đầu, mạch của bệnh nhân giảm dần có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tuy nhiên, huyết áp người bệnh trong 24 giờ điều trị đầu tiên không có sự khác biệt giữa các thời điểm ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.9: Thay đổi pH và chỉ số PaO₂/FiO₂ trong 24 giờ đầu điều trị

Biến (n=80)		Trung bình ± sd	p
pH máu	Trước điều trị	7,22 ± 0,13	<0,05
	Sau điều trị 6 giờ	7,27 ± 0,13	
	Sau điều trị 12 giờ	7,27 ± 0,14	
	Sau điều trị 24 giờ	7,30 ± 0,12	
Chỉ số PaO ₂ /FiO ₂ Trung vị, (25 th -75 th)	Trước điều trị	60 (37-90)	<0,05
	Sau điều trị 6 giờ	63 (36- 129)	
	Sau điều trị 12 giờ	72 (43 – 120)	
	Sau điều trị 24 giờ	72 (42- 173)	

Nhận xét: pH máu và chỉ số PaO₂/FiO₂ tăng trong 24 giờ đầu tiên điều trị. Sự khác biệt về pH và PaO₂/FiO₂ ở các thời điểm điều trị trong 24 giờ đầu có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.2.3. Kết quả điều trị

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

3.2.4. Các nguyên nhân chính gây tử vong

Bảng 3.10: Các nguyên nhân chính gây tử vong

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

Nhận xét: Trong 41 ca tử vong trong nghiên cứu, nguyên nhân chủ yếu là tăng áp động mạch phổi (23 ca), nguyên nhân thứ hai là tình trạng suy đa tạng do thiếu oxy hoặc nhiễm khuẩn, sự khác biệt về nguyên nhân gây tử vong giữa các bệnh là có ý nghĩa (p<0,05).

3.2.5. Kết quả điều trị theo các nguyên nhân

Bảng 3.11: Kết quả điều trị theo nguyên nhân

Biến	Sống (%)	Tử vong (%)	p
H/C hít phân su	15 (38,5)	5 (12,2)	
Bệnh màng trong	4 (10,3)	4 (9,8)	
Viêm phổi/nhiễm khuẩn	6 (15,4)	0	0,001
Vô căn	3 (7,7)	0	
Thoát vị hoành	11 (28,1)	32 (78,0)	
Tổng số	39	41	80

Nhận xét: Bệnh thoát vị hoành có tỷ lệ tử vong cao nhất (32 ca), chiếm 40% số ca bệnh nghiên cứu, 78% số ca tử vong. Sự khác biệt về kết quả điều trị giữa các nguyên nhân có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

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

Bảng 3.12: Một số yếu tố lâm sàng khi vào viện liên quan đến kết quả điều trị

Biến	Sống (n=39)	Tử vong (n=41)	p
Mạch (lần/phút)	141 ± 15	161 ± 11	<0,05
Huyết áp trung bình (mmHg)	50 ± 9	42 ± 7	<0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	67 ± 13	56 ± 9	<0,05
Huyết áp tâm trương (mmHg)	41 ± 8	35 ± 7	<0,05

Nhận xét: Các chỉ số về tuần hoàn ảnh hưởng đến kết quả điều trị, khác biệt giữa mạch, huyết áp trong nhóm sống và nhóm tử vong có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.6.2. *Mức độ tăng áp lực động mạch phổi liên quan đến kết quả điều trị***Bảng 3.13: Mức độ tăng áp động mạch phổi ảnh hưởng đến kết quả điều trị**

Biến		Sống (%)	Tử vong (%)	p
Tăng áp ĐMP	nhẹ	8 (27,6)	6 (15,4)	<0,05
	vừa	17 (58,6)	10 (25,6)	
	nặng	4 (13,8)	23 (59,0)	
Tổng		29	39	68

Nhận xét: Trong nhóm bệnh điều trị thất bại, bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi nặng chiếm nhiều hơn, sự khác biệt về mức độ tăng áp động mạch phổi và kết quả điều trị sống và tử vong có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.6.3. *Chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị***Bảng 3.14: Một số chỉ số khí máu liên quan đến kết quả điều trị**

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

Nhận xét: Trong các chỉ số khí máu tại thời điểm vào viện, có pH, PCO₂, PaO₂, OI khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa hai nhóm sống và tử vong. Lactate máu không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.15: Các chỉ số hỗ trợ ban đầu hồi sức liên quan đến kết quả điều trị

	Biến	Sống (%)	Tử vong (%)	p
Lượng thuốc vận mạch dùng	Không dùng	17 (43,6)	15 (36,6)	>0,05
	Trên 1 loại	22 (56,4)	26 (63,4)	
Thông khí cơ học	Thông khí thông thường	21 (53,8)	14 (34,1)	>0,05
	Tần số cao	5 (12,8)	6 (14,6)	
	Kết hợp	13 (33,4)	21 (51,3)	
Áp lực trung bình đường thở (cmH ₂ O)		14 (13-16)	14 (13-15)	>0,05
Tổng số		39	41	80

Nhận xét: Các chỉ số cần hỗ trợ hồi sức ban đầu như số lượng thuốc vận mạch, thông khí cơ học và áp lực đường thở không có sự khác biệt giữa hai nhóm sống và tử vong ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.16: Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan kết quả điều trị

Biến	Sống	Tử vong	p	OR	95% CI
Mạch (l/phút)	141 ± 15	161 ± 11	<0,05	0,88	0,81-0,97
HA tâm thu (mmHg)	67 ± 13	56 ± 9	>0,05	0,97	0,87-1,09
HA tâm trương (mmHg)	41 ± 8	35 ± 7	>0,05	1,16	1,00 - 1,38
pH	7,28 ± 0,12	7,18 ± 0,13	>0,05	0,07	0,00 -255,92
PCO ₂ (mmHg)	49 (42 - 60)	57 (52 - 68)	>0,05	1,04	0,98 - 1,11
PaO ₂ (mmHg)	80 (66 - 101)	37 (30 - 49)	>0,05	1,00	0,97 - 1,04
OI	17 (13 - 21)	34 (25 - 52)	>0,05	0,91	0,81 - 1,02
Tăng áp Nhẹ	8	6	>0,05	0,40	
ĐMP	Vừa	17	10		0,12-1,32
	Nặng	4	23		

Nhận xét: Khi đưa các yếu tố có liên quan đến kết quả điều trị vào thống kê theo thuật toán hồi quy đa biến để xác định yếu tố có liên quan chặt chẽ đến kết quả điều trị, kết quả cho thấy chỉ có mạch của bệnh nhân ở thời điểm vào viện có liên quan chặt chẽ đến kết quả điều trị ($p < 0,05$; 95% CI: 0,81-0,97).

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

Trong số 80 bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi dai dẳng được điều trị bằng phương pháp thông thường, có 36 (45%) bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thông thường, tình trạng lâm sàng nặng hơn, OI tăng trên 25 có chỉ định hít khí NO. Bệnh nhân được dùng khí NO nối qua dây máy thở với liều 20 ppm.

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

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

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

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

Bảng 3.17: Một số đặc điểm bệnh nhân và lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và thông thường

	Biến	Điều trị iNO n=36 (%)	Điều trị thông thường n=44 (%)	p
Phương pháp sinh	Mổ	24 (66,7)	20 (45,5)	<0,05
	Thông thường	12 (33,3)	24 (54,5)	
Nguyên nhân	H/c hít phân su	12 (33,3)	8 (18,2)	>0,05
	Bệnh màng trong	3 (8,3)	5 (11,4)	
	Viêm phổi/Nk	3 (8,3)	3 (6,8)	
	Vô căn	1 (2,8)	2 (4,5)	
	Thoát vị hoành	17 (47,3)	26 (59,1)	
Thuốc vận mạch	Không dùng	10 (27,8)	22 (50)	>0,05
	Dùng trên 1 loại	26 (72,2)	22 (50)	
Thở máy	Thông thường	4 (11,1)	31 (70,5)	<0,05
	Cao tần	5 (13,9)	6 (13,6)	
	Kết hợp	27 (75,0)	7 (15,9)	

Nhận xét: Nhóm điều trị bằng hít khí NO chủ yếu điều trị hỗ trợ hô hấp bằng thở máy cao tần hoặc thở máy thường quy sau đó chuyển dùng thở máy cao tần, sự khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đối với các nguyên nhân gây PPHN, và dùng thuốc vận mạch khi nhập viện, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị bằng hít khí NO và điều trị thông thường ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.18: Kết quả điều trị chung giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO và thông thường.

Biến	Điều trị	Điều trị thông	p	
	iNO	thường		
KQ điều trị	Sống	12 (30,8%)	27 (69,2%)	<0,05
	Tử vong	24 (58,5%)	17 (41,5%)	
Tổng số	36 (45%)	44 (55%)	80	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân sống ở nhóm điều trị bằng phương pháp thông thường cao hơn ở nhóm điều trị bằng hít khí NO (27/44 (61%) so với 12/36 (33%)), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.2. Đánh giá điều trị PPHN bằng hít khí NO

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

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

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

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

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

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

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

Biến (n=36)	Trung vị (25th-75th)	p
pH trước dùng iNO	7,24 (7,17 - 7,32)	
pH sau dùng iNO 6 giờ	7,25 (7,11 - 7,32)	<0,05
pH sau dùng iNO 12 giờ	7,31 (7,22 - 7,42)	
pH sau dùng iNO 24 giờ	7,30 (7,15 - 7,42)	

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

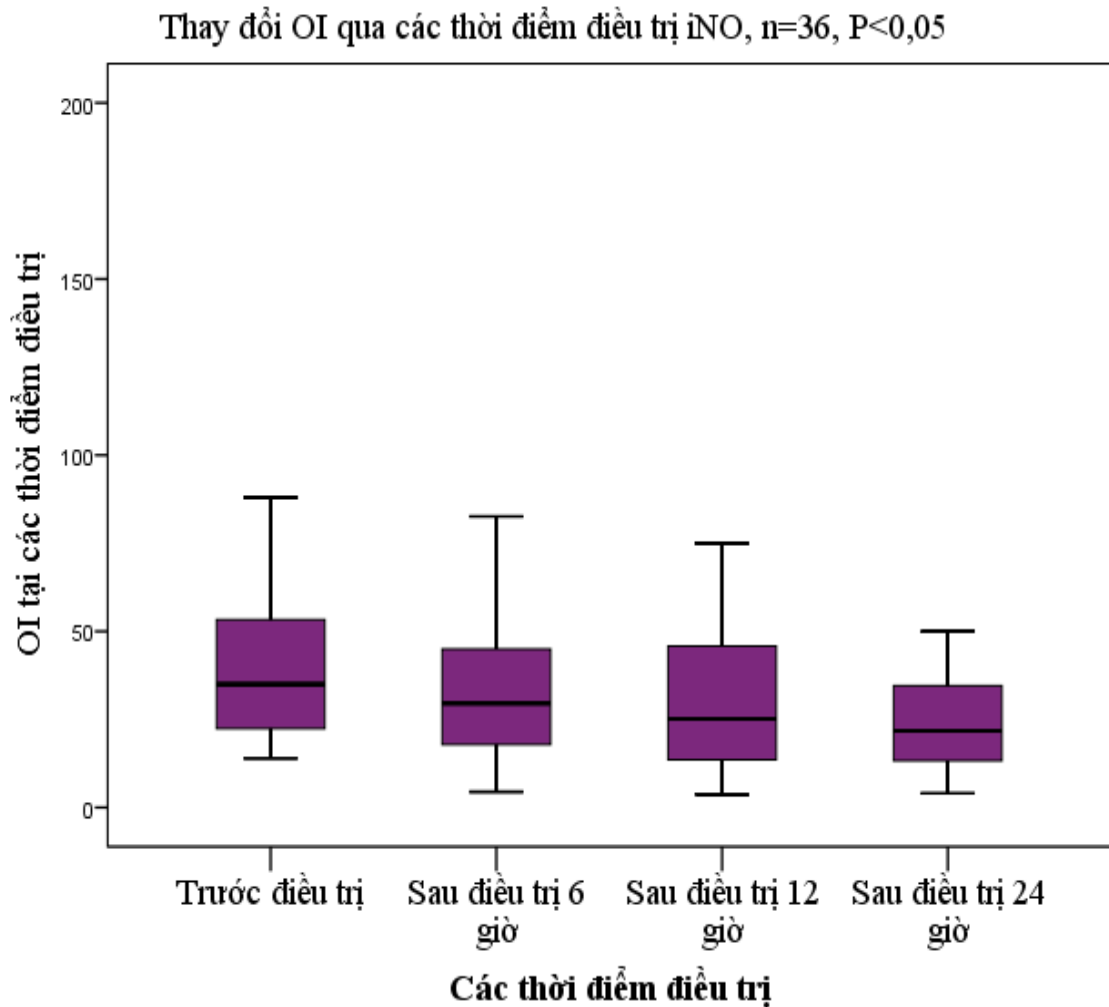
3.3.2.3. Thay đổi oxy máu trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO

Bảng 3.21: Thay đổi oxy máu trong 24 giờ điều trị đầu bằng hít khí NO

Biến (n=36)	Trung vị (25th-75th)	p
PaO ₂ trước dùng iNO	41 (30 - 57)	
PaO ₂ sau dùng iNO 6 giờ	50 (37 - 70)	<0,05
PaO ₂ sau dùng iNO 12 giờ	62 (40 - 100)	
PaO ₂ sau dùng iNO 24 giờ	63 (40 - 107)	

Nhận xét: Oxy máu tăng dần sau 24 giờ đầu điều trị bằng hít khí NO. Sự khác biệt giữa các thời điểm điều trị trong 24 giờ đầu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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



Biểu đồ 3.4: Thay đổi OI trong 24 giờ đầu

Nhận xét: OI của bệnh nhân điều trị bằng hít khí NO giảm dần trong 24 giờ điều trị đầu. Sự khác biệt giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.2.5. Kết quả điều trị bằng hít khí NO

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

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

Bảng 3.22: Kết quả điều trị iNO theo nguyên nhân

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

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong gặp nhiều nhất ở bệnh thoát vị hoành bẩm sinh (100%). Sự khác biệt giữa nhóm sống và tử vong ở các nguyên nhân gây bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

Hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân PPHN nặng, đáp ứng điều trị kém được áp dụng và ghi nhận có hiệu quả trên thế giới, đặc biệt các bệnh nhân bị hội chứng hít phân su. Do kỹ thuật ECMO mới được triển khai tại Việt nam, đặc biệt lần đầu tiên áp dụng cho trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, do một số khó khăn như vật tư tiêu hao ECMO đắt, các vật tư không sẵn có cho trẻ em tại Việt Nam, triển khai kỹ thuật ECMO cần phối hợp nhiều nhóm như gây mê, phẫu thuật ngoại tim mạch... vì vậy chúng tôi đã hỗ trợ được 3 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn nghiên cứu:

3.3.3.1. Đặc điểm các bệnh nhân được hỗ trợ ECMO

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

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

Nhận xét: Cả ba bệnh nhân được hỗ trợ ECMO đều sinh đủ tháng và có tình trạng suy hô hấp nặng cần đặt nội khí quản khi vào nhập viện, hai bệnh nhân là nữ, đẻ thường là 1 bệnh nhân, các nguyên nhân gây PPHN ở 3 bệnh nhân là khác nhau. Bệnh nhân 1 bị nhiễm khuẩn, bệnh nhân thứ hai không tìm được nguyên nhân, và bệnh nhân 3 là thoát vị hoành bẩm sinh.

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

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

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

Nhận xét: SpO₂ trước ống động mạch của bệnh nhân thứ 3 khi vào viện và trước khi hỗ trợ ECMO đều thấp. Trước khi hỗ trợ ECMO SpO₂ sau ống của các bệnh nhân đều thấp, thấp nhất ở bệnh nhân thứ 3 (30%). Các bệnh nhân đều được hỗ trợ thông khí HFO với oxy 100% trước khi hỗ trợ ECMO.

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

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

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

Nhận xét: Tuần hoàn của các bệnh nhân trước khi được hỗ trợ ECMO, chỉ số vận mạch cao, mạch tăng, huyết áp của bệnh nhân thứ 3 trước khi hỗ trợ ECMO thấp với chỉ số vận mạch rất cao (100).

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

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

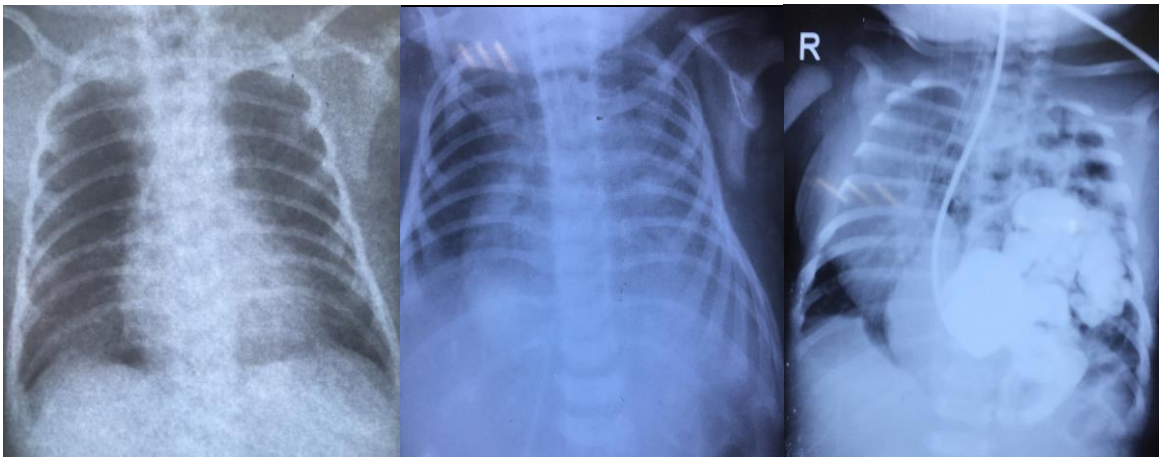
Biến	Khi vào viện			Trước ECMO		
	Bn 1	Bn 2	Bn 3	Bn 1	Bn 2	Bn 3
pH	7,35	7,55	7,14	7,43	7,32	7,17
PCO ₂ (mmHg)	43	29	85	42	55	50
PaO ₂ (mmHg)	55	30	55	51	26	47
Lactate máu (mmol/l)	3,5	4,3	1,5	1,2	6,6	15
OI	33	57	25	43	65	45
HC (G/L)	3,99	3,7	4,9	3,69	3,7	2,8
BC (G/L)	9,9	20,7	24,3	6,3	20,7	14,4
TC (G/L)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

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm của 3 bệnh nhân được điều trị bằng hỗ trợ ECMO, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường, trừ tình trạng đông máu khi vào viện bị rối loạn (thời gian prothrombin kéo dài). Kết quả khí máu của bệnh nhân 3 có tình trạng toan nặng khi nhập viện và trước khi ECMO. Chỉ số OI trước khi chỉ định ECMO đều cao (thấp nhất 43).

3.3.3.5. Đặc điểm phim chụp X-quang tim phổi tại các thời điểm điều trị hỗ trợ bằng ECMO

Tất cả các bệnh nhân khi được hỗ trợ ECMO sẽ được chụp X-quang tim phổi thẳng sau khi tiến hành kỹ thuật và chụp thường quy hàng ngày để đánh giá, theo dõi tiến triển của phổi cũng như theo dõi các biến chứng và tổn thương trong thời gian hỗ trợ ECMO.

❖ Phim X-quang tim phổi thẳng khi vào viện



X-quang bệnh nhân-1

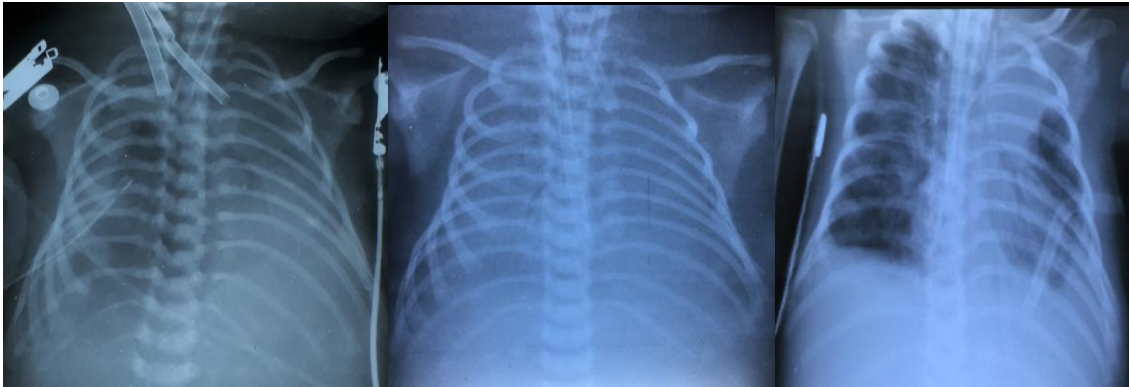
X-quang bệnh nhân-2

X-quang bệnh nhân-3

Hình 3.1: Kết quả phim chụp X-quang tim phổi thẳng khi vào nhập viện của ba bệnh nhân được hỗ trợ ECMO.

Để có thể đánh giá tiến triển của phổi trong thời gian hỗ trợ ECMO, chúng tôi đưa kết quả chụp ở thời điểm giữa giai đoạn hỗ trợ, vì x-quang tim phổi thẳng được chụp hàng ngày, mỗi bệnh nhân có từ 8-10 phim chụp trong giai đoạn hỗ trợ ECMO nên không thể đưa ra hết kết quả ở đây. Kết quả chụp x-quang tim phổi thẳng được dưới đây ở các thời điểm khác nhau cho đến khi dừng và rút hỗ trợ ECMO. Kết quả trên phim x-quang cho thấy phổi tiến triển tốt sau 1 tuần hỗ trợ (trừ bệnh nhân tử vong).

❖ **Phim X-quang tim phổi thẳng khi đang hỗ trợ ECMO**



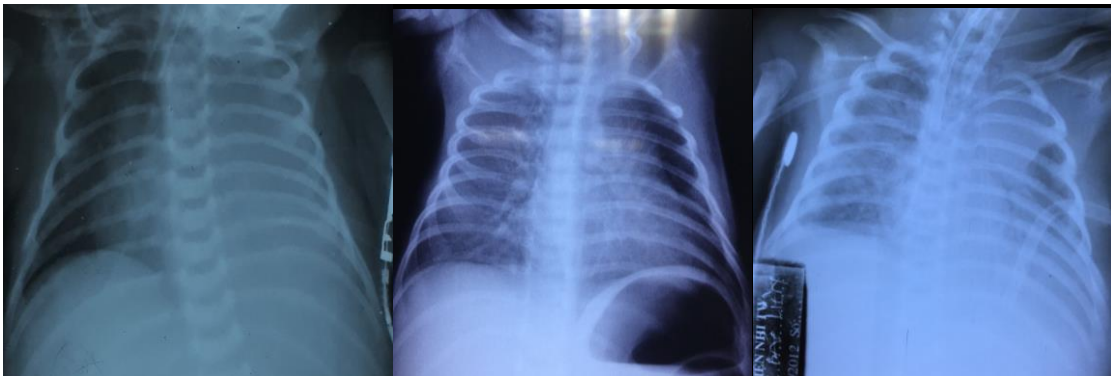
X-quang bệnh nhân-1

X-quang bệnh nhân-2

X-quang bệnh nhân-3

Hình 3.2: Kết quả phim chụp X-quang tim phổi thẳng của ba bệnh nhân khi đang hỗ trợ ECMO.

❖ **Phim X-quang tim phổi thẳng khi dừng hỗ trợ ECMO**



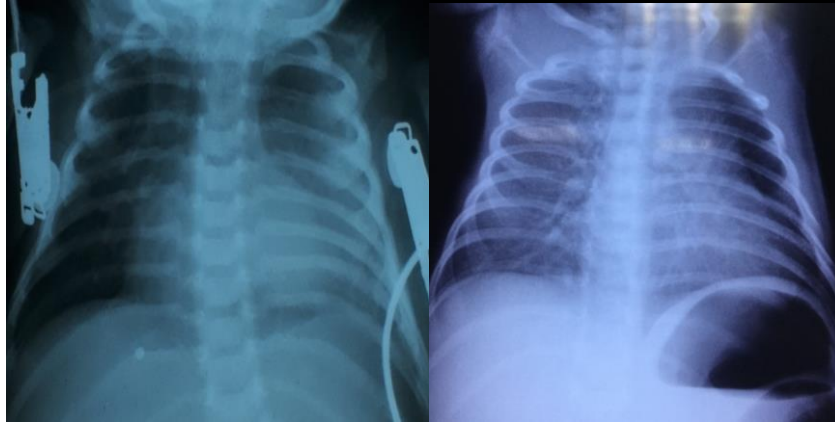
X-quang bệnh nhân-1

X-quang bệnh nhân-2

X-quang bệnh nhân-3

Hình 3.3: Kết quả phim chụp X-quang tim phổi thẳng của ba bệnh nhân sau khi dừng hỗ trợ ECMO.

❖ **Phim chụp X-quang tim phổi thẳng của bệnh nhân hỗ trợ ECMO trước khi ra viện**



X-quang bệnh nhân-1

X-quang bệnh nhân-2

Hình 3.4: Phim chụp X-quang tim phổi thẳng của hai bệnh nhân có kết quả hỗ trợ ECMO sống trước khi ra viện.

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

Bảng 3.27: Điều trị hồi sức của các bệnh nhân hỗ trợ ECMO

Biến	Bn 1	Bn 2	Bn 3
Thời gian thở máy (ngày)	26	12	21
Thời gian điều trị trước ECMO (ngày)	9	1	7
Hít khí NO (ppm)	20	20	20
Thời gian nằm viện (ngày)	47	21	21

Nhận xét: Các bệnh nhân được điều trị bằng hỗ trợ ECMO có thời gian nằm viện kéo dài (ngắn nhất 21 ngày, dài nhất 47 ngày), thời gian thở máy thấp nhất 12 ngày, dài nhất 26 ngày.

3.3.5. Kết quả điều trị bằng hỗ trợ ECMO

Bảng 3.28: Kết quả điều trị bằng hỗ trợ ECMO

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

Nhận xét: Cả 3 bệnh nhân đều được chỉ định hỗ trợ tuần hoàn VA, dòng ECMO hỗ trợ ban đầu 150 ml/kg/phút. Thời gian hỗ trợ ECMO từ 9 đến 14 ngày. Kết quả 2 bệnh nhân sống ra viện, 1 bệnh nhân tử vong do tình trạng nhiễm khuẩn, suy đa tạng (bệnh nhân 3).

- * **Hình ảnh bệnh nhân đang được hỗ trợ ECMO (ảnh 1) và phẫu thuật thoát vị hoành khi đang hỗ trợ ECMO (ảnh 2).**



Ảnh 1: Bệnh nhân đang được hỗ trợ ECMO



Ảnh 2: Bệnh nhân đang được phẫu thuật thoát vị hoành khi đang hỗ trợ ECMO

*** Hình ảnh bệnh nhân chuẩn bị ra viện**



CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN) được mô tả lần đầu vào năm 1969 bởi tác giả Gersony [1], từ đó đến nay, nhiều phương pháp và liệu pháp điều trị đã được áp dụng góp phần giảm tỷ lệ tử vong, giảm các biến chứng sau điều trị. Các liệu pháp điều trị gồm điều trị hỗ trợ như ổn định thân nhiệt, ổn định đường huyết, dùng surfactant, thở oxy, thông khí tối ưu, hít khí NO và các thuốc giãn mạch phổi khác như các prostaglandin, các thuốc ức chế enzym phosphodiesterase, ECMO là phương pháp hỗ trợ cuối cùng [87].

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu:

Trong số 80 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân sinh non (tuổi thai từ 34 đến 37 tuần thai) là 20 bệnh nhân (chiếm 25%), tỷ lệ bệnh nhân sinh non trong nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của Razzaq (19/79 bệnh nhân chiếm 23%) [26]. Tuổi thai hay gặp nhất trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 38 tuần, đặc điểm về tuổi thai trong nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của Cam Ngọc Phượng tại thành phố Hồ Chí Minh ($38 \pm 1,37$ tuần) [88], của tác giả Sadiq là 39 ± 2 tuần ở cả 2 nhóm nghiên cứu [89], và trong nghiên cứu của tác Al-Alaiyan là $39 \pm 0,58$ tuần ở nhóm đáp ứng điều trị và 39 ± 1 tuần ở nhóm không đáp ứng điều trị [90].

Tuy có tới 25% bệnh nhân sinh non, song cân nặng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 3 kg (bảng 3.1), tương đương cân nặng trung bình của tác giả Cam Ngọc Phượng (3027 ± 585 gram) [88]. So với các nghiên cứu khác trên thế giới, chúng tôi nhận thấy, cân nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu tương tự như trong các nghiên cứu được thực hiện tại Châu Á như của tác giả Al-Alaiyan nghiên cứu tại Ả Rập Xê Út (trung bình $3180 \pm 190,2$ gram ở nhóm đáp ứng điều trị và $2970 \pm 329,4$ gram ở nhóm không đáp ứng điều trị) [90], tác giả Jinjandamai nghiên cứu tại Thái Lan, cân nặng

trung bình của bệnh nhân 3120 gram (1600 - 4310) [27]. Cân nặng trung bình của người bệnh ở Châu Á thấp hơn rõ rệt so với cân nặng trung bình của các bệnh nhân thuộc Châu Mỹ hoặc Châu Âu. Trong nghiên cứu của tác giả Sadiq tại Mỹ, cân nặng trung bình là 3599 ± 612 gram ở nhóm điều trị bằng hít khí NO và 3478 ± 920 gram ở nhóm chứng [89]; nghiên cứu của tác giả Roberts tại Mỹ, cân nặng trung bình là 3445 ± 579 gram ở nhóm điều trị bằng hít khí NO và 3555 ± 620 gram ở nhóm chứng [91]. Sự khác nhau về số cân nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nói riêng và của nhóm bệnh nhân được nghiên cứu tại Châu Á nói chung so với cân nặng bệnh nhân của các nghiên cứu tại Mỹ có thể do đặc điểm về chủng tộc, giống nòi và tình trạng dinh dưỡng tốt tại các nước phát triển.

Về đặc điểm người bệnh bị PPHN, nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh xuất hiện ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, bệnh nhân mổ đẻ có tỷ lệ mắc cao hơn trẻ đẻ thường. Theo tác giả Cam Ngọc Phượng tỷ lệ trẻ nam 62%, mổ đẻ 40% [88]. Theo tác giả Mohsen và cộng sự nghiên cứu trên 32 bệnh nhân bị PPHN tại Ai - Cập, số trẻ nam chiếm 56,25%, trẻ mổ đẻ chiếm 64,5% [2]. Tác giả Razzaq và cộng sự nghiên cứu tại Parkistan trong số 79 bệnh nhân PPHN, có 72,1% là nam giới và tỷ lệ bệnh nhân sinh mổ là 54,2% [26]. Tác giả Roofthoofst nghiên cứu tại Hà Lan với tổng số 143 bệnh nhân PPHN, tỷ lệ nam gặp 60,1% [92], tác giả Janjindamai và cộng sự, tỷ lệ nam 66,6%, tỷ lệ trẻ mổ đẻ là 69,7% trong tổng số 33 trẻ PPHN [27]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với số bệnh nhân 80, tỷ lệ bệnh nhân là nam chiếm 67% tương tự Janjindamai, và tỷ lệ bệnh nhân mổ đẻ là 55% tương tự Razzaq (bảng 3.1). Cho đến nay đã có một số nghiên cứu về nguy cơ bị PPHN, trong đó mổ đẻ là một trong những nguy cơ, do vậy nên các bệnh nhân PPHN thường có tỷ lệ bệnh nhân sinh bằng phương pháp mổ cao hơn.

Các chỉ số về khí máu và thông khí hỗ trợ ban đầu khi bệnh nhân nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng có tình trạng nhiễm toan (pH:

7,22 ± 0,13), toan hô hấp nhẹ (PaCO₂: 54 mmHg), tình trạng oxy trong máu động mạch thấp 56 mmHg, chỉ số oxy hóa OI là 22 (bảng 3.1), và áp lực trung bình đường thở ở mức trung bình (14 cmH₂O). Các chỉ số PaCO₂ và pH tương tự trong nghiên cứu của Liu và cộng sự nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2010 với 125 bệnh nhân suy hô hấp (PaO₂ <50 mmHg, PaCO₂ >50 mmHg, PaO₂/FiO₂ <200), tuy nhiên trong nghiên cứu này có tới 6 ca (6,8%) bệnh nhân có pH < 6,8 [93]. Kết quả khí máu và theo phân loại mức độ nặng của PPHN dựa trên OI của tác giả Roofthhooft (OI nhỏ hơn 15 PPNH nhẹ, từ 15 đến 25 mức độ vừa, từ 25 đến 40 mức độ nặng và trên 40 mức độ rất nặng) [92], bệnh nhân nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức PPHN vừa. Tình trạng khí máu ban đầu khi bệnh nhân nhập viện cho thấy các bệnh nhân nhập viện đều trong tình trạng nặng. Do đặc điểm bệnh nhân phần lớn được chuyển đến từ các cơ sở y tế tuyến dưới khác (62,5% bệnh nhân khu vực ở ngoài thành phố Hà Nội), quá trình vận chuyển người bệnh trong tình trạng nặng, khoảng cách kéo dài vì vậy bệnh có thể tiến triển nặng thêm. Khác với các bệnh nhân trong nghiên cứu ở các nước phát triển, các chỉ số hô hấp và khí máu khi nhập viện ổn định. Đặc điểm bệnh nhân của Sadiq [89], và Roberts [91] như sau:

Tác giả		pH	PCO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg	MAP* cmH ₂ O
Sadiq	Điều trị iNO	7,44 ± 0,09	35 ± 10	101 ± 29	19 ± 6
	Chứng	7,42 ± 0,10	38 ± 11	112 ± 48	18 ± 5
Roberts	Điều trị iNO	7,50 ± 0,12	32 ± 12	41 ± 9	16 ± 4
	Chứng	7,47 ± 0,14	34 ± 11	38 ± 9	16 ± 3

(*MAP: áp lực đường thở trung bình)

Như vậy, theo kết quả của tác giả Roberts, pH máu ban đầu thậm trí kiềm, PCO_2 kiềm hô hấp, tuy nhiên oxy có phần thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Các nguyên nhân gây PPHN:

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

Tăng áp lực động mạch phổi do tình trạng thiếu sản phổi, thiếu sản mạch máu phổi ở bệnh thoát vị hoành bẩm sinh thường nặng, điều trị hồi sức khó khăn, có thể tử vong trong 24 giờ đầu nếu tình trạng thiếu sản phổi nặng, theo tác giả Vasanth, nếu bệnh nhân có chỉ số phổi đầu nhỏ hơn 0,6 thì tỷ lệ tử vong 100% [32]. Do điều trị hồi sức trước, trong và sau phẫu thuật của bệnh thoát vị hoành khó khăn và khả năng triển khai kỹ thuật phẫu thuật bệnh này ở tuyến dưới còn hạn chế, vì vậy, có thể đây cũng là nguyên nhân bệnh nhân thoát vị hoành nặng được chuyển lên bệnh viện chúng tôi gặp số lượng nhiều và tình trạng nặng, tỷ lệ tử vong cao.

So với một số nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, các nguyên nhân gây bệnh PPHN gặp nhiều nhất là hội chứng hít phân su, một số tác giả coi thoát vị hoành bẩm sinh là bệnh đặc biệt của PPHN nên không đưa vào trong nghiên cứu, ngoài ra các tác giả còn gặp các nguyên nhân khác như do ngạt, loạn sản mao mạch phế nang... Theo tác giả Janjindamai, nguyên nhân hàng đầu là hội chứng hít phân su 54,6%, thấp nhất là vô căn 3% và trong nghiên cứu này tác giả không đưa bệnh thoát vị hoành vào trong nghiên cứu [27]. Tác giả Razzaq, nguyên nhân gặp nhiều nhất là ngạt (40,5%), hội chứng hít phân su (35,4%) và ít nhất là bệnh màng trong (13,9%), trong nghiên cứu

này tác giả Razzaq không đưa thoát vị hoành vào nghiên cứu [26]. Tác giả Rocha, nghiên cứu 78 bệnh nhân PPHN tại Bồ Đào Nha, nguyên nhân gặp nhiều nhất là viêm phổi, nhiễm khuẩn (24,3%), thoát vị hoành xếp thứ 2 (21,7%), gặp ít nhất là thiếu sản phổi vô căn (2,5%) [24]. Theo tác giả Moshen và cộng sự, nguyên nhân gặp nhiều nhất là hội chứng hít phân su (50%), sau đó là ngạt (43,75%), thoát vị hoành chiếm số lượng ít 9,3%, tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Moshen, nhiễm khuẩn (43,75%) và viêm phổi (31,25%) được tách riêng biệt, nếu cộng dồn viêm phổi/nhiễm khuẩn như trong nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả khác thì nguyên nhân gặp nhiều nhất là viêm phổi/nhiễm khuẩn (74%) [2].

4.2.1. Tình trạng suy hô hấp theo các nguyên nhân gây bệnh:

Các nguyên nhân khác nhau sẽ có biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị, kết quả điều trị và khác nhau. Khi đánh giá mức độ nặng của PPHN theo các nguyên nhân dựa vào hai chỉ số OI và $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, chúng tôi thấy rằng bệnh viêm phổi/nhiễm khuẩn có chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (98) cao nhất, OI thấp nhất (14), thoát vị hoành có chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (45) thấp nhất và tương ứng với nó là chỉ số OI cao nhất (30) (bảng 3.2). Các nguyên nhân khác nhau có chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ và OI khác nhau ($p < 0,05$). Từ hai chỉ số trên cho thấy sự phản ánh khách quan về mức độ nặng, trầm trọng của các nguyên nhân khi nhập viện. Nếu phân loại PPHN dựa trên OI, thoát vị hoành ở mức độ nặng khi nhập viện (OI: 25-40 bệnh PPHN nặng).

Với cơ chế gây PPHN của thoát vị hoành chủ yếu là thiếu sản phổi, giảm phát triển, vì vậy chúng tôi tiến hành so sánh riêng hai chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ và OI của bệnh thoát vị hoành với các nguyên nhân khác đều thấy $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ của bệnh thoát vị hoành thấp hơn, tương ứng OI cao hơn so với các chỉ số này của các nguyên nhân gây bệnh khác ($p < 0,05$), (biểu đồ 3.2, biểu đồ 3.3). Đây là

những yếu tố sẽ ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, kết quả điều trị và di chứng lâu dài do ảnh hưởng đến thần kinh nếu được theo dõi lâu dài.

Theo nghiên cứu của tác giả Malowitz và cộng sự khi đánh giá siêu âm thất phải để tiên lượng kết quả điều trị của PPHN, tác giả thấy rằng tại thời điểm thực hiện siêu âm đánh giá, OI cao ở nhóm bệnh nhân tử vong hoặc cần chỉ định ECMO (OI là 11 ở nhóm sống không ECMO và 29 ở nhóm tử vong hoặc ECMO, $p < 0,001$) [94]. Theo tác giả Fraisse và cộng sự không thấy sự khác biệt về chỉ số OI khi nhập viện giữa nhóm đáp ứng và nhóm không đáp ứng điều trị bằng iNO (OI 33 ở nhóm đáp ứng điều trị và 27,5 ở nhóm không đáp ứng điều trị, $p = 0,79$) [95].

4.2.2. Các chỉ số tuần hoàn theo các nguyên nhân:

Khi tình trạng tăng áp phổi tồn tại, kết hợp với oxy thấp do luồng thông ngoài phổi qua ống động mạch và / hoặc qua lỗ bầu dục, bệnh nhân sẽ tăng tiết các catecholamine nội sinh để tăng có bóp cơ tim, duy trì huyết áp, tăng cung lượng tim để đáp ứng nhu cầu chuyển hóa trong điều kiện thiếu oxy. Hậu quả cuối cùng khi bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi là hiện tượng tăng nhịp tim, nặng hơn nữa là huyết áp giảm, ngừng tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi đánh giá mạch và huyết áp trung bình tại thời điểm vào nhập viện của các nguyên nhân gây bệnh khác nhau, chúng tôi thấy rằng, huyết áp trung bình của các nguyên nhân gây bệnh là khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.3) và huyết áp trung bình của bệnh màng trong (42 ± 9 mmHg) thoát vị hoành bẩm sinh (43 ± 7 mmHg) là thấp nhất. Mạch trung bình của bệnh nhân đều cao hơn so với tuổi, tuy nhiên sự khác biệt giữa các nguyên nhân không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều được siêu âm tim để đánh giá về chức năng, giải phẫu tim, áp lực động mạch phổi đo gián tiếp qua phổ hở van ba lá và đánh giá tình trạng luồng thông ngoài phổi qua lỗ bầu dục và qua ống động mạch. Trong tổng số 80 bệnh nhân, chúng tôi đo được áp lực động mạch phổi qua siêu âm tim là 68 (86%) bệnh nhân. Tương tự nghiên cứu của tác giả Peterson và cộng sự nghiên cứu về tương quan với các chỉ số siêu âm tim và điều trị PPHN, tổng số 63 bệnh nhân, chỉ có 54 bệnh nhân (86%) có hở van 3 lá và đo được áp lực động mạch phổi. Và áp lực động mạch phổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 53 ± 15 mmHg tương tự như của tác giả Petereson và cộng sự ($53,44 \pm 16,97$ mmHg).

Theo Keller và cộng sự [96], Lusk [97] phân ra mức độ tăng áp động mạch phổi như sau: (1) ALĐMP không tăng hoặc tăng nhẹ: khi áp lực động mạch phổi tối đa dưới $2/3$ áp lực tối đa hệ thống; (2) ALĐMP tăng trung bình: khi áp lực động mạch phổi tối đa $\geq 2/3$ áp lực tối đa hệ thống; (3) ALĐMP tăng nặng: khi áp lực động mạch phổi tối đa trên $2/3$ áp lực tối đa hệ thống. Theo phân loại trên, khi chúng tôi đánh giá tình trạng tăng áp động mạch của các bệnh nhân theo các nguyên nhân thấy rằng tình trạng tăng áp động mạch phổi nặng gặp nhiều nhất là nhóm nguyên nhân thoát vị hoành bẩm sinh, tuy nhiên không có sự khác biệt về mức độ tăng áp động mạch phổi giữa các nhóm nguyên nhân và giữa bệnh thoát vị hoành và các nguyên nhân khác ($p > 0,05$), (bảng 3.4, bảng 3.5).

Về mức độ tăng áp động mạch phổi phân loại như trên, trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 ca (20%) là mức độ nhẹ; 27 ca (40%) là mức độ trung bình và 27 ca (40%) là mức độ nặng. Khác với kết quả nghiên cứu của tác giả Peterson và cộng sự thì tình trạng tăng áp động mạch phổi chủ yếu gặp tình trạng

nhẹ (46%) và trung bình (35%). Tác giả Fraisse và cộng sự, mức độ tăng áp động mạch phổi nhẹ gặp chủ yếu (59%), mức độ vừa và nặng (20%) [95].

Theo 4 cơ chế sinh lý bệnh của tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh là cơ chế giảm phát triển, giảm thích nghi, loạn phát triển và cơ chế tắc nghẽn do tăng độ quánh đặc của máu do hiện tượng đa hồng cầu. Mỗi nhóm nguyên nhân do một hay nhiều cơ chế gây tăng áp động mạch phổi khác nhau, do vậy tình trạng đáp ứng điều trị sẽ khác nhau.

Tăng áp lực động mạch phổi thường xuyên xuất hiện ở bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh và là một trong những nguyên nhân làm bệnh nặng và tăng tỷ lệ tử vong của bệnh này. Do đặc điểm của thoát vị hoành bẩm sinh là thiếu sản phổi bên thoát vị, chính vì vậy mà lượng mạch máu bên phổi thiếu sản bị giảm, hơn nữa ở bệnh thoát vị hoành, tình trạng cơ trơn mạch máu phát triển lan rộng quá mức đến tận các vi động mạch phổi phế nang gây hẹp lòng động mạch và giảm sự đàn hồi, và giảm tái tạo lại cấu trúc mạch máu phổi, giảm các chất giãn mạch phổi phụ thuộc nội mô gây co mạch phổi làm tăng sức cản mạch phổi và tăng áp động mạch phổi [31], [98]. Với số bệnh nhân bị thoát vị hoành gây PPHN là 43, trong đó 34 bệnh nhân có tình trạng tăng áp động mạch phổi vừa và nặng, vì vậy sẽ ảnh hưởng đến kết quả điều trị PPHN trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.4. Chỉ số cận lâm sàng khi vào viện theo các nguyên nhân:

Tăng áp động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh biểu hiện sau sinh bằng tình trạng suy hô hấp thiếu oxy, tăng CO₂ máu. Khi tình trạng thiếu oxy kéo dài, các mô sử dụng chất dinh dưỡng trong điều kiện oxy giảm sẽ dẫn đến tình trạng toan chuyển hóa, tăng lactate máu. Mức độ toan chuyển hóa, tăng lactate máu phụ thuộc vào tình trạng thiếu oxy tổ chức và thời gian thiếu oxy. Khi xuất hiện pH giảm, lactate máu tăng và tình trạng thiếu oxy sẽ ảnh hưởng đến chức năng các tạng, và cuối cùng là kết quả điều trị. Khi nghiên cứu về

kết quả điều trị PPHN bằng khí iNO và bằng hỗ trợ ECMO, các tác giả thấy rằng pH giảm, oxy máu giảm sẽ ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và tăng nguy cơ tử vong. Theo nghiên cứu của tác giả Lazar và cộng sự về hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân PPHN, pH và CO₂ của bệnh nhân trước chỉ định ECMO trung bình lần lượt là $7,23 \pm 0,01$ và $51,6 \pm 0,6$ mmHg [60], so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuy đây là kết quả ban đầu khi bệnh nhân vào viện không phải là trước hỗ trợ ECMO, nhưng ở nhóm nguyên nhân thoát vị hoành có kết quả tương tự, điều này cho thấy nguy cơ tử vong do tình trạng nặng ban đầu của nhóm nguyên nhân này. Cũng theo kết quả của Lazar, khi so sánh nhóm sống và nhóm tử vong và nguy cơ tử vong khi hỗ trợ ECMO thì sự khác biệt về pH giữa nhóm sống và nhóm tử vong có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (pH: $7,18 \pm 0,01$ so với $7,24 \pm 0,01$), và nguy cơ tử vong cao gấp 1,5 lần nếu $pH \leq 7,20$ [60].

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

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

Sau khi bệnh nhân được nhập viện khoa điều trị tích cực (ICU) với tình trạng tăng áp động mạch phổi nặng và suy hô hấp, chúng tôi tiến hành hồi sức tích cực nhằm ổn định người bệnh, nâng oxy máu lên để bảo đảm đủ oxy cho chuyển hóa theo nhu cầu cơ thể. Bệnh nhân được thở máy thông thường hoặc thở máy cao tần HFO điều chỉnh oxy lên mức bình thường nhanh nhất có thể và CO₂ máu trở về bình thường. Duy trì tuần hoàn theo tuổi bằng bù đủ dịch và dùng thuốc vận mạch. Ngoài ra, để giảm áp lực động mạch phổi và giảm luồng thông phải trái ngoài phổi, các bệnh nhân ban đầu sẽ được dùng các thuốc giãn mạch phổi thông thường tác dụng theo con đường PGI₂ - cAMV là Iloprost kết hợp với thuốc an thần, giãn cơ. Bệnh nhân được làm khí máu trước và sau 6 giờ để theo dõi và đánh giá tình trạng đáp ứng cũng như tiến triển của bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chia làm ba mức độ tăng oxy

động mạch sau các thời điểm điều trị khác nhau. Tăng dưới 10 mmHg (không đáp ứng điều trị), tăng từ 10-20 mmHg (đáp ứng một phần), tăng trên 20 mmHg (đáp ứng hoàn toàn) (bảng 3.8). Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, với phương pháp điều trị thông thường, trong ba khoảng thời gian 24 giờ đầu điều trị là sau 6 giờ, sau 12 giờ và sau 24 giờ, số bệnh nhân không đáp ứng điều trị (oxy tăng dưới 10 mmHg) lần lượt là 56%, 69%, 60% và số bệnh nhân đáp ứng điều trị hoàn toàn sau khoảng thời gian sau 6 giờ, 12 giờ và sau 24 giờ lần lượt là 30%, 18,8%, 15%, nhóm đáp ứng một phần (oxy tăng 10 - 20 mmHg) chiếm ít hơn lần lượt là 12,5%, 11,3%, và 23,8%, sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo kết quả nghiên cứu trên có thể thấy việc đáp ứng điều trị kém trong 24 giờ đầu điều trị bằng phương pháp thông thường sẽ ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Số bệnh nhân đáp ứng điều trị ban đầu có thể vẫn tiến triển nặng hơn, oxy tiếp tục giảm, số bệnh nhân đáp ứng giảm dần theo thời gian trong 24 giờ đầu điều trị. Số bệnh nhân đáp ứng điều trị cao nhất trong 6 giờ đầu tiên (30%), có thể trong 6 giờ đầu, các bệnh nhân được nhập viện với tình trạng được đặt nội khí quản, bóp bóng qua nội khí quản và vận chuyển từ tuyến dưới lên với khoảng cách và thời gian tối thiểu 1 giờ đã làm tình trạng suy hô hấp không ổn định, vì vậy việc bình ổn người bệnh trong những giờ đầu nhập viện như thở máy, dùng các thuốc vận mạch nâng huyết áp và các thuốc giãn mạch thông thường đã làm oxy người bệnh tăng lên. Hơn nữa với 56% bệnh nhân nghiên cứu có căn nguyên là thoát vị hoành có thể là nguyên nhân đáp ứng điều trị kém. Ngoài ra, như tình trạng ban đầu khi nhập viện với việc oxy thấp, pH thấp (trung bình $7,19 \pm 0,13$ ở nhóm nguyên nhân thoát vị hoành- bảng 3.6) cũng ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị trong nghiên cứu này. Theo Janjindamai nghiên cứu tại Thái Lan, khi tác giả đánh giá việc điều trị PPHN bằng thở máy, dùng vận mạch và Iloprost, có tới 66,8% bệnh nhân đáp ứng điều trị, tuy nhiên

trong nhóm nguyên nhân của tác giả Janjindamai không có nhóm thoát vị hoành bẩm sinh, nguyên nhân chính là hội chứng hít phân su, và việc đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào sự tăng oxy và giảm OI [27].

4.3.2. Tiến triển tuần hoàn sau 24 giờ đầu điều trị:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mạch của bệnh nhân có xu hướng giảm dần trong 24 giờ đầu điều trị, và sự khác biệt giữa các thời điểm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên, huyết áp người bệnh không có sự khác biệt ($p > 0,05$), (bảng 3.8). Trong 24 giờ đầu điều trị, với việc hồi sức tích cực tình trạng thiếu oxy và thở máy, an thần, cân bằng toan kiềm đã giúp mạch người bệnh được ổn định, vì vậy có xu hướng giảm.

Huyết áp trung bình người bệnh khi vào viện và trong 24 giờ đầu không thay đổi có thể vì chỉ số huyết áp này hiện trong giới hạn bình thường của người bệnh và ổn định trong suốt quá trình hồi sức 24 giờ đầu. Trong quá trình điều trị không cần phải can thiệp thêm.

Theo nghiên cứu của tác giả Cam Ngọc Phượng và cộng sự, khi so sánh mạch và huyết áp trong hai thời điểm điều trị của người bệnh là 0 giờ và sau 1 giờ không có khác biệt về mạch và huyết áp ($p > 0,05$) [88]. Theo tác giả Chotigeat và cộng sự báo cáo ca bệnh vào năm 2007 [99], tác giả dùng Iloprost khí dung và thở máy thông thường sau chuyển HFO cho bệnh nhân PPHN nặng, tác giả thấy tình trạng oxy cải thiện, OI giảm và huyết áp bệnh nhân có xu hướng tăng và ổn định trong 24 giờ đầu điều trị. Tuy nhiên đây chỉ là mô tả ca bệnh.

4.3.3. Thay đổi pH và PaO_2/FiO_2 trong 24 giờ đầu điều trị:

Khi đánh giá về việc ổn định bệnh nhân trong 24 giờ đầu điều trị bằng phương pháp thông thường, chúng tôi thấy pH của người bệnh có xu hướng tăng dần và ổn định dần (pH từ $7,22 \pm 0,13$ tăng lên $7,30 \pm 0,12$), và chỉ số PaO_2/FiO_2 tăng dần trong 24 giờ đầu 60 mmHg (37 - 90) tăng lên 72 mmHg

(42 - 173) và sự khác biệt giữa các thời điểm trong 24 giờ đầu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.9). pH bị thay đổi khi tình trạng trao đổi khí tại phổi hoặc tại tổ chức bị ảnh hưởng. Việc thở máy và điều chỉnh máy thở trong hồi sức hô hấp sẽ giúp việc cân bằng một số rối loạn tăng giảm CO_2 sẽ ảnh hưởng đến pH máu. Hơn nữa, chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tăng phản ánh tình trạng oxy máu được tăng và cải thiện đã góp phần cải thiện oxy tại tổ chức tránh tình trạng chuyển hóa yếm khí nên cũng làm thay đổi pH. Việc pH và chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ thay đổi tuyến tính (tăng pH và giảm $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) phần nào phản ánh tình trạng bệnh nhân khi nhập viện và những giờ đầu bị thiếu oxy tổ chức. Với tình trạng huyết áp ổn định trong 24 giờ đầu (bảng 3.9) chúng ta pH bị ảnh hưởng bởi tình trạng hô hấp.

4.3.4. Kết quả điều trị:

Trong số 80 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ tử vong chung là 41 bệnh nhân (51,2%). Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu sẽ được điều trị bằng các biện pháp thông thường như thở máy, một số thuốc giãn mạch phổi thông thường và thuốc vận mạch để duy trì huyết áp. Bệnh nhân được theo dõi tình trạng tiêu lượng nặng qua chỉ số OI. Tiếp theo bệnh nhân sẽ tiếp tục hồi sức và kết hợp dùng khí NO qua máy thở. Nếu không đáp ứng, tình trạng nặng dẫn tới tử vong là kết quả điều trị cuối cùng. Tuy mục tiêu của đề tài là đánh giá cả phương pháp điều trị tích cực cuối cùng là ECMO, song do đây là kỹ thuật mới, kinh phí cao nên mới hỗ trợ được 3 bệnh nhân (sống 2 bệnh nhân, tử vong 1 bệnh nhân). Vì vậy, kết quả điều trị trên được đánh giá cơ bản là phương pháp điều trị thông thường và điều trị bằng khí NO. Với kết quả này, so với kết quả của các trung tâm khác thì có tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt so với các nghiên cứu mà nhóm bệnh nhân không có nguyên nhân là thoát vị hoành bẩm sinh. Đối với các nghiên cứu kể cả có các nguyên nhân là thoát vị hoành

bẩm sinh nhưng được điều trị tối ưu như dùng khí NO và hỗ trợ ECMO khi có chỉ định thì tỷ lệ tử vong của chúng tôi vẫn cao hơn.

Theo tác giả Cam Ngọc Phượng và cộng sự khi nghiên cứu điều trị suy hô hấp thiếu oxy ở trẻ sơ sinh đủ và gần đủ tháng, tỷ lệ tử vong là 32% (16/50 ca) [88]. Các nguyên nhân tử vong của tác giả chiếm tỷ lệ cao nhất là nhiễm khuẩn huyết và có 3 trường hợp loạn sản phế nang, đây là bệnh gây ra tăng áp phổi khó điều trị và không đáp ứng với các thuốc giãn động mạch phổi. Ngoài ra, đối tượng nghiên cứu của tác giả là bệnh nhân suy hô hấp thiếu oxy bao gồm cả bệnh nhân tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh và không có bệnh nhân bị thoát vị hoành bẩm sinh. Vì vậy, kết quả điều trị tốt hơn, đặc biệt ở nhóm đáp ứng tốt với điều trị khí NO.

Theo tác giả Peterson và cộng sự nghiên cứu tương quan về các chỉ số siêu âm tim và điều trị PPHN, trong nghiên cứu này, tác giả loại bệnh nhân bị thoát vị hoành, trong số 63 bệnh nhân có 9 bệnh nhân cần hỗ trợ ECMO và 42 bệnh nhân dùng iNO, còn lại là thở máy thông thường và HFO, tỷ lệ tử vong chung của nghiên cứu là 5% [37].

Theo tổng kết của tác giả Walsh-Sukys và cộng sự nghiên cứu điều trị PPHN ở kỷ nguyên trước khi dùng iNO thấy rằng tỷ lệ tử vong chung là 12% thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [25]. Trong nghiên cứu này tác giả tổng kết từ nhiều trung tâm điều trị PPHN, có trung tâm tỷ lệ tử vong còn thấp hơn nữa và trong số các mặt bệnh gây PPHN có thống kê cả bệnh thoát vị hoành [25].

4.3.4.1. Các nguyên nhân chính gây tử vong:

Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy có ba nhóm nguyên nhân chính gây tử vong của các bệnh nhân PPHN là nhiễm khuẩn, suy đa tạng và tăng áp phổi. Tuy chia thành ba nhóm chính nhưng thực tế một số nguyên nhân gây tử vong có thể do cả ba nguyên nhân trên, và yếu tố này có liên quan đến yếu tố

kia và ngược lại (bảng 3.10). Do điều kiện về kỹ thuật nên chúng tôi không tiến hành phẫu thuật tử thi để có kết quả chẩn đoán sâu hơn về nguyên nhân tử vong để chẩn đoán một số nguyên nhân khác như thiếu sản phổi, loạn sản mao mạch phế nang...mà một số nghiên cứu khác phát hiện. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có tăng áp lực động mạch nhiều và đáp ứng với điều trị giãn mạch phổi kém sẽ nằm hồi sức lâu, cần thở máy hỗ trợ kéo dài sẽ kéo theo nhiều biến chứng, một trong những biến chứng thường gặp nhất là nhiễm khuẩn, trong đó nổi bật là nhiễm khuẩn bệnh viện và cuối cùng là suy đa tạng. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân hàng đầu gây tử vong là do tăng áp động mạch phổi (23/42 chiếm 56%) (bảng 3.10). Và nguyên nhân gây PPHN và cũng có tỷ lệ tử vong cao nhất là thoát vị hoành bẩm sinh (32/41 ca tử vong chiếm 78%) (bảng 3.11), và số tử vong của riêng nguyên nhân thoát vị hoành là 32/40 bệnh nhân thoát vị hoành, chiếm 80%).

Theo nghiên cứu của tác giả Ko và cộng sự, tỷ lệ tử vong trong giai đoạn cấp là 25%, tỷ lệ tử vong trong giai đoạn cấp của nhóm bệnh nhân có OI trên 40 là 28,6%. Các bệnh nhân tử vong trong giai đoạn cấp là do thiếu sản phổi và tăng áp phổi vô căn. Tử vong trong giai đoạn muộn do nhiễm khuẩn [21].

4.3.4.2. *Kết quả điều trị theo các nguyên nhân:*

Bệnh thoát vị hoành là nguyên nhân cá biệt của PPHN vì vậy, nhiều tác giả khi nghiên cứu PPHN loại trừ bệnh nhân bị thoát vị hoành trong nghiên cứu của mình như tác giả Oliveira và cộng sự nghiên cứu tại Brasil [100], tác giả Mohsen và cộng sự [2]...

Với cơ chế sinh lý bệnh gây PPHN của thoát vị hoành điển hình là tình trạng thiếu sản phổi, lòng động mạch phổi dày lên và sự cơ hóa quá mức đến tận các tiểu động mạch phổi đã gây nên tình trạng không đáp ứng với điều trị thông thường và cả iNO. Theo một số nghiên cứu, sau sinh 3-4 tuần mới có sự phát triển và biến đổi mạch máu phổi của bệnh nhân thoát vị hoành và vì

vậy để cứu sống được những bệnh nhân này cần có sự hỗ trợ điều trị kéo dài, đặc biệt là hỗ trợ ECMO.

Theo nghiên cứu của tác giả Oliveira và cộng sự, khi so sánh về kết quả điều trị, tỷ lệ tử vong, nhu cầu cần hỗ trợ ECMO và tăng oxy sau dùng iNO giữa hai nhóm nguyên nhân gây PPHN là nhóm có bệnh thoát vị hoành và nhóm không có bệnh thoát vị hoành, tác giả thấy rằng khi dùng iNO điều trị cả hai nhóm đều không có giảm tỷ lệ tử vong nhưng ở nhóm không có bệnh thoát vị hoành thì tăng oxy nhiều hơn, giảm nhu cầu sử dụng ECMO [100]. Điều này càng chứng minh PPHN do thoát vị hoành đáp ứng điều trị kém, nhu cầu cần hỗ trợ ECMO cao.

Theo tác giả Walsh-Sukys tổng kết kết quả điều trị PPHN trước khi có NO tại 12 trung tâm, tỷ lệ sống cao nhất là 94% ở bệnh nhân PPHN do MAS, tỷ lệ sống 91% ở nguyên nhân là bệnh màng trong và viêm phổi và 61% ở nguyên nhân là thoát vị hoành [25]. Tuy tỷ lệ sống của tác giả Walsh-Sukys cao hơn của chúng tôi rất nhiều, đặc biệt là tỷ lệ sống của từng nguyên nhân gây PPHN, song cũng có một kết quả tương tự là nguyên nhân gây PPHN là thoát vị hoành có tỷ lệ sống thấp nhất so với các nguyên nhân khác như MAS, bệnh màng trong hoặc nhiễm khuẩn...

4.3.5. Các chỉ số lâm sàng liên quan đến kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh về các chỉ số tuần hoàn của người bệnh tại thời điểm nhập viện có ảnh hưởng đến kết quả điều trị (bảng 3.12). Ở nhóm tử vong, chúng tôi thấy mạch trung bình của người bệnh cao hơn trong khi đó huyết áp trung bình thấp hơn. Khi có tình trạng thiếu oxy ở tổ chức do luồng thông phải trái ngoài phổi, cơ thể sẽ tăng tiết một lượng catecholam, vì vậy mạch sẽ tăng, nếu tình trạng này không được giải quyết, đến giai đoạn mất bù, huyết áp sẽ giảm và nguy cơ tử vong sẽ cao. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giữa nhóm tử vong và nhóm sống sự khác biệt

giữa mạch và huyết áp, điều đó phản ánh tình trạng suy hô hấp trước khi chuyển đến nhập viện và điều trị.

Theo tác giả Nakwan và cộng sự khi nghiên cứu đánh giá yếu tố tiên lượng tử vong của PPHN bằng sử dụng thang điểm SNAP-II, tác giả thấy rằng, bệnh nhân tử vong có tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm sống ($50,1 \pm 18,5$ so với $35,7 \pm 16,8$, $p=0,02$), và mỗi điểm SNAP-II tăng thì nguy cơ tử vong tăng lên gấp 1 lần [101]. Tuy thang điểm SNAP-II gồm có 6 yếu tố kết hợp để đánh giá gồm hạ nhiệt độ, huyết áp trung bình thấp, thiếu niệu, chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pH máu và co giật và trong nghiên cứu này của chúng tôi gồm các yếu tố huyết áp trung bình thấp hơn (bảng 3.12), pH máu thấp hơn (bảng 3.14), PaO_2 thấp hơn (bảng 3.14) ở nhóm bệnh nhân tử vong. Như vậy, mặc dù chưa đủ các thông số theo SNAP-II, nhưng gián tiếp các yếu tố tăng nặng của người bệnh đều gặp ở nhóm bệnh nhân tử vong.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Malowitz và cộng sự, huyết áp trung bình của nhóm bệnh tử vong hoặc cần hỗ trợ ECMO và nhóm sống hoặc không hỗ trợ ECMO không có sự khác biệt 53 (29 - 74) so với 49 (27 - 71), $p = 0,13$) [94].

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

Với 80 bệnh nhân PPHN trong nghiên cứu, chỉ có 68 bệnh nhân có hồ ba lá để đo được gián tiếp áp lực động mạch phổi (bảng 3.13). Dựa theo áp lực động mạch phổi so với huyết áp hệ thống tại thời điểm làm siêu âm chẩn đoán, chúng tôi chia mức độ tăng áp lực động mạch phổi thành ba là nhẹ, vừa và nặng. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có đến 27 ca (39,7%) bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi nặng. Trong số những bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi nặng, tỷ lệ tử vong trong nhóm này là 23/27 (85,1%). Như vậy có thể nói, tình trạng nặng của bệnh nhân PPHN có thể do tình trạng tăng áp động mạch phổi gây nên. Mặc dù trong nhóm bệnh nhân tử vong của

chúng tôi có 6/68 (8,8%) bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi mức độ nhẹ, trong những ca này có thể nguyên nhân tử vong là do các nguyên nhân khác như nhiễm khuẩn, suy đa tạng.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Razzaq và cộng sự, có 57% số ca PPHN là có tình trạng tăng áp động mạch phổi nặng, tỷ lệ này cao hơn của chúng tôi, tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Razzaq chia các mức tăng áp động mạch phổi không dựa trên huyết áp hệ thống như của chúng tôi [26]. Cũng theo kết quả nghiên cứu này thì trong số 21 ca tử vong có 10 (47,6%) ca trong nhóm tăng áp động mạch phổi nặng thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có thể do cách phân loại tăng áp động mạch phổi của hai nghiên cứu là khác nhau.

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

Các chỉ số khí máu trước điều trị của các bệnh nhân PPHN gồm pH máu, PCO_2 , PaO_2 , lactate máu và chỉ số OI được phân tích trong hai nhóm bệnh nhân là nhóm sống và nhóm tử vong, chúng tôi thấy chỉ số lactate máu không có khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$) (bảng 3.14). Theo kết quả nghiên cứu, ở nhóm bệnh nhân tử vong, pH máu ban đầu ($7,18 \pm 0,13$ so với $7,28 \pm 0,12$), PaO_2 là 37 (30 - 49) mmHg so với 80 (66 - 101) mmHg) thấp hơn ở nhóm bệnh nhân sống, ngược lại PaCO_2 là 57 (52 - 68) so với 49 (42 - 60) và OI là 34 (25 - 52) so với 17 (13 - 21) lại cao hơn ở nhóm bệnh nhân tử vong. Các chỉ số trên đều phản ánh tình trạng bệnh nhân nhập viện nặng. Oxy động mạch ban đầu tuy thấp, song lactate máu không cao và không có sự khác biệt giữa hai nhóm, điều này phản ánh một điều là có thể tình trạng oxy thấp xảy ra cấp và không kéo dài. Mặc dù pH máu đều toan, song có thể đây là toan hô hấp hoặc toan hỗn hợp, nhưng đối với bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi thì việc tăng PCO_2 và pH máu giảm kết hợp với việc PaO_2 giảm sẽ làm co động mạch phổi tăng lên, do đó tình trạng tăng áp phổi nặng hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Cam Ngọc Phượng và cộng sự, ở nhóm không đáp ứng tử vong pH thấp hơn ($7,21 \pm 0,17$ so với $7,30 \pm 0,16$, $p=0,005$) và OI nhóm tử vong cao hơn ($58,8 \pm 4,36$ so với $44,9 \pm 2,8$, $p=0,01$) [88].

Tác giả Malowitz và cộng sự cho kết quả tương tự, theo kết quả nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân thất bại cần hỗ trợ ECMO hoặc tử vong có pH thấp hơn 7,23 (6,88 - 7,43) so với 7,29 (6,95 - 7,49) và OI cao hơn 29 (9 - 59) so với 11 (2 - 29) so với nhóm bệnh thành công, không hỗ trợ ECMO [94].

Tác giả Al-Alaiyan và cộng sự nghiên cứu dùng NO điều trị PPHN không đáp ứng với điều trị thở máy thì thấy rằng OI không khác biệt giữa hai nhóm sống và nhóm tử vong [90].

4.3.8. Các chỉ số hỗ trợ hồi sức liên quan đến kết quả điều trị

Việc tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu do 5 nhóm nguyên nhân gây nên, nguyên nhân gặp số lượng nhiều nhất là bệnh thoát vị hoành bẩm sinh. Với 100% bệnh nhân khi nhập viện đều phải đặt nội khí quản thở máy cho thấy tình trạng suy hô hấp thiếu oxy nặng. Phần lớn các bệnh nhân có tăng áp phổi nặng sẽ có luồng thông phải-trái ngoài phổi làm tình trạng thiếu oxy nặng hơn. Khi tình trạng này kéo dài kèm toan chuyển hóa và suy tim phải dẫn đến không duy trì được huyết áp theo sinh lý, vì vậy bệnh nhân sẽ phải dùng các thuốc vận mạch để hỗ trợ, duy trì huyết áp ban đầu. Hơn nữa, với các nguyên nhân tại phổi và luồng thông phải trái sẽ làm tình trạng thông khí hỗ trợ khó khăn. Các chỉ số hỗ trợ ban đầu trong hồi sức bệnh nhân PPHN trong nghiên cứu của chúng tôi gồm số lượng thuốc vận mạch, loại thông khí áp lực, áp lực máy thở ban đầu giữa hai nhóm bệnh nhân là nhóm sống và nhóm tử vong không có sự khác biệt ($p > 0,05$) (bảng 3.15). Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 57,5% bệnh nhân PPHN khi nhập viện phải dùng vận mạch từ 1 loại trở lên (bảng 3.15).

Theo tác giả Peterson và cộng sự, khi nghiên cứu các chỉ số siêu âm tim và điều trị PPHN, có tới 70% bệnh nhân (cao hơn nghiên cứu của chúng tôi) phải dùng thuốc vận mạch trong điều trị PPHN và có tới 61,9% bệnh nhân dùng dopamine, 22,2% dùng dobutamine, 30,2% dùng adrenaline và 3,2% dùng nor-adrenaline khi vào viện điều trị do PPHN [37]. Về việc hỗ trợ thông khí cơ học, theo tác giả Peterson có 52% bệnh nhân cần hỗ trợ bằng máy HFO và 35% dùng máy thở thông thường. Trong nghiên cứu này tác giả không thống kê việc thông khí bằng máy thở thông lệ và chuyển máy HFO như của chúng tôi. Tuy nhiên, tác giả không đánh giá lượng thuốc vận mạch dùng và loại thông khí cơ học có ảnh hưởng đến tỷ lệ sống không [37].

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

Để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị PPHN, chúng tôi đưa các yếu tố đơn biến có liên quan đến kết quả điều trị là mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, pH, PCO_2 , PaO_2 , OI, tăng áp phổi (bảng 3.16) vào phân tích hồi quy đa biến, kết quả phân tích hồi quy đa biến chỉ có duy nhất mạch của người bệnh bị PPHN có liên quan đến kết quả điều trị (95% CI: 0,81-0,97, $p < 0,05$).

Theo tác giả Cam Ngọc Phượng, bệnh nhân có OI cao trên 40 có nguy cơ tử vong 6,4 lần và tỷ lệ tử vong trong nhóm OI > 40 là 93,8% [88].

Theo nghiên cứu của tác giả Razzaq và cộng sự, trong số 79 bệnh nhân PPHN có 21 bệnh nhân tử vong và tỷ lệ tử vong tăng ở nhóm bệnh nhân sinh đủ tháng và ở nhóm PPHN nặng (OI: 25 - 40) [26]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả không nghiên cứu ảnh hưởng của mạch và huyết áp đến kết quả điều trị như của chúng tôi.

Theo tác giả Walsh-sukys và cộng sự, bệnh nhân PPHN dùng vận mạch nguy cơ tử vong tăng 1,54 lần (OR: 1,54; 95% CI: 0,59 - 4,07); bệnh nhân thở máy HFO nguy cơ tử vong tăng 1,83 lần (OR: 1,83; 95% CI: 0,98 - 3,40)

[25]. Và trong nghiên cứu này, tác giả cũng không đánh giá mối liên quan đến huyết áp và mạch như trong nghiên cứu của chúng tôi.

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

Khí NO được Cục thuốc và thực phẩm Mỹ công nhận dùng duy nhất để gây giãn động mạch phổi cho bệnh nhân sơ sinh bị PPHN năm 1999. Ở người, NO được sản xuất ở các tế bào nội mạc và gây giãn mạch phổi thông qua con đường làm tăng GMP vòng trong tế bào cơ trơn [87]. Từ khi khí NO được sử dụng trong lâm sàng để điều trị PPHN thì kết quả điều trị PPHN cải thiện rõ rệt và theo một nghiên cứu đa trung tâm, hít khí NO giảm được nguy cơ người bệnh cần phải hỗ trợ ECMO. Hít khí NO có 58% bệnh nhân đáp ứng sau dùng NO 30 - 60 phút [35].

Những bệnh nhân bị PPHN nặng tỷ lệ sống dưới 15%, tuy nhiên, khi hỗ trợ ECMO, tỷ lệ thành công của những bệnh nhân này là trên 90% [102].

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

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

4.4.1.1. Thời gian sử dụng khí NO

Trong số 36 bệnh nhân phải sử dụng khí NO dạng hít qua máy thở với liều 20 ppm, chúng tôi không ghi nhận có hiện tượng methamoglobin trên lâm sàng, và nồng độ khí NO₂, theo dõi liên tục qua máy NoxBox không vượt quá giới hạn 5 ppm. Thời gian sử dụng khí NO trung bình 105 giờ (gần 4 ngày) (từ 58-144 giờ). Theo kết quả nghiên cứu của một số tác giả thì thời gian dùng khí NO trong nghiên cứu của chúng tôi dài hơn. Việc đáp ứng trong những giờ đầu trong điều trị khí NO của các bệnh nhân khiến việc sử dụng khí NO kéo dài. Trong quá trình điều trị, những bệnh nhân này không cải thiện rõ rệt

nhưng vẫn phụ thuộc dùng khí này cho đến khi thất bại hoặc phải hỗ trợ ECMO.

Theo tác giả Cam Ngọc Phượng và cộng sự khi dùng khí NO để điều trị suy hô hấp thiếu oxy, thời gian dùng khí NO trong nghiên cứu này kéo dài nhất là 60 giờ và ngắn nhất là 30 phút, tuy nhiên đối tượng nghiên cứu và nguyên nhân các nguyên nhân gây suy hô hấp của tác giả Cam Ngọc Phượng và của chúng tôi là khác nhau [88].

Tác giả Roberts và cộng sự có kết quả nghiên cứu thời gian dùng iNO dài nhất là 8,5 ngày [91].

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

Tuy không thực hiện nghiên cứu ngẫu nhiên chia hai nhóm bệnh nhân dùng iNO và điều trị thông thường (nhóm chứng), nhưng khi so sánh một số đặc điểm giữa hai phương pháp điều trị là điều trị phương pháp thông thường, và điều trị có kết hợp dùng khí NO để hạ áp phổi như loại thông khí cơ học hỗ trợ, có phải dùng vận mạch không và các nguyên nhân gây bệnh có nhu cầu sử dụng khí NO, phương pháp sinh nở. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có phương pháp sinh nở và loại thông khí cơ học hỗ trợ giữa hai nhóm là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng, trẻ sinh mổ sẽ có nhu cầu dùng khí NO điều trị tăng áp phổi cao hơn và trẻ đẻ thường chỉ sử dụng phương pháp điều trị thông thường cao hơn, và trẻ điều trị bằng phương pháp thông thường thì hỗ trợ hô hấp bằng phương pháp thông khí cơ học thông lệ là chủ yếu, còn nhóm dùng khí NO kết hợp thì thông khí cơ học chủ yếu là kết hợp cả thở máy thông thường và chuyển dùng thở máy tần số cao ($p < 0,05$) (bảng 3.17). Chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị về các nguyên nhân gây bệnh và sử dụng thuốc vận mạch.

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Gonzalez và cộng sự, tác giả cũng không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm về các nguyên nhân gây bệnh và sử dụng thuốc vận mạch hay không [103].

Tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Sadiq và cộng sự, theo kết quả nghiên cứu này, sử dụng thuốc vận mạch, thông khí cao tần và các nguyên nhân gây bệnh không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị có sử dụng khí NO và nhóm không dùng khí NO [89].

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

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh tỷ lệ sống giữa hai nhóm là điều trị bằng hít khí NO và nhóm điều trị bằng phương pháp thông thường, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nhóm sử dụng iNO có kết quả tử vong cao hơn. Trong số 80 bệnh nhân được sử dụng phương pháp điều trị thông thường, có 36 bệnh nhân đáp ứng kém, OI tăng, chúng tôi phải kết hợp dùng iNO và ECMO, vì vậy nhóm dùng iNO có tình trạng nặng hơn (bảng 3.18). Từ kết quả nghiên cứu cho thấy nếu các bệnh nhân này đáp ứng với điều trị iNO cao thì tỷ lệ tử vong sẽ giảm.

Theo tác giả Soll tổng kết các nghiên cứu có dùng iNO trong điều trị suy hô hấp thiếu oxy và PPHN, những nghiên cứu có cả nguyên nhân là thoát vị hoành bẩm sinh và nhóm dùng khí NO trong điều trị tử vong tăng 1,2 lần (RR 1,20, 95% CI 0,74 - 1,96) [104].

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Clark và cộng sự, trong số 248 bệnh nhân trong nghiên cứu có 126 bệnh nhân được điều trị iNO và 122 bệnh nhân điều trị trong nhóm chứng, có 10 bệnh nhân trong nhóm sử dụng iNO và 13 bệnh nhân trong nhóm chứng tử vong và không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm điều trị này ($p = 0,82$) [64].

4.4.2. Đánh giá điều trị bằng hít khí NO:

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

Theo kết quả đánh giá đáp ứng với điều trị bằng iNO theo các nguyên nhân gây PPHN, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), (bảng 3.19). Có thể trong số 36 bệnh nhân được dùng iNO với 5 nhóm nguyên nhân, trong đó nguyên nhân vô căn hoặc bệnh màng trong chỉ có 1 và 2 bệnh nhân, vì vậy khó đánh giá được sự khác biệt mà cần mẫu nghiên cứu số lượng lớn hơn.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Al-Alaiyan và cộng sự, với số bệnh nhân trong nghiên cứu là 24, tác giả tuy không so sánh các nguyên nhân giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị như bệnh màng trong, hội chứng hít phân su vẫn có số bệnh nhân nhiều trong nhóm đáp ứng [90].

Theo nghiên cứu của tác giả Hwang và cộng sự, khi so sánh từng nguyên nhân gây PPHN đáp ứng với điều trị bằng iNO, kết quả cho thấy chỉ có 2 nguyên nhân là bệnh màng trong và thoát vị hoành là có sự khác biệt giữa nhóm đáp ứng với điều trị và nhóm không đáp ứng, tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Hwang là thống kê so sánh từng nguyên nhân khác với phương pháp của chúng tôi [22].

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

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, pH máu động mạch của bệnh nhân trong 24 giờ đầu điều trị iNO, pH tăng dần từ 7,24 lên 7,30 (bảng 3.20). như vậy, sau 24 giờ đầu điều trị, phần lớn các bệnh nhân được điều trị bằng iNO vẫn trong tình trạng toan và nó sẽ ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như đáp ứng điều trị với khí NO.

Theo nghiên cứu của tác giả Li-Zhong và cộng sự, pH máu ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, thay đổi OI và oxy do gây co mạch phổi. pH thấp sẽ gây đáp ứng kém với kết quả điều trị và đáp ứng khi dùng iNO [105].

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Cam Ngọc Phượng, trong 1 giờ đầu, cả hai nhóm bệnh nhân có OI >40 và OI <40 thì pH đều tăng, tuy nhiên tác giả chỉ theo dõi pH trong 1 giờ đầu [88]. Một số tác giả khác cũng thấy pH tăng sau dùng iNO, nhưng chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu theo dõi pH trong 24 giờ tương tự như của chúng tôi.

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

Theo nghiên cứu của chúng tôi, oxy bệnh nhân tăng dần trong 24 giờ đầu sau dùng khí iNO, trung bình từ 41 mmHg trước khi dùng iNO tăng lên trung bình 63 mm Hg sau 24 giờ, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$ (bảng 3.21). Các bệnh nhân trong nghiên cứu dùng khí NO qua đường dây máy thở ban đầu thấy có thay đổi oxy, nhưng một số nhỏ bệnh nhân không thay đổi oxy đáng kể đặc biệt là nhóm bệnh nhân có nguyên nhân ban đầu là thoát vị hoành bẩm sinh.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Hwang và cộng sự, trong giờ đầu điều trị sau khi dùng iNO, oxy tăng dần, trong 8 ca thoát vị hoành có tăng áp phổi, chỉ duy nhất 1 ca oxy không tăng (ca thứ 5), nhưng đây chỉ là báo cáo ca bệnh và tác giả không so sánh giữa các thời điểm như nghiên cứu của chúng tôi [22].

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

Theo kết quả nghiên cứu, OI giảm dần trong 24 h đầu điều trị dùng khí NO, ban đầu trước khi điều trị OI trung bình 34 giảm xuống 22 sau 24 giờ. Sự khác biệt giữa các thời điểm điều trị có ý nghĩa thống kê. $P < 0,05$ (biểu đồ 3.4). Tuy nhiên, so với các nghiên cứu của các tác giả khác thì OI trong nghiên cứu của chúng tôi còn cao, hơn nữa mức độ giảm trong 24 giờ đầu điều trị còn chậm. Chỉ số OI sau 24 giờ trung bình vẫn ở mức 22 là khá cao. Có thể các bệnh nhân PPHN có nguyên nhân ban đầu là thoát vị hoành có đáp

ứng điều trị kém dẫn đến việc oxy không tăng nhiều (bảng 3.21) nên OI sẽ không giảm nhiều tương ứng.

Theo tác giả Subhedar và cộng sự, OI trong các thời điểm 2 giờ đầu tiên giảm rõ rệt so với nhóm không dùng iNO. Nhưng theo kết quả nghiên cứu này, OI từ thời điểm trước điều trị iNO đã thấp (trung bình OI: 7,9) và có sự khác biệt rõ rệt so với nhóm không được điều trị bằng iNO [106].

4.4.3. Kết quả điều trị bằng hít khí NO

4.4.3.1. Kết quả điều trị bằng hít khí NO

Trong số 36 bệnh nhân sau khi thất bại bằng các phương pháp điều trị thông thường, tình trạng oxy giảm, OI tăng lên 25, chúng tôi chỉ định dùng NO qua đường dây máy thở. Như vậy, tất cả bệnh nhân khi được dùng iNO của chúng tôi đều thất bại trong điều trị thông thường và tình trạng lâm sàng nặng hơn. Kết điều trị trong số 36 ca, có 12 ca sống (33,3%). So với các nghiên cứu khác, chúng tôi thấy rằng, tỷ lệ sống trong điều trị PPHN bằng iNO của chúng tôi khá thấp, có thể bởi hai lý do chúng tôi đề cập bên trên. Hơn nữa, số bệnh nhân thoát vị hoành được điều trị bằng hít khí NO là 17 ca (47%) và trong số 17 ca này khi được điều trị dùng khí NO thì kết quả tử vong 100% (bảng 3.22).

Theo kết quả nghiên cứu meta-analysis của tác giả Oliveira và cộng sự, trong các nghiên cứu dùng khí NO điều trị PPHN, các nghiên cứu có nguyên nhân ban đầu không có thoát vị hoành thì tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng khí NO là 11%, và ở các nghiên cứu mà nguyên nhân ban đầu có bệnh thoát vị hoành bẩm sinh là 96% [107].

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Al-Alaiyan và cộng sự, với 24 bệnh nhân sử dụng iNO điều trị PPHN khi không đáp ứng với điều trị bằng thở máy cao tần, tỷ lệ tử vong 37,5%, và bệnh nhân tử vong có cả ở hai nhóm là nhóm đáp ứng điều trị và nhóm không đáp ứng điều trị, và tương tự như

ngiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân ban đầu gây PPHN có bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh [90].

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong số các bệnh nhân được điều trị bằng iNO, bệnh nhân bị PPHN có nguyên nhân là thoát vị cơ hoành bẩm sinh tử vong 100%, số bệnh nhân bị bệnh màng trong có tỷ lệ tử vong cao hơn, các nguyên nhân còn lại có tỷ lệ sống cao hơn, tuy nhiên, nguyên nhân PPHN do vô căn chỉ có 1 ca sống ($p < 0,05$ - bảng 3.22). Thoát vị hoành bẩm sinh có tăng áp động mạch phổi nặng có tỷ lệ tử vong cao, việc đáp ứng với điều trị bằng iNO rất kém, đây là nguyên nhân gây ra việc 100% (17 ca) thoát vị hoành trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tử vong. Các nguyên nhân còn lại như bệnh màng trong, hội chứng hít phân su, vô căn, viêm phổi/nhiễm trùng có tỷ lệ sống khác nhau giữa các trung tâm, nhưng nhìn chung, các kết quả cho thấy bệnh màng trong, hội chứng hít phân su đáp ứng với điều trị bằng iNO cao hơn và có tỷ lệ sống cao hơn.

Trong 12 ca bệnh PPHN dùng iNO trong nghiên cứu của tác giả Ho và cộng sự, trong số 3 ca tử vong trong giai đoạn cấp có 2 ca nguyên nhân do thiếu sản phổi và 1 ca không có nguyên nhân ban đầu gây PPHN [21].

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

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu, tuy số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu là 80 và có đến 41 ca tử vong, trong số đó có 24 bệnh nhân đã được dùng iNO để trị và tử vong, nhưng chúng tôi chỉ tiến hành hỗ trợ ECMO được 3 ca. Lý do cơ bản khiến các bệnh nhân còn lại không được hỗ trợ ECMO là vì thời gian đầu kỹ thuật ECMO mới triển khai chưa được đầy đủ và thường quy. Giá thành hỗ trợ ECMO cho mỗi ca khá cao và ban đầu chưa được sự chi trả của cơ quan bảo hiểm y tế, vì vậy việc hỗ trợ ECMO phụ thuộc vào sự đồng thuận của gia đình người bệnh. Hơn nữa, thời gian này,

việc hỗ trợ ECMO cho trẻ em nói chung và cho trẻ sơ sinh nói riêng tại Việt Nam chỉ được triển khai tại bệnh viện Nhi Trung Ương nên các vật tư phục vụ cho triển khai kỹ thuật không có sẵn tại Việt Nam.

Trong ba ca được hỗ trợ ECMO, về dịch tễ đều là các bệnh nhân sinh đủ tháng, hai bệnh nhân là nữ, hai bệnh nhân sinh mổ và một bệnh nhân sinh thường, nguyên nhân ban đầu gây PPHN là 1 ca chẩn đoán viêm phổi/nhiễm khuẩn, 1 ca là thoát vị cơ hoành bẩm sinh và một ca không rõ nguyên nhân (vô căn) (bảng 3.24).

Tình trạng bệnh nhân trước khi hỗ trợ ECMO đều thở máy HFO với áp lực trung bình cao, kết quả khí máu cho thấy bệnh nhân thứ 3 toan mất bù, PCO_2 tăng nhẹ và oxy động mạch rất thấp (ca 1 là 51, ca thứ 2 là 26 và ca thứ 3 là 47 mmHg), (bảng 3.26).

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Lazar và cộng sự, khi tổng kết 10 năm kinh nghiệm hỗ trợ ECMO cho PPHN thì tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng tương tự như kết quả 3 bệnh nhân của chúng tôi [60].

Các chỉ số ban đầu trước hỗ trợ ECMO ảnh hưởng đến kết quả điều trị, trong ba ca hỗ trợ ECMO của chúng tôi, ca tử vong là bệnh nhân có tình trạng lâm sàng và các chỉ số khí máu trầm trọng hơn như pH 7,17, PaO_2 50 mmHg, Lactate trên 15 mmol/l, thời gian hỗ trợ ECMO kéo dài 14 ngày.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Lazar và cộng sự khi so sánh giữa hai nhóm tử vong và sống thấy các yếu tố pH, thời gian hỗ trợ ECMO là khác biệt rõ ràng giữa hai nhóm ($p < 0,05$) [60].

Tất cả 3 bệnh nhân đều được hỗ trợ ECMO hình thức động mạch-tĩnh mạch, phương pháp đặt ca-nuyn đều sử dụng phương pháp ngoại khoa, nghĩa là cần phải có bác sỹ ngoại tim mạch hỗ trợ việc bộc lộ mạch máu và đưa ca-nuyn vào. Đối với bệnh nhân sơ sinh, tất cả các phương pháp đặt ca-nuyn đều dùng phương pháp ngoại khoa và vị trí đặt ca-nuyn đều đặt tại cổ. Với hình

thức hỗ trợ VA-ECMO, ca-nuyn động mạch được đặt vào thân động mạch cánh tay đầu, còn ca-nuyn tĩnh mạch được đặt vào tĩnh mạch cảnh trong bên phải đưa xuống nhĩ phải của người bệnh. Kỹ thuật đặt ca-nuyn bằng phương pháp ngoại khoa đòi hỏi cần có các bác sỹ ngoại tim mạch chuyên phẫu thuật tim bẩm sinh trẻ em mới có thể đặt được do mạch máu trẻ sơ sinh rất nhỏ, trường phẫu thuật bé, mạch máu thanh mảnh (xem hình dưới).



Hình 4.1: Hình ảnh đang tiến hành đặt ca-nuyn ECMO.

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

Về lâm sàng, bệnh nhân thứ hai sau khi hỗ trợ ECMO, x-quang tim phổi mờ toàn bộ cả hai phổi sau đó tiến triển tốt dần sau 6 ngày (hình 3.3).

Các bệnh nhân đều được tiến hành đánh giá theo dõi chức năng tim, áp lực động mạch phổi trước khi hỗ trợ ECMO và trước khi cai hoặc dừng ECMO. Trong 3 ca, áp lực động mạch phổi trung bình cao nhất là bệnh nhân thứ nhất 90 mmHg, hai bệnh nhân còn lại ở mức tăng áp phổi nặng (bảng 3.25). Trước khi tiến hành cai ECMO, hai ca đầu áp lực động mạch phổi ở mức tăng nhẹ, không có luồng thông ngoài phổi, ca thứ 3 bệnh nhân thoát vị hoành còn tăng áp phổi nặng và tình trạng suy đa tạng do nhiễm khuẩn nặng, chúng tôi quyết định dừng hỗ trợ.

ECMO là một phương pháp điều trị hiệu quả và là phương pháp cứu cánh khi các phương pháp điều trị thông thường không có hiệu quả, tuy nhiên, ECMO cũng có nhiều biến chứng như chảy máu, nhiễm khuẩn, suy đa tạng, xuất huyết não... Thời gian hỗ trợ ECMO càng dài thì biến chứng sẽ càng cao. Theo tác giả Lazar, nếu thời gian hỗ trợ ECMO trên 14 ngày thì biến chứng tăng lên 4,17% [60].

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

Kết quả hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân thoát vị hoành theo một số nghiên cứu có tỷ lệ sống thấp nhất, thông thường các bệnh như hội chứng hít phân su, nhiễm khuẩn, bệnh màng trong có tỷ lệ sống cao nhất, tỷ lệ sống thấp nhất là bất thường phổi bẩm sinh.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Karimova và cộng sự, kết quả sống của các bệnh nhân sơ sinh bị suy hô hấp thiếu oxy được hỗ trợ ECMO thì tỷ lệ sống cao nhất là hội chứng hít phân su (97,1%), tỷ lệ sống của bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh chỉ trên nhóm bất thường phổi bẩm sinh (57,9%) [108].

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Lazar, tỷ lệ sống của bệnh nhân hỗ trợ ECMO do PPHN sẽ giảm dần theo thời gian hỗ trợ, với thời gian hỗ trợ trung bình là 7 ngày tỷ lệ sống là 88%; thời gian hỗ trợ là 10 ngày tỷ lệ sống là 78%; thời gian hỗ trợ 14 ngày tỷ lệ sống là 55% và thời gian hỗ trợ 21 ngày, tỷ lệ sống còn 25% [60].

Từ khi ca đầu tiên bệnh nhân sơ sinh được hỗ trợ ECMO năm 1975 [55], đến nay ECMO đã được khẳng định là phương pháp hiệu quả trong cứu sống các bệnh nhân nặng, đặc biệt các bệnh nhân nhóm tuổi sơ sinh. Tác giả O'Rourke và cộng sự tiến hành nghiên cứu tương tự trên bệnh nhân sơ sinh bị tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh và tỷ lệ sống ở nhóm ECMO là 90% so với nhóm thở máy là 60% [59].

Theo tác giả Betit và cộng sự [56], từ năm 1980, ELSO tổng kết 23000 trường hợp hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân PPHN, tỷ lệ sống 76%. Trong đó, tỷ lệ sống khi hỗ trợ ECMO cho nguyên nhân PPHN là hội chứng hít phân su cao nhất 94%, tỷ lệ sống cho nguyên nhân PPHN là bệnh thoát vị hoành bẩm sinh là 51%.

Theo Lazar và cộng sự nghiên cứu hồi cứu trên 1569 bệnh nhân PPHN có hỗ trợ ECMO giai đoạn 2000-2010, tỷ lệ sống của nhóm này là 81% [60]. Cũng theo tác giả, biến chứng hay gặp nhất là biến chứng tim mạch (32%), sau đó đến biến chứng thở máy (26%), suy thận (11%). Nguyên nhân thất bại ECMO gặp nhiều nhất là phổi không hồi phục (49%), suy tạng (21%), chảy máu (12%), biến chứng này tăng lên theo thời gian hỗ trợ ECMO.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Kattan và cộng sự khi so sánh kết quả điều trị bệnh nhân sơ sinh suy hô hấp thiếu oxy giữa hai giai đoạn điều trị có ECMO và không có ECMO, tác giả thấy rằng tỷ lệ sống tăng từ 72% lên 89% sau khi điều trị có ECMO hỗ trợ [109].

KẾT LUẬN

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

KIẾN NGHỊ

1. Tập huấn về chẩn đoán và điều trị PPHN cho các bác sỹ, đặc biệt tuyến dưới.
2. Bệnh nhân được chẩn đoán PPHN nên được điều trị theo phương pháp thông thường, đơn giản, hiệu quả, theo dõi đánh giá chuyển dùng khí NO khi không đáp ứng.
3. Cần có nghiên cứu tiếp tục trong tương lai để đánh giá hiệu quả của điều trị ban đầu bằng thở oxy, các thuốc uống khác.
4. Để đánh giá được những nguy cơ từ mẹ trong quá trình mang thai mà con sẽ bị PPHN để chủ động trong việc điều trị, đánh giá sau sinh.
5. Nghiên cứu tác dụng của kỹ thuật ECMO trong hỗ trợ điều trị PPHN tại Việt Nam với cỡ mẫu lớn hơn.
6. Áp dụng rộng rãi theo phác đồ việc chỉ định iNO cho bệnh nhân PPHN nặng không đáp ứng với điều trị các biện pháp khác.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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

NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

1. Nghiên cứu triển khai tại Bệnh viện Nhi Trung ương, các bệnh gây PPHN chưa đại diện được cho quần thể nghiên cứu lớn.
2. Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật mới ECMO nhưng chưa tiến hành hỗ trợ được cho tất cả các bệnh nhân có chỉ định do điều kiện vật tư y tế hạn chế.
3. Bệnh nhân nhận tại bệnh viện Nhi Trung Ương đã được hỗ trợ hô hấp bằng thở máy, nên chưa đánh giá được đáp ứng điều trị với các thuốc uống giãn mạch phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agrawal A., Agrawal R. (2013). Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Recent Advances in the Management. *Int J Clin Pediatr*, 2(1): 1-11.
2. Mohsen A.H and Amin A.S, (2013). Risk factors and outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-Minya Univerity Hospital in Egypt. *Journal of clinical neonatology*, 2(2): 78-82.
3. Steinhorn R.H (2011). Neonatal Pulmonary Hypertension. *Pediatr Crit Care Med*, 11(2): S79–S84.
4. Lakshminrusimha S., Keszler M. (2015). Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *NeoReviews*, 16 (12):680-692.
5. Robertson C.M, Tyebkhan J.M, Hagler M.E, et al (2002). Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otol Neurotol*, 23(3):353-356.
6. Rosenberg A.A, Lee N.R, Vaver K.N, et al (2010). School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol*, 30(2):127-134.
7. Hageman J.R, Adams M.A, Gardner T.H et al (1984). Persistent pulmonary hypertension of the newborn: trends in incidence, diagnosis, and management. *Am J Dis Child*, 138(6):592-595.
8. Davis J.M, Spitzer A.R, Cox C, et al (1988). Predicting survival in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*, 5(1):6-9.
9. Konduri G.G, Solimano A., Sokol G.M, et al (2004). A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics*, 113(3, pt 1): 559-564.

10. Clark R.H (2005). The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol*, 25: 251–257.
11. Konduri G. and Kim U.O (2009). Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am*, 56(3):579-600.
12. Abman S.H. Hansmann G., Archer S.L, et al, (2015). Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 132:2037-2099.
13. Foshat M., Boroumand N., (2017). Evolving Classification of PH. *Arch Pathol Lab Med*;141:696–703.
14. Sharma V., Berkelhamer S., Lakshminrusimha S., et al, (2015). Persistent Pulmonary hypertension of the newborn. *Maternal Health, Neonatology, and Perintology*, pp:1-18.
15. Helena M. Gardiner, et al (2010). Physiology of the Developing Heart, Pediatric cardiology, third edition, Elsevier , Philadelphia, 73-80.
16. Abman S.H (2007). Recent Advances in the Pathogenesis and Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neonatology*, 91:283–290.
17. Distefano G. and Sciacca P., (2015). Molecular physiopathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Italian Journal of Pediatrics*, 41:6.
18. Teng R.J and Wu T.J (2013). Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc*, 112(4): 177–184.
19. Cabral J.E.B and Belik J., (2013). Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*, 89(3):226-242.
20. Matsushita T., Hislop A.A, Boels P.J, at el, (1999). Changes in ANP responsiveness of normal and hypertensive porcine intrapulmonary arteries during maturation. *Pediatr Res*, 46(4):411-418.

21. Ko S.Y, Chang Y.S, Park W.S, (1998). Clinical response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J korean Med*, 13:500-6.
22. Hwang S.J, Lee K.H, Hwang J.H, et al, (2004). Factors affecting response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Jonsei Med J*, 45(1):49-55.
23. Fugelseth D., Kiserud T., Liestol K., et al, (1999). Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn . *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 81:F35–F39.
24. Rocha R., Baptista M.J, Guimaraes H., (2012). Persistent Pulmonary Hypertension of Non Cardiac Cause in a Neonatal Intensive Care Unit. *Pulmonary Medicine*, 1-6.
25. Walsh-Sukys M.C, Tyson J.E, Wright L.L, et al (2000). Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*, 105: 14–20.
26. Razzaq A., Quddusi A.I, Nizami N., (2013). “Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension” *Pak J Med SCI*, 29(5):1099-1104.
27. Janjindamai W., Anucha T., Gunlawadee M., et al, (2013). Effectiveness and Safety of Intravenous Iloprost for Severe Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Indian Pediatrics*, 105 (50):14-20.
28. Boo N.Y, Rohana J., Yong S.C, et al (2010). Inhaled nitric oxide and intravenous magnesium sulphate for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Singapore Med J*, 51(2) : 144
29. Swarnam K., Soraisham A.S, Sivanandan S. et al (2012). Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *International Journal of Pediatrics*, pp:1-7.

30. Qian L., Liu C., Zhuang W., et al (2008). Neonatal respiratory failure: a 12-month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China. *Pediatrics*, 121 (5): e1115–e1124.
31. Chandrasekharan P.K, Rawat M., Madappa R., Rothstein D.H, Lakshminrusimha S. (2017). Congenital Diaphragmatic hernia – a review. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*, 1-16.
32. Vasanth H. S. Kumar , (2015). Current Concepts in the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia in Infants. *Indian J Surg*, 77(4):313–321.
33. Steinhorn R.H, Russell J.A (1994). The adventitia may be a barrier specific to nitric oxide in rabbit pulmonary artery. *J Clin Invest*, 94:1883-8.
34. Cloherty J.P, Eichenwald E.C, Hansen A.R, (2012). Persistent pulmonary hypertension of the newborn, Manual neonatal care. Seventh edition, Ijppincoit Wilijams & Wilkins, Philadelphia, PA 19103 USA, pp:345-442.
35. Nair and Lakshminrusimha S., (2014). Update on PPHN: Mechanism and treatment. *Semin Perinatol*, 38(2): 78–91.
36. Alnemri A.M, (2017). Black lung persistent pulmonary hypertension of the newborn. Saudi experience with sildenafil and nitric oxide. *Saudi Med*, 38 (1): 97-100.
37. Peterson A.L, Deatsman S., Frommelt M.A, et al, (2009). Correlation of Echocardiographic Markers and Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Cardiol*, 30:160–165.
38. Hernando B., Amed S., Freddy N., et al, (2006). Oral Sildenafil in Infants With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Pilot Randomized Blinded Study. *Pediatrics*, 117;1077.
39. DiBlasi R.M, Myers T.R, Hess D.R,(2010). Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Inhaled Nitric Oxide for Neonates With Acute Hypoxic Respiratory Failure. *Respir Care*, 55(12):1717-1745.

40. Sokol, et al, (2001). Changes in Arterial Oxygen Tension When Weaning Neonates From Inhaled Nitric Oxide. *Pediatric Pulmonology*, 32:14-19.
41. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group, (1997). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*, 336:597-604.
42. Fuloria M. and Aschner J.L, (2017). Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, Elsevier, 1-7.
43. Schreiber M.D, Heymann M.A, Soifer S.J (1986). Increased arterial pH, not decreased PaCO₂, attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res*, 20(2):113-117.
44. Hendricks-Munoz K.D, Walton J.P, (1988). Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics*, 81(5): 650-656.
45. Malley W.J (2004). *Clinical Blood Gases: Assessment and Intervention*. 2nd ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
46. Committee on Fetus and Newborn (2000). Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 106(2):344-345.
47. Froese A.B, Kinsella J.P, (2005). High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med*, 33(3):S115-S121.
48. Kinsella J.P, Truog W.E, Walsh W.F, et al (1997). Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*, 131(1,pt1): 55-62.

49. Konduri G.G, Sokol G.M, Van Meurs K.P, et al (2013). Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol*, 33:944-9.
50. Seri I. (2001). Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol*, 6(1):85-95.
51. Oishi P.E and Fineman J.R et al, (2008). Pediatric Pulmonary Hypertension: Diagnosis And Management In The Acute Care Setting. *Pediatric Emergency Medicine Practice*, 5 (1): 1-24.
52. Billie L.S and Lisa W. (2010). ECMO specialist training manual, Third edition, Ann Arbor, Michigan.
53. Gail M.A, William R.L, Graeme M., et al (2012). ECMO. Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. Fourth edition, Ann Arbor, Michigan.
54. Guidelines for Neonatal Respiratory Failure, ELSO Neonatal Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines, version 1.3, december 2013.
55. Gail M.A, William R.L, Graeme M., et al (2012). The history and Development of Extracorporeal Support. Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care. ELSO, Ann Arbor, Michigan, America. Pp: 1-9.
56. Betit P. and Craig N., (2009). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Neonatal Respiratory Failure, *Respir Care*, 54(9):1244 –1251.
57. Bartlett RH, Andrews AF, Toomasian JM, Haiduc NJ, Gazzaniga AB.(1982). Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: forty-five cases. *Surgery*, 92(2):425–33.
58. Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Dillon PW, (1985). Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics*, 76(4):479-87.

59. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al, (1989). Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics*, 84(6):957-63.
60. Lazar D.A., Cass D.L., Olutoye O.O., et al (2012). The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A decade of experience. *Journal of surgical research*, 177, pp: 263-267.
61. Siobal MS (2007). Pulmonary vasodilators. *Respir Care*, 52(7):885-899.
62. Lakshminrusimha S., Mathew B., Leach C.L., et al, (2016). Pharmacologic Strategies in Neonatal Pulmonary Hypertension other than Nitric Oxide. *Semin Perinatol*, 40(3): 160-173.
63. Coates EW, Klinepeter ME, O'Shea TM (2008). Neonatal pulmonary hypertension treated with inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation. *J Perinatol*, 28(10):675-679.
64. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al (2000). Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*, 342:469-474.
65. Finer N, Barrington KJ (2006). Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*, 4:CD000399.
66. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al (1998). Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics*, 01(3Pt 1):325-334.
67. Salguero KL, Cummings JJ (2002). Inhaled nitric oxide and methemoglobin in full-term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Pharmacol Ther*, 15(1):1-5.

68. Jason X.J.Y., Joe G.N., Charles A.H., et al (2011). Nitric Oxide for Children, *Textbook of Pulmonary Vascular Disease*, Springer, New York, 1487-1500.
69. Steinhorn R.H. et al (2012). Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. *Pediatr Clin North Am*, 59(5): 1129–1146.
70. Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC, (1993). Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg*, 28:1463–5.
71. Eronen M, Pohjavuori M, Andersson S, Pesonen E, Raivio KO, (1997). Prostacyclin treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol*, 18:3–7.
72. Chotigeat U, Champrasert M, Khorana M, et al, (2014). Iloprost inhalation for the treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, experience at QSNICH. *J Med Assoc Thai*, 97(6):S89-94.
73. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al (2006). Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*, 117(4):1077-1083.
74. Sood BG., Delaney-Black V., Aranda JV., Shankaran S., (2004). Aerosolized PGE1: a selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure results of a Phase I/II open label clinical trial. *Pediatr Res*, 56:579–85.
75. Shiyanagi S, Okazaki T, Shoji H, et al (2008). Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int*, 24:1101–4.
76. Mohamed WA, Ismail M., (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*, 32(8):608–13.

77. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, et al (2014). Bosentan as adjunctive therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: results of the FUTURE-4 study. *Circulation*, 130:A13503.
78. Le Cras TD, Markham NE, Tuder RM, et al, (2002). Treatment of newborn rats with a VEGF thụ thể inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 283: L555-62.
79. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulialis KI, (2006). Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe?. *Respir Res*, 7:128.
80. Lakshminrusimha S, Russell JA, Wedgwood S, et al (2006). Superoxide dismutase improves oxygenation and reduces oxidation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 174: 1370-7.
81. Konduri GG, Garcia DC, Kazzi NJ, et al (1996). Adenosine infusion improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics*, 97:295-300.
82. Ho JJ, Rasa G. (2007). Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. CD005588.
83. Perez M, Wedgwood S, Lakshminrusimha S, Farrow KN, Steinhorn RH. (2014). Hydrocortisone normalizes phosphodiesterase-5 activity in pulmonary artery smooth muscle cells from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Circ*,4:71–81.
84. Judy L.A., Candice D.F.,Eric Austin, et al (2011). Nitric oxide for children. Textbook of Pulmonary vascular diseases, Springer, pp:1447-1500.
85. Hermansen C.L., Lorah K.N. (2007).Respiratory Distress in the Newborn. *Am Fam Physician*;76:987-94.
86. Bishop N.B., Stankiewicz P., Steinhorn R.H., (2011). Alveolar Capillary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, (184), pp 172–179.

87. Mathew B.; Lakshminrusimha S. et al (2017). Review Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children* (4), 63:1-14.
88. Cam Ngọc Phượng (2014). Hiệu quả và chi phí thở khí Nitric oxide ở trẻ sơ sinh suy hô hấp nặng, Luận án tiến sỹ, Trường đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh.
89. Sadiq H.S., Mantych G., Benawra R.S., et al (2003). Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: A randomized controlled, multicenter trial. *Journal of perinatology*, 23:98-103.
90. Al-Alaiyan S., Neiley E., et al (1998). Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to high-frequency ventilation. *Crit Care*, 3:7-10.
91. Roberts J.D., Fineman J.R., Morin F.C., et al (1997). Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension on the newborn. *The new England journal of medicine*, 336 (9): 605-610.
92. Roofthoof M.T.R, Elema A., Berman K.A., et al, (2011). Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulmonary medicine*, (2011):8.
93. Liu J., Shi J., Dong J.Y., et al (2010). Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Med J*, 123 (19):2640-2644.
94. Malowitz J.R., Forsha D.E., P. Smith B., et al (2015). Right ventricular echocardiographic indices predict poor outcomes in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16, 1224–1231.
95. Fraisse A., Geva T., Gaudart J. et al (2004). Doppler echocardiographic predictors of outcome in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Cardiol Young*; 14: 277–283.

96. Keller R.L., Tacy T.A., Hendricks-Munoz K., et al (2010). Congenital Diaphragmatic Hernia Endothelin-1, Pulmonary Hypertension, and Disease Severity. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 182. pp 555–561.
97. Lusk L.A., Wai K.C., Moon-Grady A.J., Steurer M.A., Keller R.L., (2015). Persistence of Pulmonary Hypertension by Echocardiography Predicts Short-term Outcomes in Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr*. 166(2): 251–256.
98. Campbell B.T., Herbst K.W., Briden K.E., Neff S., Ruscher K.A., et al, (2014). Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*;134:e420–e426.
99. Chotigeat U., Jaratwashirakul S. et al (2007). Inhaled Iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Med Assoc Thai*, 90 (1): 167-169.
100. Oliveira Cac et al, (2000). Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a metaanalysis. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* **55** (4):145-154.
101. Nakwan N., Nakwan N., Wannaro J., et al (2011). Predicting mortality in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn with the score for Neonatal Acute Physiology-Version II (SNAP) in Thai neonates. *Journal of perinatal Medicine*, 39(3):311-315.
102. Nair P.M.C., Bataclan M.F.A., et al, (2004). Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Saudi Med J*; Vol. 25 (6): 693-699.
103. Gonzalez A., Fabres J., D'Apremont I., et al (2010). Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *Journal of perinatology*, (30): 420-424.
104. Soll R.F., (2009). Inhaled nitric oxide in the neonate. *Journal of perinatology*, (29): s63-s67.

105. Li-Zhong D., Li-Ping S., Mei-Yue S., et al (2002). Inhaled nitric oxide in preterm and term neonates with hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. *Acta Pharmacol Sin*; 23:69-73.
106. Subhedar N.V., Shaw N.J., (1997). Changes in oxygenation and pulmonary haemodynamics in preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Archives of disease in childhood*, 77:f191-f197.
107. Cardim de Oliveira C.A., Troster E.J., Pereira C.R. et al, (2000). Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: A meta-analysis. *Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.s.med.paulo*, 55(4):145-154.
108. Karimova A., Brown K., Ridout D., et al, (2011). Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: practice patterns and predictors of outcome in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94:f129-f132.
- 109.** Kattan J., Gonzalez A., Becker P., et al, (2013). Survival of newborn infant with severe respiratory failure before and after establishing an extracorporeal membrane oxygenation program. *Pediatr Crit Care Med*, 14 (9): 876-83.

Phụ lục 1

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ TĂNG ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI DẠI DẰNG Ở TRẺ SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG.

I. Chẩn đoán:

1. Loại trừ bệnh tim bẩm sinh và bệnh nhu mô phổi nặng (trừ khi PPHN do bệnh viêm phổi)
2. Trẻ đủ tháng và gần đủ tháng có biểu hiện tím tái, suy hô hấp, đặc biệt là có tiền sử suy hô hấp trong tử cung, hít phân su, hoặc ngạt là đối tượng có nguy cơ

II. Xét nghiệm:

1. Khí máu: làm đồng thời khí máu trước ống và sau ống động mạch
2. Công thức máu
3. Cây máu
4. Sinh hóa máu: đường huyết, can-xi,
5. Chụp X-quang tim phổi
6. Siêu âm tim: Đây là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán PPHN và loại trừ tim bẩm sinh tím sớm như TGA, TAPVR. Đánh giá mức độ tăng áp động mạch phổi cũng như luồng thông qua lỗ PFO hoặc qua ống động mạch

III. Điều trị: mục tiêu điều trị

1. Làm giảm sức cản tĩnh mạch phổi.
2. Duy trì huyết áp hệ thống.
3. Chuyển ngược luồng thông phải trái.
4. Tăng bão hòa oxy động mạch, tăng cung cấp oxy tổ chức.
5. Giảm thiểu tổn thương phổi áp lực.

Điều trị cụ thể:

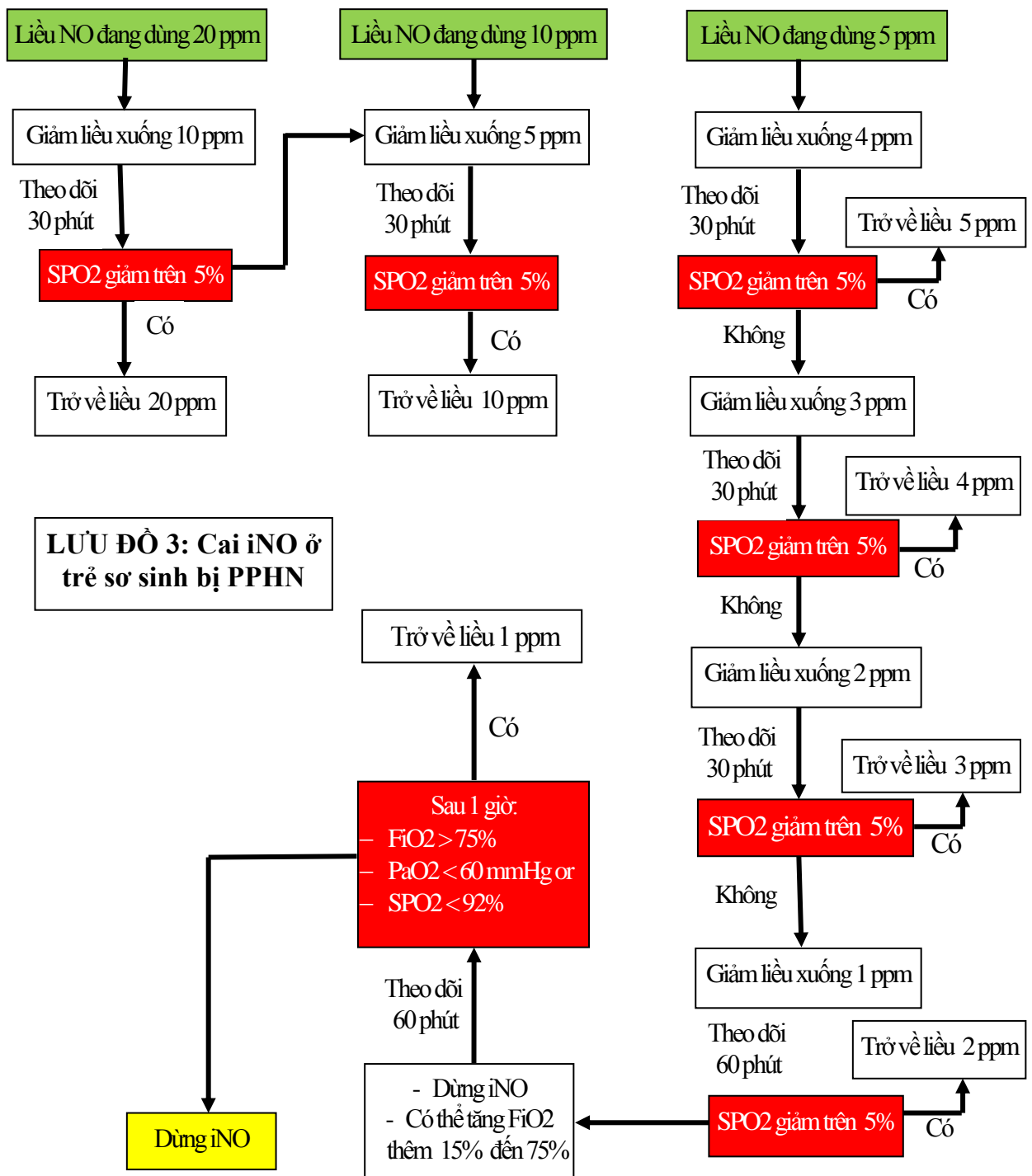
1. Oxy và thông khí

1. Cung cấp oxy 100%, luôn thở máy oxy 100% sau đó giảm dần khi ổn định.
2. Thở máy giữ PaO₂: 50-120 mmHg
3. Giữ PaCO₂: 50-70 mmHg
4. Sử dụng HFO khi CO₂ cao.

2. Các thuốc giãn mạch

1. Ilomedin truyền tĩnh mạch liên tục 2 ng/kg/phút, chú ý hạ huyết áp

	<ol style="list-style-type: none"> Hít khí NO (iNO) nếu không đáp ứng với truyền Ilomedin và OI tăng OI>25. Liều iNO bắt đầu 20 ppm, điều chỉnh liều như lưu đồ dùng iNO. Theo dõi NO₂, nếu NO₂ cao hơn 5 %, cân nhắc dừng iNO' Gói Sildenafil uống khi cai iNO hoặc dừng truyền Ilomedin. ^{4,5}
3. Duy trì huyết áp ổn định	<ol style="list-style-type: none"> Duy trì huyết áp trung bình trên 50 mmHg và cao hơn nếu áp lực thất phải cao hơn 50 mmHg. Duy trì đủ thể tích, dùng vận mạch: dopamine và / hoặc dobutamine, liều bắt đầu 5-10 mcg/kg/phút. Nếu huyết áp tăng, huyết động ổn định, luồng thông đảo chiều, giảm dần vận mạch. Dùng Adrenaline khi chức năng cơ tim giảm nặng
4. An thần	<ol style="list-style-type: none"> Dùng an thần tránh kích thích
5. Giãn cơ	<ol style="list-style-type: none"> Chỉ dùng khi trẻ dùng an thần nhưng kích thích, chống máy thở. Dùng <u>pancuronium</u> hoặc Astracium. Theo dõi hạ huyết áp khi dùng giãn cơ, có thể bolus dịch khi hạ huyết áp
6. Tránh đa hồng cầu	<ol style="list-style-type: none"> Giữ Hct: 40-45%
7. Kiềm	<ol style="list-style-type: none"> Giữ pH: 7.45 hoặc cao hơn. Dùng liều nhỏ NabiCa bolus (1-2 mmol/kg) hoặc truyền liên tục (0.5mmol/kg/hour) đầu. Chú ý tăng natri và hạ kali khi dùng Nabica
9. ECMO	<ol style="list-style-type: none"> Chỉ định khi <u>Oxygenation Index (OI)</u> >40. $OI = \frac{\overline{MAP} \times 100}{PaO_2 \text{ (mmHg)}} \times FiO_2$ <p>MAP: Áp lực đường thở trung bình, PaO₂: Áp lực oxy động mạch (mmHg), FiO₂: nồng độ oxy thở vào</p>



Lưu đồ sử dụng và cai iNO

Tài liệu tham khảo:

1. Robertson's Textbook of Neonatology. Ed JM Rennie. Elsevier, 2005. ISBN 0-44307-355-4.
2. Kieler H, Artama M, Engeland A et al Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2012 Jan 12;344:d8012. doi: 10.1136/bmj.d8012.
3. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD000399
4. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1077-83.
5. Judy L.A., Candice D.F.,Eric Austin, et al (2011). Nitric oxide for children. *Textbook of Pulmonary vascular diseases*, Springer, pp:1447-1500.

Phụ lục 2:



Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)

HƯỚNG DẪN CHỈ ĐỊNH ECMO CHO BỆNH NHÂN SƠ SINH SUY HÔ HẤP

Nội dung:

- * Điều kiện bệnh nhân
 - ✓ Chỉ định
 - ✓ Chống chỉ định
- * Tiếp cận mạch máu
 - ✓ Ca-nuyn
- * Theo dõi và xử lý khi chạy ECMO
- * Theo dõi tổn thương não
- * Kết quả

I. Điều kiện bệnh nhân:

1. Chỉ định:

Trẻ sơ sinh suy hô hấp nặng không đáp ứng với các liệu pháp điều trị thông thường và bệnh có thể hồi phục sau khi điều trị ổn định.

Chỉ định:

- Chỉ số oxy hóa (OI) >40 trong hơn 4 giờ
$$OI = MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$$
 sau ống động mạch
(MAP: áp lực trung bình đường thở)

- OI >20 nếu các phương pháp điều trị tối đa nhưng tình trạng suy hô hấp kéo dài >24 giờ hoặc giai đoạn mất bù kéo dài dai dẳng.
- Tình trạng suy hô hấp nặng, giai đoạn mất bù không đáp ứng điều trị ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$).
- Suy hô hấp tiến triển và/hoặc tăng áp phổi có bằng chứng suy thất phải hoặc dùng thuốc vận mạch liều cao.

2. Chống chỉ định:

Chống chỉ định hỗ trợ ECMO cho bệnh nhân sơ sinh bị suy hô hấp gồm:

* Chống chỉ định tuyệt đối:

- Rối loạn nhiễm sắc thể nặng (gồm các nhiễm sắc thể 13, 18 nhưng không gồm nhiễm sắc thể 21) hoặc một số dị dạng bất thường nặng khác.
- Tổn thương não không thể hồi phục hoặc
- Chảy máu não không kiểm soát được
- Chảy máu trong não thất từ độ ba trở lên

* Chống chỉ định tương đối:

- Tổn thương tạng không thể hồi phục (trừ khi chỉ định để ghép tạng)
- Nhỏ hơn 2 kg
- Nhỏ hơn 34 tuần tuổi thai vì tăng nguy cơ xuất huyết não
- Thở máy trên 10-14 ngày
- Bệnh nhân có tình trạng bệnh mà tiên lượng xấu

Khi không có đủ bằng chứng để đánh giá tổn thương các tạng có khả năng hồi phục không hoặc tiên lượng khi hỗ trợ ECMO chưa rõ cần hội chẩn, thảo luận sâu với chuyên gia ECMO trước khi đặt ca-nuyn. Với bệnh nhân thoát vị hoành, nếu ngay giai đoạn đầu mà $\text{SpO}_2 < 85\%$ và $\text{PCO}_2 < 65 \text{ mmHg}$ thì tiên lượng xấu do thiếu sản phổi nặng, một số trung tâm sẽ chống chỉ định.

II. Tiếp cận mạch máu:

1. Đặt Ca-nuyn:

Bệnh nhân sơ sinh suy hô hấp sẽ đặt ca-nuyn ở cổ. Sức cản dòng máu của ca-nuyn tĩnh mạch và thể tích trong lòng mạch của bệnh nhân quyết định dòng máu đưa vào của ECMO. Sức cản của dòng của ca-nuyn trở về phụ thuộc vào áp lực sau màng và liên quan đến dòng của ECMO.

Sức cản dòng ECMO qua ca-nuyn tỷ lệ thuận với độ dài của ca-nuyn và tỷ lệ nghịch với mũ bốn đường kính ca-nuyn. Vì vậy, đường kính trong ca-nuyn rất quan trọng để kiểm soát sức cản dòng. Sức cản dòng quyết định dòng ECMO. Size ca-nuyn phụ thuộc vào bệnh nhân và kích thước mạch máu.

Các cỡ Ca-nuyn chủ yếu dùng cho sơ sinh:

- VA: Ca-nuyn động mạch: 8F hoặc 10 F; ca-nuyn tĩnh mạch: 8F,10F,12F hoặc 14F.
- VV: ca-nuyn 2 nòng 13F hoặc 16F

Phương pháp đặt ca-nuyn: đối với trẻ sơ sinh chủ yếu đặt theo phương pháp cut-down (phương pháp ngoại khoa). Một số trung tâm đặt theo phương pháp qua da nhưng không phải phương pháp chuẩn và có nhiều biến chứng.

2. Rút ca-nuyn:

Khi bệnh nhân ổn định, có chỉ định dừng ECMO sẽ tiến hành rút ca-nuyn. Sau rút ca-nuyn, mạch máu được khâu phục hồi hay thắt được áp dụng tùy các trung tâm và quyết định của các phẫu thuật viên. đến nay chưa có bằng chứng về việc khâu phục hồi sẽ tốt hơn hay thắt sẽ ảnh hưởng đến não nhiều hơn, tuy nhiên, thông thường các mạch máu sẽ được khâu phục hồi đối với các bệnh nhân có nguy cơ phẫu thuật tim tiếp theo, nguy cơ chạy ECMO sau đó hoặc ghép tim.

III. Theo dõi và xử trí khi chạy ECMO

1. Dòng ECMO:

Sau khi tiến hành chạy ổn định, dòng đạt như mong muốn, duy trì dòng sao cho thỏa mãn nhu cầu:

	VA-ECMO	VV-ECMO
SvO ₂	65-80 (trước ống)	
SpO ₂ (%)	>90	80-90
PaO ₂ (mmHg)	60-80	40-60
PCO ₂ (mmHg)	35-45 (45-55 với CDH or CLD)	35-45

2. Máy thở:

Sau khi dòng ECMO đạt ổn định, máy thở cài đặt ở mức tối thiểu để phổi được nghỉ:

- FiO₂: 21-30%
- PIP: 15-22 cmH₂O
- PEEP: 5-8 cmH₂O
- F: 12-20
- iT: 0,5s

PEEP thấp có thể làm xẹp phổi và phù phổi, tuy nhiên, PEEP cao ảnh hưởng đến dòng máu về, đặc biệt với VV-ECMO. Có thể dùng HFO để phổi được nghỉ.

3. Rò khí:

Khi bệnh nhân có rò khí trước ECMO, cần cài đặt máy thở tránh rò khí tiếp tục, thậm chí CO₂ đo qua ETT bằng không. Sau khi hết hiện tượng rò khí, nâng dần chế độ máy thở để tránh xẹp phổi làm chậm trong vòng 24-48 giờ.

4. Oxy hóa:

Duy trì PaO₂ theo lứa tuổi, PaO₂ < 100 mmHg. Nếu PaO₂ trong máu bn bằng PaO₂ sau màng, cần loại trừ hiện tượng chèn ép tim.

5. Theo dõi và kiểm soát đông máu:

* Theo dõi chống đông: theo dõi bằng ACT, mức bình thường ở phần lớn các máy là 120-140s. Duy trì ACT: 180-220 s.

(chú ý: kết quả ACT bị ảnh hưởng bởi Heparin, các yếu tố đông máu, tiểu cầu, nhiễm khuẩn và nhiệt độ).

* PTT: duy trì 60-80 giây

* Anti-thrombin III: duy trì ở mức bình thường > 80%

* Fibrinogen: duy trì > 150 mg/dl

* Duy trì tiểu cầu : > 150 G/L

* Thuốc chống đông:

Heparin thường, liều bolus trước đặt ca-nuyn 50-100 ui/kg

Liều duy trì từ 10 ui/kg/ giờ và điều chỉnh để đạt chống đông theo mong muốn.

(chú ý: làm ACT hoặc APTT sau mỗi 1 giờ điều chỉnh liều Heparin, khi truyền tiểu cầu cần nâng liều Heparin gấp 1,5 lần).

6. Theo dõi chảy máu:

Theo dõi chảy máu tại các vị trí ca-nuyn, vị trí phẫu thuật và xuất huyết não.

Siêu âm não sau mỗi 24 giờ và duy trì ít nhất trong 3-5 ngày đầu. Khi có nghi ngờ xuất huyết não nhưng siêu âm không phát hiện được cần tiến hành chụp MRI hoặc chụp cắt lớp CT-scanner sọ não.

7. Tiến hành phẫu thuật khi hỗ trợ ECMO

Thường áp dụng với bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh cần phẫu thuật. Khi có chỉ định cần phẫu thuật hoặc làm can thiệp ngoại khoa cần duy trì các yếu tố chống đông tốt;

- Giảm liều Heparin, duy trì ACT 160-180 s

- Tiểu cầu > 150 G/L

- Fibrinogen >150 mg/dl
- Anti-Xa: 0,3-0,5 ui/ml

IV. Theo dõi tổn thương não

Cần đánh giá về theo dõi tình trạng tổn thương não và xuất huyết nào thường xuyên và trước khi tiến hành ECMO. Siêu âm thóp để theo dõi và đánh giá. Một số trường hợp cần chụp MRI hoặc CT-scan sọ não

Làm điện não đồ để đánh giá khi có tình trạng co giật.

V. Cai ECMO:

Đánh giá chức năng tim bằng siêu âm trước khi tiến hành cai ECMO

Khi chức năng tim, phổi được cải thiện và có khả năng đảm bảo được chức năng, dòng ECMO hỗ trợ còn 30-50 ml/kg/phút với VA-ECMO, tiến hành cai ECMO. Cần tiến hành cai thử để đánh giá khả năng duy trì được chức năng của tim phổi người bệnh.

Với VV-ECMO: khi có chỉ định, cần cắt dòng khí ECMO, theo dõi và đánh giá.

- VV-ECMO: khi cai thử nếu PIP < 25 cmH₂O, FiO₂ < 50%, PaO₂ > 60 mmHg, có thể dừng ECMO.

- VA-ECMO: khi dòng giảm xuống dưới 20 ml/kg/ phút hoặc cặp thử dây, bệnh nhân ổn định thì dừng ECMO.

VI. Chỉ định ECMO cho một số bệnh:

1. Hộ chứng hít phân su:

Chỉ định ECMO với MAS chủ yếu do suy hô hấp hoặc tăng áp động mạch phổi. Mode hay sử dụng là VV-ECMO.

2. Viêm phổi/nhiễm khuẩn

Tỷ lệ sống 45%, nguyên nhân hay gặp do liên cầu B.

3. PPHN: tỷ lệ sống 75%

4. Thoát vị hoành bẩm sinh

Chỉ định ECMO cho bệnh nhân thoát vị hoành bẩm sinh:

- PIP > 28 cmH₂O hoặc MAP > 17 cmH₂O để duy trì SpO₂ trước ống 85-90% hoặc SpO₂ sau ống >70%, PaO₂ < 40 mmHg hoặc OI > 40 trong 4 giờ, FiO₂ 100%. pH < 7,15.

- Mode: VA-ECMO khi có suy tim hoặc overload thất phải

- Thời gian phẫu thuật: khi tình trạng bệnh nhân ổn định, các yếu tố đông máu đã tối ưu, giảm Heparin khi tiến hành phẫu thuật và có thể dùng Amicar.

VII. Tài liệu tham khảo:

Brian Gray, (2017). Guidelines for Neonatal Respiratory Failure. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 December 2017 Ann Arbor, MI, USA.

Phụ lục 3

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG HỆ THỐNG NOxBOX

(Hệ thống phân phối, theo dõi dùng khí NO)

1. Các thành phần của hệ thống:

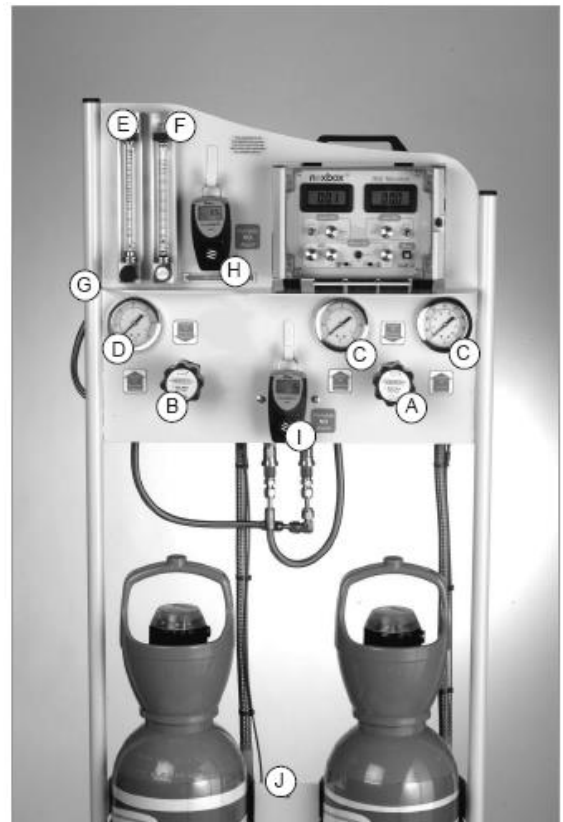
• Thiết bị theo dõi NOxBOX+:

1. NOxBOX+
2. Bộ nguồn
3. Hướng dẫn sử dụng
4. Đầu nối hiệu chỉnh dạng chữ T
5. Tô vít sử dụng để hiệu chỉnh
6. Tô vít từ
7. Ống nafion
8. Bẫy nước
9. Ống PU với khóa luer



• Thiết bị cung cấp khí NOxBOXmobile:

- A. Bộ phận chuyển đổi
- B. Bộ điều chỉnh
- C. Đồng hồ áp suất bình khí
- D. Đồng hồ đo áp suất ngõ ra
- E. Báo hiệu lưu lượng thấp



F. Báo hiệu lưu lượng cao

G. Xe đẩy

H. Cảm biến NO trong môi trường NO_xAIR

I. Cảm biến NO₂ trong môi trường NO_xAIR

J. Chìa vặn


2. Vận hành NO_xBOX+:

*** Kết nối với bệnh nhân:**

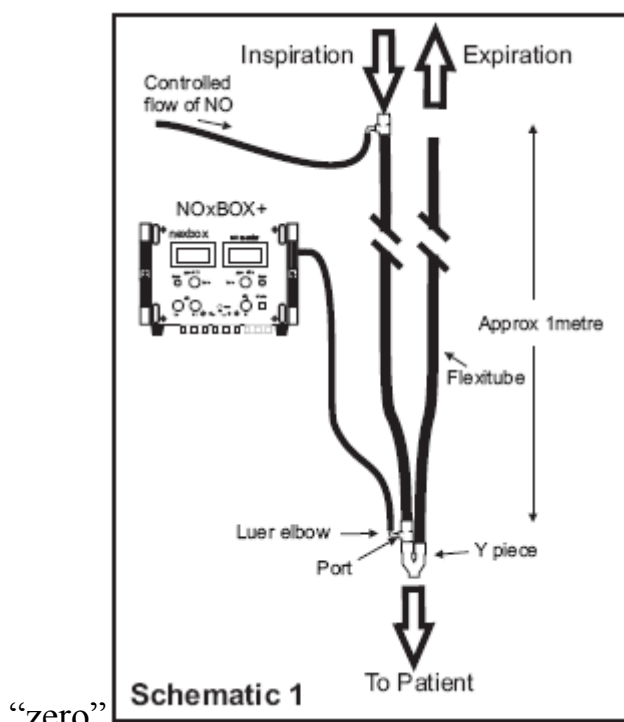
Thiết bị được kết nối với máy thở qua bộ kit NO_xKIT được cung cấp bởi Bedfont. Nhờ bộ kit này, NO_xBOX có thể sử dụng với nhiều loại máy thở khác nhau.

*** Cài đặt monitor NO_xBOX+:**

Bảng điều khiển phía trước được bảo vệ bởi một tấm nhựa trong suốt. Nếu phải điều chỉnh các công tắc hay nút điều khiển, xoay khóa ở bên phải của thiết bị để mở và đóng tấm bảo vệ này.

1. Mở máy bằng nút đỏ ở bên trái mặt sau của thiết bị. Âm thanh báo động sẽ phát ra trong chốc lát đèn LED báo động màu đỏ sẽ nhấp nháy.
2. Nếu thấy biểu tượng  hiện ra ở bên trái màn hình LCD, cần phải thay pin theo hướng dẫn
3. Nếu cần hiệu chỉnh thiết bị, làm theo các hướng dẫn trong phần hiệu chỉnh
4. Thiết bị cần được đuổi khí ra trong 5 phút trở lên để các hiển thị được ổn định. Các chỉ số được trở về 0 khi bằng cách điều chỉnh nút xoay
5. Nối đường dẫn khí với NO_xBOX+ bằng hệ thống lấy mẫu như trong sơ đồ 1
6. Khí thở ra được đưa ra không khí hoặc qua hệ thống thoát khí

7. Lưu lượng được cài đặt bằng lưu lượng kế “lưu lượng thấp”. Lưu lượng này xấp xỉ 100 – 200 lít/phút.



Sơ đồ 1

3. Cài đặt báo động:

1. Ấn nút màu đen trên bảng điều khiển phía trước, các thông số cài đặt báo động sẽ hiển thị trên màn hình LCD

2. Để chuyển sang thông số cài đặt khác, nhấn nút này và xoay cho đến khi thông số cài đặt báo động mong muốn hiển thị ổn định trên màn hình LCD

3. Để trở lại màn hình hiển thị nồng độ khí, buông nút màu đen này

4. Vận hành NOxBOXmobile:

1. Chú ý đặt máy tại nơi bằng phẳng, kiểm tra thẳng để đảm bảo hệ thống không di chuyển hay rung động trong quá trình hoạt động. Sự di chuyển có thể làm máy hoạt động không chính xác.

2. Van an toàn phía sau máy nên được nối với bộ phận lọc hoặc hệ thống thoát khí phù hợp

3. Mở lần lượt từng van khí trên cả hai bình khí một cách chậm rãi. Không tác dụng lực lên các ống. Nếu quá chặt, vui lòng trả lại nhà cung cấp

4. Các bình khí được nối đến một bộ điều khiển chuyển đổi, sau đó đến một bộ điều khiển khác. Bộ điều khiển này sẽ hạ áp suất xuống mức sử dụng an toàn và duy trì dòng khí ổn định

5. Một trong hai bộ điều khiển ở bước đầu có một núm xoay có thể xoay 180° cho phép lựa chọn nguồn khí.

Mũi tên trên núm xoay này chỉ về hướng bình khí đang sử dụng và cách xa bình đang ở chế độ chờ

Quay núm điều khiển về phía bình đang chờ, thay đổi áp suất như thể bình đang chờ trở thành bình hoạt động

Điều khiển áp suất ở ngõ ra với bộ điều chỉnh thứ hai như hình sau:



Khi khí trong bình hoạt động đã hết hoặc áp suất ngõ ra nhỏ hơn áp suất của bình đang chờ, khí từ bình này sẽ bắt đầu phun ra

Núm xoay lúc này nên xoay về phía bình khí mới, sau đó có thể thay bình khí này mà không làm gián đoạn dòng khí cung cấp

6. Sau khi đi qua bộ điều chỉnh thứ 2, dòng khí được dẫn vào đầu nối ngõ ra qua 2 đồng hồ đo lưu lượng có thể điều chỉnh (một ở phạm vi nhỏ 10-100 cc/phút, một ở phạm vi lớn 60-600 cc/phút) cho phép người dùng cài đặt lưu lượng dòng khí ra.

7. Đồng hồ đo ở ngõ vào ở bảng điều khiển thấp hơn hiển thị lượng khí NO trong mỗi bình khí. Áp suất ở bình mới vào khoảng 150 bar. Nếu áp suất nhỏ hơn 10 bar, nên sử dụng bình khí thứ 2.

8. Nếu áp suất ngõ vào nhỏ hơn 10 bar trong quá trình điều trị, bình khí thứ 2 (nếu đã nối và mở) sẽ được bật tự động và tiếp tục cung cấp khí NO cho bệnh nhân. Bộ điều khiển sau đó được chỉnh sao cho mũi tên hướng về phía bình đầy. Cần nhanh chóng thay bình khí đã hết

9. Nếu làm theo các bước trên, công tắc sẽ tự động chuyển sang bình dự phòng khi khí trong một bình sắp cạn. Điều này giúp quá trình cung cấp khí NO diễn ra liên tục.

10. Cài đặt lưu lượng bằng bộ điều khiển phía trước đồng hồ đo lưu lượng thấp.

11. Khi điều trị xong, chú ý đóng van điều khiển bình khí và giải phóng khí nằm trong thiết bị

12. Sau khi giải phóng khí trong thiết bị, có thể di chuyển hệ thống đến nơi mong muốn. Chú ý mở thắng bánh xe.

13. Kiểm tra các van điều khiển bình khí và đảm bảo tất cả đã được đóng cẩn thận khi không sử dụng thiết bị.

5. Cài đặt liều sử dụng:

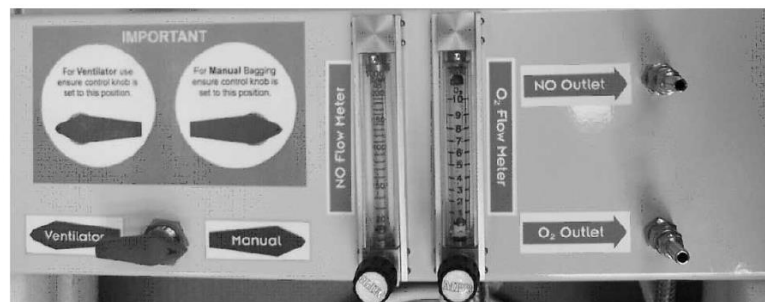
Liều dùng cho bệnh nhân được xác định bởi thực tế điều trị. Liều xấp xỉ có thể được tính dựa trên đồng hồ đo lưu lượng và tính toán như sau:

$$\text{Flow indicator reading (cc/min)} = \frac{1000 \times \text{Ventilator flow setting (l/min)}}{\left(\frac{\text{NO cylinder concentration (ppm)}}{\text{NO delivered to patient (ppm)}} - 1 \right)}$$

$$20 \text{ (cc/min)} = \frac{1000 \times 5 \text{ (l/min)}}{\left(\frac{1000 \text{ (ppm)}}{4 \text{ (ppm)}} - 1 \right)}$$

6. Tùy chọn chế độ bơm bằng tay:

Hình ảnh sử dụng tùy chọn bơm bằng tay có thể nhìn thấy trong hình sau:



Xoay núm này để chuyển giữa hai chế độ máy thở và bơm bằng tay

7. Hiệu chỉnh hệ thống:

- NOxBOX+: Sử dụng các bình khí chuẩn để hiệu chuẩn số đo của máy
- NOxBOX mobile: Nói chung không cần hiệu chỉnh các đồng hồ đo lưu lượng vì liệu thực sự được điều khiển bởi NOxBOX+. Tuy nhiên cần sử dụng hệ thống đúng như hướng dẫn. Nên hiệu chỉnh hệ thống 1 lần/tuần (nếu sử dụng) và 1 lần/tháng (nếu đang lưu kho)

Tài liệu tham khảo:

Hướng dẫn sử dụng NoxBOX. **Bedfont Scientific Ltd** 105 Laker Road, Rochester Airport Industrial Estate Rochester, Kent ME1 3QX England Tel: +44(0) 8700 844 050, Fax: +44(0) 8700 844 051 E-mail: ask@bedfont.com www.bedfont.com.

Phụ lục 4
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU SỐ:

(Nghiên cứu nguyên nhân và điều trị tăng huyết áp động mạch phổi dai dẳng
ở trẻ sơ sinh)

1. Hành chính:

- Họ tên BN: Mã số bệnh án:
- Giới:
- Địa chỉ (tỉnh):
- Ngày sinh: / /
- Ngày nhập viện: / /
- Ngày chẩn đoán PPHN (Ngày điều trị): / /
- Cân nặng:
- Ngày can thiệp: / /201
- Ngày chuyển or xuất khoa: / /201
- Ngày ra viện: / /201

2. Tiền sử mang thai:

- Có ốm (mẹ):
- Có dùng thuốc (Non-steroid):
- Con thứ mấy:
- Tuổi thai khi sinh:
- Phương pháp sinh (mổ đẻ, đẻ thường,...):
- Apgar :
- giờ biểu hiện bệnh (h):
- Giờ nhập viện (h):

3. Chẩn đoán bệnh:

- Chẩn đoán: MAS / HMD/ Pneu.Sepsis/ Idiopathy / CDH/
Khác:.....

- Các dị tật kèm theo:
- Thân nhiệt (độ C):
- Bơm Surfactant:

4. Chỉ định Iloprost:

Siêu âm tim:

	EF/SF (%)	PG qua 3 lá (mmHg)	Luồng thông qua PFO/chiều luồng thông	Luồng thông qua PDA/chiều luồng thông	Luồng thông qua cả 2/chiều luồng thông
Trước					
Sau (...ngày)					

Công thức máu và sinh hóa:

	BC	N (g/L / %)	HC	Hb (g/l)	HCT (%)	TC (G/L)	CRP (mg/l)
Trước							
Sau (...ngày)							
	APTT (s/r)	Fib (g/l)	PT (s/%)				
Trước							
Sau (...ngày)							
	Ure (mmol/l)	Creatinin (mcmol/l)	Glucose (mmol/l)	Albumin (g/l)	Protein (g/l)	GOT (u/l)	GPT (u/l)
Trước							
Sau (...ngày)							
	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	CL (mmol/l)	Ca (mmol/l)	Mg		
	Kết quả X-quang				Kết quả SA thóp		

- Liều Iloprost:

Liều	TG thay đổi liều	TG thay đổi liều xuống	TG kết thúc
Tổng thời gian dùng			

- Thay đổi khí máu sau cho Ilomedin (Iloprost):

Giờ	Ilo.	SpO ₂ trước ống	SpO ₂ sau ống	pH	PCO ₂	PaO ₂	HCO ₃	BE	SaO ₂	Lactate	OI
Trước											
Sau 6g											
Sau 12g											
Sau 24g											
Sau 48 g											
Sau > 48g											
Trước dùng Iloprost											
Sau dùng Ilo											

Các thông số máy thở:

Giờ	Conventional ventilator				HFOV				
	Rate	PIP	PEEP	Ti	FiO ₂	SV	Fre.	MAP	Amplitude
Trước									
Sau 6g									
Sau 12g									
Sau 24g									
Sau 48 g									
Sau > 48g									
Trước dùng Ilo									
Thời gian thở máy									

- Ảnh hưởng đến huyết áp khi dùng Ilo:

Giờ	Mạch	HA (mmHg) --/--	CVP (cm H ₂ O)
Trước			
Sau 6g			
Sau 12g			
Sau 24g			
Sau 48 g			
Sau > 48g			
Trước dùng Iloprost			
Sau dùng Ilo			

- Thay đổi vận mạch khi dùng Iloprost:

Giờ (giờ sau khi dùng thuốc giãn mạch phổi)		Dopamin	Dobutamin	Adrenalin	Noradrenalin
	Liều				
Trước					
Sau 6g					
Sau 12g					
Sau 24g					
Sau 48 g					
Sau > 48g					
Trước dùng Iloprost					
Sau dùng Ilo					

5. Chỉ định iNO:

Siêu âm tim:

	EF/SF (%)	PG qua 3 lá (mmHg)	Luồng thông qua PFO/chiều luồng thông	Luồng thông qua PDA/chiều luồng thông	Luồng thông qua cả 2/chiều luồng thông
Trước					
Sau (...ngày)					

Công thức máu và sinh hóa:

	BC	N (g/L / %)	HC	Hb (g/l)	HCT (%)	TC (G/L)	CRP (mg/l)
Trước							
Sau (...ngày)							
	APTT (s/r)	Fib (g/l)	PT (s/%)				
Trước							
Sau (...ngày)							
	Ure (mmol/l)	Creatinin (mcmol/l)	Glucose (mmol/l)	Albumin (g/l)	Protein (g/l)	GOT (u/l)	GPT (u/l)
Trước							
Sau (...ngày)							
	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	CL (mmol/l)	Ca (mmol/l)	Mg		
	Kết quả X-quang						
	Kết quả SA thóp						

- Liều iNO:

Liều	TG thay đổi liều	TG thay đổi liều xuống	TG kết thúc
Tổng thời gian dùng iNO			
Nồng độ NO ₂			

- Thay đổi khí máu sau cho iNO:

Giờ	iNO.	SpO ₂ trước ống	SpO ₂ sau ống	pH	PCO ₂	PaO ₂	HCO ₃	BE	SaO ₂	Lactate	OI
Trước											
Sau 6g											
Sau 12g											
Sau 24g											
Sau 48 g											
Sau > 48g											
Trước dùng iNO											
Sau dùng iNO											

Các thông số máy thở:

Giờ	Conventional ventilator				HFOV				
	Rate	PIP	PEEP	Ti	FiO ₂	SV	Fre.	MAP	Amplitude
Trước									
Sau 6g									
Sau 12g									
Sau 24g									
Sau 48 g									
Sau > 48g									
Trước dùng iNO									
Thời gian thở máy									

Thay đổi khí máu sau cho ECMO:

Giờ	NO	pH	PCO ₂	PaO ₂	HCO ₃	BE	SaO ₂	Lactate
Trước								
Sau 6g								
Sau 12g								
Sau 24g								
Sau 48 g								
Trên 48g								
Thời gian hỗ trợ								

- Thay đổi thông số máy thở sau khi cho ECMO:

Giờ	Conventional ventilator				HFOV				
	Rate	PIP	PEEP	Ti	FiO ₂	SV	Fre.	MAP	Amplitude
Sau hỗ trợ ECMO									

- Thay đổi huyết động sau cho ECMO:

Giờ	Mạch	HA (mmHg) -- /--	Áp lực ĐMP qua SA (mmHg)	CVP (cm H ₂ O)	EF (%)
Trước					
Sau 6g					
Sau 12g					
Sau 24g					
Sau 48 g					
Trên 48g					
Thời gian hỗ trợ					
Trước					

- Thay đổi vận mạch sau dùng ECMO:

Giờ		Dopamin	Dobutamin	Adrenalin	Noradrenalin
	Liều				
Trước					
Sau 6g					
Sau 12g					
Sau 24g					
Sau 48 g					

- Xét nghiệm tiếp theo sau dùng ECMO:

	BC	N (g/L / %)	HC	Hb (g/l)	HCT (%)	TC (G/L)	CRP (mg/l)
Trước							
Sau (...ngày)							
	APTT (s/r)	Fib (g/l)	PT (s/%)				
Trước							
Sau (...ngày)							
	Ure (mmol/l)	Creatinin (mcmol/l)	Glucose (mmol/l)	Albumin (g/l)	Protein (g/l)	GOT (u/l)	GPT (u/l)
Trước							
Sau (...ngày)							
	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	CL (mmol/l)	Ca (mmol/l)	Mg		
	Kết quả X-quang						
	Kết quả SA thóp						

- Thời gian chạy ECMO:

Thời gian chạy ECMO	Fullflow	Cai máy	Dùng máy

7. Kết quả điều trị:

- Kết quả điều trị: tử vong: Xin về: ra viện:
- Các nguyên nhân tử vong, xin về: Nhiễm khuẩn nặng: Suy đa tạng
- Suy tim không hồi phục: Xuất huyết não:
- Ổn định:
- Khác:
- Thời gian điều trị:.....

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên	Mã bệnh nhân	Giới tính	Địa chỉ
1.	Bùi Văn M	01002091	Nam	Bắc Giang
2.	Nguyễn H	01032114	Nam	Ninh Bình
3.	Nguyễn Khắc C	12089238	Nam	Bắc Ninh
4.	Phùng Bảo D	01351477	Nam	Vĩnh Phúc
5.	Mai Bảo Y	02525265	Nữ	Hà Nội
6.	Lê Thị Minh Ch	11794714	Nữ	Hà Nội
7.	Đào Hiếu Ngọc H	12006636	Nữ	Hải Phòng
8.	Trần Quốc T	12007664	Nam	Hà Tĩnh
9.	Hồ Thị B	12022389	Nữ	Nghệ An
10.	Nguyễn Thị Thu Th	12139753	Nữ	Hà Nội
11.	Lê Thế Th	12217052	Nam	Hà Nam
12.	Đặng Thị Phương M	12229227	Nữ	Vĩnh Phúc
13.	Nguyễn Xuân B	12250715	Nam	Hòa Bình
14.	Liêu Chí Th	12254018	Nam	Bắc Giang
15.	Hoàng Đình Th	12282968	Nam	Hưng Yên
16.	Bé G	12288090	Nữ	Vĩnh Phúc
17.	Đào Phi H	12288552	Nam	Hưng Yên
18.	Phạm Bảo L	12329711	Nữ	Hải Phòng
19.	Phan Văn Tr	12331602	Nam	Thái Nguyên
20.	Nguyễn Xuân Th	12334523	Nam	Tuyên Quang
21.	Lê Hải N	12381212	Nam	Hà Nội
22.	Vũ Hải M	12384492	Nam	Hải Phòng
23.	Hoàng Kim L	12395118	Nam	Yên Bái
24.	Nguyễn Minh H	12396364	Nam	Quảng Ninh
25.	Ngô Quốc M	12486785	Nam	Hà Nội
26.	Trần Danh V	12494646	Nam	Hà Nội
27.	Hứa Thị Anh Th	12581243	Nữ	Thái Nguyên
28.	Trần Lê Phương U	12587451	Nữ	Thanh Hóa
29.	Nguyễn Ngọc Thái U	12598925	Nữ	Hà Nam

30.	Nguyễn Văn D	12674684	Nam	Nghệ An
31.	Bùi Văn L	12690557	Nam	Thái Bình
32.	Vũ Thị L	12892483	Nữ	Hà Nội
33.	Dương Ngọc L	12896586	Nam	Hà Nội
34.	Phạm Quang M	12898584	Nam	Thái Bình
35.	Hoàng Ngọc Nh	12898780	Nữ	Nam Định
36.	Nguyễn Tuấn K	12921654	Nam	Hà Nội
37.	Trịnh Thanh T	12933015	Nam	Hà Nam
38.	Đỗ Văn Kh	12956789	Nam	Hưng Yên
39.	Nguyễn Văn H	12965544	Nam	Hà Nội
40.	Phan Anh H	12972542	Nam	Hà Nội
41.	Nguyễn Văn T	12996648	Nam	Hà Nội
42.	Bùi Văn Ph	13038087	Nam	Thái Bình
43.	Nguyễn Thị Th	13039304	Nam	Hưng Yên
44.	Trần Thị Thu Th	13172817	Nữ	Hưng Yên
45.	Ngô Thảo Nh	13203627	Nữ	Hà Nội
46.	Ngô Văn D	13210364	Nam	Bắc Giang
47.	Nguyễn Hải Q	13245975	Nam	Hà Nội
48.	Nguyễn Thị A	13270520	Nữ	Phú Thọ
49.	Nguyễn Văn Duy A	13279626	Nam	Hà Nội
50.	Lại Thị Ngọc B	13410348	Nữ	Nam Định
51.	Nguyễn An Bảo Ng	13418997	Nam	Hà Nội
52.	Nguyễn Thị Quỳnh Nh	13461423	Nữ	Nam Định
53.	Lê Phạm Thanh Tr	13635465	Nữ	Hà Nội
54.	Phùng Khánh S	13710813	Nam	Hà Nội
55.	Bùi Thành Tr	13746434	Nam	Hải Dương
56.	Trần Phi H	13785212	Nam	Vĩnh Phúc
57.	Lê Hoàng L	13966464	Nam	Thái Bình
58.	Hoàng Chi M	13966561	Nữ	Hà Nội
59.	Lê Ngân H	13988961	Nữ	Hà Nam
60.	Trần Thảo M	13996456	Nữ	Nam Định
61.	Lê Văn Trung N	14037743	Nam	Thanh Hóa

62.	Đỗ Tuấn H	14040734	Nam	Hà Nội
63.	Nguyễn Minh T	14057782	Nam	Hà Nội
64.	Trương Ngọc B	14077973	Nữ	Thanh Hóa
65.	Trương Hoàng Ng	14081437	Nam	Hà Nội
66.	Phạm Ngọc H	14232545	Nam	Hà Nội
67.	Takasaki M	14247647	Nam	Hà Nội
68.	Kiều Đức T	14248874	Nam	Tuyên Quang
69.	Ngô Quốc Tr	14281859	Nam	Bắc Giang
70.	Ngô Phạm Duy A	14297985	Nam	Thanh Hóa
71.	Bùi Ngọc Q	14298129	Nữ	Hà Nội
72.	Trần Gia B	14367627	Nam	Hà Nội
73.	Trần Tuấn L	14375933	Nam	Nam Định
74.	Hà Th	14398034	Nam	Hà Nội
75.	Hoàng Hoài N	14424433	Nam	Thái Bình
76.	Nguyễn Văn N	14450215	Nam	Bắc Giang
77.	Phùng Đắc C	14685453	Nam	Bắc Ninh
78.	Trịnh Nhã T	14930514	Nữ	Bình Thuận
79.	Nguyễn Thu Th	160267320	Nữ	Hà Nội
80.	Đặng Tùng A	170246547	Nam	Hà Nội

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

**Xác nhận của
giáo viên hướng dẫn**

**Xác nhận của Phòng KHTH
bệnh viện Nhi Trung ương**

GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm