

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



CHU LAN HƯƠNG

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SURFACTANT
TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ SUY HÔ HẤP
Ở TRẺ SƠ SINH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



CHU LAN HƯƠNG

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SURFACTANT
TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ SUY HÔ HẤP
Ở TRẺ SƠ SINH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN**

Chuyên ngành : **Nhi - Sơ sinh**
Ngành : **Nhi Khoa**
Mã số : **9720106**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:
PGS.TS. Khu Thị Khánh Dung

Hà Nội – 2023

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, với tất cả tấm lòng và sự kính trọng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến:

- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại trường.

- Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Trung tâm Sơ sinh đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Bệnh viện.

- Ban đào tạo sau đại học - Đại học Y Hà Nội, Phòng đào tạo sau đại học, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nhi - Đại học Y Hà Nội cùng với các Khoa, Phòng của Bệnh viện Nhi Trung Ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án này.

Tôi xin nói lời cảm ơn sâu sắc đến:

- Giáo sư - Tiến sỹ Khu Thị Khánh Dung, Phó Chủ tịch Hội Nhi Khoa Việt Nam - Người Thầy đáng kính đã hết lòng dạy bảo, dìu dắt, khuyến khích, động viên tôi và đã dành nhiều tâm huyết để hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu này.

- Giáo sư - Tiến sỹ Nguyễn Thị Diệu Thúy, Trưởng Bộ Môn Nhi - Trường Đại Học Y Hà Nội và các Quý Thầy Cô, cán bộ viên chức trong Bộ môn Nhi đã quan tâm và luôn giúp đỡ tạo mọi điều kiện tốt nhất trong thời gian học tập và nghiên cứu.

- Tập thể Trung tâm Sơ sinh đã chia sẻ công việc, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu trong thời gian qua.

- Quý bệnh nhân và gia đình người bệnh - vừa là người Thầy vừa là người bệnh đã tình nguyện tham gia và hợp tác với tôi trong suốt những năm nghiên cứu.

Tôi luôn ghi nhớ công ơn và tình yêu thương của cha mẹ giành cho tôi và sự ủng hộ, động viên, thương yêu, chăm sóc, khích lệ hết lòng của chồng, các con và các anh chị em trong gia đình, những người luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án này.

Xin kính dâng thành quả này thay lời tri ân và lòng biết ơn vô hạn!

Hà Nội, ngày 10 tháng 5 năm 2023

NCS. Chu Lan Hương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là CHU LAN HƯƠNG, nghiên cứu sinh khóa 35. Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy (Cô) PGS.TS. Khu Thị Khánh Dung.

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

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

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

Hà Nội, ngày 10 tháng 05 năm 2023

NCS. Chu Lan Hương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AaDO ₂	Alveolar – arterial Oxygen different	Chênh áp oxy mao mạch - phế nang
AAP	American Academy of Pediatrics	Học viện Nhi khoa Hoa Kỳ
AHA	American Heart Association	Hiệp hội Tim mạch Hoa kỳ
ARDS	Acute Respiratory Distress	Suy hô hấp cấp
BPD	Bronchopulmonary dysplasia	Bệnh phổi mạn
CPAP	Continuous positive airway pressure	Áp lực dương liên tục
DPPC	Phosphatidylcholine	Phosphatidylcholine
ECMO	Extracorporeal oxygenation	Tuần hoàn ngoài cơ thể
ESBL	Extended Spectrum beta lactamase	Beta lactamase
FiO ₂	Fraction of inspired Oxygen	Nồng độ oxy
Hb	Hemoglobin	Hemoglobin
HFO	High Frequency Oscillatory Ventilation	Máy thở cao tần
HRF	Hypoxemic Respiratory Failure	Suy hô hấp thiếu oxy
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation	Ủy ban liên hệ Quốc tế Hồi sức
INSURE	Intubation-SURfactant-Extubation	Phương pháp bơm surfactant
LISA	Less invasive surfactant administration	Bơm surfactant ít xâm lấn
MAP	Mean Airway Pressure	Áp lực trung bình đường thở
MAS	Meconium Aspiration Syndrome	Hội chứng hít phân su
MSAF	Meconium stained amniotic fluid	Phân su trong dịch ối
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	Khoa Hồi sức cấp cứu sơ sinh

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
NKQ	Nội khí quản	Nội khí quản
NLS	Neonatal Life Support	Hồi sức sơ sinh
NO	Nitric oxide	Khí NO
OI	Oxygen Index	Chỉ số oxy hoá
PaCO ₂	Partial pressure of CO ₂ in arterial blood	Phân áp CO ₂ máu
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	Tăng áp động mạch phổi
PaO ₂	Partial pressure of O ₂ in arterial blood	Phân áp Oxy trong máu
PDA	Patient Ductal Arteri	Ống động mạch
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure	Áp lực dương cuối kỳ thở ra
pH		
PH	Pulmonary hypertension	Pulmonary hypertension
PIP	Peak Inspiratory Pressure	Áp lực đỉnh thở vào
RCTs	Randomized Controlled Trials	Randomized Controlled Trials
SaO ₂	Oxygen Saturation	Phân áp oxy
SIMV	Synchronized intermittent Mandatory Ventilation	Hỗ trợ đồng thì
Ti	Inspiratory Time	Thời gian thở vào
VLBW	Very Low Birth Weight	Cân nặng thấp khi sinh

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Thích nghi của hệ hô hấp trẻ sơ sinh.....	3
1.1.3. Vai trò surfactant trong sinh lý hô hấp.....	4
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh suy hô hấp.....	8
1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy hô hấp	9
1.1.6. Nguyên tắc điều trị	10
1.2. Nguyên nhân suy hô hấp sơ sinh.....	11
1.2.1. Hội chứng hít phân su	12
1.2.2. Viêm phổi:.....	15
1.2.3. Xuất huyết phổi	20
1.2.4. Biến chứng:	23
1.3. Vai trò của surfactant ngoại sinh trong điều trị suy hô hấp sơ sinh	25
1.3.1. Các chế phẩm surfactant ngoại sinh hiện nay	25
1.3.2. Dược động học, dược lực học của surfactant	27
1.3.3. Kỹ thuật bơm surfactant	31
1.4. Điều trị surfactant ngoại sinh trong bệnh lý suy hô hấp ở trẻ sơ sinh ..	32
1.4.1. Khuyến cáo điều trị surfactant	32
1.4.2. Nghiên cứu trong nước và thế giới về điều trị surfactant và yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng.....	39
2.1.1. Đối tượng	39
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	39

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	43
2.2.2. Cỡ mẫu	43
2.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu	43
2.3.1. Thông tin chung	43
2.3.2. Nhóm biến số chẩn đoán và mức độ suy hô hấp	44
2.3.3. Biến số liên quan mục tiêu 2	46
2.4. Quy trình nghiên cứu	47
2.3.1. Bước 1: Xác định đối tượng nghiên cứu	47
2.3.2. Bước 2: Hồi sức ổn định bệnh nhân	47
2.3.3. Bước 3: Điều trị surfactant	50
2.3.4. Bước 4: Đánh giá kết quả điều trị	52
2.3.5. Bước 5: Phân tích một số yếu tố liên quan	56
2.4. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin	57
2.5. Xử lý và phân tích số liệu	57
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	60
3.2. Kết quả điều trị surfactant	66
3.2.1. Cải thiện mức độ suy hô hấp trong 72 giờ đầu sau điều trị	66
3.2.2. Kết quả điều trị surfactant thay thế	72
3.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	75
3.3.1. Tổn thương phổi liên quan đến đáp ứng surfactant trong 72 giờ ...	75
3.3.2. Liên quan đến kết quả điều trị cả 3 nhóm	83
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	87
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	87

4.2. Kết quả điều trị surfactant	92
4.2.1. Cải thiện mức độ suy hô hấp trong 72 giờ đầu.....	93
4.2.2. Kết quả điều trị surfactant ngoại sinh.....	103
4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	109
4.3.1. Với nhóm viêm phổi.....	111
4.3.2. Phân tích trên nhóm hít phân su	112
4.3.3. Phân tích trên nhóm xuất huyết phổi sau điều trị surfactant	115
4.3.4. Phân tích chung cả 3 nhóm trong nghiên cứu	117
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	121
KẾT LUẬN	122
KIẾN NGHỊ.....	124
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Các biến số góp phần vào sự phân bố surfactant trong phổi	28
Bảng 3.1.	Phân bố về giới tính	60
Bảng 3.2.	Phân bố về tuổi thai.....	61
Bảng 3.3.	Phân bố về cân nặng.....	61
Bảng 3.4.	Phương pháp đẻ.....	61
Bảng 3.5.	Tình trạng lúc sinh	62
Bảng 3.6.	Thời gian nhập viện và điều trị	63
Bảng 3.7.	Tình trạng chung khi nhập viện	64
Bảng 3.8.	Tình trạng hỗ trợ hô hấp khi vào viện.....	64
Bảng 3.9.	Mức độ suy hô hấp, thông số thở máy trước điều trị.....	65
Bảng 3.10.	Mức độ rối loạn trao đổi oxy ở phổi trước điều trị	65
Bảng 3.11:	Mức độ cải thiện suy hô hấp và trao đổi oxy tại phế nang đạt đích	67
Bảng 3.12:	Mức độ suy hô hấp và trao đổi oxy tại phế nang thay đổi	69
Bảng 3.13:	Cải thiện tình trạng suy hô hấp và trao đổi oxy tại phế nang.....	71
Bảng 3.14.	Mức độ suy hô hấp sau 72 giờ điều trị.....	72
Bảng 3.15.	Diễn biến lâm sàng trong 72 giờ đầu điều trị.....	73
Bảng 3.16.	Hỗ trợ hô hấp và nằm viện.....	73
Bảng 3.17:	Tiến triển điều trị.....	74
Bảng 3.18.	Tổn thương phổi liên quan đến cải thiện OI tại các thời điểm...	75
Bảng 3.19.	Tổn thương phổi liên quan đến tỷ lệ thay đổi $OI \leq 15$	76
Bảng 3.20:	Tổn thương phổi liên quan đến thay đổi $FiO_2 \leq 40\%$	76
Bảng 3.21:	Liên quan giữa chỉ số $OI \geq 40$ và tỷ lệ tử vong trước 72 giờ.....	77
Bảng 3.22:	Một số yếu tố liên quan đến OI tại 4 giờ ở nhóm viêm phổi	78
Bảng 3.23:	Liên quan đến sự thay đổi chỉ số OI đạt đích nhóm hít phân su	79
Bảng 3.24:	Liên quan giữa tình trạng nhiễm khuẩn vào viện với thay đổi OI ở nhóm hít phân su.....	80

Bảng 3.25:	Điều trị surfactant tuyền trước với thay đổi OI ở nhóm hít phân su .	80
Bảng 3.26:	Một số liên quan đến sự thay đổi OI đạt đích tại thời điểm 4h ở nhóm xuất huyết phổi.....	81
Bảng 3.27:	Liên quan giữa tuổi thai với thay đổi OI ở nhóm xuất huyết phổi ...	82
Bảng 3.28:	Liên quan phương pháp đẻ đến thay đổi OI ở nhóm xuất huyết phổi ..	83
Bảng 3.29:	Tiền sử sản khoa của mẹ liên quan đến kết quả điều trị	83
Bảng 3.30:	Tiền sử của con liên quan đến kết quả điều trị.....	84
Bảng 3.31:	Mối liên quan giữa tình trạng lâm sàng và kết quả điều trị	85
Bảng 3.32:	Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	86

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố tình trạng bệnh.....	60
Biểu đồ 3.2.	Tiền sử sản khoa.....	62
Biểu đồ 3.3.	Tình trạng nhiễm khuẩn của con và sử dụng kháng sinh.....	63
Biểu đồ 3.4:	Thay đổi của PaCO ₂ ; PaO ₂ trước và sau điều trị.....	66
Biểu đồ 3.5.	Thay đổi OI và MAP trước và sau điều trị.....	66
Biểu đồ 3.6.	Thay đổi của FiO ₂ và SpO ₂ trước và sau điều trị.....	67
Biểu đồ 3.7:	Thay đổi về PaCO ₂ ; PaO ₂	68
Biểu đồ 3.8.	Thay đổi MAP và OI trước và sau điều trị.....	68
Biểu đồ 3.9:	Thay đổi về FiO ₂ và SpO ₂	69
Biểu đồ 3.10:	Thay đổi PaO ₂ ; PaCO ₂	70
Biểu đồ 3.11.	Thay đổi MAP và OI trước và sau điều trị.....	70
Biểu đồ 3.12:	Thay đổi FiO ₂ ; SpO ₂	71
Biểu đồ 3.13:	Tỷ lệ sống và tử vong.....	72
Biểu đồ 3.14.	Tỷ lệ ra viện của từng nhóm bệnh.....	74
Biểu đồ 3.15:	Tử vong sớm trước 72 giờ từng nhóm bệnh	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Thành phần surfactant.....	4
Hình 1.2.	Cấu trúc Phospholipid surfactant và Protein surfactant.....	5
Hình 1.3.	Tổng hợp surfactant.....	6
Hình 1.4.	Chuyển hoá surfactant	7
Hình 1.5.	Hình ảnh hít phân su.....	14
Hình 1.6.	Hình ảnh viêm phổi.	19
Hình 1.7.	Hình ảnh xuất huyết phổi.....	22
Hình 1.8.	Sức căng bề mặt khi tiếp xúc với phân su	35
Hình 2.1.	Hình ảnh viêm phổi	40
Hình 2.2.	Đo chỉ số RV/LV	49
Hình 2.3.	Đo chỉ số lệch thất trái.....	49
Hình 2.4.	Áp lực động mạch phổi bình thường.....	49
Hình 2.5.	Áp lực động mạch phổi tăng cao	49
Hình 2.6.	Đo các chỉ số TAPSE	49
Hình 2.7.	Đo vận tốc phổ hở van ba lá	49
Hình 2.8:	Tiến triển Viêm phổi do tụ cầu vàng ở trẻ sơ sinh.....	53
Hình 2.9.	Hội chứng hít phân su, tiến triển xquang.....	54
Hình 2.10.	Xquang hình ảnh xuất huyết phổi.	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy hô hấp là một hội chứng hay gặp trong thời kỳ sơ sinh, đặc biệt thường xảy ra trong những ngày đầu sau đẻ, 7% ở trẻ sơ sinh đủ tháng và chủ yếu ở trẻ sinh non. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy trong số trẻ sinh sống có tới 10% trẻ sinh ra cần hỗ trợ về hô hấp và trong đó 1% cần hồi sức hô hấp tích cực để duy trì sự sống.

Sau khi ra đời hệ hô hấp với phổi bắt đầu hoạt động biểu hiện nhịp thở đầu tiên mở các phế nang tạo được dung tích cặn chức năng bảo đảm sự trao đổi khí liên tục giữa các phế nang và các mao mạch. Đồng thời sức căng bề mặt được thiết lập để phế nang không bị xẹp vào cuối kỳ thở ra do đó độ giãn nở của phổi ổn định thông qua chức năng làm giảm sức căng bề mặt của surfactant. Surfactant được sản xuất từ tế bào typ II của biểu mô hô hấp. Thành phần chính của surfactant là một hỗn hợp được tạo bởi nhiều thành phần trong đó chủ yếu là phospholipid chiếm 85%, neutral lipid chiếm 5% và protein chiếm 10%.

Suy hô hấp ở trẻ sơ sinh do nhiều nguyên nhân gây nên, hay gặp hiện nay bệnh màng trong: trẻ tuổi thai 24 tuần tỷ lệ bệnh màng trong là 80% và giảm dần theo tuổi thai đến 36 tuần chỉ là 5%; Hội chứng hít phân su: khoảng 13% có phân su trong nước ối lúc sinh nhưng chỉ 4% - 5% trẻ mắc hội chứng hít phân su; xuất huyết phổi tần suất thay đổi từ 0.8 - 12/1000 trẻ sinh sống, tỷ lệ này còn cao hơn 4 - 12% ở những trẻ đẻ non cân nặng thấp và tỷ lệ tử vong cao tới 50%. Viêm phổi ở trẻ sơ sinh đủ tháng ít hơn 1%, tuy nhiên trong số những trẻ có cân nặng thấp tỷ lệ đó có thể lên đến 10%.¹

Từ những năm 1990, sự thành công của điều trị surfactant thay thế phổi hợp với thông khí áp lực dương đã trở thành thường quy trong quản lý bệnh màng trong của trẻ sinh non, cực non vì việc điều trị giải quyết đặc hiệu sự thiếu hụt surfactant. Hiện nay, với sự công nhận vai trò của surfactant nội sinh

bị bất hoạt trong các bệnh lý viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi, điều trị cải tiến với khí iNO, ECMO, thở máy cao tần phổi hợp điều trị surfactant cũng đem lại lợi ích ngắn hạn là cải thiện rất nhanh chóng chức năng thông khí phổi, giảm nhanh các chỉ số máy thở. Do đó, Hội đồng thuận Châu Âu,² Học viện Nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo điều trị surfactant ngoại sinh trong những bệnh lý này, tuy nhiên các hướng dẫn cụ thể và hiệu quả sử dụng surfactant ngoại sinh trên nhóm đối tượng này còn nhiều tranh cãi.

Bệnh viện Nhi Trung ương là bệnh viện nhi hàng đầu của các tỉnh phía Bắc, nơi tiếp nhận rất nhiều bệnh nhân nặng. Bên cạnh phác đồ điều trị bệnh thông thường iNO, ECMO, thở máy cao tần và đặc biệt phổi hợp liệu pháp surfactant thay thế đã được thực hiện trong 1 - 2 năm gần đây. Do đó, đánh giá hiệu quả của liệu pháp surfactant trong điều trị một số bệnh lý gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nhằm góp phần cải thiện tình trạng suy hô hấp, đưa ra khuyến cáo phù hợp là rất cần thiết. Đó chính là lý do chúng tôi tiến hành đề tài: **“Kết quả điều trị surfactant trong một số bệnh lý gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh và các yếu tố liên quan”**

Với hai mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị surfactant trong suy hô hấp ở trẻ sơ sinh do viêm phổi, hít phân su, xuất huyết phổi.
2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị surfactant.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh

1.1.1. *Khái niệm*

Suy hô hấp là một hội chứng hay gặp trong thời kỳ sơ sinh, đặc biệt thường xảy ra trong những ngày đầu sau đẻ. Tử vong vì suy hô hấp đứng hàng đầu của tử vong sơ sinh chiếm 70 - 80% và chiếm 87,7% trong số tử vong chung tại Trung tâm Sơ sinh bệnh viện Nhi Trung ương.

Suy hô hấp là một hội chứng chỉ tình trạng hoạt động gắng sức của hệ hô hấp, sử dụng nhiều công hô hấp để đảm bảo quá trình trao đổi khí đáp ứng nhu cầu chuyển hoá của cơ thể.

Chẩn đoán suy hô hấp cấp khi áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch giảm ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) và tăng áp lực riêng phần của CO_2 ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$).

1.1.2. *Thích nghi của hệ hô hấp trẻ sơ sinh:*

- *Sự thích nghi của phổi:* Nhịp thở đầu tiên giúp cho phổi sơ sinh bắt đầu hoạt động tạo được áp lực âm (-20 đến -70 cmH₂O) giúp không khí vào các phế nang dễ dàng. Thể tích khí ở nhịp thở đầu tiên là 20 – 80 ml ở trẻ đủ tháng khỏe mạnh. Tuy nhiên để phổi không bị xẹp hoàn toàn ở cuối thì thở ra thì vai trò không thể thiếu được của surfactant do tế bào typ II của phổi sản xuất ra.

- *Sự giãn nở của phổi* lúc sinh phụ thuộc vào sức căng bề mặt của phế nang. Do đó, nếu đứa bé sinh ra không có khả năng bài tiết đủ surfactant, chúng gây ra xẹp phế nang và phù phổi.³

1.1.3. Vai trò surfactant trong sinh lý hô hấp:

1.1.3.1. Lịch sử phát hiện surfactant

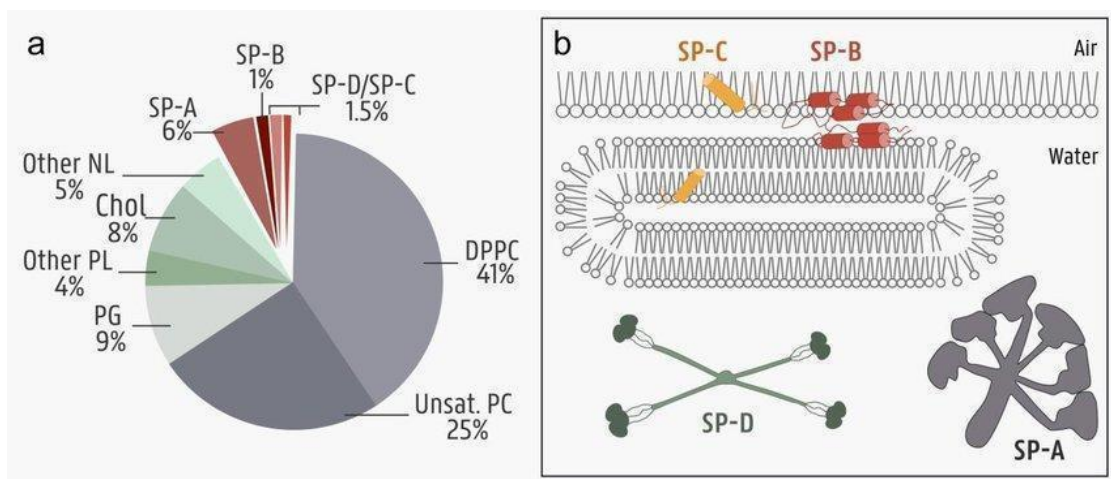
- Năm 1929: Kurt von Neergaard⁴ tìm ra tác dụng của sức căng bề mặt của khí - dịch ở phổi. Trong nghiên cứu dựa vào mẫu phổi của những trẻ sơ sinh chết ngay sau đẻ hoặc tử vong trong vòng 3 ngày sau sinh.

- Những nghiên cứu tiếp theo tập trung vào cơ chế cũng như sinh bệnh học của bệnh màng trong, mà tiêu biểu 1950s Mary Ellen Avery và Clement Smith⁵ khẳng định: “Bệnh màng trong ở trẻ đẻ non có liên quan đến sự vắng mặt hoặc xuất hiện muộn của một số chất mà ở người bình thường có khả năng tạo được sức căng bề mặt thấp khi thể tích phổi giảm”.

- Cho tới năm 1963, sau cái chết của con trai tổng thống Mỹ John F Kennedy do đẻ non đến nay, các nghiên cứu về các loại surfactant tổng hợp cũng như các thử nghiệm lâm sàng trên người được công bố rộng rãi.

1.1.3.2. Thành phần cấu trúc và chức năng surfactant

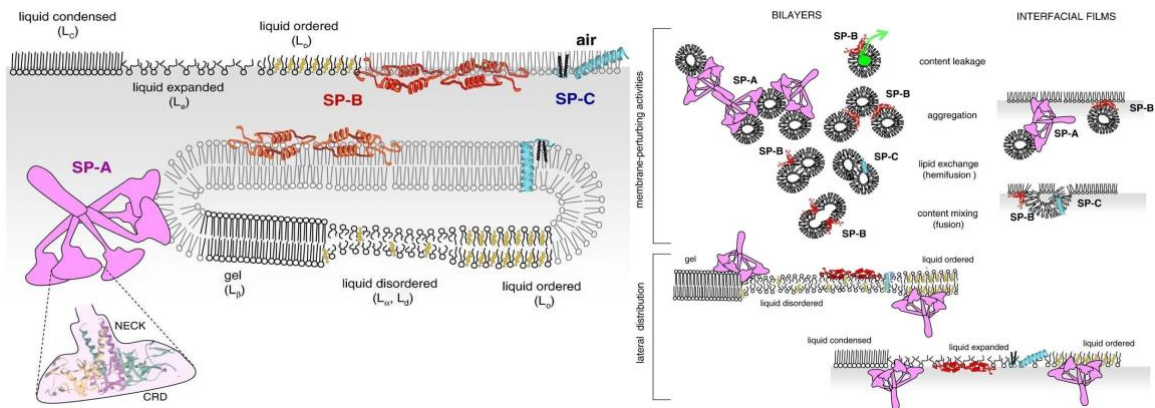
- Surfactant là một hỗn hợp được tạo bởi nhiều thành phần trong đó chủ yếu là Phospholipid chiếm 85%, Neutral Lipid chiếm 5% và Protein chiếm 10%.⁶



Hình 1.1. Thành phần surfactant. (a) Thành phần cơ bản của surfactant phổi của động vật có vú. (b) surfactant proteins SP-A, SP-B, SP-C and SP-D.

Nguồn: Adapted with permission of Elsevier from Hidalgo et al

- **Phospholipid**⁷: Trong thành phần Phospholipid thì Dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) chiếm 70% và Phosphatidylglycerol (PG) chiếm 10%. Cấu trúc của PC và PG gồm: đầu ưa nước (choline hoặc glycerol) tương tác với pha chất lỏng, và đuôi kỵ nước (nhóm acyl).⁸



Hình 1.2. Cấu trúc Phospholipid surfactant và Protein surfactant

Nguồn: J. Pérez-Gil / *Biochimica et Biophysica Acta* 1778 (2008) 1676–1695

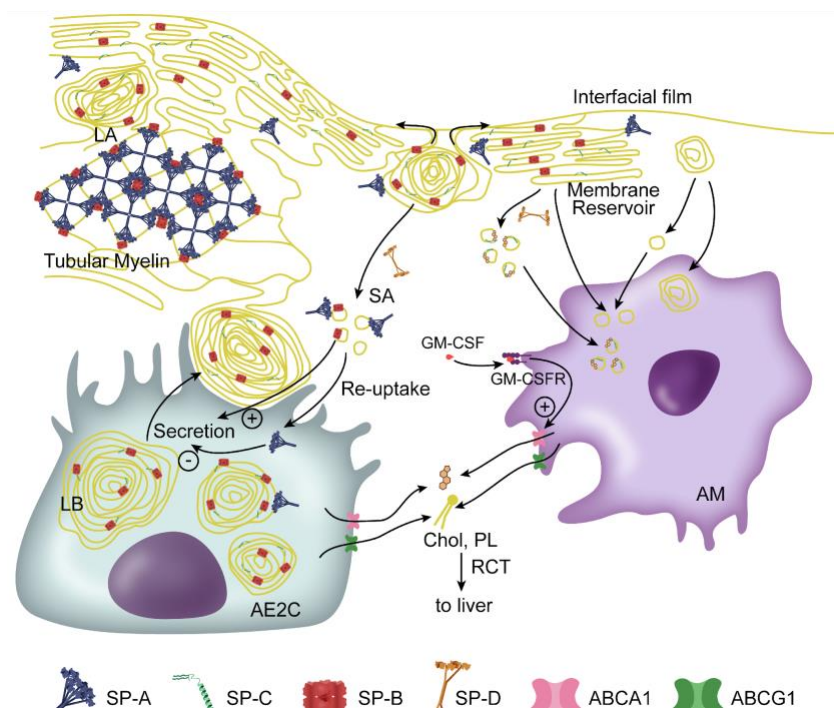
- Chức năng chính của phospholipid làm giảm sức căng bề mặt.⁹ Cấu trúc phân tử DPPC phù hợp dưới dạng một lớp ổn định giúp cho việc thực hiện chức năng làm giảm sức căng bề mặt để tránh gây ra xẹp phổi vào cuối kỳ thở ra. Phân tử PG cũng tham gia vào cấu trúc một lớp, phân tử này được tổng hợp hạn chế bởi các tế bào type II.¹⁰

- **Surfactant protein (surfactant protein - SP)**¹¹ đóng vai trò quan trọng trong cấu trúc, chức năng và sự trao đổi khí. Đến nay có 4 loại SP được mô tả gồm SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Những protein này được tổng hợp và bài tiết bởi phế bào type II và được chia thành 2 nhóm: Nhóm ưa nước (SP - A và SP - D) và nhóm kỵ nước (SP-B và SP-C). Các protein bổ sung bao gồm ABCA3 (thành viên A3 của họ protein - ATP) và TTF - 1 (tuyến giáp). Mặc dù nồng độ protein trong surfactant ít hơn phospholipid tuy nhiên surfactant protein giúp điều hoà sản xuất và trưởng thành phospholipid cũng có vai trò quan trọng giúp tạo sức căng bề mặt của phế nang.¹²

- Các SP và Phospholipid có khả năng miễn dịch chống lại các tác nhân gây bệnh đường hô hấp, trực tiếp bằng cách hạn chế viêm thúc đẩy quá trình thanh thải mầm bệnh và gián tiếp bằng cách kích hoạt các cơ chế miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào góp phần khôi phục cân bằng nội môi của phổi.

1.1.3.3. Quá trình tổng hợp, tái chế và dị hoá surfactant

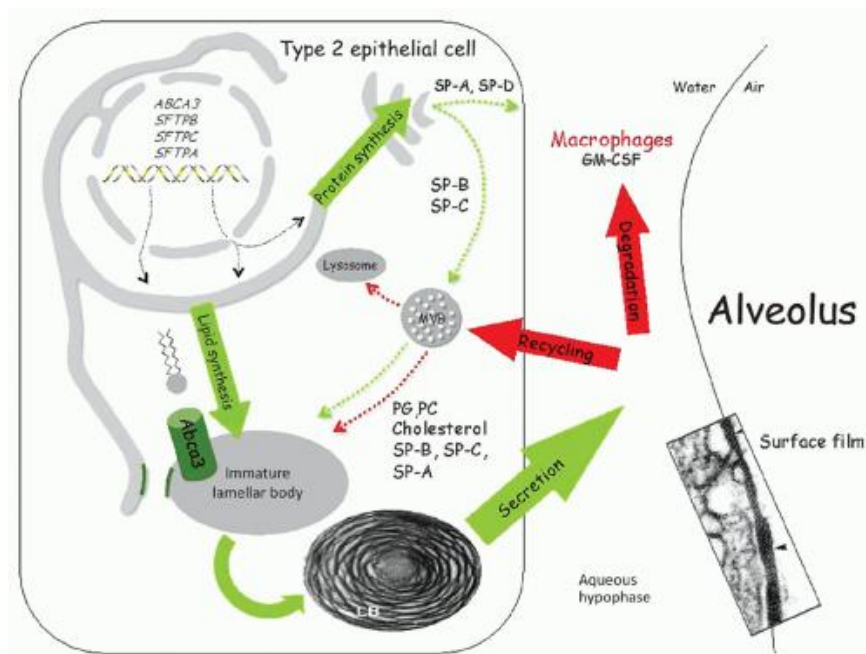
Surfactant được tổng hợp từ tuần thứ 24 của thời kỳ bào thai theo cách methyl hóa. Từ tuần thứ 28 surfactant đã xuất hiện trong dịch ối và từ tuần thứ 35 surfactant được tổng hợp bằng cách đông đặc nên có tính bền vững hơn. Do đó trẻ có tuổi thai càng nhỏ thì càng có nguy cơ giảm lượng surfactant.¹³



Hình 1.3. Tổng hợp surfactant

Các DPPC phospholipid được tổng hợp trong phổi từ các axit béo trong máu được dẫn đến từ các nguyên bào sợi phế nang đến AE2C (alveolar epithelial type II cells) hoặc trong chu kỳ Lands, DPPC cũng được tổng hợp bằng cách tái tạo từ PC (phosphatidylcholine) không bão hoà bởi PLA2 và LPCAT (lysophosphatidylcholine acyltransferase) tự tổng hợp tại phổi.¹⁴

Quá trình tổng hợp này diễn ra ở lưới nội bào tương, những phân tử này được vận chuyển và dự trữ (trừ SP-A: được tổng hợp trong lưới nội bào, con đường chính của sự bài tiết của protein này thông qua vận chuyển dạng lỗ thông không được điều hoà, bỏ qua Lamellar) tại cơ quan Lamellar. Trong quá trình vận chuyển tích cực, có sự hòa màng giữa màng của Lamellar và màng của tế bào nội mô liên quan đến các protein SNARE (N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor) để giải phóng surfactant vào trong lòng phế nang, tập hợp và dự trữ trong một cấu trúc đặc biệt gọi là ống myelin, đây được coi là “hồ chứa” surfactant trong suốt quá trình hô hấp ở phế nang, tăng giải phóng lipid vào trong bề mặt phân cách khí – lỏng.



Hình 1.4. Chuyển hoá surfactant

Quá trình tái hấp thu phospholipid được dự trữ trong tế bào phế nang type II, thậm chí ở trong cơ quan Lamellar. Phần còn lại dùng tái sản xuất Tubular myelin và chuyển qua đại thực bào gây thoái hóa dần.

Surfactant tạo một lớp mỏng trắng trong lòng phế nang, nó trải ra và thu lại trong mỗi chu kỳ thở. Ở chu kỳ thở vào surfactant từ dạng cấu tạo nhiều lớp chuyển sang dạng cấu tạo một lớp, lớp này là một màng sống luôn được

đôi mới, cuối cùng bị đại thực bào phế nang tiêu hủy. Toàn bộ quá trình sinh tổng hợp và bài xuất diễn ra không quá 2 giờ, thời gian bán hủy thành phần phospholipid của surfactant là 14 giờ còn của các protein là khoảng 12 giờ. Thời gian cần thiết cho surfactant được đổi mới là 18 giờ.¹⁵

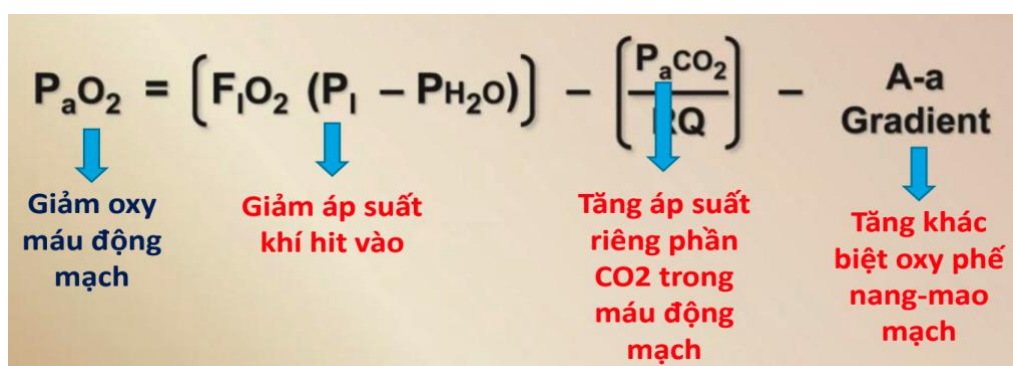
Sự bài tiết surfactant bắt đầu cùng lúc với sự phát triển của phế nang, nhưng sự xuất hiện của nó thay đổi rất nhiều tùy thuộc vào từng cá thể.

Sự tổng hợp được điều hòa theo cơ chế feedback thông qua receptor ở màng tế bào với SP – A (một loại protein trong thành phần của surfactant). Sự tổng hợp surfactant ở phổi còn được điều hòa bởi một số hormon và yếu tố tăng trưởng bao gồm: cortisol, insulin, prolactin, thyroxine. Corticosteroid làm tăng trưởng sự tổng hợp cả lipid và lipoprotein có trong thành phần của surfactant. Hệ adrenergic kích thích sự bài tiết surfactant, insulin ức chế sự tổng hợp surfactant.¹⁶

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh suy hô hấp:

Cơ chế gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh thường gặp:

- Giảm thông khí : biểu hiện P_aCO_2 tăng có thể P_aO_2 giảm, $AaDO_2$ bình thường, đáp ứng kém hiệu quả khi tăng FiO_2



- Bất tương xứng thông khí – tưới máu gây giảm P_aO_2 (V/Q) < 1 → tăng khác biệt oxy phế nang - mao mạch $AaDO_2$, đáp ứng kém với tăng FiO_2 .

- Shunt trong phổi: không đáp ứng với tăng FiO_2 khi $V/Q = 0$, phế nang đầy dịch gặp trong viêm - xẹp đông đặc thùy phổi.

- Giảm khuếch tán: tổn thương màng phế nang - mao mạch (tăng AaDO₂), đáp ứng tốt khi tăng FiO₂ gặp trong viêm phổi, phù phổi.

1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy hô hấp:

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (2015). *Quyết định số 3312/QĐ-BYT*.

1.1.5.1. Lâm sàng:

- Thay đổi nhịp thở, thở nhanh > 60 lần/ phút hoặc chậm < 30 lần/ phút.
- Dấu hiệu gắng sức: phập phồng cánh mũi, rút lõm ngực, thở rên.
- Tím: tím quanh môi, đầu chi hoặc toàn thân đo SpO₂ < 90%
- Ngoài ra: nhịp tim nhanh hoặc chậm, thay đổi tri giác, phản xạ chậm.
- Mức độ suy hô hấp được đánh giá bằng chỉ số Silverman

Triệu chứng	0	1	2
Di động ngực bụng	Cùng chiều	Ngực< bụng	Ngược chiều
Co kéo cơ liên sườn	-	+	++
Lõm hõm ức	-	+	++
Cánh mũi phập phồng	-	+	++
Thở rên	-	Qua ống nghe	Nghe được bằng tai

Tổng số điểm: < 3 điểm: không suy hô hấp; 4 - 6 điểm: suy hô hấp nhẹ; > 7 - 10 điểm: suy hô hấp nặng.

- Tuy nhiên khi suy hô hấp nặng thường có kèm theo triệu chứng suy tuần hoàn, rối loạn tri giác, giảm trương lực cơ hoặc trẻ đã được đặt nội khí quản sẽ khó đánh giá được điểm Silverman.

1.1.5.2. Cận lâm sàng:

- Xquang: phát hiện nguyên nhân gây suy hô hấp và các bệnh lý đi kèm.
- Khí máu động mạch, mao mạch: PaO₂ < 50mmHg và/hoặc PaCO₂ > 60 mmHg, pH < 7,25. Suy hô hấp mức độ nặng có thể được đánh giá bằng cách

sử dụng chỉ số oxy hóa (OI) = $(MAP \times FiO_2 \times 100) / PaO_2$.¹⁷ Phân loại mức độ suy hô hấp: Nhẹ (OI < 15) đến trung bình (OI: 15–25) đến nặng (OI: 25–40) và lên đến rất nặng (>40).¹⁸

- Ngoài ra, công thức máu, CRP, cấy máu nếu nghi ngờ có nhiễm khuẩn huyết, Đường, Canxi...

1.1.6. Nguyên tắc điều trị:

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (2015). *Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/08/2015.*

- Nguyên tắc điều trị

- + Thông đường thở.
- + Cung cấp oxy.
- + Điều trị nguyên nhân.
- + Điều trị hỗ trợ.

- Cung cấp oxy: Chỉ định

- + Thay đổi nhịp thở >60 l/p hoặc <30 l/p, kèm theo dấu hiệu gắng sức.
- + Hoặc tím tái.
- + Hoặc $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ (đủ tháng), $PaO_2 < 50\text{mmHg}$ (non tháng).
- + Mục tiêu: Giữ $SpO_2 = 90-95\%$ (đủ tháng và non tháng).
- + Nguyên tắc: Đảm bảo nồng độ oxy thích hợp
- + Phương pháp:

Thở Oxy qua ống thông 2 mũi (cannula).

Thở áp lực dương liên tục qua mũi (NCPAP).

Đặt nội khí quản và thở máy.

- Điều trị nguyên nhân

- Xử trí tiếp theo

- + Đảm bảo khả năng phân bố oxy cho mô và tế bào
- + Sóc: bồi hoàn thể tích tuần hoàn.

+ Chỉ định truyền máu theo tuổi thai và bệnh chính.

+ Điều trị toan máu

- Điều trị hỗ trợ

+ Đảm bảo môi trường nhiệt độ thích hợp.

+ Cung cấp oxy ẩm, ấm.

+ Cung cấp đủ năng lượng, tùy tình trạng bệnh có thể bơm sữa qua sonde dạ dày hoặc nuôi bằng đường tĩnh mạch.

+ Điều trị nhiễm trùng: Bằng các loại kháng sinh phổ rộng.

1.2. Nguyên nhân suy hô hấp sơ sinh:

Đường hô hấp trên

- Teo, hẹp lỗ mũi, thiếu sản xương hàm dưới, Pierre Robin
- Tắc nghẽn đường thở bẩm sinh: teo thanh quản, khí quản, hẹp dưới thanh môn, u nang thanh quản, liệt dây thanh âm, u máu hoặc u nhú đường thở, nhuyễn thanh quản, khí - phế quản, chèn ép từ ngoài như khối u hoặc mạch máu.

Đường hô hấp dưới

- Bệnh màng trong, chậm tiêu dịch phổi, hít phân su, viêm phổi, tràn khí màng phổi, PPHN, tràn dịch màng phổi, Xuất huyết phổi.
- phổi biệt lập, dị dạng tuyến nang bẩm sinh.
- thiếu sản phổi, nang phổi, loạn sản mao mạch phế nang, thiếu hụt surfactant bẩm sinh

Tim mạch

- Tim bẩm sinh tím sớm, dị tật tim.
- Bệnh cơ tim, tràn dịch màng ngoài tim.
- Chèn ép tim, rối loạn nhịp với chức năng tim giảm, suy tim.

Lồng ngực

- Tràn khí trung thất, dị dạng lồng ngực.
- Loạn sản và thoát vị hoành hoặc liệt hoành,

Thần kinh - cơ

- Tổn thương thần kinh trung ương (xuất huyết não - màng não, sang chấn sản khoa) bệnh não thiếu oxy thiếu máu não cục bộ, dị tật não.
- Bất thường nhiễm sắc thể
- Thuốc: an thần, chống trầm cảm.
- TORCH, nhiễm trùng não - màng não, co giật, loạn dưỡng cơ, nhược cơ bẩm sinh, bệnh cơ hoặc tổn thương tuỷ sống

Khác

- Nhiễm khuẩn sớm
- Hạ đường huyết, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, hạ thân nhiệt, phù thai, rối loạn điện giải nặng, tăng Magie máu.
Huyết tán, thiếu máu nặng hoặc đa hồng cầu.

1.2.1. Hội chứng hít phân su

Hội chứng hít phân su (*Meconium Aspiration Syndrome - MAS*) là hội chứng suy hô hấp ngay sau đẻ ở trẻ sơ sinh có phân su trong dịch ối (*Meconium stained amniotic fluid - MSAF*). Nguy cơ nước ối phân su và hít phân su tăng theo tuổi thai: thiếu tháng 5,1%; đủ tháng 16,5%; già tháng 27,1% , khoảng 10% biểu hiện MAS trong số những trẻ có MSAF.¹⁹ Mức độ tình trạng MAS:

- + Trung bình: cần hỗ trợ $FiO_2 \leq 40\%$ trong thời gian ≤ 48 giờ
- + Vừa, nặng: hỗ trợ $FiO_2 > 40\%$ kéo dài hơn 48 giờ.
- + Rất nặng: hỗ trợ thở máy > 48 giờ và thường kèm theo tăng áp phổi.

Phân su xuất hiện lần đầu tiên trong ruột của thai nhi vào tuần thứ 10 của thai kỳ và di chuyển đến đại tràng vào tuần thứ 16.²⁰ Bình thường phân su được bài tiết vào ngày thứ 70 - 85 (34 tuần) của thai kỳ. Thành phần của phân su gồm: Nước, mucopolysaccharide, Cholesterol và sterol precursor, protein, lipid, các axit và các muối mật, enzyme, máu, tế bào vảy, chất gầy, không có vi khuẩn.²¹

1.2.1.1. Cơ chế bệnh sinh tổn thương phổi của MAS:

- *Bít tắc đường hô hấp*: tắc nhánh dẫn khí bởi các nút phân su.²²

- *Bất hoạt surfactant*: Các thành phần phân su (cholesterol và axit mật) khử hoạt tính surfactant phổi bằng cách thay đổi độ nhớt và siêu cấu trúc của chất surfactant phân đoạn dipalmitoylphosphatidylcholine và đẩy nhanh quá trình chuyển đổi của nó thành các dạng hoạt động nhỏ và ít hoạt động. Nó cũng làm giảm mức độ SP-A và SP-B và trực tiếp gây hại cho tế bào phổi loại II, do đó làm giảm sản xuất chất surfactant.²³

- *Viêm phổi hóa chất*: trong thành phần của phân su có: enzym, muối mật và chất béo tác dụng lên đường thở, tạo ra các cytokine (TNF)- α , interleukin (IL) - 1 β , IL6, IL8, IL13, làm tổn thương trực tiếp nhu mô phổi gây viêm phổi hóa chất. Một cách khác phospholipase A2 giải phóng axit arachidonic từ phospholipid trong màng tế bào và có thể gây tổn hại trực tiếp đến các tế bào phế nang dẫn đến rò rỉ mạch máu tình trạng viêm phổi lan tỏa có thể bắt đầu ngay sau vài giờ sau khi hít phân su.²⁴

- *Kích hoạt bổ sung*: phân su kích hoạt hệ thống nhận biết chính, miễn dịch bẩm sinh dẫn đến không chỉ rối loạn chức năng phổi mà còn dẫn đến phản ứng viêm toàn thân.²⁵

- *Tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng (PPHN)*: Giảm co thắt động mạch phổi do thiếu oxy góp phần vào tiến triển của PPHN là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở MAS nặng.²⁶

- *Nhiễm trùng*: phân su làm tăng sự phát triển của vi khuẩn trong ống nghiệm và nguy cơ nhiễm trùng trong môi trường đã tăng lên khi có MSAF.²⁷

1.2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (2015). *Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/08/2015.*

- *Lâm sàng*:

+ Có biểu hiện suy hô hấp ngay sau sinh ở những trẻ có tiền sử nước ối nhuốm phân su, có thể có ran ẩm hoặc ran phế quản.

- + Da nhuộm phân su, bong da, Dây rốn héo.
- + Có thể có suy dinh dưỡng thai
- + Có thể có tràn khí màng phổi hoặc tràn khí trung thất.
- + Trường hợp nặng có thể có dấu hiệu của tăng áp lực động mạch phổi ở những giờ sau.

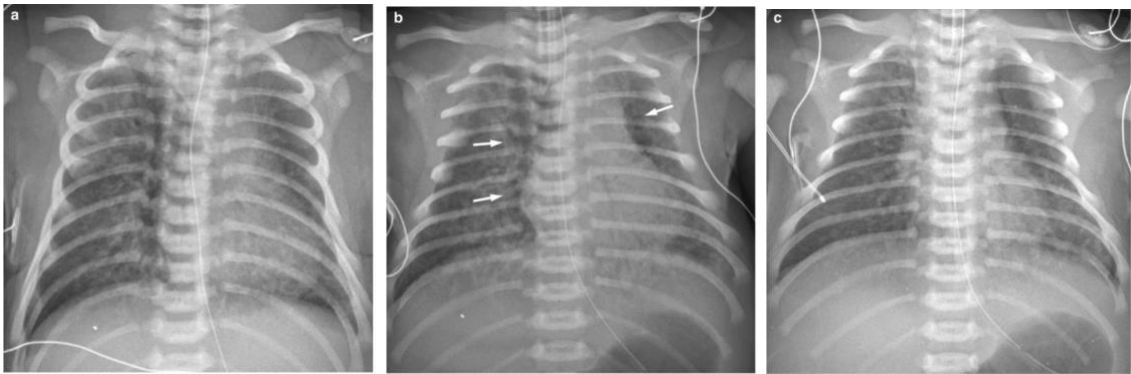
+ Hỏi tiền sử sản khoa: bánh rau vô hóa, mẹ cao huyết áp, thiếu ôi, mẹ sử dụng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), aspirin và thuốc kháng viêm không steroid trong lúc mang thai, mẹ nhiễm trùng trước sinh.

- Cận lâm sàng:

+ Khí máu: tình trạng toan chuyển hóa, toan hô hấp, PaCO₂ thường tăng, PaO₂ giảm.

+ Xét nghiệm máu bao gồm công thức máu ngoại vi, bạch cầu trung tính, số lượng tiểu cầu, CRP trong 24 giờ đầu có thể thay đổi.

- Hình ảnh xquang chẩn đoán



Hình 1.5. Hình ảnh hít phân su

(a) Mức độ trung bình (đám mờ không đồng đều 2 phổi, phổi giãn) (b)(c) Mức độ rất nặng - nặng (Sau 5 giờ chụp lại tràn khí trung thất) (c) Sau 24 giờ: hết tràn khí trung thất, ghi nhận nốt mờ không đồng đều 2 phổi

Nguồn: <https://radiologykey.com/neonatal-chest-imaging/>

- Siêu âm tim khi nghi ngờ có tăng áp lực động mạch phổi.

1.2.1.3. Nguyên tắc điều trị

- Nguyên tắc chung: ²⁸ Kiểm soát nhiễm khuẩn, hạn chế thiếu oxy - thiếu máu não cục bộ, tối ưu hoá thông khí ở phổi, giãn mạch phổi, cải thiện trao đổi oxy phế nang và ổn định huyết động.

- Điều trị hỗ trợ

- Hỗ trợ hô hấp bao gồm từ liệu pháp oxy (mức độ nhẹ) đến thông khí xâm lấn (mức độ vừa) cho đến thở máy (đối với hầu hết trường hợp nặng).

+ *Liệu pháp oxy*: đích duy trì độ bão hòa giữa 92–97% (PaO₂ trong khoảng 50 - 80 mmHg).

+ *Thở áp lực dương liên tục qua mũi (NCPAP)* đã được chứng minh vượt trội trong việc tránh thở máy so với liệu pháp oxy đơn thuần. ²⁹ CPAP nên được cài đặt ở 6–8 cmH₂O và nhằm mục đích tối ưu hóa huy động phổi. Khoảng 40% trẻ sơ sinh mắc MAS cần thở máy ³⁰

+ *Chỉ định đặt nội khí quản và thở máy*: pH < 7,25 và PaCO₂ > 60 mmHg.

+ *Thông khí tần số cao (HFOV)* chỉ định để giảm chấn thương áp lực.

+ *Ổn định huyết động*: Siêu âm tim bắt buộc phải thực hiện để đánh giá chức năng tim và áp lực động mạch phổi và có chỉ định thuốc vận mạch.

+ *Nitric Oxide dạng hít*: Liệu pháp iNO làm giảm nhu cầu sử dụng ECMO và giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ đủ tháng hoặc gần đủ tháng với suy hô hấp và tăng áp phổi dai dẳng. Tác dụng của iNO được tăng cường khi sử dụng HFOV.

+ *Oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO)*: Bệnh nhân MAS thất bại với liệu pháp thông thường (chẳng hạn như HFOV và iNO) cần ECMO.

+ *Cân nhắc liệu pháp surfactant thay thế*.

1.2.2. Viêm phổi:

- **Định nghĩa**: Viêm phổi sơ sinh là tình trạng bệnh lý biểu hiện viêm hoặc nhiễm trùng nhu mô phổi, thường gặp ở thời kỳ sơ sinh; Có thể xảy ra

trước khi sinh (ở giai đoạn bào thai), giai đoạn trong lúc sinh (ở giai đoạn chuyển dạ).³¹

Viêm phổi là một nguyên nhân quan trọng của nhiễm trùng sơ sinh và tỷ lệ tử vong là đáng kể, đặc biệt là các nước đang phát triển. Ở những nước này, Tổ chức Y tế thế giới ước tính gần 800.000 trường hợp tử vong ở trẻ sơ sinh xảy ra mỗi năm từ nhiễm trùng hô hấp cấp tính, chủ yếu là viêm phổi. Ở các nước phát triển, tỷ lệ ước tính của bệnh viêm phổi ở trẻ sơ sinh đủ tháng là ít hơn 1%, tuy nhiên trong số những trẻ có cân nặng thấp tỷ lệ đó có thể lên đến 10%.³²

- *Viêm phổi sơ sinh được chia làm 2 loại:* loại viêm phổi khởi phát sớm, trong vòng 3 ngày đầu sau sinh, và loại viêm phổi khởi phát muộn.

+ *Viêm phổi khởi phát sớm*, bao gồm cả viêm phổi bẩm sinh,³³ xảy ra do tác nhân truyền qua nhau thai trong quá trình mang thai, hội chứng hít nước ối nhiễm khuẩn trong tử cung;³⁴ hội chứng hít trong khi hoặc sau sinh nước ối nhiễm khuẩn, hít các vi khuẩn cư trú ở đường sinh dục mẹ.³⁵ *Viêm phổi khởi phát muộn:* thường liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi bệnh viện do thở máy.

+ Vi khuẩn hay gặp bao gồm: *Streptococcus nhóm B, Klebsiella, E.Coli, Streptococcus nhóm A, Listeria monocytogenes, Staphylococcus, Enterobacter*. Các nguyên nhân siêu vi của viêm phổi sớm bao gồm: *Herpes Simplex, Adenovirus, Rubella, Cytomegalovirus, giang mai, Enterovirus, Toxoplasma*³⁶

- Các yếu tố nguy cơ:

+ *Yếu tố nguy cơ từ mẹ:* mẹ sốt lúc sinh, mẹ bị viêm đường tiết niệu sinh dục, viêm màng ối là yếu tố nguy cơ chính gây nhiễm trùng khởi phát sớm bao gồm cả viêm phổi. Có tình trạng ối vỡ sớm. Ối vỡ từ trên 6 giờ - 12 giờ

trước sinh khả năng viêm phổi tỷ lệ lây nhiễm khoảng 33%, ôi vỡ trên 12 – 24 giờ trước sinh khả năng viêm phổi với tỷ lệ lây nhiễm 51,7%. Ôi vỡ trên 24 giờ tỷ lệ lây nhiễm 90% trẻ bị viêm phổi. Chuyển dạ kéo dài trên 18 giờ. Trong quá trình mang thai mẹ bị các bệnh lý nhiễm trùng.³²

+ *Yếu tố nguy cơ từ con*: trẻ sinh non, tuổi thai càng non tháng khả năng mắc bệnh càng cao. Thai nhi có bệnh lý đi kèm được phát hiện trong lúc mang thai. Trẻ có tim bẩm sinh, suy giảm miễn dịch, bé sinh ngạt Apgar < 6 điểm, bé sinh mổ.³²

+ *Yếu tố bên ngoài từ môi trường*: trẻ sinh ra phải đặt nội khí quản để thở máy, trẻ nằm viện kéo dài.

1.2.2.1. Cơ chế bệnh sinh

- Sự phát triển của vi khuẩn hoặc virus ở đường hô hấp và phản ứng viêm dẫn đến tổn thương tế bào phế nang làm suy giảm trao đổi khí, làm thay đổi tuần hoàn phổi và cản trở cơ chế hô hấp bình thường.

- Trong trường hợp viêm phổi do vi khuẩn, tổn thương tế bào ban đầu là do tiếp xúc trực tiếp với chất độc do vi khuẩn tiết ra.³⁷ Tổn thương tế bào của bề mặt phế nang cản trở chức năng của chất surfactant gây thoát dịch phù phổi và lên đến đỉnh điểm là xẹp phế nang.

- Phản ứng viêm do nhiễm trùng phổi cũng có thể gây ra tổn thương và rối loạn chức năng đáng kể. Bạch cầu trung tính được tăng sinh vào phổi chủ yếu đóng vai trò là thực bào kháng khuẩn, nhưng cũng tiết ra các phân tử gây tổn thương mô như elastase và urokinase.³⁸

- Tác nghẽn đường thở do các mảnh vụn vi khuẩn và viêm kết hợp với co cơ trơn do các chất trung gian gây viêm như C3a và C5a e làm suy yếu thông khí hiệu quả và thúc đẩy xẹp phổi, bẫy khí và sau đó là thông khí - tưới máu không phù hợp.

- Các chất gây viêm và chất co mạch được giải phóng bởi các tế bào nội mô và tiểu cầu được kích hoạt làm tăng sức cản mạch máu phổi, có khả năng gây ra cơn tăng huyết áp phổi. Nguồn surfactant vốn đã hạn chế lại càng bất hoạt hơn nữa.

1.2.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

- Chẩn đoán viêm phổi ở trẻ sơ sinh có thể gặp nhiều khó khăn. So với trẻ lớn hơn, trẻ sơ sinh có ít dấu hiệu nhiễm trùng phổi khu trú hơn, viêm phổi thường biểu hiện triệu chứng toàn thân liên quan đến nhiều hệ cơ quan.³⁹

- Chẩn đoán viêm phổi ở trẻ sơ sinh dựa trên sự kết hợp của các kết quả khám thực thể, bằng chứng X Quang và xét nghiệm hỗ trợ. Theo tiêu chí của trung tâm kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh CDC (*Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC website. 2016.*)

- *Lâm sàng:*

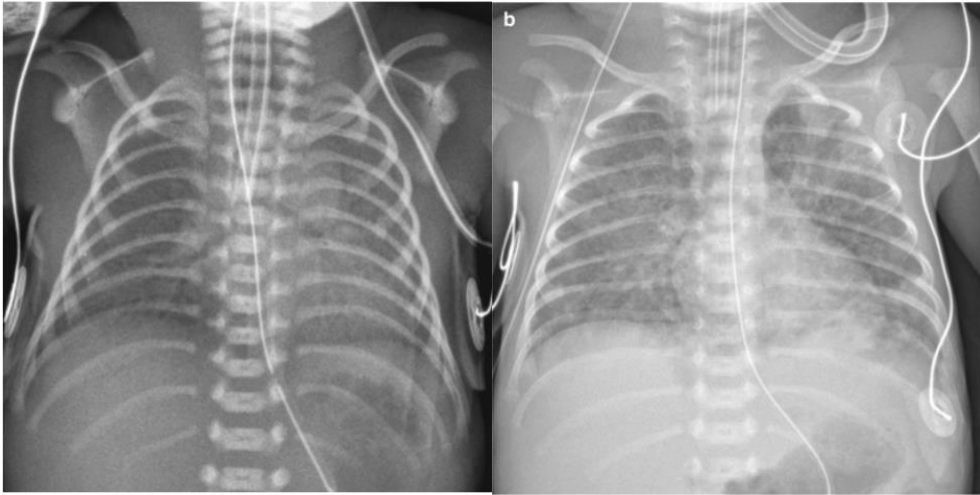
+ Sốt cao hoặc hạ thân nhiệt. Trẻ có thể có biểu hiện tình trạng nhiễm khuẩn hoặc sốc nhiễm khuẩn.

+ *Suy hô hấp:* khó thở, trẻ thở nhanh > 60 lần/ phút, thở khò khè, ran phế quản, rút lõm lồng ngực, co kéo cơ liên sườn, thở rên, thở không đều có cơn ngừng thở ngắn nặng hơn trẻ tím tái hoặc ngừng thở, nhu cầu oxy tăng, nhu cầu thở máy tăng. Nhịp tim chậm < 100 lần/ phút hoặc nhanh > 170 lần/ phút.

- *Khí máu:* PaO₂ giảm, PaCO₂ có thể tăng.

- *Xét nghiệm: Công thức máu:* WBC < 6.000 hoặc > 30.000/mm³ trong ngày đầu hoặc WBC < 5.000 hoặc > 20.000/mm³ sau 24 giờ tuổi. C Reactive Protein (CRP) ≥ 10 mg/l.

- *Chụp Xquang phổi* có hình ảnh thâm nhiễm nhu mô phổi, hình ảnh lưới hạt, mờ toàn bộ thùy và phân thùy phổi.⁴⁰



Hình 1.6. Hình ảnh viêm phổi.

(a) mờ lan tỏa hai bên với hình ảnh phế quản khí. Viêm phổi do liên cầu nhóm B ở trẻ sơ sinh non tháng có tiền sử mẹ bị viêm màng ối. Chụp (b) thâm nhiễm từng mảng không đều ở cả hai phổi do *Staphylococcus*

Nguồn: <https://radiologykey.com/neonatal-chest-imaging/>

1.2.2.3. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị thành công phụ thuộc vào nhận biết tác nhân gây bệnh và chiến lược dùng kháng sinh, hỗ trợ hô hấp sớm trước khi tiến triển tổn thương không thể đảo ngược.

- Theo guideline NICE 2015 (*NICE guideline Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment*): Đối với viêm phổi khởi phát sớm,⁴¹ điều trị kháng sinh tiêm theo nhiễm khuẩn của người mẹ cho đến khi có kết quả nuôi cấy của con. Sau khi vi khuẩn cụ thể được xác định, điều trị theo kháng sinh đồ. Phác đồ ban đầu được sử dụng thường quy để điều trị theo kinh nghiệm.

- Hỗ trợ hô hấp bao gồm từ liệu pháp oxy, thông khí xâm lấn, thở máy.
- Cân nhắc liệu pháp surfactant thay thế

1.2.3. Xuất huyết phổi

- **Định nghĩa:** Xuất huyết phổi là hiện tượng trào máu từ ống nội khí quản hoặc hút nội khí quản có máu. Tần suất thay đổi từ 0.8 - 12/1000 trẻ sinh sống.⁴² Tỷ lệ này còn cao hơn từ 4 – 12% ở những trẻ đẻ non cân nặng thấp. Tỷ lệ tử vong ngay sau khi xuất huyết phổi cao tới 50%, diễn ra từ 2 - 4 ngày đầu sau sinh.⁴³ Hematocrit của máu NKQ thấp hơn 15-20% Hematocrit tĩnh mạch thì thường là dịch phù phổi và trên lâm sàng thường gặp.

1.2.3.1. Một số yếu tố rối loạn liên quan:

- Thiếu oxy/ ngạt, tăng thể tích tuần hoàn, suy tim sung huyết (PDA),
- Bệnh lý hô hấp như viêm phổi, tràn khí màng phổi, hít ôi phân su, liệu pháp surfactant liên quan đến sự gia tăng nhanh chóng lưu lượng máu lên phổi do cải thiện chức năng phổi ở bệnh lý ống động mạch.
- Tăng thông khí cơ học quá mức.
- Các rối loạn về huyết học.
- Trẻ non tháng, chậm phát triển trong tử cung, đa thai, hạ thân nhiệt nghiêm trọng, nhiễm trùng huyết.

1.2.3.2. Cơ chế bệnh sinh tổn thương phổi trong xuất huyết phổi

Sự giảm đột ngột sức cản mạch phổi khi sinh chủ yếu là do quá trình chuyển tiếp bình thường từ tuần hoàn thai sang tuần hoàn sơ sinh, làm tăng lưu lượng máu lên phổi 8 đến 10 lần. Thông khí nhân tạo, thường rất hay sử dụng ở trẻ sơ sinh non tháng, làm cung lượng tim bị giảm.

Rất nhiều những kích thích sinh lý tham gia vào quá trình giảm sức cản mạch phổi như sự giãn nở phổi một cách nhịp nhàng và tăng phân áp oxy, cũng như những thay đổi về huyết động do đóng ống động mạch. Các chất trung gian hoá học cuối cùng gây giãn mạch phổi là nitric oxide (NO), NO đóng vai trò chính trong điều hoà sức cản mạch phổi trong giai đoạn chu sinh hơn là PGI₂, và PGI₂ sử dụng tác dụng giãn mạch thông qua con đường giải phóng NO.

Nếu cơ chế kích hoạt tổng hợp NO bằng oxy chưa được phát triển ở trẻ rất non tháng, sự ức chế giãn mạch do điều trị các chất chống viêm non steroid rất sớm sau sinh có thể gây co mạch phổi. Nếu ống động mạch hoặc lỗ bầu dục không được đóng, sự tăng sức cản mạch phổi sẽ gây tái thiết lập tuần hoàn thai nhi, giảm tưới máu phổi, giảm oxy, và gây nhiễm toan chuyển hoá và thiếu oxy.

Mô bệnh học khác nhau có thể quan sát thấy: viêm mao mạch phổi, xuất huyết phổi, và tổn thương phế nang khuếch tán.⁴⁴

Các protein huyết tương (fibrinogen, hemoglobin, albumin), các lipid màng tế bào, các acid béo tự do đều mang bản chất là các yếu tố hoạt động bề mặt. Những chất này cũng được hấp thu trên bề mặt phân cách khí – lỏng, và hình thành màng film bao trên bề mặt giống như thành phần của surfactant. Chính vì vậy, chúng cạnh tranh với surfactant để hoạt động trên bề mặt phân cách khí – lỏng gây bất hoạt surfactant.

Mặt khác lớp protein phủ trên bề mặt này ngăn chặn lớp phospholipid của surfactant trải rộng trên bề mặt phân cách bởi nó tạo ra lớp hàng rào điện tử tĩnh điện. Ngoài ra, cũng có giả thiết cho rằng: vì có sự tương tác và/hoặc gắn kết giữa protein và surfactant nên làm ức chế hoạt động của surfactant.

1.2.3.3. Chẩn đoán xuất huyết phổi:

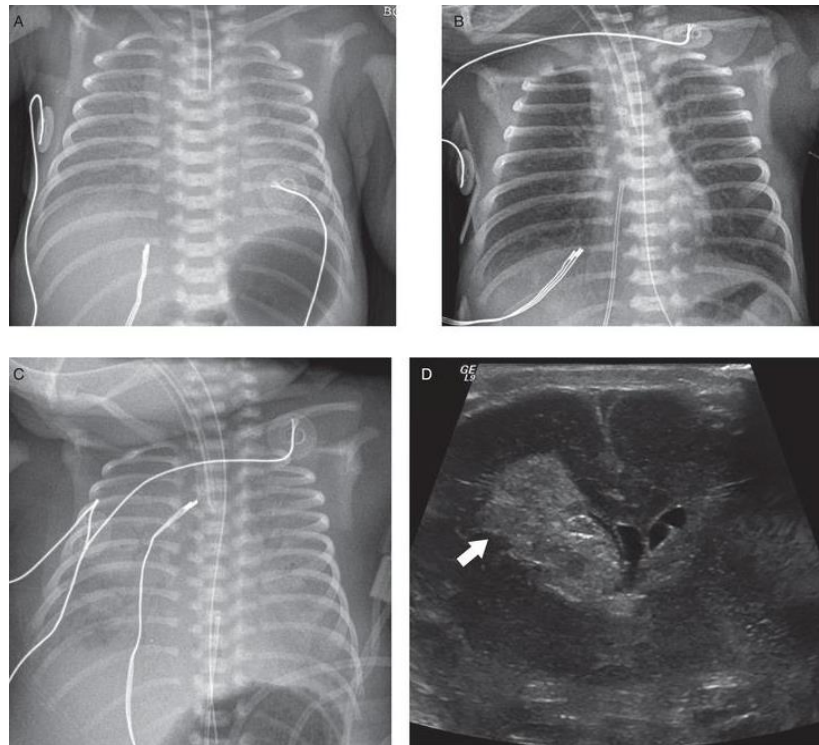
Theo guideline ⁴⁵ của University Hospitals of Leicester NHS Trust từ 2011 - 2020 áp dụng thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2015.

- Dựa chủ yếu vào lâm sàng:

- + Trẻ đột ngột khó thở trào máu từ đường thở/ hút nội khí quản có máu.
- + Suy hô hấp tăng nhanh, nhu cầu oxy cao, trẻ kích thích chống máy thở hoặc cũng có thể bình thường, trẻ tím nhiều, nghe phổi có thể thấy ran ẩm.
- + Trẻ có thể tái nhợt, li bì và phản xạ kém, có thể thấy xuất huyết ở những vị trí khác.
- + Các dấu hiệu của viêm phổi, nhiễm trùng, suy tim sung huyết.

- Cận lâm sàng:

- + Tình trạng oxy máu giảm (PaO₂ giảm, OI tăng) và toan máu.
- + *X Quang*: Hình ảnh xuất huyết phổi khu trú (đốm, vệt hay nốt nhỏ) hoặc mờ lan tỏa hai phế trường (hình ảnh phổi trắng xóa toàn bộ).
- + *Siêu âm tim* đánh giá tình trạng ống động mạch.
- + *Công thức máu và đếm tiểu cầu*: có thể thấy tình trạng nhiễm trùng huyết, Hemoglobin có thể giảm nếu mất máu quá nhiều, tiểu cầu có thể giảm.
- + *Xét nghiệm về chức năng đông máu*: Vai trò ở trẻ tiền triển xuất huyết phổi vẫn chưa rõ ràng: Prothrombin time, fibrinogen, APTT có thể thay đổi.



Hình 1.7. Hình ảnh xuất huyết phổi

Nguồn: *NeoReviews Vol.13 No.5 May 2012*

1.2.3.4. Nguyên tắc điều trị xuất huyết phổi

- Hút nội khí quản cho đến khi máu được cầm, cân nhắc dùng Epinephrine (0.1 ml/kg dung dịch 1/10.000) qua ống nội khí quản. Tuy nhiên sử dụng Epinephrine vẫn còn nhiều tranh cãi bởi vì không có thử nghiệm có kiểm soát để chứng minh bất kỳ lợi ích rõ ràng nào.

- Chiến lược thông khí: Đảm bảo tình trạng oxy hoá máu: đảm bảo thông khí: SIMV với PIP có thể cao tới 30 cmH₂O (đánh giá bằng di động lồng ngực) PEEP 6 -8 cmH₂O. HFO áp dụng khi thất bại thở máy thường SIMV.

- Điều chỉnh huyết áp và khối lượng tuần hoàn: bồi phụ dung dịch cao phân tử (Biseko) trong khi chờ truyền máu, truyền máu (khối hồng cầu 15-20 ml/kg), cân nhắc vận mạch (Dopamin 10 mcg/kg/phút, có thể kết hợp Adrenalin 0.1 mcg/kg/phút). Quản lý dịch truyền nuôi dưỡng, giảm nguy cơ còn ồng động mạch.

- Điều chỉnh toan chuyển hoá. Điều chỉnh theo nguyên nhân: PDA, vitamin K1, các yếu tố đông máu...

- Sự oxy hóa màng tế bào (ECMO) đã được sử dụng ở một số bệnh nhân để hỗ trợ bệnh nhân suy hô hấp do thiếu oxy gây ra do PAH. Tuy nhiên, việc sử dụng ECMO trong thiết lập này là gây tranh cãi do sự cần thiết phải chống đông máu và nguy cơ tiếp xúc với xuất huyết phế nang xấu đi.

1.2.4. Biến chứng:

1.2.4.1. Tràn khí màng phổi

- Tràn khí màng phổi được định nghĩa là sự xuất hiện khí giữa lá thành và lá tạng màng phổi.

- Các yếu tố nguy cơ góp phần gây tràn khí màng phổi trong giai đoạn sơ sinh bao gồm: trẻ đẻ non, song thai, cân nặng sơ sinh thấp và điều trị thông khí nhân tạo. Trong số các yếu tố nguy cơ thì đẻ non phải thở máy được xem là yếu tố phổ biến nhất chiếm 6 - 33%, bên cạnh đó tràn khí màng phổi liên quan đến hội chứng hít phân su chiếm khoảng 10 - 30%. Tràn khí màng phổi cũng phụ thuộc vào phương pháp hồi sức trong phòng sinh và phương pháp thông khí nhân tạo trong NICU.

1.2.4.2. Tăng áp lực động mạch phổi: ⁴⁶

- Cơ sở bệnh sinh: các điều kiện chu sinh bất lợi gây ra hiện tượng co mạch và gây trở ngại cho sự sụt giảm bình thường sau sinh của sức cản mạch máu phổi.

- Bao gồm suy thai chu sinh, bệnh nhu mô phổi và nhiễm trùng phổi do vi khuẩn, đặc biệt là những bệnh do Streptococcus nhóm B (GBS) gây ra. Trong nghiên cứu thuần tập NICHD trước đây, các nguyên nhân gây suy hô hấp chính và tần suất mắc đã được ghi nhận: Hội chứng hít phân su (MAS 41%), Viêm phổi (14%), Hội chứng suy hô hấp (RDS 13%), Viêm phổi và / hoặc RDS không xác định (14%).

1.2.4.3. Nhiễm khuẩn huyết

- Nhiễm trùng huyết là một nguyên nhân quan trọng gây tử vong ở trẻ sơ sinh. Tỷ lệ nhiễm trùng sơ sinh dao động từ 1 - 5 trường hợp/ 1000 ca sinh sống. Trên toàn cầu, nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và nhiễm trùng nặng khác đã gây tử vong khoảng 430.000 ca tử vong sơ sinh trong năm 2013, chiếm khoảng 15 % số ca tử vong sơ sinh. ⁴⁷

- Nghiên cứu thử nghiệm trước đây đã chỉ ra rằng phân su làm tăng sự phát triển của vi khuẩn trong ống nghiệm và nguy cơ nhiễm trùng trong môi trường đã tăng lên khi có MSAF. Tuy nhiên, mối quan hệ rõ ràng giữa MAS và nhiễm trùng huyết không được chứng minh cho đến ngày nay. Phân su cũng có tác dụng bất lợi đối với các mô của nhau thai và rốn, dẫn đến co mạch, loét và hoại tử mạch máu, có khả năng ảnh hưởng đến quá trình oxy hóa của thai nhi.

- Nhiễm khuẩn muộn có thể mắc phải do các nguyên nhân: lây truyền dọc, dẫn đến vi khuẩn xâm nhập và ủ bệnh sau đó phát triển thành nhiễm khuẩn, truyền ngang từ tiếp xúc với các cung cấp chăm sóc hoặc nguồn môi trường, sự gián đoạn của da hoặc niêm mạc còn nguyên vẹn, có thể do các thủ

thuật xâm nhập, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn muộn. Nhiễm khuẩn huyết muộn có liên quan đến các biến chứng sản khoa của người mẹ.

- Các yếu tố nguy cơ: ⁴⁷ chuyển hóa, bao gồm cả tình trạng thiếu oxy, nhiễm toan, hạ thân nhiệt và rối loạn chuyển hóa di truyền, có thể góp phần tăng nguy cơ và mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh. Các yếu tố từ mẹ có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng huyết, đặc biệt là nhóm *B Streptococcus* (GBS). Khoảng một nửa số trẻ sơ sinh bị nhiễm trùng huyết khởi phát sớm đã được sinh ra từ những bà mẹ điều trị kháng sinh trong sinh. Ôi bị nhiễm phân su, có liên quan đến tăng gấp đôi nguy cơ nhiễm trùng huyết. Điểm Apgar ≤ 6 , có liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng huyết tăng gấp 36 lần. ⁴⁸

1.3. Vai trò của surfactant ngoại sinh trong điều trị suy hô hấp sơ sinh

Các khiếm khuyết về mặt chuyển hoá, tổng hợp và bài tiết surfactant sẽ dẫn đến hậu quả thiếu hụt và bất hoạt surfactant. Các cơ chế gây thiếu hụt surfactant chủ yếu trong bệnh lý sơ sinh bao gồm: giảm tổng hợp, tăng phá huỷ bởi các chất oxy hoá, men tiêu protein hoặc chất ức chế.

1.3.1. Các chế phẩm surfactant ngoại sinh hiện nay

Mục đích của việc tạo ra các loại surfactant có thành phần và chức năng gần giống với tự nhiên nhất. Theo nguồn gốc và phương pháp chiết suất:

- Surfactant tổng hợp không chứa thành phần protein.
- Chiết xuất từ phổi động vật nghiền.
- Chiết xuất từ dịch rửa phổi
- Chiết suất từ dịch ối tự nhiên
- Các surfactant tổng hợp có chứa thành phần protein mới

Trong đó surfactant chiết suất từ dịch ối cho thấy kết quả đầy hứa hẹn và cho đến giờ là loại surfactant duy nhất có chứa SP-A. Tuy nhiên do các vấn đề về đạo đức y học cũng như khả năng lây truyền các virus gây bệnh, đặc biệt là HIV mà loại surfactant này chỉ xuất hiện duy nhất trong một giai đoạn ngắn.

- **Thế hệ 1:** bao gồm các surfactant tổng hợp, trong thành phần chỉ có DPPC, không chứa thành phần protein: Đây là các surfactant đầu tiên trên được sử dụng trong điều trị bệnh màng trong ở trẻ đẻ non với các biệt dược: Exosurf, Pumactant, Turfsurf. Các surfactant này mặc dù vậy cũng cho thấy nhiều lợi ích trên lâm sàng. Bằng chứng là có sự cải thiện trong trao đổi khí, giảm tràn khí, giảm tỷ lệ còn ống động mạch, xuất huyết não và bệnh phổi mạn cũng như tỉ lệ tử vong toàn bộ. Tuy nhiên các tác giả cũng nhận thấy rằng đáp ứng với surfactant ở thời điểm đó có vẻ như không kéo dài, có tới 38% trẻ có cải thiện nhanh chóng sau khi nhận điều trị, sau đó tình trạng suy hô hấp nặng lên ngay trong 12 giờ đầu.⁵⁰

- **Thế hệ 2:** là các loại surfactant tự nhiên được chiết xuất từ phổi động vật, có chứa cả phospholipid và protein. Nguồn gốc: chiết suất từ phổi động vật nghiền nhỏ và chiết xuất từ dịch rửa phổi với đặc điểm chứa các thành phần gần giống với surfactant nội sinh bao gồm SP- B và hoặc SP-C trong khi các thành phần khác có thể bị loại bỏ trong quá trình tách chiết bằng dung môi hữu cơ. Tuy nhiên mỗi loại khác nhau lại có các đặc tính về thành phần cụ thể khác nhau như lượng phospholipid, protein hoạt động bề mặt B và C và plasmalogen, độ nhớt và thể tích phân bố, điều này cũng dẫn tới sự thay đổi ít nhiều về tác dụng trên lâm sàng. Hiện nay ba loại surfactant được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới bao gồm: Beractant (Survanta), Poractant alpha (Curosurf) và Calfactant (Alveofact).⁵¹

- Trong một phân tích gộp thực hiện bởi Stephanie Ardell và cộng sự năm 2015 trên 15 thử nghiệm lâm sàng khác với cỡ mẫu trên 5000 trẻ sơ sinh có suy hô hấp, cho thấy việc sử dụng surfactant có nguồn gốc động vật thay cho surfactant tổng làm giảm đáng kể nguy cơ tràn khí màng phổi [RR 0,65, 95% CI 0,55 đến 0,77] và giảm nhẹ nguy cơ tử vong (RR 0,89, 95%CI 0,79 đến 0,99) cũng như nguy cơ loạn sản phế quản phổi (RR 0,95, 95%CI 0,91

đến 1,00). Tuy nhiên phân tích cũng chỉ ra surfactant nguồn gốc động vật cũng tiềm ẩn nguy cơ viêm ruột hoại tử từ độ II theo phân loại Bell (RR 1.38, 95% CI 1.08 đến 1.76) và tăng nguy cơ xuất huyết não thất (RR 1,07 95%CI 0,99 đến 1.15).⁵²

- Đa phần các thử nghiệm lâm sàng hiện nay đều thực hiện trên các loại surfactant này và không có quá nhiều sự khác biệt giữa các chế phẩm khác nhau. Tuy nhiên giá thành sản phẩm cao cũng như lo ngại trong nguy cơ nhiễm khuẩn là hai nhược điểm chính của surfactant loại này.

- **Thế hệ 3:** là các loại surfactant tổng hợp mới, có chứa cả phospholipid và các chất protein-analog, ưu điểm giả định về tính nhất quán hơn ở số lượng protein đồng thời giảm nguy cơ nhiễm khuẩn từ động vật sang người, cũng như giúp giảm giá thành liên quan tới quy trình tách chiết từ phổi động vật. Các loại surfactant mới này có nhiều tiềm năng trong việc sản xuất số lượng lớn với một mức độ nhất quán cao đồng thời giảm đáng kể chi phí điều trị đồng thời vẫn đem lại lợi ích không khác biệt trên lâm sàng.

1.3.2. Dược động học, dược lực học của surfactant⁵³

1.3.2.1. Dược lực học:

- Surfactant ngoại sinh đảo ngược quá trình bất hoạt hoá trong biểu mô phổi, cải thiện nhanh chóng về mặt oxy hoá, thông khí phổi và phân bố. Ngoài ra các thành phần SP-A và SP-D trong surfactant ngoại sinh đáp ứng vai trò không thể thiếu như các yếu tố liên quan đến hệ thống miễn dịch tế bào bao gồm khả năng tổng hợp và kiểm soát việc giải phóng DPPC.

- Đáp ứng điều trị surfactant theo kinh nghiệm có thể chia thành 3 giai đoạn: đáp ứng cấp tính xảy ra trong vài phút, tác dụng xảy ra trong vài giờ, có tác dụng kéo dài trong nhiều ngày và có thể nhiều tuần. Đáp ứng điều trị cấp tính bắt nguồn từ các đặc điểm sinh lý của surfactant và tùy thuộc sự phân bố nhanh surfactant vào trong phế nang.

Bảng 1.1: Các biến số góp phần vào sự phân bố surfactant trong phổi ⁵⁴

Tính chất	Hiệu quả
Hoạt tính bề mặt	Hút nhanh và dàn trải rộng
Trọng lực	Surfactant phân bố bằng trọng lực ở các đường dẫn khí lớn
Thể tích	Thể tích lớn tạo sự phân bố tốt hơn
Tốc độ bơm thuốc	Bơm nhanh cải thiện sự phân bố
Cài đặt máy thở	Áp suất và PEEP giúp làm sạch dịch trong đường khí
Thể tích dịch trong phổi	Thể tích lớn của dịch phổi thai nhi hoặc dịch phù nề cải thiện sự phân bố

1.3.2.2. Dược động học: ⁵⁵

- Nghiên cứu thực nghiệm ở thỏ sơ sinh cho thấy surfactant tồn tại chủ yếu ở phổi sau khi được bơm vào khí quản, thời gian bán thải khoảng 65 giờ với chất đánh dấu C-phosphatidylcholine. Sau khi bơm 48 giờ, chỉ tìm thấy dấu vết của lipid surfactant ở huyết thanh và các cơ quan ngoài phổi.

- Thời gian bán hủy sinh học rất dài của surfactant trong lòng phế nang được giải thích bằng sự tái hấp thu và tái bài tiết liên tục. Liều điều trị của surfactant có vai trò như cơ chất để phổi non tháng chưa bị tổn thương tái sử dụng, mang lại hiệu quả điều trị kéo dài trong nhiều ngày. Surfactant nội sinh và ngoại sinh đều có thời gian bán hủy dài trong đường dẫn khí, vào khoảng 3 ngày ở trẻ bị hội chứng suy hô hấp.

- Sự kéo dài của đáp ứng điều trị với surfactant được giải thích chủ yếu bằng sự chuyển hóa surfactant trong phổi do cơ chế tổng hợp của surfactant lipid và protein từ các tiền chất của các phế bào type II ở phổi diễn ra một cách nhanh chóng. Surfactant ngoại sinh tương tác với phế bào type II và được tái sử dụng bằng cách được chuyển từ phế nang trở lại phế bào type II, tại đây các lipid được chuyển vào các thể lá để được tái bài tiết. Cơ chế này được sử dụng rất hiệu quả ở phổi trẻ non tháng so với phổi trưởng thành.

- Quá trình tổng hợp surfactant từ lúc dự trữ trong các thể dẹt và sau đó bài tiết vào trong lòng phế nang xảy ra trong vòng vài giờ. Thời gian từ lúc tổng hợp cho đến khi lượng surfactant đạt đỉnh là khoảng 3 ngày ở trẻ non tháng bị suy hô hấp. Vì vậy, trẻ có hội chứng suy hô hấp phải mất vài ngày để tăng được lượng surfactant nội sinh.⁵⁶

- Tính an toàn: Nghiên cứu về độc tính trên nhiều thử nghiệm ở động vật cho thấy surfactant rất an toàn. Dùng đường tiêm qua phúc mạc hoặc khí quản không thấy surfactant gây ra các dấu hiệu về độc tính trên hệ thống, không gây độc tính với phổi và không có trường hợp nào tử vong do tác dụng dược lực học của surfactant.

- Liệu dùng: Bình thường ở trẻ sơ sinh đủ tháng không suy hô hấp, surfactant nội sinh có khoảng 100 mg/kg thể trọng, trong trường hợp đẻ non hay có tổn thương phổi surfactant giảm rõ rệt, có khi chỉ còn khoảng 10 mg/kg do vậy liều surfactant được khuyến cáo sử dụng là 100 – 200 mg/kg liều đầu tiên, có thể dùng liều bổ sung 100 mg/kg .

- Khuyến cáo nên khởi đầu điều trị càng sớm càng tốt, sau khi chẩn đoán xác định và có chỉ định điều trị. Liều sau có thể cách liều đầu 2 – tối đa 12 giờ ở trẻ vẫn còn hỗ trợ hô hấp và nhu cầu oxy còn cao.

- Tổng liều tối đa 300 – 400 mg/kg thể.

1.3.2.3. Tác dụng không mong muốn:⁵⁷

- Tắc nghẽn đường thở: do dịch nhầy, đặc biệt là nếu dịch tiết hô hấp có trước khi dùng thuốc. Hút nội khí quản trước khi dùng thuốc hoặc thay ống nội khí quản. Hút nội khí quản không được khuyến cáo ít nhất 6 giờ sau khi dùng thuốc. Có thể chia nhỏ liều surfactant khi bơm, hoặc thở máy với tần số tăng.

- Nhịp tim chậm, hạ huyết áp và giảm độ bão hoà oxy có thể tạm dừng và xem xét thực hiện các biện pháp hồi sức để nhịp tim ổn định sau đó trẻ vẫn tiếp tục có thể được điều trị tiếp.

- *Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác:* Hiện vẫn chưa thấy có sự tương tác rõ rệt. Tuy nhiên đặt NKQ bơm surfactant có thể phải sử dụng giảm đau - an thần nhóm acetaminophen, nhóm á phiện, thuốc giãn cơ. Có bằng chứng chứng minh rằng nhịp thở tự nhiên đóng vai trò quan trọng trong phân phối surfactant nên ức chế các nỗ lực hô hấp bằng chất gây nghiện có thể là bất lợi do đó cân nhắc dùng thuốc giảm đau - an thần trước bơm surfactant.

- *Tác dụng không mong muốn:* Quan sát được trong quá trình điều trị trên các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc được liệt kê theo phân loại trên hệ cơ quan (theo MedDRA) và tần suất xảy ra: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ và $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); không biết tần suất (không thể ước tính được từ các dữ liệu)

Phân loại trên hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất xảy ra
Nhiễm khuẩn huyết và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn huyết	Không phổ biến
Rối loạn trên hệ thần kinh	Xuất huyết nội sọ	Không phổ biến
Rối loạn trên tim	Chậm nhịp tim	Hiếm gặp
Rối loạn trên mạch	Hạ huyết áp	Hiếm gặp
Rối loạn trên hệ hô hấp, ngực và trung thất	Loạn sản phế quản phổi	Hiếm gặp
	Tràn khí màng phổi	Không phổ biến
	Xuất huyết phổi	Hiếm gặp
	Tăng oxy huyết	Không biết
	Chứng xanh tím ở trẻ sơ sinh	Không biết
	Chứng ngưng thở	Không biết
	Giảm độ bão hoà oxy máu	Hiếm gặp
Xét nghiệm	Bất thường điện não đồ	Không biết
Tổn thương, nhiễm độc và các tai biến thủ thuật	Biến chứng khi đặt nội khí quản	Không biết

- Chứng ngưng thở và nhiễm khuẩn huyết có thể xảy ra do là hậu quả của việc trẻ sinh non tháng. Xuất huyết não sau khi bơm surfactant có liên quan đến sự giảm huyết áp động mạch trung bình và phân áp oxy động mạch (PaO₂) đạt đỉnh sớm, điều chỉnh máy thở ngay lập tức giảm FiO₂ để SpO₂ đạt đích.

- Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành cho đến nay, các báo cáo cho thấy xu hướng bệnh còn ống động mạch tăng nhẹ ở trẻ điều trị bằng surfactant. Sự hình thành kháng thể chống lại các thành phần protein của surfactant đã được quan sát thấy, nhưng cho đến nay không có bằng chứng về lâm sàng.

- Trẻ sinh non có tỷ lệ tương đối cao bị xuất huyết não và thiếu máu não, đã được báo cáo như nhuyễn não chất trắng quanh não thất và bất thường huyết động học như còn ống động mạch và sự kéo dài tuần hoàn thai nhi mặc dù đã chăm sóc đặc biệt.

- Co giật cũng có thể xảy ra trong giai đoạn chu sinh. Trẻ sinh non cũng thường bị rối loạn điện giải, có thể trở nên tồi tệ hơn do bệnh nặng và thở máy.

- Về các biến chứng do sinh non tháng, các rối loạn sau có liên quan trực tiếp đến mức độ nghiêm trọng bệnh và việc sử dụng máy thở, cần thiết cho sự tái tạo quá trình oxy hoá, có thể xảy ra: tràn khí màng phổi, bệnh khí phế thũng, xuất huyết phổi. Cuối cùng, việc sử dụng kéo dài với nồng độ oxy cao và máy thở có liên quan đến sự phát triển của chứng loạn sản phế quản phổi và bệnh võng mạc do sinh non.

1.3.3. Kỹ thuật bơm surfactant

- Từ những năm 1990, với một loạt các nghiên cứu chứng minh hiệu quả trên lâm sàng, surfactant đã được sử dụng thường quy trong điều trị hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh non tháng.

- Trước đây surfactant thường dùng kỹ thuật bơm qua nội khí quản và cho thở máy. Sau đó vai trò corticosteroid trước sinh, hỗ trợ hô hấp không xâm lấn, nên surfactant sử dụng chọn lọc hơn và dùng kỹ thuật INSURE (Intubation, Surfactant administration and Extubation) ngày càng được áp dụng rộng rãi.

- Nhằm hạn chế các biến chứng của thở máy, kỹ thuật INSURE đã được triển khai. Sau đó, hạn chế các biến chứng đặt nội khí quản, kỹ thuật LISA (less invasive surfactant therapy) đã áp dụng. Ưu tiên sử dụng kỹ thuật INSURE, sau đó N-CPAP hay N-SIMV, kỹ thuật INSURE nên được xem xét đối với trẻ đang thất bại với CPAP. Kỹ thuật LISA hay MIST có thể được dùng thay thế kỹ thuật INSURE đối với trẻ còn tự thở tốt.⁵⁸

1.4. Điều trị surfactant ngoại sinh trong bệnh lý suy hô hấp ở trẻ sơ sinh

1.4.1. Khuyến cáo điều trị surfactant

Hiện nay, điều trị surfactant ở nhóm trẻ bệnh lý màng trong đã được Hội đồng Châu Âu đồng thuận và là tiêu chuẩn quản lý suy hô hấp (European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update).

- ***Bệnh màng trong*** là một bệnh phổ biến ở giai đoạn sơ sinh, đặc biệt ở trẻ đẻ non mà nguyên nhân đã được biết rõ là do thiếu surfactant ở phổi. Hàng năm ở Mỹ ước tính có tới 40000 ca mắc bệnh, chiếm khoảng 14% số trẻ cân nặng thấp, trong đó 60% trẻ 29 tuần tuổi.⁵⁹ Còn ở Pháp hàng năm có 5000 trường hợp. Ở Thụy Sĩ và Thụy Điển những năm 1970 – 1980, bệnh màng trong chiếm 0.39 – 1.3% tổng số trẻ đẻ ra sống. Tại Việt Nam, bệnh màng trong cũng là một trong những nguyên nhân gây suy hô hấp sơ sinh và tỷ lệ tử vong cao. Mặc dù tỷ lệ mắc thấp hơn, RDS vẫn xảy ra ở một số lượng đáng kể trẻ sinh non muộn (GA khoảng từ 34 tuần đến 36 tuần+6 ngày).⁶⁰

- Lợi ích ngắn hạn của surfactant là cải thiện rất nhanh chóng chức năng thông khí phổi, giảm nhanh các chỉ số máy thở bao gồm nồng độ oxy khí thở vào (FiO₂) cũng như áp lực trung bình đường thở (MAP) và hình ảnh Xquang ngay trong vài giờ đầu sau điều trị. Đồng thời, surfactant ngoại sinh còn có hiệu quả trong giảm tỷ lệ tràn khí màng phổi, bệnh phổi mạn và giảm mức độ tổn thương phổi so với nhóm chứng. Tỷ lệ mắc xuất huyết não, viêm ruột hoại tử, nhiễm trùng, bệnh võng mạc trẻ đẻ non và còn ống động mạch không gia tăng ở nhóm điều trị với surfactant ngoại sinh.⁶¹

- Chiến lược dự phòng surfactant cho trẻ đẻ non trong vòng 10 - 30 phút sau sinh khi chưa có dấu hiệu của suy hô hấp, trước đây được chứng minh đem lại nhiều lợi ích trên lâm sàng như giảm tỷ lệ tử vong, giảm tràn khí so với nhóm chỉ điều trị surfactant khi đã xuất hiện suy hô hấp. Tuy nhiên, khi áp dụng thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) vào điều trị, những lợi ích này không được nhấn mạnh nữa. Thậm chí rất nhiều nghiên cứu còn chỉ ra rằng bơm surfactant dự phòng không làm cải thiện tiên lượng so với CPAP ở một số trẻ.⁶² Do đó xu hướng hiện nay chỉ thực hiện liệu pháp surfactant cho những trẻ sinh non có biểu hiện của suy hô hấp, đặc biệt thực hiện càng sớm, hiệu quả càng tốt.

- Hiện nay, điều trị surfactant ở nhóm trẻ bệnh lý màng trong đã được Hội đồng Châu Âu đồng thuận và là tiêu chuẩn quản lý suy hô hấp (European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 Update) và Update mới nhất năm 2022 đối với bệnh màng trong ở trẻ đẻ non và rất non vẫn đồng thuận, đồng thời khuyến cáo cho viêm phổi (mức độ chứng cứ C2), xuất huyết phổi (mức độ chứng cứ C1), hội chứng hít phân su mức độ nặng (mức độ chứng cứ B2).

- Guideline của Hiệp hội Nhi Khoa Canadian 2014 đến nay 2021 đã khuyến cáo điều trị surfactant cho nhóm trẻ viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi.⁶³

- Một hướng dẫn thực hành lâm sàng dựa trên bằng chứng của Ấn Độ 2021 đã khuyến cáo điều trị surfactant cho nhóm trẻ hít phân su, viêm phổi cần đặt NKQ thở máy khi nhu cầu $FiO_2 \geq 40\%$.⁶⁴

- Guideline của Dịch vụ Y tế Canberra cũng chỉ ra điều trị surfactant thay thế nhóm trẻ hít phân su, đối với nhóm trẻ viêm phổi và xuất huyết phổi điều trị khi chỉ số máy thở $> 15,16$.

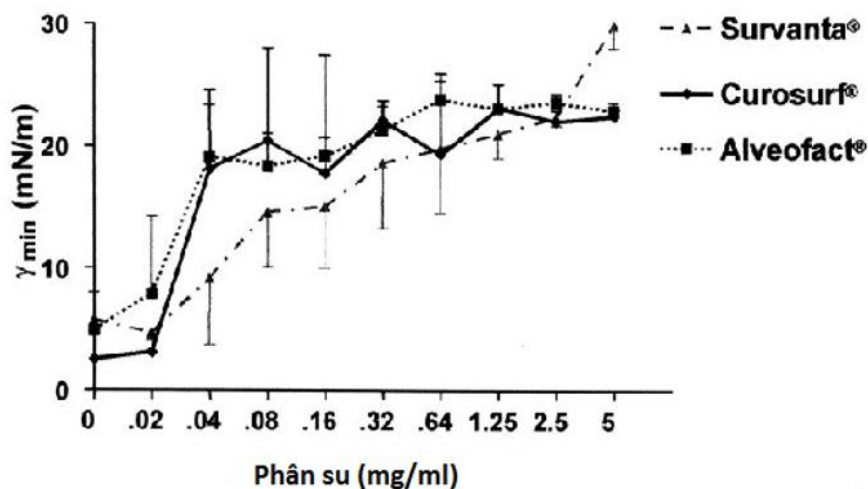
1.4.2. Nghiên cứu trong nước và thế giới về điều trị surfactant và yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

1.4.2.1. Hít phân su và các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị surfactant

- Về phương pháp điều trị surfactant có thể được dùng dưới dạng bơm hoặc dưới dạng rửa phế quản.⁶⁵ Cả hai phương pháp trên đều cho thấy những lợi ích nhất định đặc biệt trong cải thiện oxy hoá máu song cũng không nhiều bằng chứng cho thấy tính ưu việt của phương pháp nào hơn. Mặt khác, rửa phế quản phế nang lại tiềm ẩn thêm nguy cơ do có thể gây mất ổn định huyết động, nhất là bản thân hội chứng hít phân su đã gây ra nhiều biến loạn như tăng áp phổi, hạ huyết áp hệ thống cần vận mạch liều cao, cùng với đó là nguy cơ do thể tích rửa phổi lớn có thể gây trầm trọng thêm những rối loạn này.⁶⁶ Do đó trước khi có những bằng chứng về độ an toàn, chúng tôi thực hiện kỹ thuật bơm surfactant.

- Trong một phân tích tổng hợp xuất bản năm 2012 bao gồm 10 tổng quan hệ thống cho thấy lợi ích của rửa phế quản phế nang trên trẻ hít phân su làm giảm tỷ lệ tử vong cũng như giảm 34% nhu cầu cần ECMO (95% CI 0,15 - 0,73).⁶⁷ Một nghiên cứu khác xuất bản năm 2016 của tác giả Natarajan⁶⁸ lại cho kết quả khác, cả bolus và rửa phế quản phế nang đều không đem lại lợi ích rõ rệt trong giảm tỷ lệ tử vong với RR tương ứng ở hai nhóm: rửa phế quản phế nang RR 0,38 (95% CI 0,09 – 1,57) và bolus RR 0,8 (95% CI 0,39 – 1,66).⁶⁹

- *Surfactant được sử dụng*: hầu hết là các surfactant thể hệ hai chiết suất từ phổi động vật, với ưu việt không chỉ giàu phospholipid mà còn chứa thành phần các protein giúp phân bố thuốc tốt hơn vào lòng phế nang. Không có bằng chứng trên lâm sàng cho thấy loại surfactant nào ưu việt hơn tuy nhiên trong một vài thử nghiệm in vitro cho thấy khả năng kháng lại ức chế của Survanta tốt hơn so với Curosurf hay Alveofact tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.⁷⁰



Hình 1.8. Sức căng bề mặt khi tiếp xúc với phân su

(Lượng phân su càng lớn thì sức căng bề mặt càng tăng. Sức căng bề mặt thấp nhất ghi nhận được ở nhóm Survanta so với hai nhóm còn lại).

- *Mở để chủ động* ở tuần thứ 41 của thai kỳ ngăn ngừa sự xâm nhập phân su vào đường thở hạn chế ngạt gây nên MAS thứ phát. Tổng quan Cochrane gần đây về 19 thử nghiệm cho thấy để chủ động ở tuần thứ 41 của thai kỳ làm giảm nguy cơ tử vong chu sinh với tỷ lệ MAS thấp hơn trong nhóm này (nguy cơ tương đối: 0,29, KTC 95%: 0,12–0,68). Phân tích 14 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) đã ghi nhận những lợi ích của can thiệp để chủ động này.⁷¹ Việc theo dõi nhịp tim thai nhi liên tục được ủng hộ như là tiêu chuẩn chăm sóc trong thai kỳ có nguy cơ cao. Như vậy, phương pháp để mở chủ động ở những bệnh nhân ối có phân su có liên quan đến kết quả điều trị surfactant hay không là một vấn đề cần phân tích trong nghiên cứu.

- *Tình trạng nhiễm khuẩn của mẹ và con và vai trò của kháng sinh:* Mối liên kết giữa phân su và nhiễm khuẩn huyết đã được gợi ý nếu có yếu tố nguy cơ lây nhiễm chu sinh,⁷² tuy nhiên vai trò của kháng sinh trong việc quản lý thường quy của MAS vẫn còn gây tranh cãi. Trong một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về trẻ sinh từ MSAF, tác giả dự phòng kháng sinh thường quy nhưng kết quả lại không làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng và đã được chứng minh về mặt khoa học.⁷² Phân tích gộp ba thử nghiệm lâm sàng có đối chứng khác, kết luận rằng việc sử dụng kháng sinh cho MAS không làm giảm nguy cơ tử vong, nhiễm trùng huyết hoặc thời gian nằm viện. Với số lượng nghiên cứu và số lượng nhỏ trẻ sơ sinh được ghi nhận, vai trò của kháng sinh cần phải được đánh giá lại trong các thử nghiệm khác do đó trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ phân tích điều trị kháng sinh tại bệnh viện và ngay sau sinh tại các cơ sở y tế tuyến trước có ảnh hưởng đến kết quả điều trị surfactant hay không.

1.4.2.2. Xuất huyết phổi và yếu tố liên quan:

Nghiên cứu của Holm cho thấy cả hemoglobin và lipid màng hồng cầu đều làm tăng sức căng bề mặt tối thiểu của hỗn hợp phospholipid trong surfactant, đặc biệt tác động này sẽ bị đảo ngược trong trường hợp nồng độ surfactant tăng cao.⁷³ Đây chính là cơ sở cho việc sử dụng surfactant trong xuất huyết phổi.

Hiện nay, chưa có nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về ứng dụng surfactant trong xuất huyết phổi ở trẻ sơ sinh nhưng các nghiên cứu trên cỡ mẫu nhỏ cũng ít nhiều cho thấy hiệu quả của biện pháp này. Amizuka và cộng sự đã thực hiện bơm surfactant cho 26 trẻ sơ sinh xuất huyết phổi sớm sau sinh, kết quả cho thấy 82% bệnh nhi có sự cải thiện rõ rệt về các chỉ số máy thở sau 1 giờ. Đáng chú ý không trẻ nào tử vong hoặc xuất hiện bệnh phổi mạn sau này.⁷⁴ Một nghiên cứu nhỏ ở 15 trẻ sơ sinh⁷⁵ đã thấy rằng

tình trạng hô hấp (được đo bằng chỉ số oxy hóa) cải thiện sau khi điều trị surfactant ngoại sinh từ 24,6 ở 0-3 giờ đến 8,6 tại 3-6 giờ sau điều trị ($p < 0,001$).

Một số nghiên cứu gợi ý rằng surfactant có thể được sử dụng để điều trị thành công xuất huyết phổi, mặc dù tổng quan Cochrane ⁷⁶ không tìm thấy thử nghiệm ngẫu nhiên hoặc bán ngẫu nhiên cho phép đạt được kết luận chắc chắn.

Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA nhận xét: Liệu pháp surfactant ở trẻ sơ sinh suy hô hấp do xuất huyết phổi có hiệu quả rõ rệt. ⁷⁵ Raju TN, Langenberg P nghiên cứu xuất huyết phổi và liệu pháp surfactant ngoại sinh ⁷⁷ cho nhận xét tương tự.

- NeoReviews Vol.13 số 5 tháng 5 năm 2012, nghiên cứu 27 trẻ sơ sinh bị xuất huyết phổi được điều trị surfactant nhận thấy: đáp ứng tốt với surfactant ngoại sinh trong phần lớn bệnh nhân tuy nhiên chỉ ra rằng kết quả có ảnh hưởng bởi thời gian điều trị.

- Mặc dù các nghiên cứu trên đều đề xuất liệu pháp surfactant cho xuất huyết phổi nhưng không có thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nào được tiến hành, trong nghiên cứu chúng tôi cũng đề cập đến thời gian điều trị surfactant và ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.

- Năm 2015, Hương, Chu và cộng sự đã nghiên cứu so sánh đánh giá khả năng cải thiện trao đổi oxy tại phế nang trước và sau điều trị surfactant. Kết quả nghiên cứu 20 bệnh nhân được điều trị surfactant với liều 100 mg/kg thấy có sự cải thiện rõ rệt độ bão hòa oxy SpO2 tăng > 10% sau 6 – 9 giờ điều trị, PaO2 tăng >20% sau 9 giờ ($p < 0,05$), chỉ số OI giảm đáng kể >10% trong những giờ đầu từ 41.8 xuống 32.5 và trở về bình thường sau 12 – 48 giờ điều trị, nhu cầu FiO2 giảm xuống đáng kể sau 6 – 9 giờ từ 1.0 xuống 0.83 ($p < 0,05$). Trong 20 bệnh nhân này ghi nhận được là không có bệnh nhân nào xuất huyết phổi tiếp sau điều trị surfactant. Tuy nhiên nghiên cứu chưa đề cập đến thời gian nằm viện, loạn sản phổi hay xuất huyết não - màng não ở những bệnh nhân này.

1.4.2.3. Viêm phổi và yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

- Trong bất kỳ bệnh lý viêm phổi nào, thiếu hụt surfactant thứ phát có thể phát triển qua hai quá trình: surfactant bất hoạt sau đó rối loạn sự trao đổi oxy hoá ở phế nang.

- Sự thiếu hụt hoặc rối loạn các thành phần của surfactant cũng đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh vài ngày đầu đời và thậm chí trẻ lớn hơn bị viêm phổi do vi khuẩn.

- Tác giả Sugita Deshpande cùng cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu trên 24 trẻ sơ sinh có viêm phổi trong vòng 72 giờ đầu. Kết quả cho thấy có sự cải thiện đáng kể oxy hoá máu qua sau bơm và tác dụng này kéo dài cũng như rõ rệt sau 12 giờ.⁷⁸

- Tương tự như vậy Herting và cộng sự nghiên cứu trên 118 trẻ suy hô hấp nặng do liên cầu B cả đủ tháng và non tháng cho thấy surfactant có tác động tích cực lên trao đổi khí ở phổi, giúp giảm các chỉ số về nồng độ oxy khí thở vào (FiO₂), áp lực trung bình đường thở, hay tỉ lệ PaO₂/FiO₂.

- Đồng thời các tác giả cũng nhấn mạnh rằng đáp ứng với surfactant ở nhóm trẻ non tháng có viêm phổi do liên cầu B cũng chậm hơn so với nhóm chúng không có viêm phổi, điều này được giải thích là do thiếu hụt surfactant chỉ là thứ yếu trong bệnh sinh của viêm phổi.⁷⁹

- Một nghiên cứu khác thực hiện trên các trẻ sơ sinh có viêm phổi cho thấy thành phần phosphatidylcholine có thời gian bán thải ngắn hơn cũng như nồng độ phospholipid giảm hơn ở các trẻ viêm phổi so với các trẻ bình thường khác, đồng thời nồng độ này thấp tương đương với các trẻ sơ sinh có suy hô hấp do bệnh màng trong.⁸⁰

- Rudiger nghiên cứu về surfactant trên 43 trẻ sơ sinh có viêm phổi cho thấy viêm phổi và thông khí cơ học đã làm xáo trộn các đặc tính bề mặt mặc dù có đủ số lượng surfactant, bằng chứng là 81% trẻ có đủ lượng surfactant nhưng chỉ 21% duy trì được sức căng bề mặt thích hợp.⁸¹

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

2.1.1. Đối tượng

- Tất cả bệnh nhân ≤ 28 ngày tuổi, được điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu sơ sinh từ tháng 06/2016 đến hết tháng 12/2019.

- Được chẩn đoán xác định là hội chứng hít phân su, xuất huyết phổi, viêm phổi được điều trị surfactant.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

➔ **Trẻ được chẩn đoán viêm phổi:** theo tiêu chí của trung tâm kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh CDC (Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC website. 2016 áp dụng thực tế tại Bệnh viện Nhi Trung ương

- *Lâm sàng:*

+ Sốt cao hoặc hạ thân nhiệt. Trẻ có thể có biểu hiện tình trạng nhiễm khuẩn hoặc sốc nhiễm khuẩn.

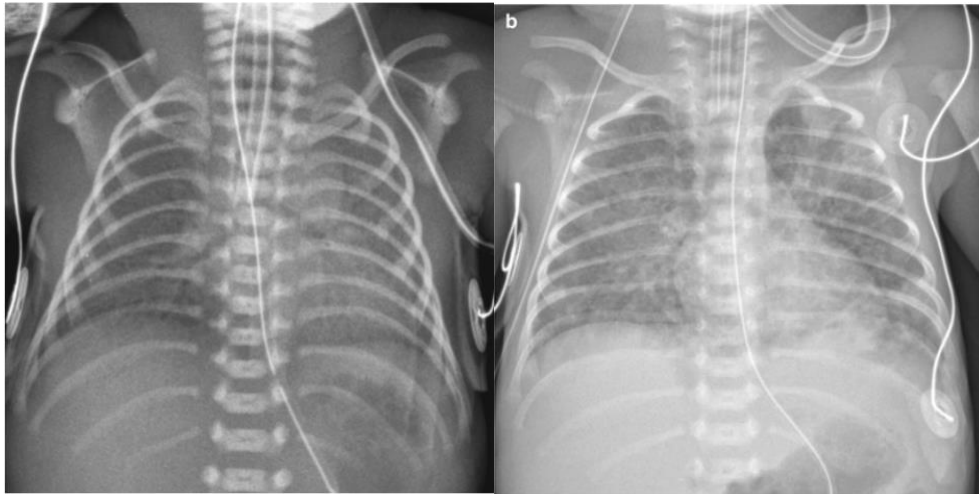
+ *Suy hô hấp:* khó thở, trẻ thở nhanh > 60 lần/ phút, thở khò khè, ran phế quản, rút lõm lồng ngực, co kéo cơ liên sườn, thở rên, thở không đều có cơn ngừng thở ngắn nặng hơn trẻ tím tái hoặc ngừng thở, nhu cầu oxy tăng, nhu cầu thở máy tăng. Nhịp tim chậm < 100 lần/ phút hoặc nhanh > 170 lần/ phút.

- *Khí máu:* PaO₂ giảm, PaCO₂ có thể tăng

- *Biểu hiện tình trạng viêm:* Công thức máu: WBC < 6.000 hoặc $> 30.000/mm^3$ trong ngày đầu hoặc WBC < 5.000 hoặc $> 20.000/mm^3$ sau 24 giờ tuổi. C Reactive Protein (CRP) ≥ 10 mg/l.

- *Chụp Xquang phổi* có hình ảnh thâm nhiễm nhu mô phổi, hình ảnh lưới hạt, mờ toàn bộ thùy và phân thùy phổi.⁸²

- Cây nội khí quản; cây dịch ty hầu: có thể dương tính/ âm



Hình 2.1. Hình ảnh viêm phổi

(a) mờ lan tỏa hai bên với hình ảnh phế quản khí. (b) thâm nhiễm từng mảng không đều ở cả hai phổi

Nguồn: <https://radiologykey.com/neonatal-chest-imaging/>

➔ **Trẻ được chẩn đoán hít phân su:** theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (2015). *Quyết định số 3312/QĐ-BYT*

- Lâm sàng:

- + Suy hô hấp ngay sau sinh ở những trẻ có tiền sử nước ối nhuốm phân su, có thể có ran ẩm hoặc ran phế quản.

- + Có thể có tràn khí màng phổi hoặc tràn khí trung thất.

- + Trường hợp nặng có thể có dấu hiệu của tăng áp lực động mạch phổi.

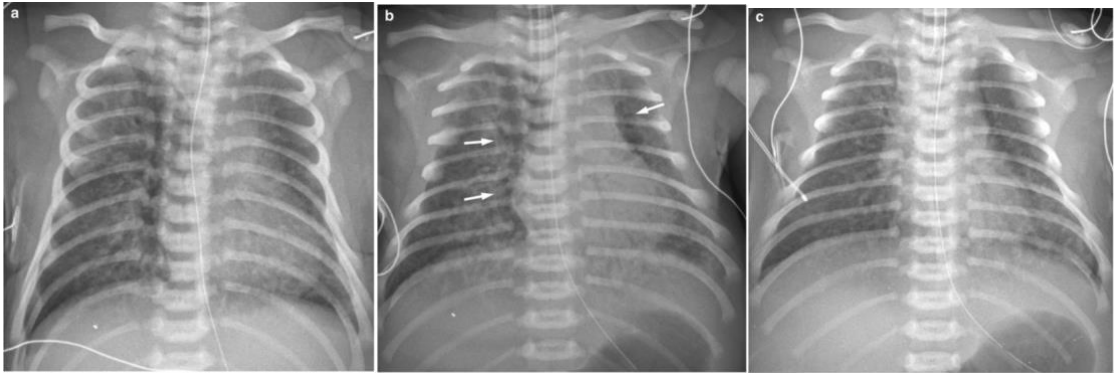
- + Tiền sử sản khoa: bánh rau vôi hóa, mẹ cao huyết áp, thiếu ối, mẹ sử dụng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), aspirin và thuốc kháng viêm không steroid trong lúc mang thai, mẹ nhiễm trùng trước sinh.

- Cận lâm sàng:

- + Khí máu: toan chuyển hóa, toan hô hấp, PaCO₂ tăng, PaO₂ giảm

- + Xét nghiệm máu bao gồm công thức máu ngoại vi, bạch cầu trung tính, số lượng tiểu cầu, CRP trong 24 giờ đầu có thể thay đổi.

- Hình ảnh xquang chẩn đoán:



(a) Mức độ trung bình (đám mờ không đồng đều 2 phổi, phổi giãn) (b)(c) Mức độ rất nặng - nặng (tràn khí trung thất) (c) nốt mờ không đồng đều 2 phổi. Nguồn: <https://radiologykey.com/neonatal-chest-imaging/>

➡ **Trẻ được chẩn đoán xuất huyết phổi:** Theo guideline⁸³ của University Hospitals of Leicester NHS Trust từ 2011 - 2020 áp dụng thực tế tại Bệnh viện Nhi trung.

- Lâm sàng:

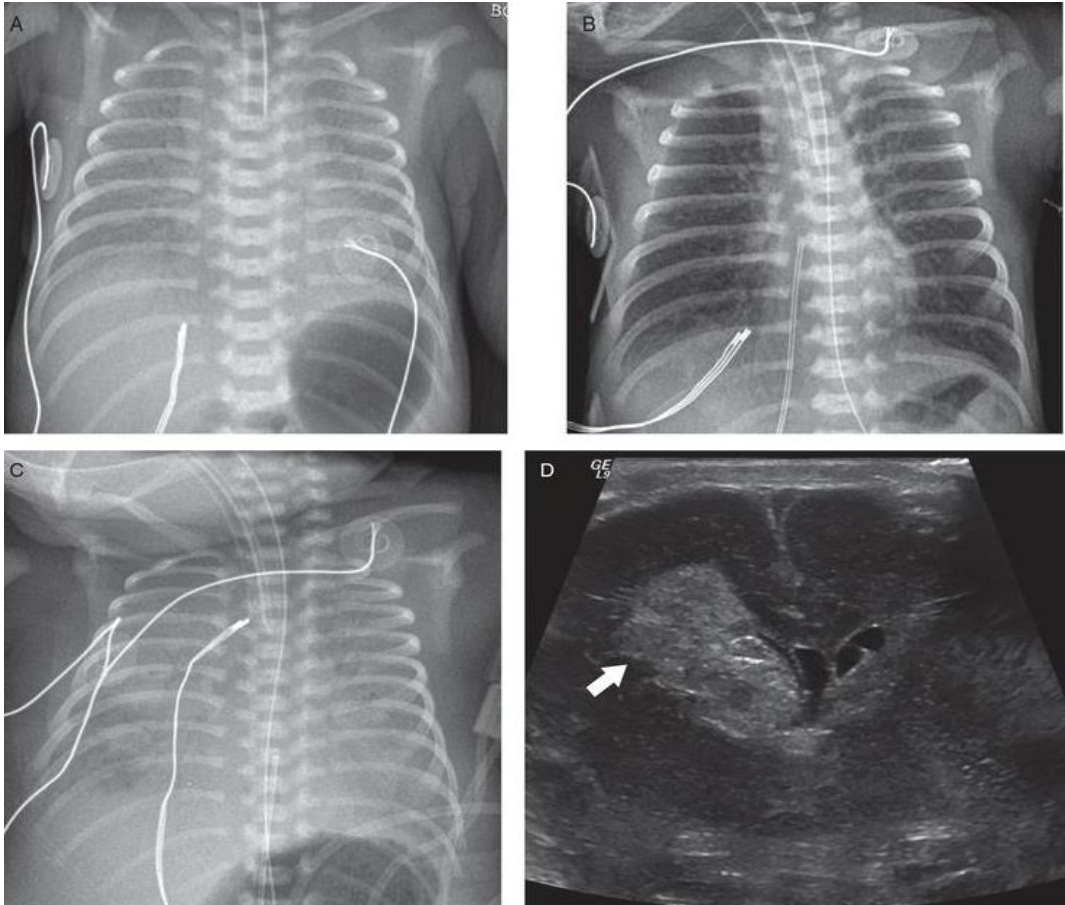
- + Trẻ đột ngột khó thở trào máu từ đường thở/ hút nội khí quản có máu.
- + Suy hô hấp tăng nhanh, nhu cầu oxy cao, trẻ kích thích chống máy thở hoặc cũng có thể bình thường, trẻ tím nhiều, nghe phổi có thể thấy ran ẩm.
- + Trẻ có thể tái nhợt, li bì và phản xạ kém, có thể thấy xuất huyết ở những vị trí khác.

+ Các dấu hiệu của viêm phổi, nhiễm trùng, suy tim sung huyết.

- Cận lâm sàng:

- + Tình trạng oxy máu giảm (PaO₂ giảm, OI tăng) và toan máu.
- + *Siêu âm tim* đánh giá tình trạng ống động mạch.
- + *Công thức máu và đếm tiểu cầu:* có thể thấy tình trạng nhiễm trùng huyết, Hemoglobin có thể giảm nếu mất máu quá nhiều, tiểu cầu có thể giảm.
- + *Xét nghiệm về chức năng đông máu:* Prothrombin time, fibrinogen, APTT có thể thay đổi.

+ *X Quang*: Hình ảnh xuất huyết phổi khu trú (đốm, vệt hay nốt nhỏ) hoặc mờ lan tỏa hai phế trường (hình ảnh phổi trắng xóa toàn bộ).



Nguồn: NeoReviews Vol.13 No.5 May 2012

➡ **Chỉ định điều trị surfactant:** Theo khuyến cáo điều trị surfactant trong bệnh lý suy hô hấp sơ sinh của Hội đồng thuận Châu Âu năm 2016² áp dụng phù hợp phác đồ điều trị của Bệnh viện Nhi Trung ương: chỉ định điều trị khi tình trạng suy hô hấp ở mức độ nặng:

- + Hỗ trợ hô hấp (N-SIMV/SIMV/HFO) nhu cầu $FiO_2 \geq 40\%$.
- + Mức độ oxy hoá máu rối loạn: $OI \geq 15$.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

Tại thời điểm nghiên cứu bệnh nhi có các bệnh lý kèm theo: dị tật bẩm sinh nặng, tình trạng bệnh nhân quá nặng không thể thực hiện các thủ thuật can thiệp và thăm dò.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: theo phương pháp nghiên cứu tiến cứu can thiệp thử nghiệm lâm sàng nhãn mở.

2.2.2. Cỡ mẫu:

- Bệnh nhi có đầy đủ tiêu chuẩn được vào nhóm nghiên cứu
- Cỡ mẫu nghiên cứu được lấy theo cỡ mẫu thuận tiện.

2.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu

2.3.1. Thông tin chung

Biến số	Khái niệm biến số
Ngày tuổi	
Giới tính	Phân loại: Nam, Nữ qua thăm khám
Tuổi thai	- Tuần tuổi thai - Tính theo kinh cuối hoặc siêu âm thai 3 tháng đầu. - Phân loại: < 28 tuần; 28 - ≤ 32 tuần; 33 - ≤ 36 tuần; 37 - ≤ 42 tuần; > 42 tuần - Đẻ non < 38 tuần; Đủ tháng: 38 - ≤ 42 tuần.
Cân nặng lúc sinh	- Được tính bằng gram - Phân loại: nhẹ cân < 2500gram; bình thường 2500 ≤ - ≤ 4000gram; nặng cân > 4000gram.
Phương pháp đẻ	- Phân loại: đẻ thường; đẻ mổ/ đẻ mổ chủ động chưa có chuyển dạ (dự phòng khi có yếu tố nguy cơ có thể xảy ra đối với mẹ hoặc với thai nhi)
Hồi sức sau sinh	- Tuân thủ theo phác đồ NLS. - Có 1 trong các bước hồi sức: bóp bóng, đặt nội khí quản, dùng thuốc Adrenaline
Điều trị sau đẻ	- Vitamin K: có/ không - Kháng sinh: có/ không điều trị sau sinh
Tiền sử mẹ	- Mẹ có tiền sử bất thường nước ối: đa ối/ thiếu ối/ ối bẩn có mùi/ ối có phân su. - Mẹ sốt/nhiễm khuẩn: sản phụ sốt ≥ 38 ⁰ C hoặc tăng bạch cầu, CRP trong thai kỳ hoặc chuyển dạ. - Ới vỡ sớm: ối bị rỉ trước chuyển dạ > 6 giờ

2.3.2. Nhóm biến số chẩn đoán và mức độ suy hô hấp

Biến số	Khái niệm biến số
Thời gian nhập viện	- Thời gian từ khi sinh đến nhập viện TT Sơ sinh - Được tính theo ngày.
Hỗ trợ hô hấp	- Thở oxy/thở máy không xâm nhập - Thở máy thường: A/C; SIMV - Thở máy cao tần HFO
Sử dụng thuốc vận mạch	- Có/ không - 1 trong các loại: Dopamin; Dobutamin; Adrenalin; Noradrenalin;
Tràn khí màng phổi	- Có/ không tràn khí - Đánh giá bằng hình ảnh Xquang
Siêu âm tim	- Có/ không tăng áp lực động mạch phổi - Đánh giá mức độ tăng áp lực động mạch phổi có chỉ định điều trị. - Đánh giá PDA tại thời điểm điều trị có ảnh hưởng đến huyết động.
Công thức máu ngoại vi và đông máu	- Đánh giá tại 3 thời điểm: tại thời điểm điều trị, trong 72 giờ; sau 72 giờ. - Giá trị theo quy chuẩn 3 rd / Median/ 97 th - Huyết sắc tố HGB (g/L): 11,0/ 15,6/ 19,8 g/dl - Hematocrit HCT (%): 35/47/60% - Tiểu cầu PLT: 58/203/430 × 10 ⁹ / L - Có đông máu rối loạn: PT < 50 %, APTT > 40 s
Cấy máu	- Cấy máu: âm tính/ dương tính - Tại 3 thời điểm: bắt đầu điều trị, trong 72 giờ và sau 72 giờ
Cấy nội khí quản	- Cấy nội khí quản: âm tính/ dương tính - Tại 3 thời điểm: bắt đầu điều trị, trong 72 giờ và sau 72 giờ

2.3.2.1. Kết quả điều trị surfactant

- Trong 72 giờ đầu sau điều trị surfactant:

+ Tỷ lệ sống/ tử vong trong 72 giờ đầu

+ Mức độ suy hô hấp sau 72 giờ điều trị.

+ Diễn biến tổn thương phổi: tràn khí màng phổi, nhiễm trùng phổi, xuất huyết phổi

- Kết quả chung 3 nhóm:

Khởi bệnh ra viện	<ul style="list-style-type: none"> - Trẻ ổn định ra viện. - Xác định bằng tỷ lệ %: + Chung cả nhóm nghiên cứu + Riêng từng nhóm bệnh
Tử vong - Tử vong sớm ≤ 72 giờ điều trị - Tử vong muộn > 72 giờ	<ul style="list-style-type: none"> - Trẻ ngừng tim hoặc xin về tại BV - Xác định bằng tỷ lệ %: + Chung cả nhóm nghiên cứu + Riêng từng nhóm bệnh
Thời gian hỗ trợ hô hấp	<ul style="list-style-type: none"> - Thời gian bắt đầu thở máy đến thời gian cai được máy thở. - Thở máy cao tần HFO; - Thở máy thường SIMV/ AC; - Thời gian phụ thuộc oxy.
Thời gian nằm viện	<ul style="list-style-type: none"> - Tính theo ngày - Bắt đầu vào viện đến ngày ra viện
Tiến triển loạn sản phế quản phổi	Thời điểm đánh giá và mức độ loạn sản phế quản phổi (Tiêu chuẩn chẩn đoán loạn sản phế quản phổi theo NICHD 2001)
Xuất huyết não - màng não hoặc nhuyển não chất trắng	<ul style="list-style-type: none"> - Siêu âm qua thóp - Đánh giá trước khi xuất viện. - Phân độ từ độ 2 trở lên

2.3.3. Biến số liên quan mục tiêu 2

2.3.3.1. Mức độ suy hô hấp liên quan đến đáp ứng điều trị surfactant

Nhu cầu FiO_2 - Giảm theo thời gian. - Đạt đích sau điều trị	- Đánh giá tại các thời điểm 0h, 1h, 4h, 12h, 24h, 48h và 72 giờ - So sánh giá trị trung bình từng thời điểm; So sánh tỷ lệ % đạt đích
Chỉ số OI - Giảm theo thời gian - Đạt đích sau điều trị	- So sánh giá trị trung bình từng thời điểm; So sánh tỷ lệ % đạt đích
Mức độ tổn thương phổi	- Đánh giá bằng chỉ số $OI \geq 40$ - So sánh tỷ lệ sống, tử vong sau 72 giờ

2.3.3.2. Liên quan đến đáp ứng và kết quả điều trị

Đánh giá thông qua so sánh tỷ lệ OI đạt đích sau 4 giờ và tỷ lệ tử vong/ sống

Tiền sử mẹ	- Ối vỡ sớm - Nhiễm khuẩn của mẹ: có/ không - Phương pháp đẻ: đẻ thường/ mổ
Tiền sử con	- Tuổi thai: đẻ non/ đủ tháng - Cân nặng khi sinh: nhẹ cân/ bình thường.
Nhiễm khuẩn tại viện	- Nhiệt độ $\geq 37.5^{\circ}C$ hoặc $\leq 35.5^{\circ}C$; hoặc - CRP ≥ 10 mg/l; hoặc - Số lượng bạch cầu < 6.000 hoặc $> 30.000/mm^3$ trong ngày đầu; < 5.000 hoặc $> 20.000/mm^3$ sau 24 giờ tuổi
Sử dụng kháng sinh tại viện	- Kháng sinh bậc 1 (Ampicillin+Gentamycin). - Kháng sinh bậc 2 (Ceftriaxon, Cefotaxim). - Kháng sinh bậc 3 (Meropenem, Vancomycin...)
Điều trị surfactant	- Tuyên trước: có/ không - Tính từ khi sinh đến khi điều trị surfactant. - Phân loại: sớm trước 6 giờ và muộn.
Hô hấp hỗ trợ trước điều trị	- Thở máy thường - Thở máy HFO

2.4. Quy trình nghiên cứu: Nghiên cứu sẽ được thực hiện qua các bước sau:

2.3.1. Bước 1: Xác định đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân được xác định theo tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu
- Chuẩn bị bệnh nhân trước điều trị:
 - + Đặt catheter động mạch rốn hoặc catheter động mạch ngoại vi, tĩnh mạch rốn đúng quy trình kỹ thuật.
 - + Thăm dò chẩn đoán hình ảnh tại giường, xét nghiệm cận lâm sàng.

2.3.2. Bước 2: Hồi sức ổn định bệnh nhân

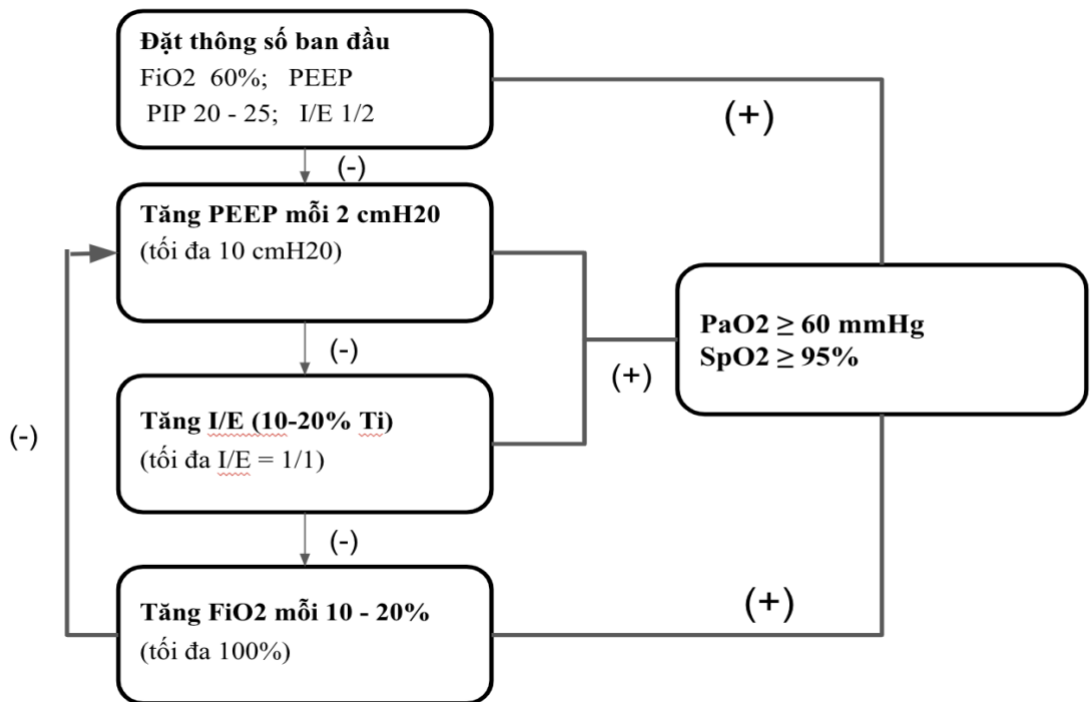
- **Tối ưu lưu lượng máu tới phổi:**
 - + *Chống shock:* Natriclorua 0.9% liều 10ml/kg/ 10 – 15 phút, lặp lại nếu cần. Đảm bảo hematocrit > 40%.
 - + *Chỉ định truyền máu:* Giá trị theo quy chuẩn 3rd/ Median/ 97th
 Huyết sắc tố HGB (g/L): 11,0/ 15,6/ 19,8 g/dl;
 Hematocrit HCT (%): 35/47/60%;
 Tiểu cầu PLT: 58/203/430 × 10⁹/L;
 Đông máu rối loạn: PT < 50 %, APTT > 40 s)
 Khối hồng cầu 10 - 20ml/kg khi Hb < 11 g/L; Hct < 35%. Khối tiểu cầu 10 - 20ml/kg khi PLT < 50 × 10⁹/L; FFP 10 - 20ml/kg.
- **Điều trị toan máu:**
 - + Toan chuyển hoá: dung dịch Natri Bicarbonate 4.2%.
 - + Toan hô hấp (PaCO₂ >70 mmHg): thải CO₂ bằng máy thở.
- **Giảm tiêu thụ oxy và cung cấp năng lượng:**
 - + Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch > 60 kcal/kg/ngày.
 - + Giảm công hô hấp: an thần: Midazolam 30 - 60 mcg/kg/giờ, Morphin 10 - 15 mcg/kg/giờ hoặc giãn cơ nếu cần Atracium.
 - + Đảm bảo thân nhiệt.
- **Hỗ trợ hô hấp:** Phương pháp hỗ trợ hô hấp CPAP/ Thở máy/ HFO

+ **Chỉ định đặt nội khí quản, thở máy khi trẻ ngừng thở dài, thiếu oxy, giảm thông khí**, được thực hiện dựa trên: **Lâm sàng**: Ngừng thở dài không đáp ứng kích thích hoặc CPAP + caffeine thất bại; hoặc thở nấc, $SpO_2 < 90\%$ mặc dù cung cấp oxy $> 60\%$. **Khí máu**: giá trị pH $< 7,25$ và $PaCO_2 > 60$ mmHg.

+ **Cài đặt máy thở**: Sử dụng PIP thấp nhất có thể, PIP không vượt quá 25 cmH₂O, PEEP duy trì 4–6 cm H₂O để tránh tràn khí màng phổi. Nếu PIP cần cao thì cân nhắc HFO đưa MAP cao > 12 cmH₂O.

MAP chuyển đổi: $MAP = 0,3 * (PIP - PEEP) + PEEP$

+ Lưu đồ điều chỉnh



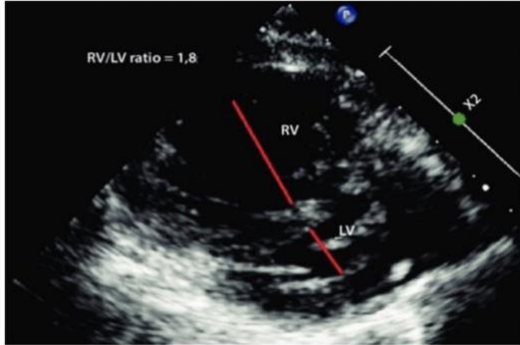
- **Thông khí tần số cao (HFOV)**: tạo MAP cao hơn với mức PIP thấp, thông khí hiệu quả hơn với thể tích khí lưu thông thấp.

+ Thất bại với thở máy thường.

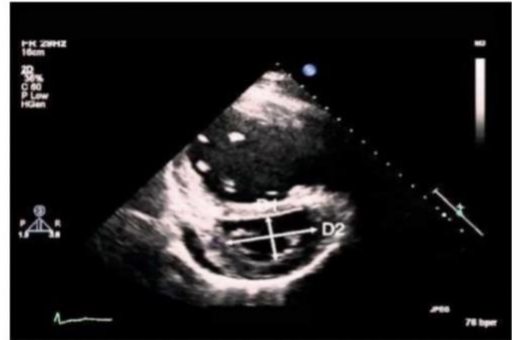
+ Khi áp lực máy thở gây tổn thương phổi.

- **Ổn định huyết động**: Siêu âm tim bắt buộc phải thực hiện để đánh giá chức năng tim và áp lực động mạch phổi. Siêu âm tim được thực hiện bởi các chuyên gia tim mạch BV Nhi TW.

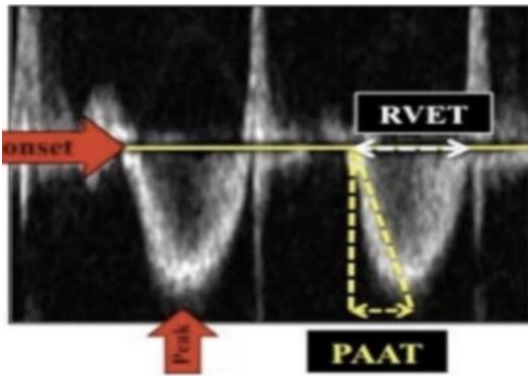
+ *Đánh giá tình trạng tăng áp lực động mạch phổi: phối hợp chuyên gia tim mạch chẩn đoán và điều trị.*



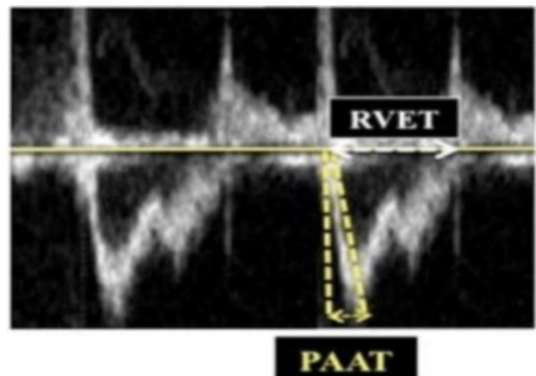
Hình 2.2. Đo chỉ số RV/LV



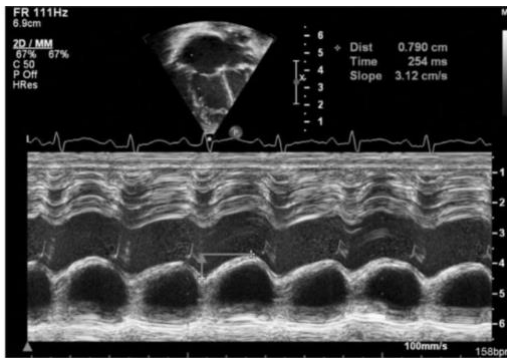
Hình 2.3. Đo chỉ số lệch thất trái



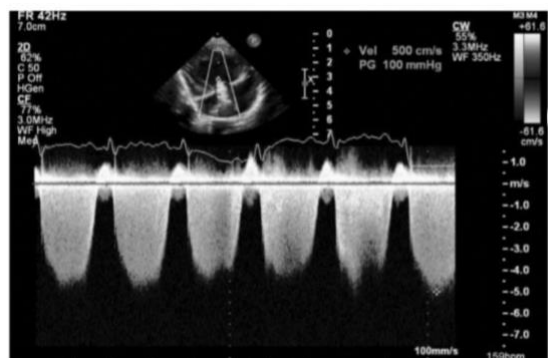
Hình 2.4. Áp lực động mạch phổi bình thường



Hình 2.5. Áp lực động mạch phổi tăng cao

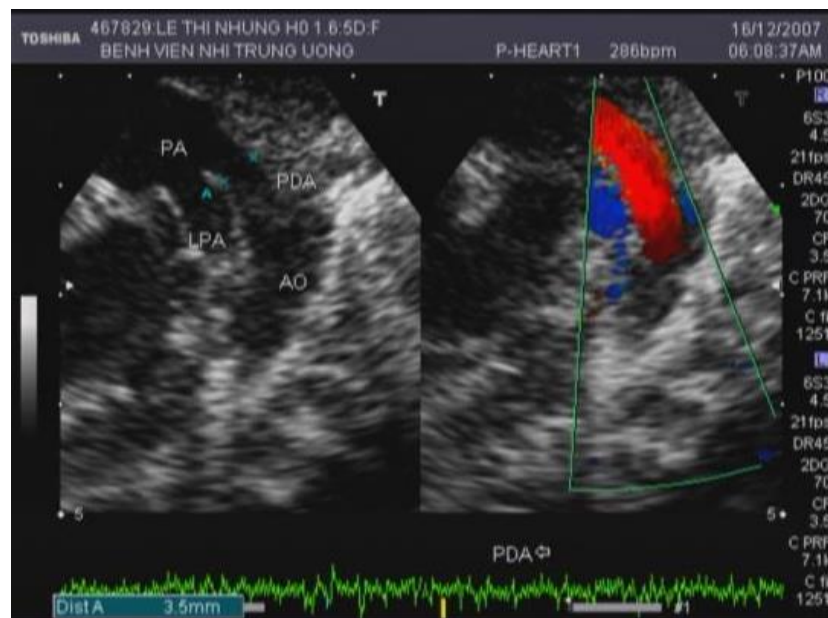


Hình 2.6. Đo các chỉ số TAPSE



Hình 2.7. Đo vận tốc phổ hở van ba lá

+ *Đánh giá ống động mạch: chỉ định điều trị khi có ảnh hưởng đến huyết động, phối hợp ý kiến chuyên gia tim mạch - BV Nhi TW.*



+ *Chỉ định thuốc vận mạch*: dựa theo đích huyết áp bệnh nhân

<http://www3.health.vic.gov.au/neonatalhandbook/procedures/blood-pressure.htm> Blood pressure disorders - neonates 02/2015.

Dopamin: 10 - 20 mcg/kg/phút.

Dobutamin: 10 - 15mcg/kg/phút

Hydrocortison 2 mg/kg/lần x 3 lần/ ngày.

Adrenalin 0,01 - 0,04 mcg/kg/phút

Nor-adrenalin 0,1 - 0,4 mcg/kg/phút.

+ *Dẫn lưu khí màng phổi*: Chẩn đoán xác định tràn khí màng phổi bằng quang và chọc thăm dò. Trước hết, chọc hút khí bằng kim có thể giải quyết được tràn khí màng phổi. Tuy nhiên, nếu khí tiếp tục tích tụ hoặc tình trạng trẻ không cải thiện thỏa đáng sau khi chọc hút bằng kim: đặt ống dẫn lưu khí theo quy trình dẫn lưu khí màng phổi.

- ***Chống nhiễm khuẩn***: Kháng sinh bậc 1 hoặc kháng sinh từ bậc 2 trở lên. (Theo guideline NICE 2015)

- Lập hồ sơ nghiên cứu theo mẫu bệnh án nghiên cứu

2.3.3. Bước 3: Điều trị surfactant

- Sau khi ổn định bệnh nhân. Tiêu chuẩn bệnh nhân ổn định:

- + Ổn định thân nhiệt: đảm bảo $36,5^{\circ}\text{C} - 37,4^{\circ}\text{C}$
- + Hô hấp: thở máy: SIMV/ HFO (BABYLOG VN500, Draeger - Đức)
- + Huyết động: Đảm bảo huyết động, huyết áp, Mạch trong giới hạn.
- + Thần kinh: an thần, giãn cơ
- + Nhiễm khuẩn: kháng sinh theo phác đồ
- + Truyền dịch theo nhu cầu.
- + Thiết lập đầy đủ đường truyền trung tâm, động mạch đo HA và lấy xét nghiệm khí máu, Xquang, SA tim đã thực hiện.
- Điều trị Surfactant. Liều: 100 mg/kg.
- Đường dùng bơm qua nội khí quản
- Cách dùng: Quy trình bơm surfactant (phụ lục quy trình bơm surfactant)



- Theo dõi: Monitoring: spO_2 , huyết áp, Mạch... liên tục bằng máy đo spO_2 , huyết áp xâm nhập, Mạch.

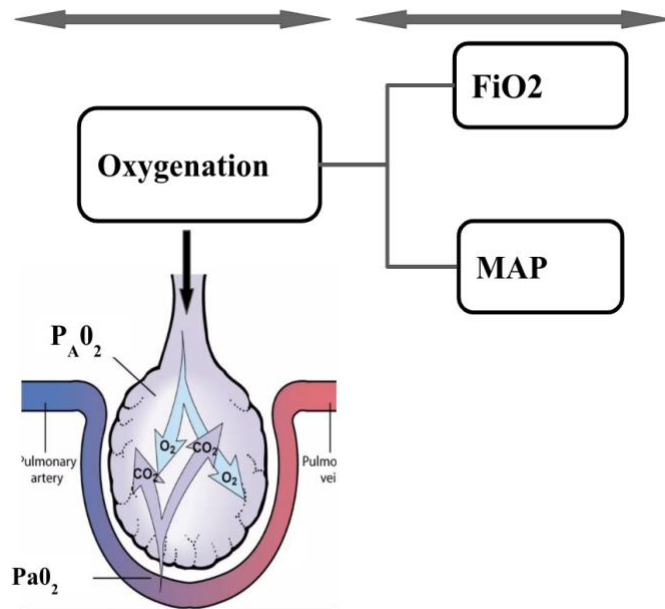


- Ghi hồ sơ các chỉ số tại thời điểm bắt đầu điều trị, 1 giờ, 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ và các thời điểm cấp cứu khác.

- Ghi phiếu theo dõi đầu giường mỗi bệnh nhân.
- Lập hồ sơ nghiên cứu: theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.3.4. Bước 4: Đánh giá kết quả điều trị

2.3.4.1. Hiệu quả trong 72 giờ: giảm mức độ suy hô hấp.



⇒ Cải thiện trao đổi oxy tại phế nang

- PaO₂ tăng so với ban đầu với p có ý nghĩa hoặc đạt đích 60 - 80 mmHg
- PaCO₂ ổn định 45 – 55 mmHg.
- OI giảm tại các thời điểm nghiên cứu so với ban đầu với p có ý nghĩa
- + Hoặc giảm ≤ 15: đạt đích
- + Phân loại: OI ≤ 15 tại thời điểm 4 giờ: đáp ứng tốt; đáp ứng kém OI > 15

⇒ Cải thiện tình trạng lâm sàng, chỉ số máy thở

- Bảo hòa oxy qua da (SpO₂)
- + Cải thiện SpO₂ tăng so với ban đầu với p có ý nghĩa.
- + Hoặc: Đạt đích: Trẻ đủ tháng, gần đủ tháng SpO₂ ≥ 95%; nếu trẻ đẻ non dưới 34 tuần SpO₂ ≥ 92%
- Giảm chỉ số máy thở tại các thời điểm nghiên cứu
- + Nồng độ oxy khí thở vào (FiO₂)

Cải thiện FiO_2 giảm so với ban đầu với p có ý nghĩa

Hoặc: $FiO_2 \leq 40\%$: Đạt đích

+ Áp lực trung bình đường thở MAP

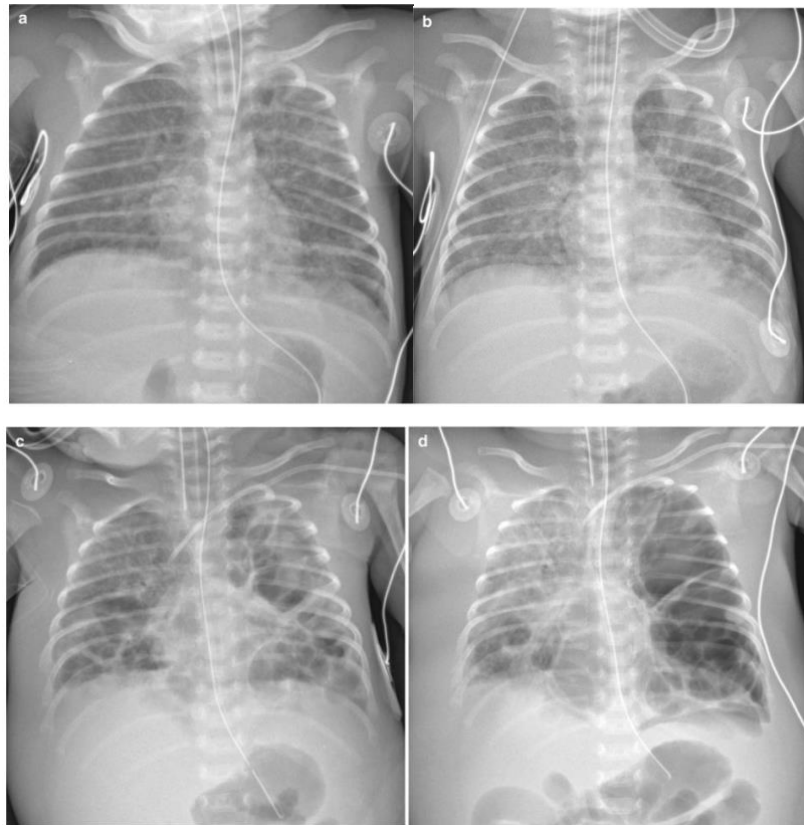
Có thể giảm $1\text{cmH}_2\text{O}$ tại các thời điểm nghiên cứu so với ban đầu.

➡ **Đánh giá mức độ tiến triển tổn thương phổi trong 72 giờ đầu điều trị:**

+ Xquang sau 24 - 48 giờ hoặc 72 giờ.

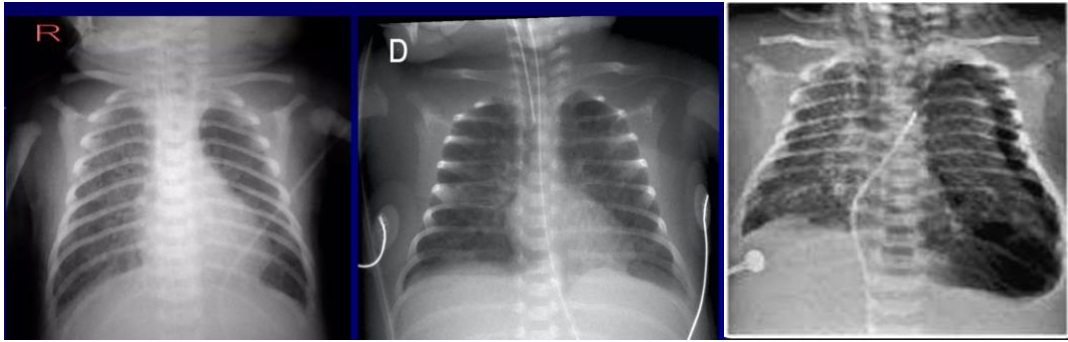
+ Đánh giá: Tràn khí màng phổi, xẹp phổi, viêm phổi tiếp theo.

+ Cấy nội khí quản: theo quy trình cấy nội khí quản

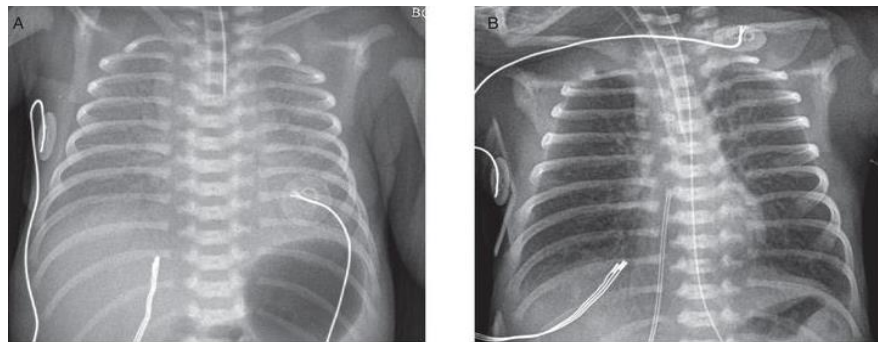


Hình 2.8: Tiến triển Viêm phổi do tụ cầu vàng ở trẻ sơ sinh.

(a) X quang 10 ngày tuổi: các đám mờ dạng lưới lan tỏa đồng đều. (b) X quang sau 2 ngày: thâm nhiễm từng mảng không đều ở cả hai phổi. (c) X quang 19 ngày tuổi tiến triển thành nhiều tràn khí phổi hai bên, tràn dịch màng phổi hai bên (d) Sau 24 ngày: khối khí phế nang to rõ rệt ở phổi trái với sự dịch chuyển trung thất sang phải.



Hình 2.9. Hội chứng hút phân su, tiến triển quang: Phổi giãn và các dấu hiệu hình lưới. Tràn khí màng phổi với phổi hai bên xẹp xuống



Hình 2.10. Xquang hình ảnh xuất huyết phổi. Hình ảnh xuất huyết phổi khu trú (đốm, vệt hay nốt nhỏ) hoặc mờ lan tỏa hai phế trường (hình ảnh phổi trắng xóa toàn bộ)

2.3.4.2. Tỷ lệ khỏi ra viện/ tử vong/ di chứng:

- **Phối hợp điều trị iNO:** đánh giá tăng áp phổi mức độ nặng đến rất nặng

Chỉ định iNO: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (2015). Quyết định 3312/QĐ-BYT: phác đồ áp dụng điều trị tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh áp dụng tại BV Nhi TW.

+ BN \geq 34 tuần, \leq 14 ngày tuổi

+ Suy hô hấp đã được hỗ trợ hô hấp: CMV, HFO, CPAP

+ Trên lâm sàng, siêu âm tim biểu hiện tăng áp lực động mạch phổi.

+ $OI \geq 25$; $OI = (PaW \times FiO_2 \times 100) / PaO_2$

+ Liều: khởi đầu 20 ppm

+ Đáp ứng: FiO_2 giảm $\leq 60\%$; $PaO_2 \geq 60$ mmHg; chênh áp tay - chân $\leq 10\%$. Giảm liều 20 \rightarrow 10 \rightarrow 5 \rightarrow 4 \rightarrow 3 \rightarrow 2 \rightarrow 1 \rightarrow cắt. Tăng liều 20 \rightarrow 40 \rightarrow 80, tối đa 80 ppm.

+ Nhiễm độc tiềm tàng: Methemoglobin, nồng độ NO trong máu cao, rối loạn chức năng tiểu cầu.

+ Không đáp ứng: can thiệp ECMO

- **Can thiệp ECMO:** thất bại các điều trị: thở máy HFO và iNO

Chỉ định ECMO: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (2015). Quyết định 3312/QĐ-BYT

+ Thất bại iNO và HFO

+ OI \geq 40 kéo dài 4 - 6 giờ

+ Tuổi thai \geq 34 tuần; cân nặng \geq 2000 gr

- **Đánh giá loạn sản phế quản phổi**

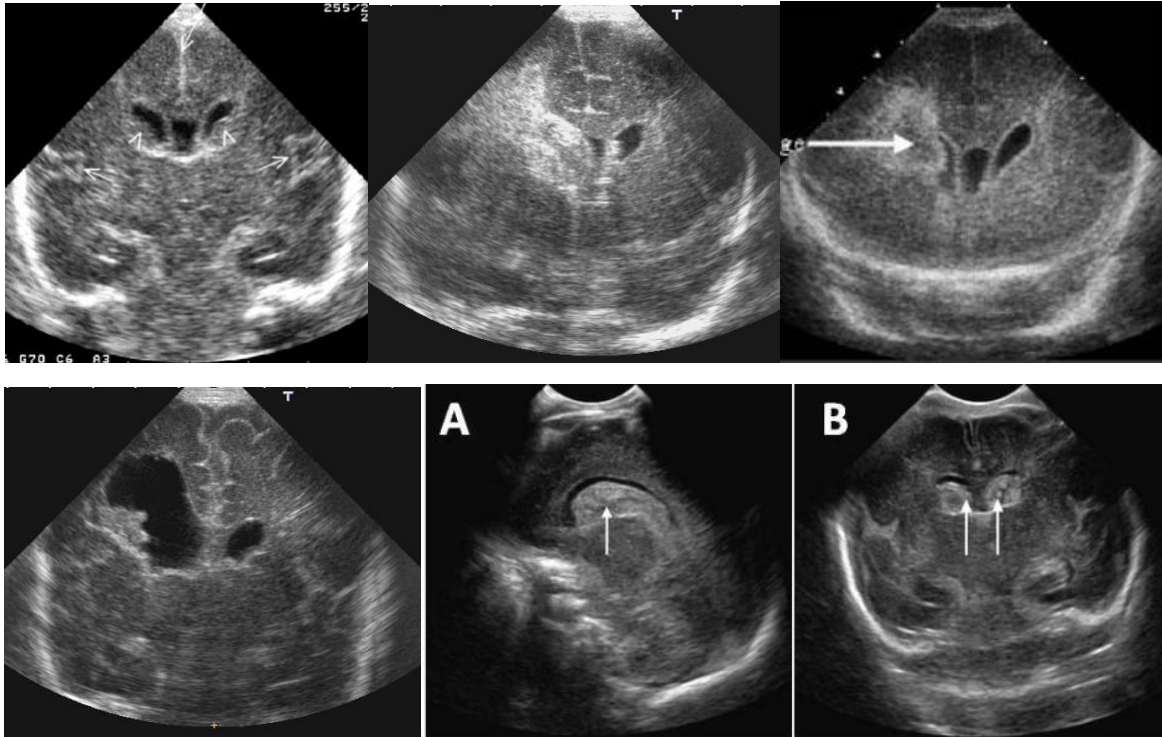
Thời điểm đánh giá và mức độ loạn sản phế quản phổi (Tiêu chuẩn chẩn đoán loạn sản phế quản phổi theo NICHD 2001).

Tuổi thai	< 32 tuần	\geq 32 tuần
Thời điểm đánh giá*	36 tuần tuổi hiệu chỉnh hoặc khi trẻ xuất viện	> 28 ngày nhưng < 56 ngày sau sinh hoặc khi trẻ xuất viện
	Được hỗ trợ oxy > 21% ít nhất 28 ngày kèm theo	
Loạn sản phế quản phổi nhẹ	Tự thở khí trời	Tự thở khí trời
Loạn sản phế quản phổi trung bình	Cần ** hỗ trợ oxy < 30%	Cần * hỗ trợ oxy < 30%
Loạn sản phế quản phổi nặng	Cần * hỗ trợ oxy \geq 30% và/ hoặc thông khí áp lực dương (PPV/nCPAP/HFNC)	Cần * hỗ trợ oxy \geq 30% và/ hoặc thông khí áp lực dương (PPV/nCPAP/HFNC)

* Tùy thuộc vào thời điểm nào đến trước

** Phương pháp đánh giá nhu cầu oxy: nhu cầu oxy để đạt bão hoà oxy đích và thời gian điều trị oxy > 12 giờ/ngày đảm bảo không mắc bệnh lý hô hấp cấp tính.

- *Xuất huyết não – màng não* (độ III, độ IV). Nhuyễn não chất trắng quanh não thất.



- Khởi bệnh ra viện: chung và riêng từng nhóm
- Tử vong: chung và riêng của mỗi nhóm.
- Thời gian nằm viện.
- Thời gian thở máy: HFO, thở máy thường.

2.3.5. Bước 5: Phân tích một số yếu tố liên quan

2.3.5.1. Liên quan đến đáp ứng điều trị surfactant trong 72 giờ

- Đánh giá thay đổi chỉ số OI tại các thời điểm điều trị.
- Tỷ lệ OI đạt đích tại thời điểm
- Mức độ suy hô hấp nặng thông qua $OI \geq 40$ và tử vong sớm trong 72 giờ

2.3.5.2. Liên quan đến tử vong trong cả đợt điều trị

- Phân tích trên nhóm đối tượng tử vong và sống chung cả 3 nhóm
- Yếu tố liên quan đến tiền sử sản khoa mẹ
- Yếu tố liên quan tiền sử sản khoa con
- Liên quan đến tình trạng trẻ nhập viện

2.4. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin

- Kỹ thuật: thông tin sẽ được thu thập thông qua việc khám, xét nghiệm, siêu âm và hỏi bệnh trực tiếp.
- Theo dõi độ bão hòa oxy, huyết áp, mạch được thực hiện bằng máy monitor theo dõi liên tục trong suốt quá trình điều trị.
- Khí máu động mạch được thực hiện tại khoa bằng máy GEM 4000 vào các thời điểm: 1 giờ, 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, các thời điểm diễn biến bất thường khác.
- Các xét nghiệm khác được thực hiện tại khoa xét nghiệm cận lâm sàng bệnh viện Nhi TW.
- Xquang tim phổi được thực hiện tại giường theo đúng phác đồ tối thiểu 3 lần: trước điều trị, diễn biến trong quá trình dùng thuốc, sau điều trị.
- Siêu âm tim: được thực hiện tại giường do các chuyên gia chuyên khoa tim mạch bệnh viện Nhi TW.
- Thông tin được khai thác, ghi chép theo mẫu hồ sơ bệnh án khoa sơ sinh bệnh viện Nhi TW

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

- Các số liệu thu thập được sẽ được kiểm tra để phát hiện những sai sót và làm sạch (xử lý thô).
- Số liệu sau khi được xử lý thô được mã hóa nhập máy tính và được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.9.
- Thống kê mô tả, các biến liên tục được thực hiện thông qua tính toán các số trung vị, tứ phân vị, trung bình, độ lệch chuẩn, cực tiểu, cực đại và các biến định tính biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm.
- Kiểm định khi bình phương được sử dụng để so sánh các tỷ lệ và tính OR. Phương pháp so sánh ghép cặp được sử dụng để so sánh thay đổi trước và sau bơm.

- Thuật toán Mann – Whitney test được sử dụng để so sánh trung bình giữa 2 nhóm độc lập.

- Thuật toán Kruskal – Wallis test được sử dụng để so sánh trung bình của nhiều nhóm độc lập.

- Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố nguy cơ.

- Mức ý nghĩa $\alpha = 0.05$ và khoảng tin cậy 95% được sử dụng.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Phần can thiệp thử nghiệm lâm sàng: các bệnh nhân ở nhóm chưa được điều trị vẫn được tiếp tục điều trị theo một phác đồ chung đã được khuyến cáo và thực tế trên thế giới cũng đã tiến hành những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tương tự.

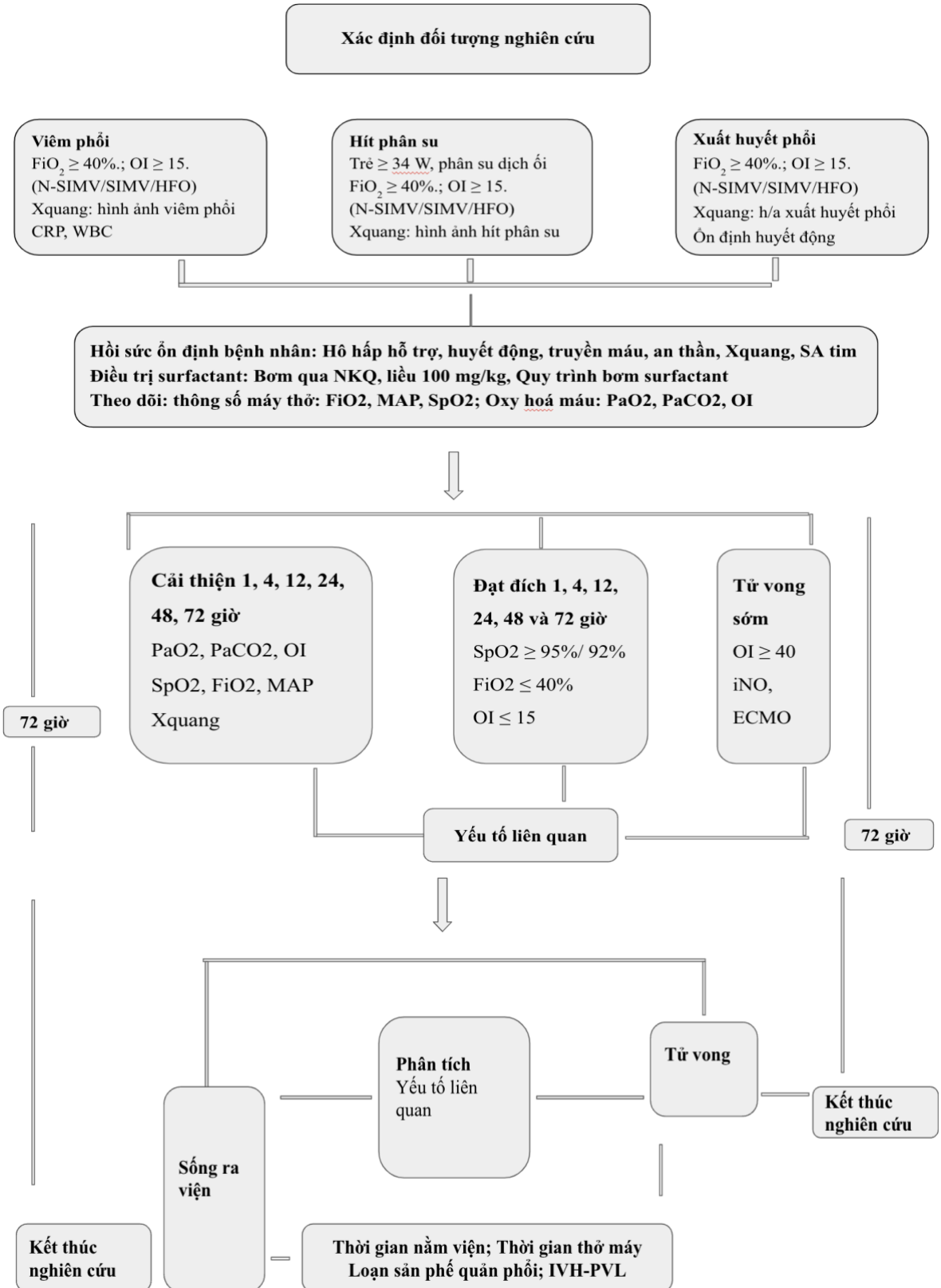
- Về kinh tế: kinh phí điều trị bệnh nhân do bảo hiểm thanh toán. Nghiên cứu không gây tổn kém thêm cho bệnh nhân.

- Đề tài thực hiện được sự đồng ý của khoa Trung tâm Sơ sinh, Ban giám đốc bệnh viện Nhi TW.

- Các thông tin được đảm bảo giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu được thông qua hội đồng y đức của Hội đồng xét duyệt đề cương của trường Đại học Y Hà Nội.

Sơ đồ nghiên cứu

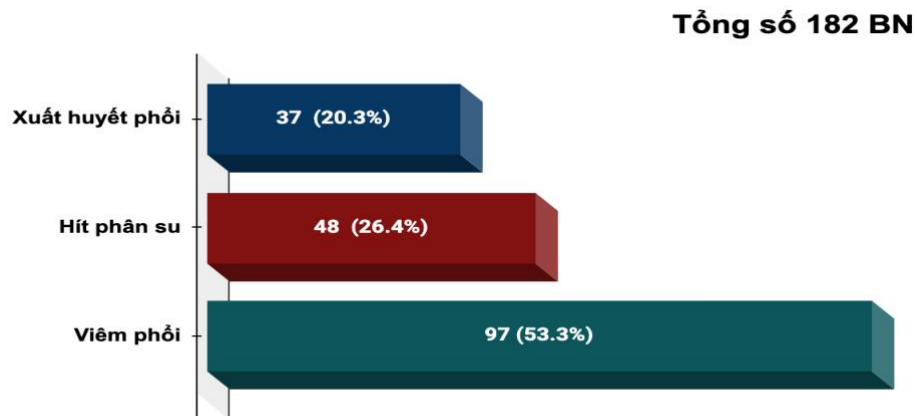


CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 12 năm 2019 tại Khoa Hồi sức cấp cứu Sơ sinh (Trung tâm Sơ sinh), Bệnh viện Nhi Trung ương có 182 trẻ sơ sinh bị suy hô hấp đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Trong đó, có 48 bệnh nhân hít phân su, 37 bệnh nhân chảy máu phổi, 97 bệnh nhân viêm phổi, và thu được những kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân bố tình trạng bệnh

Nhận xét: Trẻ bị suy hô hấp do viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%.

Bảng 3.1. Phân bố về giới tính

Giới tính/ Nhóm bệnh (n = 182)	Nam		Nữ		P
	n;	%	n;	%	
Viêm phổi (n=97)	70	72,2	27	27,8	
Hít phân su (n=48)	30	62,5	18	37,5	
Xuất huyết phổi (n=37)	26	70,3	11	29,7	
Tổng số (n=182)	126	69,2	56	30,8	< 0,05

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ nam cao hơn trẻ nữ. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.2. Phân bố về tuổi thai

Tuổi thai	Viêm phổi (n; %)		Hít phân su (n; %)		Xuất huyết phổi (n; %)	
28 - ≤ 32 tuần	3	3,1	0	0	10	27,0
33 - ≤ 36 tuần	29	29,9	2	4,2	9	24,3
37 - ≤ 42 tuần	65	67,0	46	95,8	18	48,6
Trung bình	36,8 ± 2,6		39,2 ± 1,3		35,5 ± 3,5	

Nhận xét: Tuổi thai trung bình trong nhóm xuất huyết phổi thấp nhất $35,5 \pm 3,5$ tuần. Không có trẻ nào trong nhóm nghiên cứu có tuần thai dưới 28 tuần hoặc trên 42 tuần.

Bảng 3.3. Phân bố về cân nặng

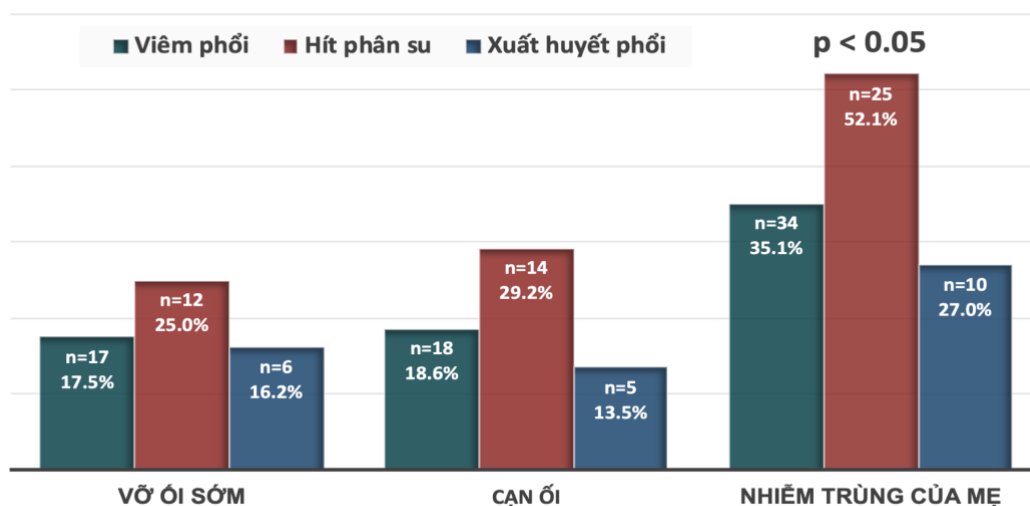
Cân nặng	Viêm phổi (n; %)		Hít phân su (n; %)		Xuất huyết phổi (n; %)	
< 2500 gram	17	17,5	0	0	16	43,2
2500 - ≤ 4000 gr	77	79,4	46	95,8	19	51,4
> 4000 gram	3	3,1	2	4,2	2	5,4
Trung bình	2988 ± 565g		3290 ± 395g		2655 ± 841g	

Nhận xét: Cân nặng trung bình của trẻ tương đương trong cả 3 nhóm: nhóm xuất huyết phổi, hít phân su và viêm phổi lần lượt là 2655 ± 841 gram, 3290 ± 395 gram và 2988 ± 565 gram.

Bảng 3.4. Phương pháp đẻ

Phương pháp đẻ/ Nhóm bệnh	Đẻ thường (n; %)		Đẻ mổ (n; %)		P
Viêm phổi (n=97)	21	21,6	76	78,4	
Hít phân su (n=48)	15	31,2	33	68,8	
Xuất huyết phổi (n=37)	19	51,4	18	48,6	
Tổng số	55	30,2	127	69,8	< 0,05

Nhận xét: Đẻ mổ có tỷ lệ cao hơn ở nhóm hít phân su và viêm phổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



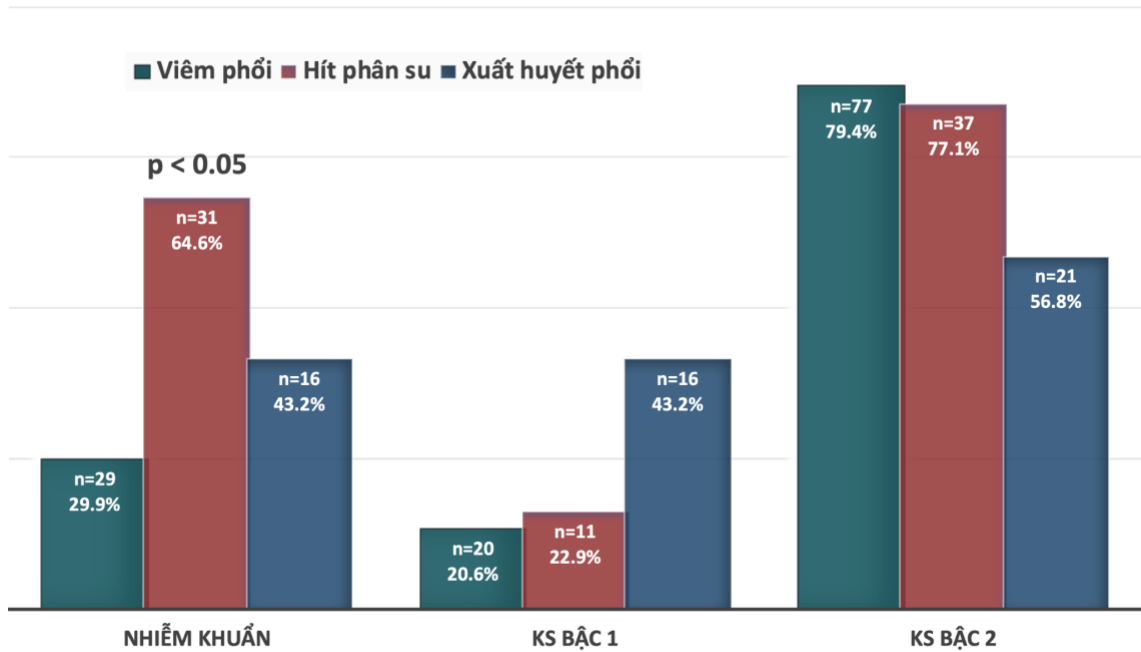
Biểu đồ 3.2. Tiền sử sản khoa

Nhận xét: Mẹ có tiền sử nhiễm khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất đặc biệt nhóm hít phân su 52,1%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.5. Tình trạng lúc sinh

Tình trạng/ Nhóm bệnh	Viêm phổi		Hít phân su		Xuất huyết phổi	
	(n; %)	(n; %)	(n; %)	(n; %)	(n; %)	(n; %)
Hồi sức lúc sinh	95	97,9	45	93,8	37	100
Điều trị KS	58	59,8	37	77,1	6	16,2
Điều trị Vit K tiêm	4	4,1	37	77,1	6	16,2

Nhận xét: Cả 3 nhóm đều có tỷ lệ hồi sức tại phòng sinh cao, đặc biệt là nhóm xuất huyết phổi 100%. Tỷ lệ dùng kháng sinh ngay sau sinh chiếm 77,1% ở nhóm hít phân su.



Biểu đồ 3.3. Tình trạng nhiễm khuẩn của con và sử dụng kháng sinh

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm khuẩn của con khi vào viện cao nhất ở nhóm hít phân su 64.6% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm viêm phổi có tỷ lệ dùng KS bậc 2 cao (79,4%).

Bảng 3.6. Thời gian nhập viện và điều trị

Thời gian/ Nhóm bệnh	Viêm phổi	Hít phân su	Xuất huyết phổi
Tuổi nhập viện	2	1	1
Median (IQR) ngày	(1 - 2)	(1 - 2)	(1 - 2)
Thời gian điều trị	30,5	14	20
Median (IQR) giờ	(12,5 - 51,3)	(5,8 - 27,8)	(11 - 31,5)
Điều trị trước 6 giờ	10	10,3	16
	33,3	9	29,7

Nhận xét: Nhóm hít phân su có thời gian điều trị surfactant trung vị khoảng 14 giờ sau vào viện sớm hơn so với hai nhóm còn lại, có 33,3% được điều trị trong 6 giờ sau nhập viện.

Bảng 3.7. Tình trạng chung khi nhập viện

Tình trạng/ Nhóm bệnh	Viêm phổi		Hít phân su		Xuất huyết phổi	
	n	%	n	%	n	%
Trẻ li bì	47	48,5	27	56,3	18	48,6
Tràn khí màng phổi	9	9,3	5	10,4	2	5,4
Sử dụng vận mạch	56	57,7	22	45,8	21	56,8
Ống động mạch	90	92,8	47	97,9	35	94,6
Rối loạn đông máu	51	52,6	28	58,3	24	64,9
Truyền máu	12	12,4	1	2,1	5	13,5

Nhận xét: Tỷ lệ tràn khí màng phổi ngay khi vào viện nhóm hít phân su chiếm 10,4%. Nhóm xuất huyết phổi có tình trạng rối loạn đông máu cao hơn chiếm 64,9% và tỷ lệ truyền truyền máu 13,5%.

Bảng 3.8. Tình trạng hỗ trợ hô hấp khi vào viện

Tình trạng/ Nhóm bệnh	Viêm phổi		Hít phân su		Xuất huyết phổi	
	n	%	n	%	n	%
Điều trị surfactant tuyến trước	18	18,6	10	20,8	8	21,6
N-SIMV	2	2,1	3	6,3	2	5,4
Thở máy thường	45	46,4	23	47,9	26	70,3
Thở máy HFO	50	51,5	22	45,8	9	24,3

Nhận xét: Tỷ lệ thở máy HFO ở nhóm viêm phổi 51,5% và hít phân su 45,8% cao hơn nhóm xuất huyết phổi 24,3%. Đã điều trị surfactant ở tuyến dưới thấp nhất ở nhóm viêm phổi 18,6%.

Bảng 3.9. Mức độ suy hô hấp, thông số thở máy trước điều trị

Tình trạng/ Nhóm bệnh	Viêm phổi	Hít phân su	Xuất huyết phổi	P
	(X ± SD)			
SpO ₂ (%)	83,6 ± 15,2	79,5 ± 14,2	85,4 ± 15,2	0,05
FiO ₂ (%)	92,6 ± 14,3	94,5 ± 15,3	89,7 ± 12,2	< 0,05
MAP	14 ± 4	14 ± 3	15 ± 6	> 0,05

Nhận xét: Nhu cầu FiO₂ của cả 3 nhóm đều rất cao, cao nhất là nhóm hít phân su 94,5 ± 15,3 mà SpO₂ đạt thấp nhất của 3 nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05.

Bảng 3.10. Mức độ rối loạn trao đổi oxy ở phổi trước điều trị

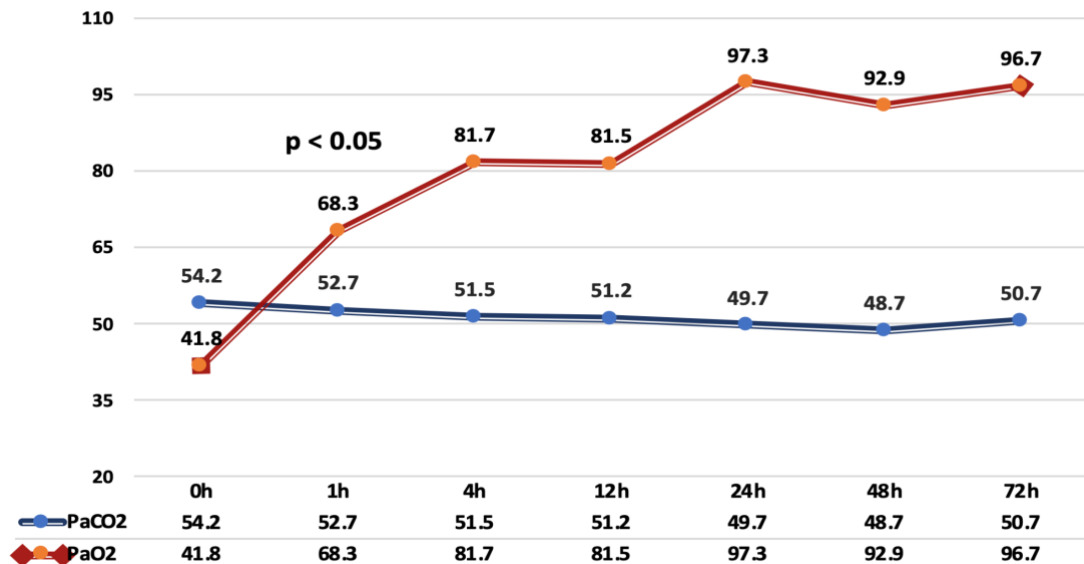
Tình trạng/ Nhóm bệnh	Viêm phổi	Hít phân su	Xuất huyết phổi	P
	(X ±SD)			
PaO ₂ mmHg	41,8 ± 28,3	47,6 ± 15,2	67,4 ± 12,2	> 0,05
PaCO ₂ mmHg	54,2 ± 21,1	59,6 ± 14,5	58,6 ± 10,1	> 0,05
OI	42,2 ± 28,1	41,9 ± 7,4	39,1 ± 12,5	> 0,05

Nhận xét: OI trung bình 40, mức độ suy hô hấp rất nặng ở cả 3 nhóm.

3.2. Kết quả điều trị surfactant

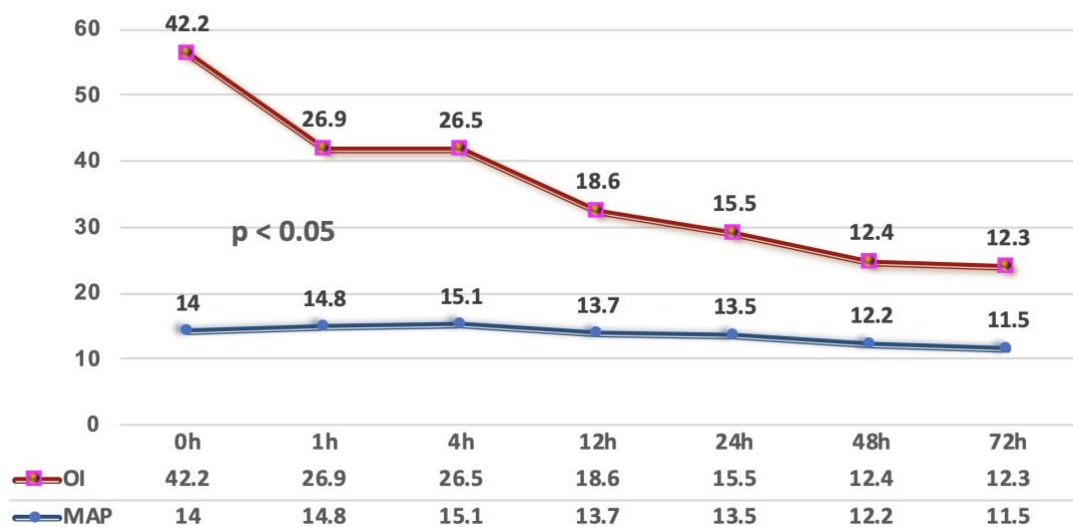
3.2.1. Cải thiện mức độ suy hô hấp trong 72 giờ đầu sau điều trị

3.2.1.1. Nhóm viêm phổi



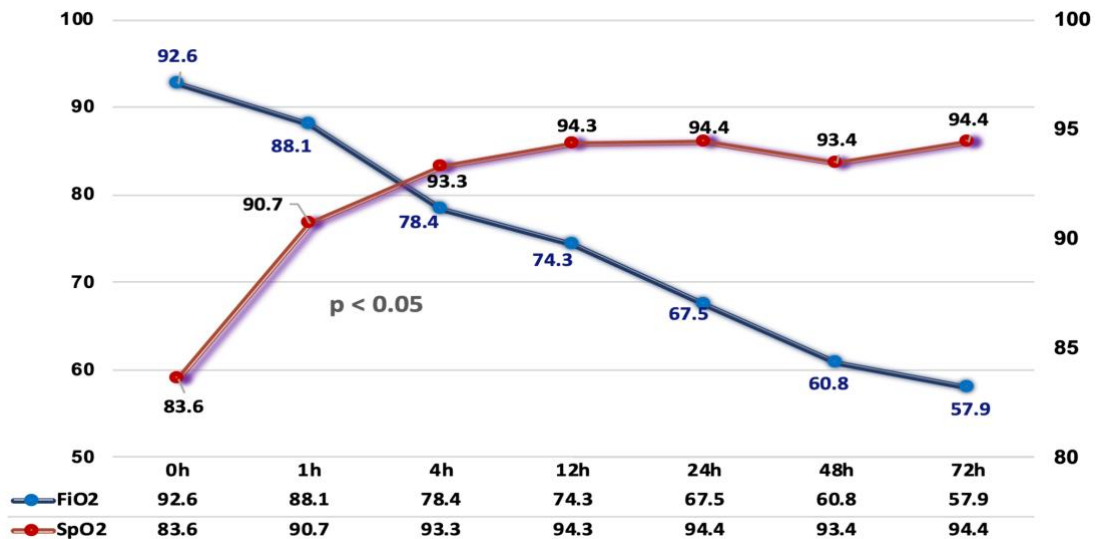
Biểu đồ 3.4: Thay đổi của PaCO₂; PaO₂ trước và sau điều trị

Nhận xét: PaO₂ cải thiện ngay sau 4 giờ từ 41.8 \rightarrow 81.7 mmHg, $p < 0.05$.



Biểu đồ 3.5. Thay đổi OI và MAP trước và sau điều trị

Nhận xét: Chỉ số OI giảm rõ rệt sau 4 giờ từ 42,2 xuống còn 26,5. $p < 0.05$.



Biểu đồ 3.6. Thay đổi của FiO₂ và SpO₂ trước và sau điều trị

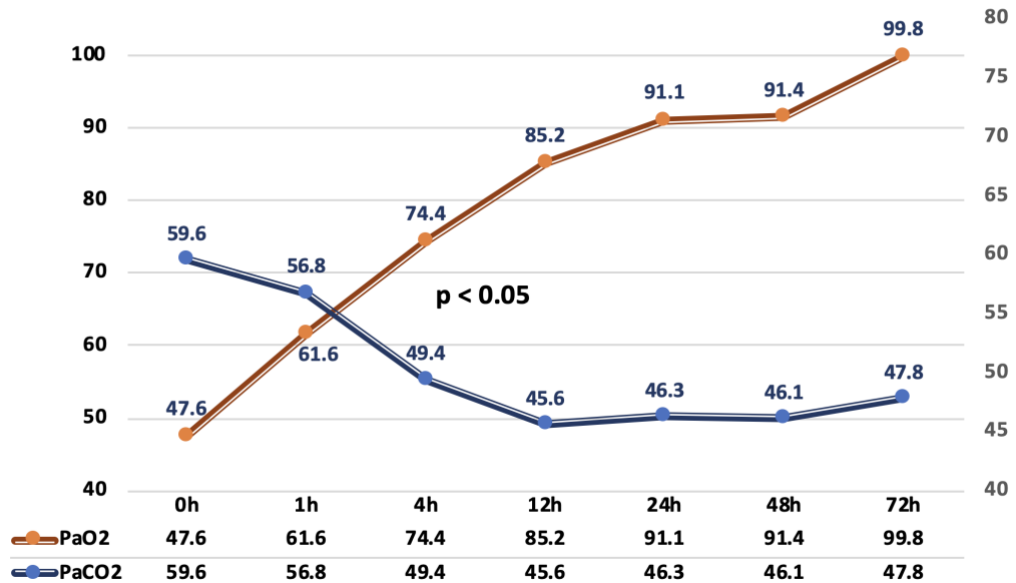
Nhận xét: Nồng độ oxy khí thở vào (FiO₂) giảm từ 92,6% xuống 57,9% sau 72 giờ. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.11: Mức độ cải thiện suy hô hấp và trao đổi oxy tại phế nang đạt đích

0h	PaO ₂ : 41,8 ± 28	OI: 42,2 ± 28	SpO ₂ : 83,6 ± 15	FiO ₂ : 92,6 ± 14	P
Đích/ Thời gian	PaO ₂ > 60	OI < 15	SpO ₂ > 95%	FiO ₂ ≤ 40%	
	(n; %)				
0h	20 (20,6)	5 (5,2)	10 (10,3)	0 (0)	> 0,05
1h	62 (63,9)	30 (30,9)	52 (53,6)	3 (3,1)	0,08
4h	78 (80,4)	45 (46,4)	59 (60,8)	8 (8,2)	0,04
12h	76 (78,4)	55 (56,7)	63 (64,9)	16 (16,5)	0,02
24h	80 (82,5)	56 (57,7)	64 (66,0)	17 (17,5)	0,017
48h	81 (83,5)	75 (77,3)	68 (70,1)	29 (29,9)	0,004
72h	82 (84,5)	75 (77,3)	74 (76,3)	44 (45,4)	0,0006

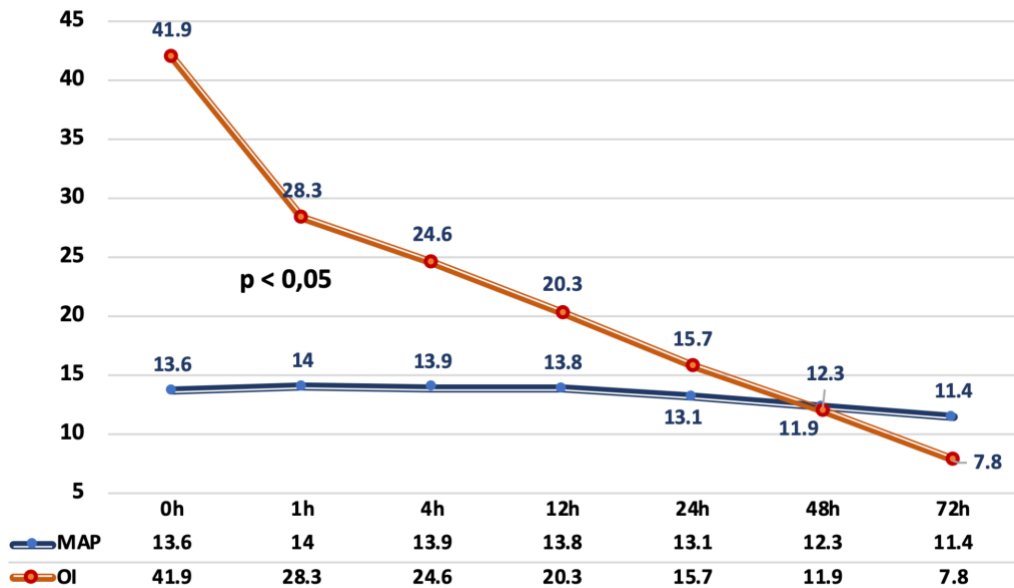
Nhận xét: Sau 4 giờ điều trị các chỉ số đánh giá mức độ suy hô hấp đều cải thiện khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$, đặc biệt chỉ số OI 46,4% đạt đích.

3.2.1.2. Nhóm hít phân su



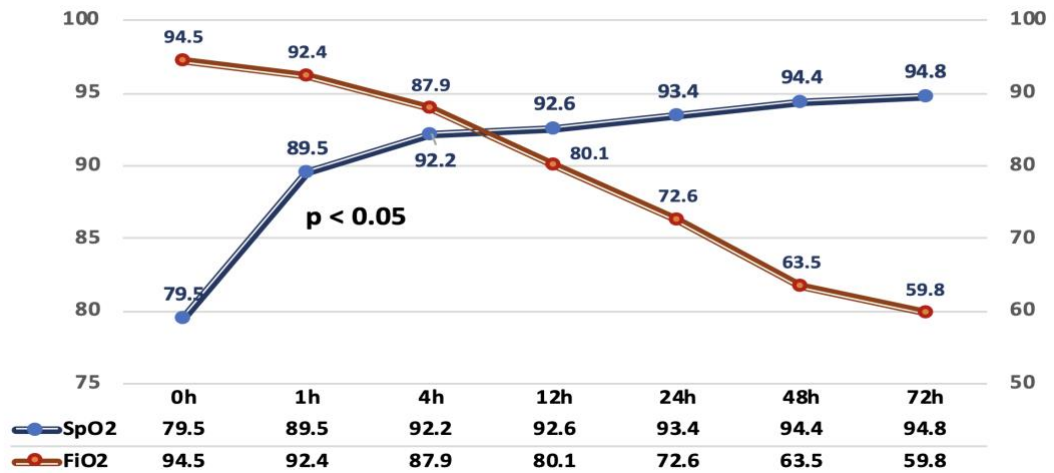
Biểu đồ 3.7: Thay đổi về PaCO₂; PaO₂

Nhận xét: PaO₂ cải thiện rõ rệt sau điều trị 1 giờ, ổn định sau 4 - 12 giờ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.



Biểu đồ 3.8. Thay đổi MAP và OI trước và sau điều trị

Nhận xét: Chỉ số OI giảm rõ rệt ngay trong giờ thứ 1 sau điều trị và giảm tới đích sau 24 giờ, có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.



Biểu đồ 3.9: Thay đổi về FiO₂ và SpO₂.

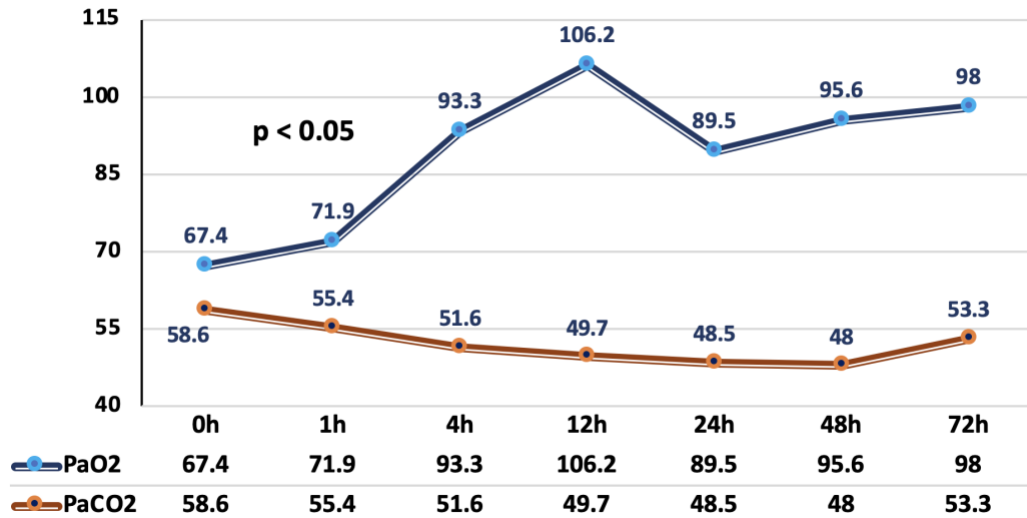
Nhận xét: Bão hòa oxy qua da tăng từ 79,5% lên 94,8% sau bơm 72 giờ. Nồng độ oxy khí thở vào giảm từ 94,5% xuống 59,8% sau 72 giờ. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.12: Mức độ suy hô hấp và trao đổi oxy tại phế nang thay đổi

Đích /thời gian	PaO ₂ > 60	OI < 15	SpO ₂ > 95%	FiO ₂ ≤ 40%	P
0h	3 (6,3)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)	
1h	15 (31,3)	11 (22,9)	11 (22,9)	2 (4,2)	0,03
4h	23 (47,9)	18 (37,5)	20 (41,7)	4 (8,4)	0,01
12h	35 (72,9)	25 (52,1)	25 (52,1)	5 (10,4)	0,01
24h	36 (75)	29 (60,4)	32 (66,7)	7 (14,6)	0,01
48h	36 (75)	35 (72,9)	34 (70,8)	17 (35,4)	0,0007
72h	38 (79,2)	37 (77,1)	34 (70,8)	20 (41,7)	0,0003

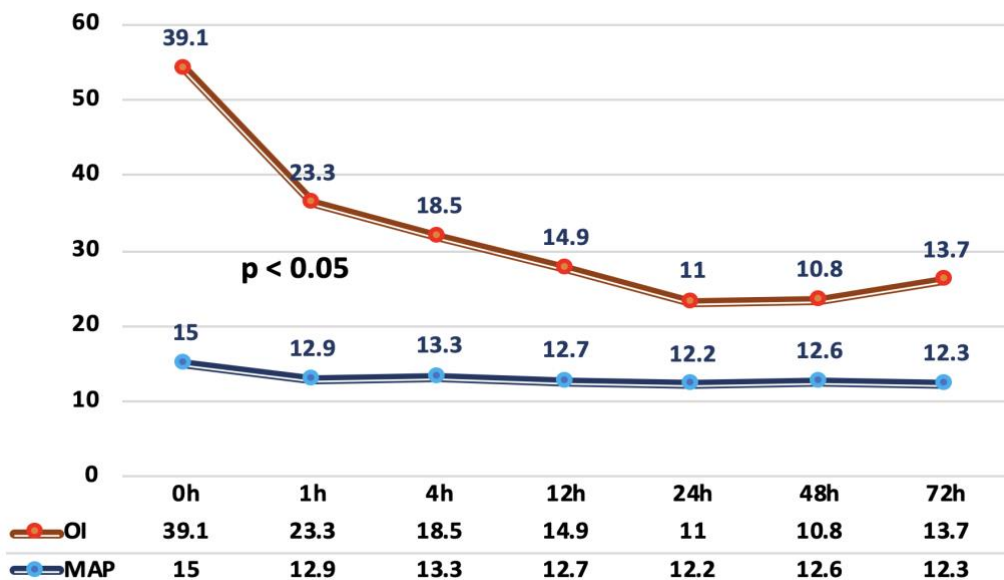
Nhận xét: Chỉ số đánh giá mức độ suy hô hấp cải thiện ngay từ 1 giờ đầu. Sự khác biệt này có ý nghĩa $p < 0.05$.

3.2.1.3. Nhóm xuất huyết phổi



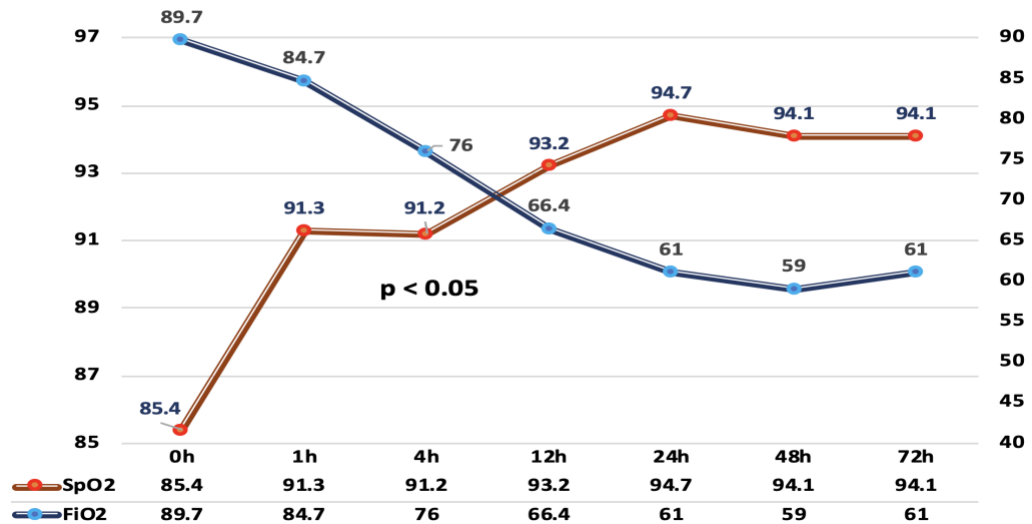
Biểu đồ 3.10: Thay đổi PaO₂; PaCO₂

Nhận xét: PaO₂ cải thiện rõ rệt ngay sau 4 giờ từ 67.4 mmHg → 93.3 mmHg, AaDO₂ cũng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$.



Biểu đồ 3.11. Thay đổi MAP và OI trước và sau điều trị

Nhận xét: Cải thiện OI nhanh sau 1 giờ, ổn định đạt đích sau 12 giờ, có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.



Biểu đồ 3.12: Thay đổi FiO_2 ; SpO_2

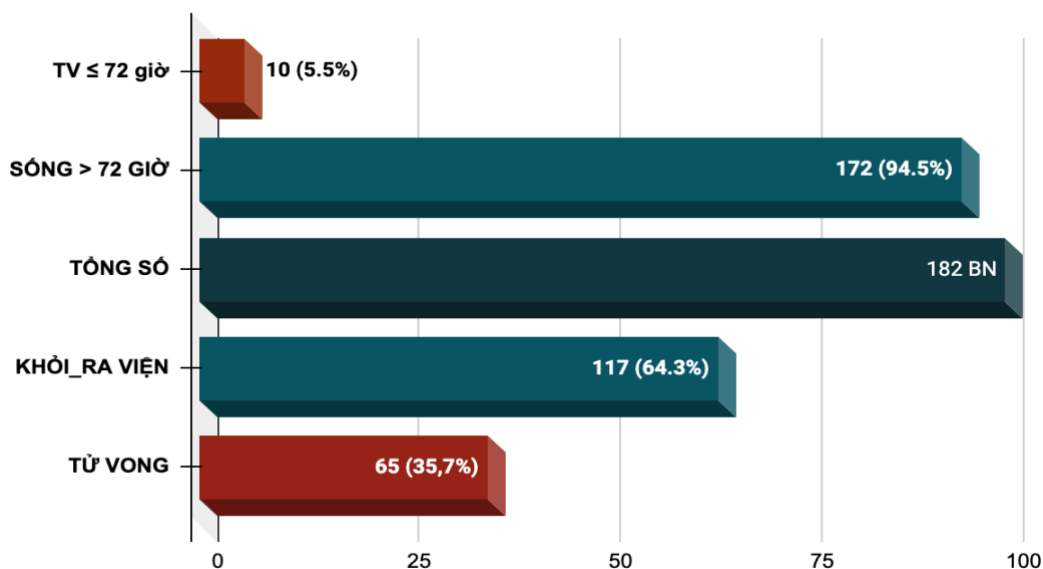
Nhận xét: Độ bão hòa oxy qua da (SpO_2) cải thiện ổn định ngay sau 1 giờ từ 85.4 \rightarrow 91.3 %. Nhu cầu FiO_2 giảm rõ rệt sau 72 giờ $p < 0.05$.

Bảng 3.13: Cải thiện tình trạng suy hô hấp và trao đổi oxy tại phế nang

0h	PaO2 67,4 \pm 65	OI 39,1 \pm 43	SpO2 85,4 \pm 14,2	FiO2 89,7 \pm 13,5	P
Đích/ thời gian	PaO2 > 60	OI < 15	SpO2 > 95%	FiO2 \leq 40%	
	(n; %)				
0h	17 (45,9)	5 (13,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	
1h	23 (62,1)	14 (37,8)	13 (35,1)	3 (8,1)	0,08
4h	27 (73,0)	22 (59,5)	16 (43,2)	7 (18,9)	0,04
12h	30 (81,1)	28 (75,7)	20 (54,1)	9 (24,3)	0,05
24h	34 (91,9)	27 (73,0)	20 (54,1)	11 (29,7)	0,03
48h	32 (86,5)	28 (75,7)	22 (59,4)	13 (35,1)	0,02
72h	33 (89,2)	33 (89,2)	22 (59,4)	13 (35,1)	0,04

Nhận xét: Tại thời điểm 4 giờ mức độ suy hô hấp giảm rõ rệt $p < 0.05$, tuy nhiên sau 12 giờ, cải thiện chậm dần nhưng vẫn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2. Kết quả điều trị surfactant thay thế



Biểu đồ 3.13: Tỷ lệ sống và tử vong

Nhận xét: Trong 72 giờ đầu điều trị sống 172 bệnh nhân (94,5%) chỉ có 10 bệnh nhân tử vong chiếm 5,5%. Tổng số có 117 trẻ khỏi bệnh - ra viện chiếm 64,3%.

Bảng 3.14. Mức độ suy hô hấp sau 72 giờ điều trị

Tình trạng/ Nhóm bệnh	Đích	Viêm phổi	Hít phân su (X ± SD)	Xuất huyết phổi	P
SpO ₂ (%)	≥ 95	94,4 ± 7,5	99,8 ± 8,7	94,1 ± 9,2	0,05
FiO ₂ (%)	≤ 40	57,9 ± 10,2	59,8 ± 9,8	61,0 ± 11,4	> 0,05
PaO ₂ mmHg	≥ 60	96,7 ± 12,6	99,8 ± 11,5	94,1 ± 10,7	< 0,05
OI	≤ 15	12,3 ± 2,1	7,8 ± 1,5	13,7 ± 2,4	< 0,05
MAP (cmH ₂ O)	14	11,5 ± 1,5	11,4 ± 2,1	12,3 ± 1,7	< 0,05

Nhận xét: Sau 72 giờ điều trị mức độ suy hô hấp giảm rõ rệt có ý nghĩa $p < 0.05$. OI đạt đích < 15 có ý nghĩa $p < 0.05$.

Bảng 3.15. Diễn biến lâm sàng trong 72 giờ đầu điều trị

Thời gian	0h (n;%)			72h (n;%)			P
Tổn thương/ nhóm bệnh	Viêm phổi	Hít phân su	Xuất huyết phổi	Viêm phổi	Hít phân su	Xuất huyết phổi	
<i>Tràn khí màng phổi</i>	9 9,3	5 10,4	2 5,4	8 8,2	8 16,7	2 5,4	0,66
<i>Cây NKQ (+)</i>	7 7,2	1 2,1	1 2,1	9 9,3	3 6,3	0 0,0	0,71
<i>Tổng số</i>	16 16,5	6 12,5	3 8,1	17 17,5	11 22,9	2 5,4	0,99

Nhận xét: Tràn khí màng phổi và cây NKQ (+) trước và trong quá trình điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa $p > 0.05$.

Bảng 3.16. Hỗ trợ hô hấp và nằm viện

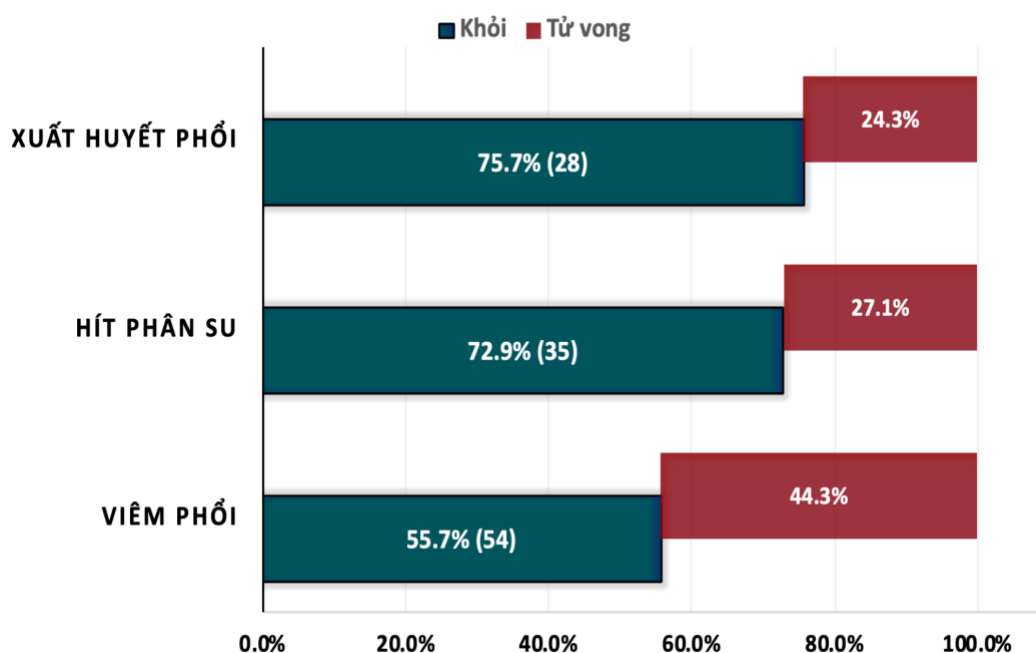
Chỉ tiêu	Viêm phổi (n=97)	Hít phân su (n=48)	Xuất huyết phổi (n=37)
Thời gian thở máy <i>Median (IQR)</i>	5 (10-3)	4,5 (8-3)	9 (6-1)
HFO <i>Median (IQR)</i>	2 (4- 2)	1,75 (4,4-0)	2,5 (5- 0,63)
SIMV <i>Median (IQR)</i>	3,5 (6- 2)	3,0 (4- 2,3)	5 (9- 2,5)
iNO (n; %)	0 (0,0)	3 (1,6)	0 (0,0)
ECMO (n; %)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Thời gian nằm viện <i>Median (IQR)</i>	15 (22-11)	15 (21-9)	20 (31-11)

Nhận xét: Thời gian nằm điều trị của các nhóm viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi tương ứng 15; 15 và 20 ngày. Thở máy cũng tương ứng 5, 4,5 và 9 ngày.

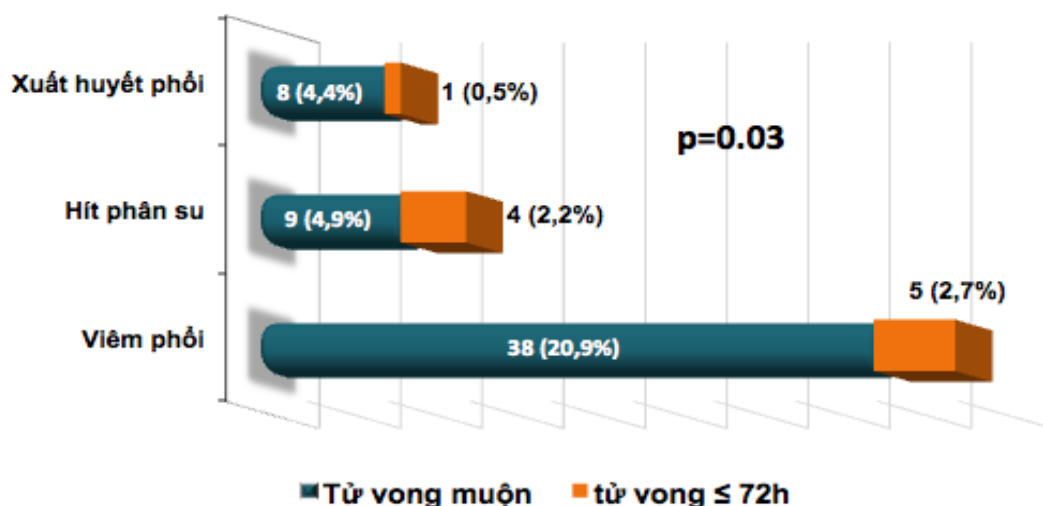
Bảng 3.17: Tiến triển điều trị

Tiến triển/ Nhóm bệnh	Viêm phổi (n=97)	Hít phân su (n=48)	Xuất huyết phổi (n=37)
Loạn sản phổi (n=24)	12 (6,6)	6 (3,3)	6 (3,3)
XHN- MN/PVL (n=12)	5 (2,7)	3 (1,6)	4 (2,2)

Nhận xét: Loạn sản phế quản phổi nhóm viêm phổi cao hơn chiếm 6,6% trong tổng số trường hợp nghiên cứu.

**Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ ra viện của từng nhóm bệnh**

Nhận xét: Tỷ lệ ra viện của từng nhóm viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi lần lượt 54 (55,7%); 35 (72,9%) và 28 (75,7%).



Biểu đồ 3.15: Tử vong sớm trước 72 giờ từng nhóm bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong trước 72 giờ có sự khác biệt có ý nghĩa $p = 0,03$ so với tử vong chung.

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

3.3.1. Tổn thương phổi liên quan đến đáp ứng surfactant trong 72 giờ

Bảng 3.18. Tổn thương phổi liên quan đến cải thiện OI tại các thời điểm

Thời điểm/ Nhóm bệnh	Viêm phổi ($\bar{X} \pm SD$)	Hít phân su ($\bar{X} \pm SD$)	Xuất huyết phổi ($\bar{X} \pm SD$)	P
0h	42,2 ± 28,1	41,9 ± 7,4	39,1 ± 12,5	> 0,05
1h	26,9 ± 7,3	28,3 ± 6,8	23,3 ± 9,1	0,00
4h	26,5 ± 5,4	24,6 ± 5,9	18,5 ± 5,7	0,00
12h	18,6 ± 6,2	20,3 ± 5,6	14,9 ± 4,3	0,00/0,03
24h	15,5 ± 4,7	15,7 ± 4,9	11 ± 3,9	0,00/0,21
48h	12,4 ± 4,2	11,9 ± 5,2	10,8 ± 4,1	0,00/0,82
72h	12,3 ± 3,8	7,8 ± 2,9	13,7 ± 3,6	0,00/0,8

Nhận xét: Cải thiện chỉ số OI có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$ bắt đầu ngay sau 1 giờ điều trị.

Bảng 3.19. Tổn thương phổi liên quan đến tỷ lệ thay đổi OI ≤ 15

Nhóm bệnh/ Thời điểm	Viêm phổi (n;%)	Hít phân su (n; %)	Xuất huyết phổi (n; %)	P
0h	10 (10,4)	6 (12,5)	11 (29,7)	> 0,05
1h	30 (30,9)	11 (22,9)	14 (37,8)	0,15
4h	45 (46,4)	18 (37,5)	22 (59,5)	0,03
12h	55 (56,7)	25 (52,1)	28 (75,7)	0,00
24h	56 (57,7)	29 (60,4)	27 (73,0)	0,00/0,05
48h	75 (77,3)	35 (72,9)	28 (75,7)	0,00/0,01
72h	75 (77,3)	37 (77,1)	33 (89,2)	0,00/0,00

Nhận xét: Tỷ lệ chỉ số OI cải thiện đạt đích có sự khác biệt bắt đầu sau 4 giờ điều trị và khác biệt từng giờ sau đó với $p < 0.05$.

Bảng 3.20: Tổn thương phổi liên quan đến thay đổi FiO2 $\leq 40\%$

Nhóm bệnh/ Thời điểm	Viêm phổi (n;%)	Hít phân su (n; %)	Xuất huyết phổi (n; %)	P
0h	2 (2,1)	1 (2,1)	3 (8,7)	
1h	3 (3,1)	2 (4,2)	3 (8,1)	0,7
4h	8 (8,2)	4 (8,4)	7 (18,9)	0,14
12h	16 (16,5)	5 (10,4)	9 (24,3)	0,05
24h	17 (17,5)	7 (14,6)	11 (29,7)	0,03
48h	29 (29,9)	17 (35,4)	13 (35,1)	0,00
72h	44 (45,4)	20 (41,7)	13 (35,1)	0,00

Nhận xét: Nhu cầu oxy khí thở vào FiO2 giảm dưới 40% của 3 nhóm tại thời điểm 12 giờ có sự khác biệt rõ nhất có ý nghĩa $p = 0.05$.

Bảng 3.21: Liên quan giữa chỉ số OI ≥ 40 và tỷ lệ tử vong trước 72 giờ

Nhóm bệnh/ OI	≥ 40 (n; %)			< 40 (n; %)		
	Sống	TV	Tổng	Sống	TV	Tổng
Viêm phổi	37 38,1	5 5,5	42	55 56,7	0 0	55
Hít phân su	15 31,3	3 6,3	18	29 60,4	1 2,0	30
Chảy máu phổi	8 21,6	0 0	8	28 75,7	1 2,7	29
Tổng số n=182	60 33,0	8 4,4	68	112 61,5	2 1,1	114
P						= 0.05

Nhận xét: Tử vong trước 72 giờ có sự khác biệt ở nhóm OI ≥ 40 tại thời điểm điều trị surfactant ở cả 3 nhóm p = 0.05.

Bảng 3.22: Một số yếu tố liên quan đến OI tại 4 giờ ở nhóm viêm phổi

Yếu tố liên quan/ Chỉ số OI		OI > 15 (n = 52; %)		OI ≤ 15 (n = 45; %)		OR	p
Tuổi thai	Đủ tháng	35	53,8	30	46,2	1,0	0,9
	Non tháng	17	53,1	15	46,9	(0,4-0,6)	
Phương pháp đẻ	Đẻ thường	14	66,7	7	33,6	2,0	0,2
	Đẻ mổ	38	50,0	38	50,0	(0,3-0,7)	
Cân nặng khi sinh	Bình thường	42	52,5	38	47,5	0,8	0,6
	Nhẹ cân	10	58,8	7	41,2	(0,4-0,6)	
Nhiễm khuẩn của mẹ	Có	14	41,2	20	58,8	0,5	0,7
	Không	38	60,3	25	39,7	(0,4-0,7)	
Nhiễm khuẩn khi vào viện	Có	18	62,1	11	37,9	1,6	0,3
	Không	34	0,5	34	50,0	(0,4-0,7)	
Kháng sinh tại viện	Bậc 1	10	50,0	10	50,0	0,9	0,7
	Từ bậc 2	42	54,5	35	45,5	(0,4-0,6)	
Surfactant tuyền trước	Có	10	55,6	8	44,4	1,1	0,9
	Không	42	53,2	37	46,8	(0,4-0,6)	
Hỗ trợ hô hấp	Thở HFO	36	72,0	14	28,0	4,99	<0,01
	SIMV/CMV	16	34,0	31	66,0	(0,1-0,8)	

Nhận xét: Chỉ số OI thay đổi liên quan đến tình trạng thở máy. Nhóm trẻ thở máy thường (SIMV/CMV) chỉ số OI cải thiện rõ hơn. $p < 0,01$.

Bảng 3.23: Liên quan đến sự thay đổi chỉ số OI đạt đích nhóm hít phân su

Yếu tố liên quan/ Chỉ số OI		OI >15 (n; %)		OI < 15 (n; %)		OR	p
Giới tính	Nam	17	56,7	13	43,3	0,5 (0,2-0,6)	0,3
	Nữ	13	72,2	5	27,8		
Tuổi thai	Đủ tháng	28	60,9	18	39,1	0,0 (0,1-1,1)	0,5
	Non tháng	2	100	0	0		
Phương pháp đẻ	Đẻ thường	11	73,3	4	26,7	2,0 (0,2-0,8)	0,3
	Đẻ mổ	19	57,6	14	42,4		
Nhiễm khuẩn của mẹ	Có	16	64,0	9	36,0	1,1 (0,3-0,7)	0,8
	Không	14	60,9	9	39,1		
Nhiễm khuẩn khi vào viện	Có	24	77,4	7	22,6	6,2 (0,2-0,9)	<0,01
	Không	6	35,3	11	64,7		
Kháng sinh tại viện	Bậc 1	7	63,6	4	36,4	1,1 (0,3-0,7)	1,0
	Từ bậc 2	23	62,2	14	37,8		
Surfactant tại tuyến trước	Không	20	52,6	18	47,4	1,9 (0,1-1,0)	<0,01
	Có	0	0	10	100		
Thời gian bơm	Trước 6 giờ	10	62,5	6	37,5	1,0 (0,3-0,7)	1,0
	Sau 6 giờ	20	62,5	12	37,5		
Hỗ trợ hô hấp trước bơm	Thở HFO	16	72,7	6	27,3	2,3 (0,3-0,8)	0,2
	Thường	14	53,8	12	46,2		

Nhận xét: Trẻ không có nhiễm khuẩn khi vào viện và trẻ được điều trị surfactant tuyến dưới có đáp ứng với surfactant tốt hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Bảng 3.24: Liên quan giữa tình trạng nhiễm khuẩn vào viện với thay đổi OI ở nhóm hít phân su.

Tình trạng/ OI tại Thời điểm	Nhiễm khuẩn	Không nhiễm khuẩn	P
	(X ± SD)		
0h	48,7 ± 14,2	36,4 ± 7,8	0,2
1h	27,3 ± 3,8	31,2 ± 6,3	0,2
4h	32,5 ± 4,3	15,6 ± 3,7	0,005
12h	24,1 ± 5,0	12,8 ± 2,2	0,02
24h	18,9 ± 3,7	16,8 ± 6,5	0,05
48h	13,2 ± 2,1	12,9 ± 3,6	0,6
72h	8,3 ± 1,3	9,2 ± 2,5	0,8

Nhận xét: Ở trẻ có nhiễm khuẩn khi vào viện, chỉ số OI sau điều trị 4 giờ cao hơn nhóm không nhiễm khuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Sau 48 giờ không có sự khác biệt giữa 2 nhóm $p > 0,05$.

Bảng 3.25: Điều trị surfactant tuyến trước với thay đổi OI ở nhóm hít phân su

Tình trạng/ OI tại thời điểm	Điều trị surfactant	Không điều trị	P
	(X ± SD)		
0h	39,4 ± 10,5	46,3 ± 12,5	0,2
1h	30,1 ± 3,3	27,5 ± 4,0	0,2
4h	25,7 ± 3,5	27,5 ± 4,4	0,09
12h	14,3 ± 3,5	22,3 ± 4,5	0,01
24h	12,1 ± 3,6	20,0 ± 4,0	0,01
48h	12,1 ± 4,6	13,4 ± 2,0	0,06
72h	3,7 ± 1,4	10,0 ± 1,4	0,008

Nhận xét: Ở trẻ sử dụng surfactant tuyến trước, chỉ số OI bắt đầu có sự khác biệt sau điều trị 12 giờ thấp hơn nhóm không sử dụng surfactant $p = 0,01$.

Bảng 3.26: Một số liên quan đến sự thay đổi OI đạt đích tại thời điểm 4h ở nhóm xuất huyết phổi

Yếu tố liên quan/OI 4h		OI > 15 (n;%)		OI < 15 (n;%)		OR	p
Tuổi thai	Đủ tháng	12	66,7	6	33,3	5,7 (0,1-0,8)	0,01
	Non tháng	5	26,3	14	73,7		
Giới tính	Nam	10	38,5	16	61,5	0,3 (0,3-0,7)	0,2
	Nữ	7	63,6	4	36,4		
Phương pháp đẻ	Đẻ mổ	13	76,5	4	23,5	9,12 (0,1-0,9)	<0,01
	Đẻ thường	5	26,3	14	73,7		
Cân nặng lúc sinh	Bình thường	11	52,4	10	47,6	1,8 (0,3-0,6)	0,4
	Nhẹ cân	6	37,5	10	62,5		
Nhiễm khuẩn mẹ	Có	8	80,0	2	20,0	8,1 (0,1-0,9)	0,02
	Không	9	33,3	18	66,7		
Surfactant tuyền trước	Có	3	37,5	5	62,5	0,7 (0,4-0,7)	0,6
	Không	14	48,3	15	51,7		
Hỗ trợ hô hấp trước bom	Thở HFO	10	55,6	8	44,4	2,2 (0,3-0,7)	0,2
	CMV	7	36,8	12	63,2		
Dùng kháng sinh tại viện	Bậc 1	6	37,5	10	62,5	0,5 (0,4-0,6)	0,4
	Từ Bậc 2	11	52,4	10	47,6		

Nhận xét: Trẻ đẻ non, đẻ thường và mẹ không có nhiễm khuẩn có đáp ứng với surfactant tốt hơn trẻ đủ tháng, đẻ mổ và mẹ có nhiễm khuẩn. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.27: Liên quan giữa tuổi thai với thay đổi OI ở nhóm xuất huyết phổi

Tình trạng/ OI tại thời điểm	Đủ tháng	Non tháng	P
	(X ± SD)		
0h	42,9 ± 14,0	31,0 ± 8,5	0,4
1h	25,9 ± 4,5	17,4 ± 2,8	0,05
4h	25,6 ± 7,1	12,2 ± 1,5	0,004
12h	11,5 ± 1,5	8,7 ± 2,0	0,01
24h	12,1 ± 1,3	9,7 ± 2,4	0,004
48h	10,7 ± 1,8	10,4 ± 2,8	0,07
72h	14,3 ± 4,4	13,1 ± 8,1	0,06

Nhận xét: Ở trẻ đẻ non, chỉ số OI sau điều trị đều giảm thấp hơn trẻ đẻ đủ tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Sau 48 giờ không có sự khác biệt.

Bảng 3.28: Liên quan phương pháp đẻ đến thay đổi OI ở nhóm xuất huyết phổi

Tình trạng/ OI tại thời điểm	Đẻ mổ	Đẻ thường	P
	(X ± SD)		
0h	44,0 ± 9,2	47,0 ± 12,0	0,1
1h	25,7 ± 4,2	15,8 ± 2,9	0,01
4h	25,5 ± 7,0	12,9 ± 2,1	0,001
12h	13,7 ± 1,8	6,5 ± 1,3	0,001
24h	13,6 ± 2,0	8,6 ± 1,7	0,004
48h	11,1 ± 2,0	9,1 ± 2,8	0,03
72h	10,3 ± 3,7	6,8 ± 1,4	0,05

Nhận xét: Ở nhóm trẻ đẻ thường chỉ số OI sau điều trị đều giảm thấp hơn ở nhóm trẻ đẻ mổ. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.3.2. Liên quan đến kết quả điều trị cả 3 nhóm

Bảng 3.29: Tiền sử sản khoa của mẹ liên quan đến kết quả điều trị

Yếu tố liên quan		Tử vong (n; %)		Ra viện (n; %)		OR (95%CI)	p
Ôi vỡ sớm	Có	18	51,4	17	48,6	2,25	
	Không	47	31,9	100	68,1	(0,6 – 2,7)	
Nhiễm khuẩn mẹ	Có	19	27,5	50	70,8	0,55	0,03
	Không	46	40,7	67	59,3	(0,2 – 0,7)	
Phương pháp đẻ	Đẻ mổ	46	36,2	81	63,8	1,1	0,04
	Đẻ thường	19	34,5	36	65,5	(0,8 - 3,2)	

Nhận xét: Yếu tố nhiễm khuẩn từ mẹ có liên quan chặt chẽ đến kết quả điều trị OR = 0,55 (95% CI: 0,2 - 0,7) với $p = 0.03$.

Bảng 3.30. Tiền sử của con liên quan đến kết quả điều trị

Yếu tố		Tử vong (n;%)		Ra viện (n;%)		OR (95%CI)	P
Giới	Nam	45	35,7	81	64,3	1,0	0.33
	Nữ	20	35,7	36	64,3	(0,5-2,8)	
Tuổi thai	Non tháng	29	54,7	24	45,3	3,1	0.03
	Đủ tháng	36	27,9	93	72,1	(0,2 – 0,7)	
Cân nặng khi sinh	Nhẹ cân	12	36,4	21	63,6	1,1	0.00
	Bình thường	53	35,5	96	64,5	(0,3 – 0,7)	
Nhiễm khuẩn vào	Có	34	44,7	42	55,3	1,9	0.13
	Không	31	29,3	75	70,7	(0,7 - 2,5)	
KS sau đẻ	Không	34	42,0	47	58,0	1,6	0,00
	Có	31	30,7	70	69,3	(0,4 – 0,9)	

Nhận xét: Trẻ non tháng, nhẹ cân, nhiễm khuẩn tại thời điểm vào viện, dùng kháng sinh muộn có liên quan đến kết quả điều trị ($p < 0.05$).

Bảng 3.31: Mối liên quan giữa tình trạng lâm sàng và kết quả điều trị

Yếu tố liên quan		Tử vong (n;%)		Ra viện (n;%)		OR (95%CI)	p
Thở máy	HFO	38	42,2	52	57,8	1,7	0.1
	Thường	27	29,3	65	70,7	(0,4 – 1,6)	
Sử dụng KS	Bậc 1	27	57,4	20	42,6	3.4	0.02
	Từ bậc 2	38	28,1	97	71,9	(0,2 – 0,8)	
Điều trị surfactant	Muộn	54	34,4	103	65,6	1,1	0.00
	Sớm	11	31,4	24	68,6	(0,2 – 0,8)	
OI tại 4h sau bơm	Trên 15	45	45,5	44	54,5	2,6	0,00
	Dưới 15	20	24,1	63	75,9	(0,3 – 0,9)	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tử vong với một số yếu tố: điều trị surfactant muộn; chỉ sử dụng kháng sinh bậc 1 và chỉ số OI sau 4 giờ trên 15 với OR (CI 95%) > 1 với p < 0.05.

Bảng 3.32: Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Nhiễm trùng của mẹ	0,5	0,2 – 1,3	0,2
Phương pháp đẻ (mổ)	2,1	0,9 – 4,9	0,09
Tuổi thai	0,9	0,3 – 3,1	0,8
Cân nặng khi sinh	1,1	0,1 – 0,7	0,02
Điều trị surfactant tại tuyến	3,1	1,2 – 7,7	0,02
Điều trị kháng sinh (ngay sau đẻ)	1,6	0,3 – 1,2	0,2
Điều trị kháng sinh tại viện (bậc 1)	3,4	1,4 – 7,7	0,03
Thời gian điều trị surfactant (muộn)	0,5	0,2 – 1,4	0,2
Chỉ số OI tại thời điểm 4 giờ (trên 15)	3,5	1,4 – 8,4	0,006

Nhận xét: Sau phân tích đa biến có 4 yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến tử vong: trẻ cân nặng thấp, không được điều trị surfactant tại tuyến trước, điều trị kháng sinh bậc 1 và chỉ số OI tại thời điểm 4 giờ trên 15.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Suy hô hấp là một hội chứng hay gặp trong thời kỳ sơ sinh, thường xảy ra trong giai đoạn chu sinh và do nhiều nguyên nhân gây nên. Bệnh thường gặp là bệnh màng trong. Trẻ càng non tỷ lệ này càng cao chiếm 80% ở những trẻ cực non, tỷ lệ này giảm dần theo tuổi thai đến 36 tuần chỉ là 5%. Ngoài ra hội chứng hít phân su, viêm phổi, xuất huyết phổi cũng là một trong những nguyên nhân gây suy hô hấp phổ biến trong giai đoạn chu sinh và sơ sinh.

Nghiên cứu từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 12 năm 2019, tại Khoa Hồi sức cấp cứu Sơ sinh, Bệnh viện Nhi trung ương, có 182 trẻ sơ sinh bị suy hô hấp đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu, ra viện 117 bệnh nhân.

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong 182 trẻ sơ sinh bị suy hô hấp trẻ bị viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 97 bệnh nhân (53,3%). Trẻ xuất huyết phổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với 37 bệnh nhân (20,3%) [biểu đồ 3.1]. Tác giả Mathur nghiên cứu tại một bệnh viện tuyến cuối ở Ấn Độ cho thấy viêm phổi là nguyên nhân suy hô hấp thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh được nhập viện, ngoài ra là bệnh màng trong, chậm hấp thu dịch phổi, ngạt và hít phân su.⁸⁴ Tuy nhiên, tỷ lệ suy hô hấp do hội chứng hít phân su chỉ 4%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 48 bệnh nhân (26,4%).⁸⁴ Có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác với Mathur.

Phân bố về giới, trẻ nam/ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi có sự chênh lệch khá lớn [bảng 3.1]. Cũng tương tự như nghiên cứu của Kommawar cũng có tỷ lệ trẻ nam cao hơn nữ và trẻ nam có nguy cơ bị suy hô hấp nhiều hơn trẻ nữ.⁸⁵ Nhiều tác giả khác cũng cho kết quả tương tự,⁸⁶⁻⁸⁷ ngay cả trong những nghiên cứu đối tượng không liên quan đến nhóm bệnh lý suy hô hấp như

nghiên cứu tại Italia của Montagna tỷ lệ nam là 57,1%, còn tại Hy Lạp nghiên cứu của Evangelia Farmaki tỷ lệ trẻ trai là 53,5%. Theo Miller trẻ sơ sinh nam có nguy cơ bị suy hô hấp gấp 3 lần trẻ sơ sinh nữ⁸⁸ điều này có thể giải thích lý do vì sao trẻ nam nhập viện cao hơn trẻ nữ.

Trong tổng số 182 bệnh nhân nghiên cứu, nhóm trẻ có tuổi thai thấp nhất là $35,5 \pm 3,5$ tuần ở nhóm xuất huyết phổi [bảng 3.2]. Tác giả Tô Thanh Hương nghiên cứu 50 ca tử vong do suy hô hấp cấp tại Khoa Sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương được mổ tử thi có 44 ca xuất huyết phổi, trong đó 43,2% là trẻ đẻ non < 1500g phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tuổi thai trung bình của 2 nhóm hít phân su và viêm phổi lần lượt là $39,2 \pm 1,3$ tuần và $36,8 \pm 2,6$ tuần. Trong khi tỷ lệ trẻ đẻ non trong nhóm xuất huyết phổi cao hơn trẻ đủ tháng thì ngược lại tỷ lệ trẻ đủ tháng cao hơn trong 2 nhóm còn lại. Tác giả Li Wang cho rằng trẻ đẻ càng non tháng nguy cơ xuất huyết phổi càng cao.⁸⁹ Hít phân su thường gặp ở trẻ gần đủ tháng, đủ tháng và già tháng tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào già tháng > 42 tuần. Một nghiên cứu khác của Swarnam, hội chứng hít phân su gặp ở 8 - 20% tất cả cuộc chuyển dạ, tăng tới 23 - 52% khi thai nhi sau 42 tuần tuổi.⁸⁷ Viêm phổi ở một số nghiên cứu khác có thể gặp cả ở cả trẻ đẻ non và trẻ đủ tháng, tuy nhiên trẻ đẻ non có nguy cơ bị viêm phổi cao hơn.⁸⁶ Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm viêm phổi, tỷ lệ trẻ đủ tháng bị viêm phổi cao hơn trẻ đẻ non chiếm 67,0%.

Về cân nặng, trẻ có cân nặng ≥ 2500 gram gặp nhiều trong cả 3 nhóm bệnh, nhóm hít phân su có cân nặng cao nhất 3.290 ± 395 gram và thấp nhất ở nhóm xuất huyết phổi 2.655 ± 841 [bảng 3.3].

Tỷ lệ đẻ mổ cao hơn đẻ thường ở nhóm hít phân su và viêm phổi, trong khi tỷ lệ này như nhau ở nhóm xuất huyết phổi [bảng 3.4]. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, Lamichhane và cộng sự nghiên cứu trên 111 trẻ sơ

sinh bị suy hô hấp cho thấy, tỷ lệ trẻ đẻ mổ cao hơn trẻ đẻ thường.⁸⁷ Kết quả nghiên cứu của Abdel Baseer cho thấy đẻ mổ cũng là một trong những nguyên nhân dẫn đến suy hô hấp sơ sinh như chậm hấp thu dịch phổi, hội chứng hít phân su.⁸⁶ Nghiên cứu của Khazardoost lại nhận thấy phương pháp đẻ không phải là yếu tố nguy cơ của hội chứng hít phân su.⁹⁰ Cũng tương tự tác giả Vivian – Taylor và cộng sự cũng cho rằng đẻ mổ làm giảm nguy cơ hội chứng hít phân su.⁹¹

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiền sử sản khoa mẹ thường gặp [biểu đồ 3.2] là vỡ ối sớm, cạn ối và nhiễm khuẩn cao nhất trong nhóm hít phân su, với tỷ lệ lần lượt là 25%, 29,2% và 52,1%, cũng giống như nghiên cứu của Wonei Choi thấy rằng tỷ lệ bà mẹ có sốt trước và trong đẻ cao hơn ở nhóm trẻ mắc hội chứng hít phân su mức độ vừa và nặng đến rất nặng.⁹² Tương tự Seife Awgichew chỉ ra rằng bà mẹ có vỡ ối sớm làm tăng nguy cơ trẻ bị hội chứng hít phân su lên tới 16 lần.⁹³

Tỷ lệ bà mẹ có vỡ ối sớm trong nhóm viêm phổi là 17,5% [biểu đồ 3.2]; trong khi đó nghiên cứu của Lu Zhuang cho thấy vỡ ối sớm làm tăng tỷ lệ trẻ bị nhiễm khuẩn sơ sinh lên 1,92 lần, tăng tỷ lệ trẻ bị viêm phổi sơ sinh sớm lên 1,81 lần.⁹⁴

Trên 90% trẻ trong nhóm nghiên cứu cần hồi sức sau sinh tại phòng sinh đặc biệt nhóm xuất huyết phổi 100% trẻ phải cấp cứu tại phòng sinh do đó hầu hết các trẻ trong nhóm nghiên cứu đều có tình trạng lâm sàng nặng [bảng 3.5]. Điều này có thể lý giải được nguyên nhân dẫn đến thiếu hụt và bất hoạt surfactant và làm nặng thêm tình trạng suy hô hấp của trẻ.⁹⁵ Tỷ lệ trẻ được điều trị kháng sinh ngay sau đẻ cao nhất trong nhóm hít phân su, chiếm 77,1%. Viêm màng ối có nguy cơ cao xảy ra khi nước ối có phân su. Phân su trong nước ối đóng vai trò như một yếu tố tăng trưởng vi khuẩn, có thể kích thích phát triển của vi khuẩn có trong nước ối làm tăng nguy cơ viêm màng ối

và tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh.⁹⁶ Hơn nữa, phân su được hít vào trong phổi có thể gây viêm phổi do hóa chất giai đoạn đầu khoảng 6 giờ và sau đó tiến triển viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ bị hít phân su. Do đó, việc sử dụng kháng sinh ngay sau sinh ở trẻ bị suy hô hấp do hít phân su là một thực hành khá phổ biến.⁹⁷

Liên quan đến nhiễm khuẩn của con, nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ trẻ có biểu hiện nhiễm khuẩn trong nhóm hít phân su là cao nhất, chiếm 64,6%, thấp nhất là nhóm viêm phổi với 29,9%. Tương tự như nghiên cứu của Hofer nhận xét hít phân su có liên quan đến tình trạng viêm, trẻ hít phân su mức độ nặng hoặc rất nặng trong 2 ngày đầu sau đẻ có nồng độ CRP cao hơn, số lượng bạch cầu và số lượng bạch cầu trung tính thấp hơn.⁹⁸ Các chỉ số nhiễm trùng ở nhóm viêm phổi thường không rõ rệt có thể nói là do hầu hết các bệnh nhân nặng đã sử dụng kháng sinh ngay sau đẻ và tại tuyến trước khi chuyển viện, tỷ lệ dùng kháng sinh ngay sau sinh trong nhóm viêm phổi cũng chiếm tỷ lệ cao 59,8%. Lưu Thị Hồng Quyên cho thấy việc sử dụng kháng sinh ngay sau đẻ có thể làm thay đổi các marker nhiễm khuẩn và làm giảm tỷ lệ dương tính trên các mẫu cấy tại thời điểm nhập viện.⁹⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ trẻ sử dụng kháng sinh bậc 2 trở lên trong nhóm hít phân su và viêm phổi khá cao, xấp xỉ 80%. Giải thích kết quả này là do hít phân su và viêm phổi có liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn và thay đổi các marker nhiễm khuẩn, nhóm trẻ này thường được sử dụng kháng sinh từ tuyến dưới nên việc thay đổi bậc kháng sinh là cần thiết [biểu đồ 3.3].

Bệnh viện Nhi trung Ương là tuyến cuối cùng tiếp nhận bệnh nhân sơ sinh của các bệnh viện tuyến tỉnh, vì vậy tuổi nhập viện của trẻ có trung vị 1 (1-2) ngày tuổi đối với nhóm hít phân su và xuất huyết phổi còn nhóm viêm phổi là 2 (1-2) ngày là hoàn toàn có thể giải thích được [bảng 3.6]. Sau khi nhập viện bệnh nhân được đánh giá lâm sàng xác định mức độ suy hô hấp và

được hỗ trợ hô hấp phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng, đồng thời sẽ thăm dò cận lâm sàng và điều trị phối hợp: truyền máu; dẫn lưu khí màng phổi, tối ưu huyết động, thăng bằng toan kiềm và dinh dưỡng ổn định tình trạng cấp cứu bệnh nhân.

Mức độ suy hô hấp của 3 nhóm đều rất nặng cần hỗ trợ thở máy xâm nhập khi vào viện [bảng 3.8]. Tỷ lệ trẻ cần thở HFO trong nhóm xuất huyết phổi, hít phân su và viêm phổi lần lượt là 24,3%; 45,8% và 51,5%. Tác giả Chowdhury khi nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ cần thở HFO trong hội chứng hít phân su là 5%, tỷ lệ trẻ thở HFO trong viêm phổi là 0% trong đó, thở HFO ở những trẻ mắc hít phân su lên tới 88% tại bệnh viện tuyến cuối và 34% tại bệnh viện địa phương, ở nhóm viêm phổi là 77% và 25%.¹⁰⁰ Tác giả cũng đưa ra kết luận rằng tỷ lệ trẻ phải thở HFO ngay từ đầu ở các bệnh viện tuyến cuối cũng cao hơn hẳn so với tại các bệnh viện địa phương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân chủ yếu được chuyển từ tuyến dưới đến do đó tỷ lệ thở HFO cao hơn so với nhóm thở máy thường điều này chứng tỏ trẻ vào viện hầu hết trong tình trạng suy hô hấp rất nặng.

Hầu hết các bệnh nhân vào viện suy hô hấp mức độ nặng, đều cần hỗ trợ thở máy với nhu cầu oxy (FiO_2) cao. Nhóm viêm phổi cần trung bình FiO_2 92% với áp lực trung bình đường thở 14 ± 4 mới đạt bão hòa oxy qua da SpO_2 83%, đặc biệt nhóm hít phân su nhu cầu FiO_2 lên tới 95% chỉ đạt SpO_2 79% [bảng 3.9]. Mức độ rối loạn oxy hóa máu cũng rất nặng như nhóm viêm phổi và hít phân su chỉ số OI đều tăng cao trên 40 cao hơn so nhóm xuất huyết phổi ($p < 0,05$) [bảng 3.10].

Tỷ lệ trẻ đã điều trị surfactant tại tuyến dưới ở cả ba nhóm bệnh nhân xấp xỉ khoảng 20%. Nghiên cứu của Chowdhury cho thấy tỷ lệ cần điều trị surfactant trong hội chứng hít phân su tại bệnh viện tuyến cuối và bệnh viện địa phương lần lượt là 63% và 69%, tỷ lệ này trong viêm phổi và xuất huyết

phổi lần lượt là 32% và 35%; 45% và 40%.¹⁰⁰ Tỷ lệ điều trị surfactant ở tuyến dưới trong nghiên cứu của chúng tôi [bảng 3.8] thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Chowdhury có thể giải thích là do năng lực hồi sức và điều kiện sử dụng surfactant không phải sẵn có ở các tuyến.

Rối loạn đông máu cao nhất ở nhóm chảy máu phổi trong đó có 24/37 bệnh nhân có rối loạn đông máu với PT < 40% (chiếm 64,9%) và thời gian APTT dài hơn bình thường tuy nhiên số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường. Kết quả này tương tự nghiên cứu của các tác giả De Carolis M. P và CS, tại Italia năm 1998 đều thấy bệnh nhân xuất huyết phổi số lượng tiểu cầu ở mức giới hạn thấp, thời gian APTT kéo dài. Tỷ lệ tràn khí màng phổi ở nhóm hít phân su cũng cao nhất trong 3 nhóm chiếm 10,4%, xuất huyết phổi thấp nhất 4,5%, cả 3 nhóm đều phải sử dụng vận mạch để ổn định huyết động [bảng 3.7].

Thời gian sử dụng surfactant, trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi hồi sức ổn định huyết động sớm nhất là nhóm hít phân su 14 giờ (5.8- 27.8), xuất huyết phổi và viêm phổi tương ứng 20 giờ (11- 31.5) và 30.5 giờ (12.5 - 51.3). Nhóm viêm phổi trong nghiên cứu có thời gian điều trị chậm hơn các nhóm khác cũng tương tự như nghiên cứu của Deshpande và cộng sự về thời điểm điều trị surfactant là 34 (12 - 70) giờ.¹⁰¹

4.2. Kết quả điều trị surfactant

Những năm 1980 được coi là kỷ nguyên vàng của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên các loại chế phẩm surfactant khác nhau với đối tượng ban đầu là các trẻ sơ sinh non tháng có suy hô hấp. Các nghiên cứu khẳng định được lợi ích của surfactant trên lâm sàng, và ngày càng hoàn thiện các nghiên cứu về đường dùng, liều dùng của các chế phẩm này. Dựa trên cơ sở đó, các nghiên cứu sau này không chỉ thực hiện trên đối tượng trẻ đẻ non, mà mở rộng trên nhiều bệnh lý suy hô hấp sơ sinh khác như: xuất huyết phổi,

hội chứng hít phân su... song song với cơ chế bệnh sinh của các tình trạng này ngày càng sáng tỏ, ít nhiều đem lại hiệu quả trên lâm sàng.

Đáp ứng điều trị surfactant theo kinh nghiệm có thể chia thành 3 giai đoạn: đáp ứng cấp tính xảy ra trong vài phút, tác dụng xảy ra trong vài giờ, có tác dụng kéo dài trong nhiều ngày và có thể nhiều tuần. Đáp ứng điều trị cấp tính bắt nguồn từ các đặc điểm sinh lý của surfactant và tùy thuộc sự phân bố nhanh surfactant vào trong phế nang. Do đó, kết quả bước đầu trong điều trị surfactant ngoại sinh là cải thiện mức độ suy hô hấp trong 72 giờ đầu.

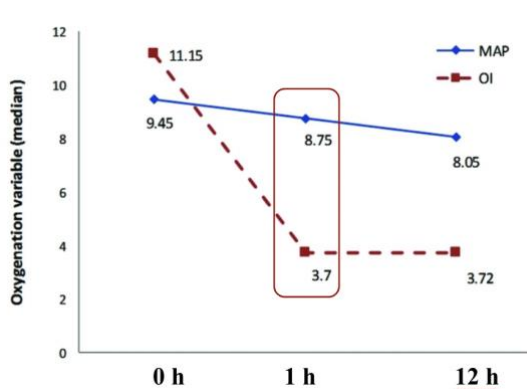
4.2.1. Cải thiện mức độ suy hô hấp trong 72 giờ đầu

4.2.1.1. Nhóm viêm phổi

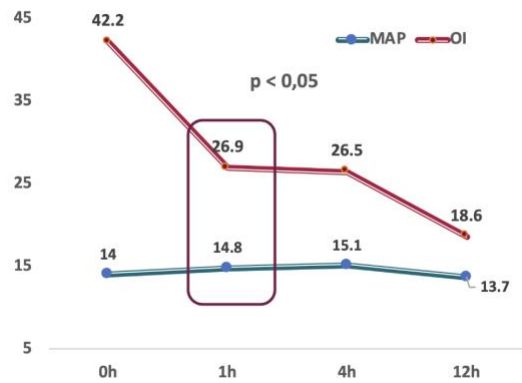
Viêm phổi là một trong những nguyên nhân thường gặp gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh gần đủ tháng và đủ tháng. Tác dụng của surfactant trong cải thiện chức năng phổi trong suy hô hấp do viêm phổi đã được chứng minh thông qua nhiều thử nghiệm trên động vật. Kết quả từ nghiên cứu của Herting và cộng sự năm 1994 về tác dụng của surfactant trên thỏ gần đủ tháng được gây nhiễm liên cầu B cho thấy surfactant có thể làm ức chế sự tăng sinh của liên cầu B trong phổi của thỏ,¹⁰² có thể giúp cải thiện chức năng phổi.¹⁰³

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau khi điều trị surfactant 1 giờ phân áp oxy máu động mạch từ 41,8 mmHg cải thiện tăng 68,3 mmHg và tiếp tục tăng lên 96,7 mmHg sau 72 giờ có ý nghĩa với $p < 0,05$ [biểu đồ 3.4]. Nghiên cứu của Deshpande và cộng sự về việc sử dụng surfactant trong điều trị viêm phổi khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh cho thấy trong 24 trẻ được điều trị surfactant có sự cải thiện nhanh và đáng kể oxy hóa máu. Hiệu quả này được duy trì ổn định trong vòng 12 giờ sau điều trị.¹⁰¹ Herting cũng nhận xét phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi,¹⁰⁴ phân áp oxy máu động mạch tăng lên ổn định sau điều trị 72 giờ.

Chỉ số oxy hóa là một chỉ số quan trọng để đánh giá tình trạng trao đổi oxy phế nang, OI liên quan chặt chẽ đến nhu cầu FiO₂, phân áp oxy máu động mạch và áp lực trung bình đường thở nên khi đã cải thiện được chỉ số OI chứng tỏ trao đổi oxy phế nang được cải thiện. Thay đổi OI trong nghiên cứu của chúng tôi [biểu đồ 3.5] và cũng như các nghiên cứu khác đều cho kết quả tương tự. Chỉ số oxy hóa giảm từ 42,2 trước điều trị xuống còn 26,9 sau 1 giờ và tiếp tục giảm xuống dưới 15 tại thời điểm 24 giờ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Rong cho thấy chỉ số oxy hóa giảm dần từ 15 trước điều trị surfactant xuống còn 7,5 sau 4 giờ và duy trì ổn định sau 24 giờ. Trong khi chỉ số oxy hóa ở nhóm không được điều trị giảm xuống rất chậm trong vòng 24 giờ.¹⁰⁵



Nghiên cứu của Deshpande



Nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả từ nghiên cứu của Deshpande cho thấy chỉ số oxy hóa giảm rất mạnh sau 1 giờ từ 11,15 xuống còn 3,7 và tiếp tục duy trì mức giảm trong vòng 12 giờ sau điều trị surfactant¹⁰¹ Kết quả này cho thấy oxy hóa máu được cải thiện đáng kể và đạt đích sau điều trị surfactant 24 giờ [biểu đồ 3.5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích sự thay đổi độ bão hòa oxy qua da (SpO₂) tăng dần từ 83,6% đến 94,4% sau 72 giờ và ngay sau điều trị 4 giờ đã có sự khác biệt $p < 0.05$ tăng từ 83,6% đến 93,3% [biểu đồ 3.6].

Tương tự SpO_2 , nồng độ oxy khí thở vào (FiO_2) cũng giảm dần từ 92,6% xuống 57,9% sau 72 giờ và cũng khác biệt rõ rệt ở giờ thứ 4 sau điều trị. Nghiên cứu của Deshpande và cộng sự cũng cho thấy nồng độ oxy khí thở vào giảm dần từ 82% xuống còn 52% sau 12 giờ¹⁰¹ điều trị. Tác giả Herting cũng cho thấy nồng độ oxy khí thở vào giảm từ 85% trước bơm surfactant xuống còn 50% sau 1 giờ và tiếp tục giảm xuống còn 35% sau 72 giờ.¹⁰⁴

Sau điều trị surfactant mức độ suy hô hấp thông qua SpO_2 , FiO_2 đều cải thiện rõ rệt tuy nhiên áp lực trung bình đường thở thì nghiên cứu chỉ ra không có sự thay đổi nhiều trước và sau điều trị 72 giờ từ 14 cmH₂O → 11,5 cmH₂O [biểu đồ 3.5]. Kết quả từ nghiên cứu của Deshpande cho thấy áp lực trung bình đường thở giảm từ 9,45 xuống 8,75 sau 1 giờ và giảm tiếp xuống 8,05 sau 12 giờ.¹⁰¹ Cũng như nghiên cứu của Herting và cộng sự cho thấy áp lực trung bình đường thở giảm từ 13 trước điều trị surfactant xuống còn 12 sau 1 giờ và tiếp tục giảm xuống còn 8 sau 72 giờ.¹⁰⁴ Có thể giải thích tại sao trong nghiên cứu của chúng tôi áp lực trung bình đường thở có xu hướng tăng lên trong vòng 4 giờ đầu sau điều trị sau đó mới giảm xuống là do tổn thương phổi trước điều trị rất nặng cần được hỗ trợ hô hấp với áp lực trung bình đường thở cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác.

Khi phân tích mối liên quan giữa cải thiện FiO_2 và PaO_2 ; OI và SpO_2 , và chúng tôi thấy sau điều trị 4 giờ đã có trên 80% PaO_2 cải thiện ≥ 60 mmHg và 60,8% số bệnh nhân có SpO_2 cải thiện tăng $\geq 95\%$. Song song với cải thiện PaO_2 thì OI cũng giảm rõ rệt sau điều trị 1 giờ, tuy nhiên đến thời điểm 4 giờ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p = 0,04$ với 46,4% số ca giảm dưới 15 [bảng 3.11]. Nhu cầu FiO_2 cũng giảm rõ rệt tỷ lệ thuận với giảm OI sau điều trị 1 giờ và có ý nghĩa thống kê sau 4 giờ. Nghiên cứu của Zhihui Rong và cộng sự trên 166 bệnh nhân sau 4 giờ điều trị chỉ số oxy hoá máu OI cũng giảm từ 14.89 ± 11.44 xuống 7.23 ± 2.73 tức 50% so với ban đầu.¹⁰⁵ So sánh giữa chỉ

số OI và FiO_2 tại các thời điểm sau điều trị surfactant cho thấy chỉ số OI giảm nhanh và sớm hơn so với FiO_2 tại các thời điểm đặc biệt sau 4 giờ OI đạt ≤ 15 chiếm 46,4% các trường hợp còn chỉ số $FiO_2 \leq 40\%$ là 8,2%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$ [bảng 3.11].

Như vậy có thể thấy sử dụng surfactant giúp cho cải thiện chức năng phổi và giảm được các thông số máy thở ở trẻ sơ sinh bị suy hô hấp do viêm phổi. Diễn biến tổn thương phổi trong 72 giờ đầu điều trị chỉ có 8,2% tràn khí màng phổi so với 9,3% tràn khí tại thời điểm vào viện, tuy nhiên cũng không có sự khác biệt $p > 0,05$. Cũng như viêm phổi tiếp theo bằng chứng bằng cấy nội khí quản trong 72 giờ có 9,3% trường hợp dương tính có tăng hơn 7,2% lúc vào viện nhưng cũng không có ý nghĩa thống kê [bảng 3.14].

Đáp ứng surfactant kéo dài trong nghiên cứu của chúng tôi thể hiện số ngày nằm viện nhóm viêm phổi là 15 ngày (11-22), hỗ trợ thở HFO kéo dài 2 ngày (4-2) [bảng 3.15], tuy nhiên loạn sản phế quản phổi có 12 bệnh nhân chiếm 6,6% tổng số bệnh nhân nghiên cứu, không có bệnh nhân nào cần hỗ trợ ECMO [bảng 3.16]. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong còn cao 43 bệnh nhân chiếm 23,6% tổng số bệnh nhân nghiên cứu [biểu đồ 3.15] mặc dù tử vong sớm trong 72 giờ là thấp 5 bệnh nhân chiếm 2,7% tổng nghiên cứu [biểu đồ 3.14]. Do đó, đáp ứng điều trị surfactant còn ảnh hưởng của nhiều yếu tố liên quan.

4.2.1.2. Nhóm hít phân su

Mặc dù có những tiến bộ nhanh chóng trong chẩn đoán và điều trị nhưng phân su và tác dụng của nó đối với thai nhi và trẻ sơ sinh vẫn là một nguyên nhân gây lo lắng đáng kể cho cả bác sĩ sản khoa và trẻ sơ sinh. Vẫn còn nhiều cuộc tranh luận với nhiều ý kiến khác nhau liên quan đến phương pháp sản khoa tối ưu, các biện pháp hồi sức khi sinh và quản lý trẻ sơ sinh bị MAS nặng. Với sự công nhận vai trò của thiếu oxy mãn tính trong tử cung và ngạt chu sinh liên quan đến sinh bệnh học của MAS, cách tiếp cận tốt nhất để quản lý hội chứng hít phân su là phòng ngừa.

Trẻ sơ sinh sinh ra khi dịch ối nhuôm phân su có nguy cơ tiên triển thành suy hô hấp trong giai đoạn sơ sinh cao gấp 100 lần so với trẻ sinh ra có dịch ối trong và cũng là nguyên nhân thường gặp gây suy hô hấp ở trẻ đủ tháng và già tháng.¹⁰⁶ Phân su được hít vào sẽ gây ảnh hưởng đến phổi thông qua 3 cơ chế: tắc nghẽn đường thở, viêm và bất hoạt surfactant.¹⁰⁷ Trong vòng 15 phút đầu tiên sau khi sinh, phân su chủ yếu gây bí tắc đường thở lớn dẫn tới tăng sức cản đường thở, giảm độ giãn nở của phổi, thiếu oxy cấp tính, tăng CO₂ máu và toan hóa máu. Sau khoảng 60 phút, phân su di chuyển tới tiểu phế quản tận và phế nang gây ra xẹp phổi, viêm, kích hoạt hệ thống bổ thể, sản xuất cytokine và bất hoạt surfactant tại phổi.¹⁰⁸ Kết quả từ nghiên cứu của Janssen và cộng sự cho thấy tổng hợp surfactant bị rối loạn và nồng độ surfactant phosphatidylcholine trong phổi của trẻ bị hội chứng hít phân su là rất thấp.¹⁰⁹

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đưa ra nhiều bằng chứng ủng hộ cho việc sử dụng surfactant thay thế ở trẻ bị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su, giúp làm giảm nguy cơ phải sử dụng ECMO.¹¹⁰

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 48 bệnh nhân suy hô hấp nặng do MAS được điều trị surfactant lúc 14 giờ tuổi (5.8 - 27.8). Cũng tương tự như nhóm viêm phổi, sử dụng surfactant rất hiệu quả đối với nhóm hít phân su và rõ rệt nhất là sau 12 giờ. Áp lực riêng phần O₂ máu động mạch cải thiện nhanh chóng sau 1 giờ trên 60 mmHg có 31.3% số bệnh nhân [bảng 3.12] và sau 12 giờ có hơn 70% các trường hợp PaO₂ tăng đạt đích (từ 47,6 → 85,2 mmHg) [biểu đồ 3.7] do vậy trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân cần can thiệp ECMO chiếm 0,5% cả nhóm nghiên cứu và 3 trường hợp (1,65%) phải phối hợp iNO điều trị tăng áp lực động mạch phổi. Áp lực riêng phần CO₂ máu động mạch ổn định từ 45 - 50 mmHg bắt đầu sau 4 giờ điều trị

surfactant chứng tỏ giai đoạn này surfactant cũng giải quyết vấn đề bí tắc của phân su trong đường thở do đó trao đổi oxy phế nang cải thiện nhanh chóng. Kết quả từ nghiên cứu của Tarek K, Lista và cộng sự¹¹¹ cho kết quả tương tự.

Chỉ số OI đánh giá trao đổi oxy phế nang cũng giảm rệt có ý nghĩa từ 41,9 \rightarrow 15.7 sau 24 giờ với $p < 0,05$ và ổn định sau thời điểm đó [biểu đồ 3.8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới. Nghiên cứu của Wiswell: chỉ số oxy hóa OI giảm từ 13 \rightarrow 4 sau 72 giờ,¹¹² nghiên cứu của Tarek K. Alsayad cũng giảm từ 34.0 ± 3.16 xuống 19.46 ± 4.69 lúc 24 giờ và 13.75 ± 5.13 lúc 48 giờ ($p = 0.004$ và 0.008).

Độ bão hòa oxy qua da tăng từ 79,5% \rightarrow 92,2% sau 4 giờ và đạt 94,8% sau 72 giờ. Nồng độ oxy khí thở vào giảm từ 94,5% \rightarrow 59,8% sau 72 giờ [biểu đồ 3.9] sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ đặc biệt sau điều trị 1 - 4 giờ. Nghiên cứu của Lam: nồng độ oxy khí thở vào FiO_2 giảm từ 90% \rightarrow 30% sau điều trị surfactant 48 giờ.¹¹³

Trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng kết luận với nghiên cứu của al – Mateen¹¹⁴, áp lực trung bình đường thở thay đổi không nhiều sau điều trị surfactant từ 13.6 xuống 11.4 sau 72 giờ. [biểu đồ 3.8].

Khác với chúng tôi, nghiên cứu của Tarek K¹¹⁵ có nhóm đối chứng đã kết luận thay đổi của MAP trên nhóm hít phân su được điều trị giảm từ 17.5 ± 3.65 xuống 12.26 ± 2.68 lúc 24 giờ và 11.47 ± 2.77 lúc 48 giờ, còn đối với nhóm không điều trị surfactant MAP giảm chậm hơn từ 18.0 ± 2.37 xuống 15.21 ± 3.32 lúc 24 giờ và 15.0 ± 4.56 lúc 48 giờ ($p < 0.05$).

Nghiên cứu của Tarek K

	No surfactant group No= 12 (%) Mean \pm SD	Surfactant group No= 12 (%) Mean \pm SD	t-test	P-value
MAP at 0 h	18.0 \pm 2.37	17.5 \pm 3.65	0.4	0.695
MAP at 1 h	16.13 \pm 2.79	15.23 \pm 3.62	0.68	0.506
MAP at 6 h	15.87 \pm 3.74	12.64 \pm 3.21	2.27	*0.033
MAP at 24 h	15.21 \pm 3.32	12.26 \pm 2.68	2.39	*0.026
MAP at 48 h	15.0 \pm 4.56	11.47 \pm 2.77	2.29	*0.032
OI at 0 h	32.0 \pm 2.41	34.0 \pm 3.16	1.74	0.096
OI at 1 h	34.01 \pm 2.62	31.41 \pm 3.65	1.99	0.059
OI at 6 h	29.64 \pm 1.71	26.91 \pm 4.44	1.98	0.060
OI at 24 h	26.17 \pm 5.6	19.46 \pm 4.69	3.18	*0.004
OI at 48 h	19.03 \pm 3.65	13.75 \pm 5.13	2.91	*0.008

Lam và cộng sự ¹¹³ cũng cho rằng áp lực trung bình đường thở giảm đáng kể sau điều trị surfactant. Sự khác biệt này có thể giải thích trong nghiên cứu của chúng tôi, MAP tại thời điểm điều trị surfactant 13,6 cmH₂O thấp hơn so với các nghiên cứu khác 17,5 cmH₂O nên sự thay đổi không rõ rệt sau điều trị 48 giờ 12.8 cmH₂O và 11.4 cmH₂O lúc 72 giờ [biểu đồ 3.8].

Đánh giá tiến triển mức độ cải thiện suy hô hấp nhóm hít phân su thấy ngay sau 1 giờ điều trị đã có sự khác biệt rõ rệt với $p = 0,03$ lần lượt PaO₂; OI cải thiện đạt dưới 15 chiếm 22,9% cũng như SpO₂ $\geq 95\%$ có 22,9%; cuối cùng FiO₂ thay đổi ít nhất 4,2% đạt dưới 40 %.

Tiến triển tổn thương phổi trong 72 giờ đầu điều trị được đánh giá bằng tỷ lệ tràn khí màng phổi có thay đổi 16,7% so với 10,4% trước khi điều trị, tuy nhiên cũng không có sự khác biệt $p = 0,66$ [bảng 3.14]. Đặc biệt tổn thương phổi nhiễm trùng tiến triển không thuận lợi của hít phân su cũng không khác biệt nhiều, bằng chứng cấy nội khí quản trong 72 giờ đầu có 6,3% trường hợp dương tính tuy nhiên $p = 0,71$. Loạn sản phế quản phổi xảy ra ở 6 trường hợp chiếm 3,3% tổng số nghiên cứu. Tử vong trong 72 giờ đầu sau

điều trị có 4 bệnh nhân chiếm 2,2%, tuy nhiên tử vong chung 13 bệnh nhân chiếm 7,1% tổng nghiên cứu.

4.2.1.3. Nhóm xuất huyết phổi

Xuất huyết phổi là tình trạng dễ nhận biết trên lâm sàng với dấu hiệu chỉ điểm có máu trào ra qua ống nội khí quản cùng với dấu hiệu suy hô hấp nặng lên, cần tăng các chỉ số máy thở. Xuất huyết phổi có thể xảy ra ở trẻ đủ tháng có bệnh nền nặng hoặc xảy ra ở trẻ đẻ non thở máy có tình trạng suy hô hấp nặng kèm theo tồn tại ống động mạch lớn và được sử dụng surfactant trước đó.¹¹⁶ Hemoglobin và lipid của hồng cầu có thể hoạt động như một chất ức chế surfactant làm cho trẻ suy hô hấp nặng hơn. Kết quả từ nghiên cứu của Pandit và cộng sự cho thấy sử dụng surfactant giúp cải thiện chỉ số oxygen ở trẻ sơ sinh bị xuất huyết phổi và không có trẻ nào diễn biến xấu đi sau khi bơm surfactant.¹¹⁷

Chúng tôi nghiên cứu trên 37 trẻ xuất huyết phổi được điều trị surfactant có kết quả tương tự như nhiều tác giả khác Bozdag nghiên cứu trên 42 trẻ sơ sinh nhẹ cân bị xuất huyết phổi được sử dụng 2 loại surfactant tự nhiên,¹¹⁸ Amizuka phát hiện 21 trong 26 trẻ sơ sinh được điều trị bằng một liều surfactant lúc $3,0 \pm 1,3$ giờ sau khi phù phổi xuất huyết cho thấy hiệu quả tốt đáp ứng ngay sau 1 giờ khi điều trị,¹¹⁹ và không có trường hợp tử vong hoặc xuất huyết phổi tiếp theo. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi điều trị surfactant cũng giảm mức độ suy hô hấp và cải thiện nhanh chóng trao đổi oxy hoá tại phế nang sau 72 giờ điều trị [biểu đồ 3.10]; [biểu đồ 3.11] và [biểu đồ 3.12].

Áp lực riêng phần PaO₂ máu động mạch sau điều trị có thể được dự đoán cải thiện và tỷ lệ thuận với bão hòa oxy qua da.¹¹⁹ Áp lực riêng phần O₂, tăng dần từ 67,4 mmHg \rightarrow 71,9 mmHg ngay giờ thứ 1 sau điều trị tuy nhiên chưa thấy sự khác biệt rõ rệt $p > 0,05$. Giờ thứ 4 sau điều trị có sự khác biệt rõ PaO₂ tăng từ 67,4 mmHg \rightarrow 93,3 mmHg $p < 0,05$. Áp lực riêng phần CO₂

máu động mạch cũng thay đổi sau điều trị surfactant, giảm dần từ 58,6 mmHg xuống 53,3 mmHg sau 72 giờ. Bozdag cũng khẳng định tương tự: áp lực riêng phần CO₂ máu động mạch thay đổi không nhiều, giảm từ 62,7 mmHg → 49,8 mmHg sau 1 giờ sau đó lại tăng lên 60 mmHg sau 24 giờ. Có thể giải thích điều này là do cơ chế bệnh sinh của xuất huyết phổi, chủ yếu là chảy máu trong phế nang dẫn đến giảm trao đổi oxy là chính,¹²⁰ do CO₂ có khả năng khuếch tán qua màng hô hấp tốt hơn O₂ nên đào thải CO₂ không bị ảnh hưởng nhiều. Vì vậy, không có sự thay đổi về đào thải CO₂ sau bơm surfactant.

Một báo cáo của Neumayr nhận xét chỉ số OI được cải thiện trong vòng 2 - 5 giờ sau khi điều trị, cũng như cải thiện độ giãn nở của phổi và bão hòa oxy. Một báo cáo khác của Omansky phải dùng hai liều surfactant và phối hợp với các hỗ trợ điều trị khác cũng có kết quả như nghiên cứu của chúng tôi. Hơn nữa, một nghiên cứu hồi cứu của Yen cho rằng surfactant có hiệu quả trong điều trị xuất huyết phổi nặng, chỉ số oxy hoá máu cải thiện có ý nghĩa thống kê trong khoảng thời gian 2-4 giờ sau khi điều trị surfactant. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số oxy hóa giảm dần từ 39,1 xuống còn 23,3 ngay sau 1 giờ và tiếp tục giảm xuống dưới 15 sau 12 giờ và còn 10 sau 24 giờ. Tương tự như nghiên cứu của Ting-An Yen trên 18 trẻ bị xuất huyết phổi nặng được điều trị surfactant cho thấy chỉ số oxy hóa giảm từ 37,8 → 28,6 (sau 1 giờ) → 16,7 (sau 4 giờ).¹²¹ Kết quả này cho thấy sử dụng surfactant làm giảm đáng kể chỉ số oxy hóa do đó thể khẳng định surfactant làm cải thiện chức năng phổi ở trẻ bị suy hô hấp do xuất huyết phổi.

Trong một báo cáo ca bệnh: 15 trẻ sơ sinh (1991 – 1993) đã được điều trị surfactant sau khi bị xuất huyết phổi, Pandit ghi nhận chỉ số OI trung bình cải thiện từ 24.6 (trước khi dùng surfactant 0-3 giờ) còn 8.6 (sau khi dùng surfactant 3-6 giờ (p<0.001)), nghiên cứu chỉ ra rằng surfactant ngoại sinh là

phương pháp điều trị bổ sung hiệu quả ở trẻ sơ sinh bị xuất huyết phổi. Amizuka ghi nhận surfactant trong điều trị phù phổi xuất huyết xảy ra lúc 1.5 giờ sau sinh (1991 – 1998, n= 27), thời gian điều trị là 3.0 ± 1.3 giờ sau khi khởi phát xuất huyết phổi và có 82% các trường hợp đáp ứng tốt với điều trị: chỉ số thở máy < 0.047 sau 1 giờ điều trị.

Độ bão hòa oxy qua da tăng dần từ 85,4% \rightarrow 91,3% ngay sau 1 giờ và ổn định 94,1% sau 24 giờ. Nồng độ oxy khí thở vào giảm dần từ 89,7% xuống còn 61% sau 72 giờ. Thay đổi áp lực trung bình đường thở khác biệt không rõ ràng, giảm không có sự khác biệt từ 15 cmH₂O \rightarrow 12,9 cmH₂O sau 1 giờ và giảm dần xuống 12,3 cmH₂O sau 72 giờ với $p > 0.05$. Bozdog cũng nhận thấy áp lực trung bình đường thở giảm không nhiều từ 11,5 cmH₂O xuống 10,4 cmH₂O sau 1 giờ và xuống 10,0 cmH₂O sau 24 giờ.¹¹⁸ Một nghiên cứu khác của al – Mateen khẳng định surfactant không ảnh hưởng đến áp lực trung bình đường thở.¹¹⁴ Trong nghiên cứu hồi cứu của Pandit, 15 trẻ sơ sinh được điều trị surfactant đã cải thiện chỉ số máy thở và trao đổi phế nang, có 1 tử vong ghi nhận có liên quan đến nhiễm trùng huyết *Staphylococcus aureus* và loạn sản phế quản phổi. 4 trong 9 trẻ sơ sinh sống sau đó tiến triển loạn sản phổi. Nghiên cứu của chúng tôi trong 72 giờ đầu chỉ có 1 tử vong, cây nội khí quản và cây máu đều âm tính, cũng như không có bệnh nhân xuất huyết phổi lại trong 72 giờ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân xuất huyết phổi cũng có số lượng tiểu cầu trung vị là 199 G/l (47 - 420 G/l); APTT trong giới hạn bình thường 40,5s (31,6 - 47,6), Kết quả này tương tự nghiên cứu của các tác giả De Carolis M. P và CS, tại Italia năm 1998 là đều thấy bệnh nhân xuất huyết phổi số lượng tiểu cầu, thời gian APTT trong giới hạn. Đa số bệnh nhân

không có thiếu máu, có 13.1% bệnh nhân thiếu máu nhẹ, có 5 bệnh nhân thiếu máu vừa đến nặng (chiếm 13,5%) phải truyền khối hồng cầu và FFP.

Tình trạng	Trước	Trong 72 giờ	Sau 72 giờ
APTT	40,5 (31,6-47,6)	40 (31,3-45)	39,5 (30,2-40,5)
PLT	199 (161,5-269)	159 (112-196,2)	187 (105-288)
Hb	153,5 (127,5-181,8)	146 (128-161)	145 (135-160)
Truyền máu	5 (13,5%)	11 (29,7%)	6 (16,2)
P		> 0.05	

4.2.2. Kết quả điều trị surfactant ngoại sinh

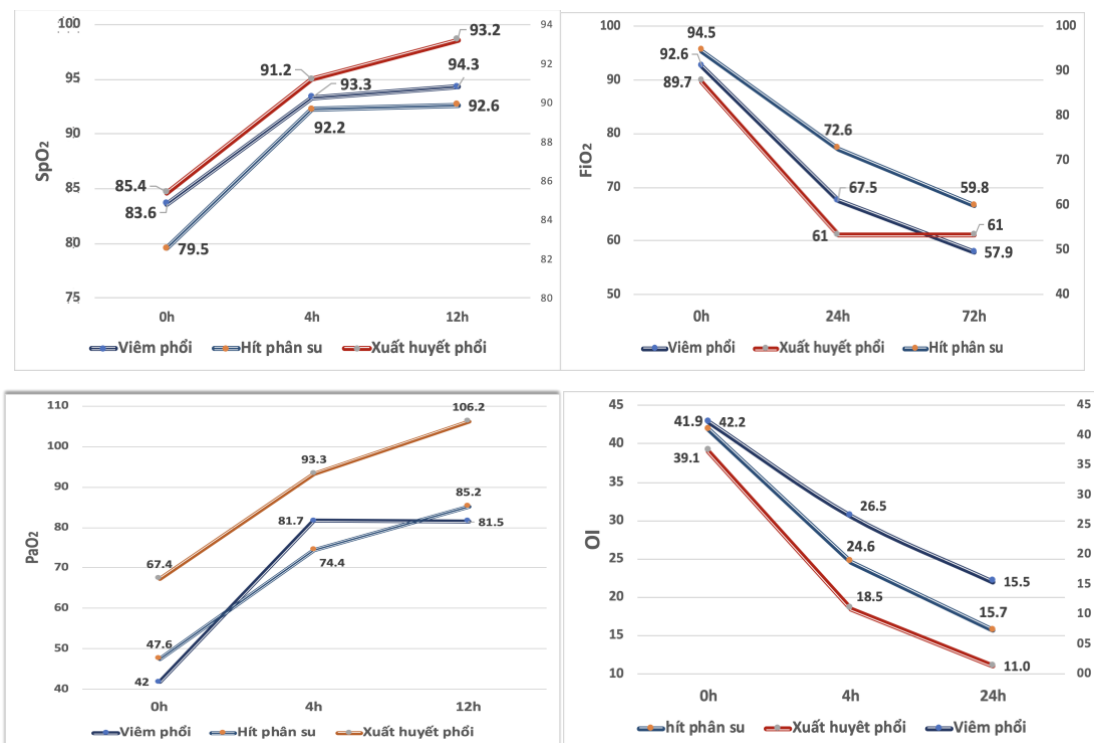
Nghiên cứu trên 3 nhóm xuất huyết phổi, hít phân su và viêm phổi sau 72 giờ điều trị surfactant kết quả thành công cao 172 trẻ (94,5%) sống, chỉ có 10 bệnh nhân tử vong (5,5%) [biểu đồ 3.13].

Tổng cộng có 117 trẻ được ra viện chiếm tỷ lệ 64,3% [biểu đồ 3.13]. Tỷ lệ ra viện của nhóm viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi tương ứng 54 (55.7 %); 35 (72.9 %) và 28 (75.7 %) [biểu đồ 3.14]. Điều này có thể giải thích được vì trong thời gian nằm viện trẻ còn có nhiều các yếu tố liên quan làm tăng tử vong như nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi thở máy...

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 3 nhóm bệnh được cho là nặng và tiên lượng dè dặt trong các nguyên nhân gây suy hô hấp của trẻ sơ sinh. Hoàn toàn giống như các nghiên cứu khác, điều trị surfactant đều giảm mức độ suy hô hấp và cải thiện trao đổi oxy phế nang ngay tại các thời điểm và có sự khác biệt có ý nghĩa tại thời điểm 72 giờ $p < 0.05$

Chiến lược thông khí phụ thuộc hoàn toàn vào đặc điểm của từng cá thể đồng thời khí máu động mạch thường xuyên là cần thiết để theo dõi chặt chẽ và hướng dẫn nhu cầu hỗ trợ hô hấp để duy trì pH, PaO₂ và PaCO₂ trong phạm vi mục tiêu. Tỷ lệ thông khí - tưới máu (V/Q) ở nhóm bệnh này được đánh giá là không phù hợp do đó mục tiêu của thở máy là đạt đủ oxy và loại bỏ CO₂ nhẹ nhàng nhất có thể để tránh bẫy khí, phổi giãn quá mức và rò rỉ khí ở phổi.

Áp lực riêng phần oxy máu động mạch là một chỉ số quan trọng để đánh giá chức năng phổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm bắt đầu điều trị surfactant chỉ số áp lực riêng phần oxy máu động mạch ở nhóm xuất huyết phổi $67,4 \pm 65$ mmHg cao hơn so với trong nhóm viêm phổi và nhóm hít phân su tương ứng $41,8 \pm 28$ và $47,4 \pm 25$ mmHg [biểu đồ 3.10] tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



Kết quả này cho thấy mức độ trao đổi oxy ở phế nang tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu đều bị ảnh hưởng nặng nề. Tuy nhiên sau 4 giờ PaO₂ cả 3 nhóm cải thiện rõ rệt, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$.

Bão hòa oxy qua da là một chỉ số giúp đánh giá nhanh oxy hóa máu. Có mối liên quan mật thiết giữa bão hòa oxy qua da và áp lực riêng phần oxy máu động mạch.¹²² Sự thay đổi độ bão hòa oxy qua da của cả 3 nhóm so với trước điều trị đều cải thiện rõ rệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ lần lượt viêm phổi đạt $94,4 \pm 7,5$; hít phân su $99,8 \pm 8,7$ và xuất huyết phổi $94,1 \pm 9,2$. Sự thay đổi về nồng độ oxy khí thở vào FiO₂ để đạt SpO₂ theo tiêu chuẩn đích cũng là một trong những yếu tố đánh giá đáp ứng với surfactant. Phân tích trên bảng 4.14 đều cho thấy nồng độ oxy khí thở vào giảm đáng kể đạt $57,9 \pm 10,2$ nhóm viêm phổi; $59,8 \pm 9,8$ nhóm hít phân su và $61,0 \pm 11,4$ tại thời điểm 72 giờ.

Phân tích trên bảng 3.15 tổn thương phổi trong thời điểm 72 giờ đầu sau điều trị chỉ có thêm 2 trường hợp có tràn khí màng phổi mới, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê $p = 0,66$, cũng như cây nội khí quản có thêm 3 trường hợp cây mới dương tính và ý nghĩa thống kê cũng không có ý nghĩa $p = 0,71$.

Phân tích về tỷ lệ tử vong trong vòng 72 giờ sau điều trị surfactant, chúng tôi có 10 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 5.5 % thấp hơn nhiều so với tỷ lệ tử vong chung 65 bệnh nhân chiếm 35,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$. Điều này có thể thấy rõ nguyên nhân tử vong của trẻ còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác. Nghiên cứu của Chowdary tỷ lệ tử vong do suy hô hấp sơ sinh là 10%¹²³ cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể vì đối tượng nghiên cứu khác nhau, chúng tôi chỉ tập trung vào ba nhóm bệnh chính là hội chứng hít phân su, xuất huyết phổi và viêm phổi. Hơn nữa, bệnh viện của chúng tôi là bệnh viện tuyến cuối, các ca bệnh chuyển đến đều trong tình trạng suy hô hấp nặng. Do đó, tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh viện địa phương.¹²²

Tử vong theo nguyên nhân suy hô hấp trong nghiên cứu chúng tôi thấp nhất ở xuất huyết phổi 9/182 (4.9%) [biểu đồ 3.16]. Tỷ lệ tử vong ở nhóm xuất huyết phổi thấp nhất là do những tiến bộ trong điều trị với việc áp dụng surfactant cho nhóm trẻ này sớm đã giảm tỷ lệ tử vong đáng kể sau bơm 72 giờ chỉ còn 1/37 (2.7%). Khác với nghiên cứu của chúng tôi, Tochie và cộng sự cho thấy nguyên nhân tử vong chủ yếu của suy hô hấp sơ sinh là nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và bệnh màng trong. Ting-An Yên và cộng sự¹²⁴ nhận xét tỷ lệ tử vong do xuất huyết phổi 5,5% tương đồng với nhóm tử vong trước 72 giờ của nghiên cứu chúng tôi. Một số tác giả khác chỉ nghiên cứu riêng biệt từng nhóm bệnh

	≤ 72 giờ (n;%)	TV chung (n; %)
Viêm phổi n = 97; 53.3%	5 (5.2)	43 (44.3)
Hít phân su n= 48; 26.4%	4 (8.3)	13 (27.1)
Chảy máu phổi n= 37; 20.3%	1 (2.7)	9 (24.3)
Tổng số n = 182; 100%	10 (5.5)	65 (35.7)
P	< 0.05	

Tỷ lệ tử vong nhóm xuất huyết phổi chúng tôi là 9/37 chiếm 24.3% cao hơn nghiên cứu Paresh B Pandit là 14% so với không điều trị 38%, tuy nhiên tử vong trước 72 giờ thấp 2.7%. Tử vong nhóm hít phân su tương đồng với Tarek K. Alsayad là 8.3%.

Nghiên cứu của Joel Noutaka Tochie,¹²² tỷ lệ tử vong nhiễm trùng sơ sinh chiếm 42,7%, hội chứng suy hô hấp bệnh màng trong ở mức 24,4%, ngạt chu sinh 15,9%, dị tật bẩm sinh 13,4% và hội chứng hít phân su 3,7%.

Tương tự nghiên cứu của Joel Noutaka Tochie, Aljawadi cũng cho thấy tỷ lệ tử vong của hội chứng hít phân su là 3,3%, thấp hơn so với tỷ lệ tử vong của bệnh màng trong (67,1%) và viêm phổi (4,6%).¹²⁴ Mặc dù, nghiên cứu trên số ít các bệnh nhân hít phân su nhưng có thể cho thấy lợi ích ngắn hạn về

cải thiện oxy hoá máu, giảm thời gian và chi phí nằm viện, giảm rò khí, giảm nhu cầu cần ECMO thậm chí giảm tỉ lệ tử vong. Các nghiên cứu này đều có những hạn chế về cỡ mẫu do đó lợi ích rõ ràng của surfactant chưa được ghi nhận rõ.

Outcome	Number of studies and participants; effect size (95% CI)	
	SLL	BS
In-hospital mortality	2 studies; n=87; 0.38 (0.09, 1.57)	5 studies; n=536; 0.80 (0.39, 1.66)
Duration of hospital stay	1 study; n=65; -2.0 (-3.66, -0.34)	4 studies; n=467; -4.68 (-7.11, -2.24)
Duration of mechanical ventilation	2 studies; n=87; -1.31 (-1.91, -0.72)	5 studies; n=527; -5.4 (-9.76, -1.03)
Duration of oxygen therapy	2 studies; n=87; 0.03 (-1.36, 1.42)	4 studies; n=466; -4.06 (-10.8, 2.7)
Need for ECMO	2 studies; n=87; 0.26 (0.04, 1.82)	2 studies; n=208; 0.64 (0.46, 0.91)
Air leaks	1 study; n=65; 0.23 (0.03, 1.89)	3 studies; n=154; 1.30 (0.61, 2.77)

Nghiên cứu khác của tác giả Natarajan trên cùng nhóm đối tượng hít phân su được sử dụng 2 phương pháp điều trị surfactant đều thấy cả bơm và rửa phế quản phế nang đều không có hiệu quả rõ rệt trong giảm tỷ lệ tử vong với RR tương ứng ở hai nhóm: rửa phế quản - phế nang RR 0,38 (95% CI 0,09 – 1,57) và bolus RR 0,8 (95% CI 0,39 – 1,66). Tuy nhiên cả hai phương pháp đều làm giúp giảm thời gian nằm viện cũng như thời gian hô hấp hỗ trợ.

Tương tự như các nghiên cứu khác, thời gian nằm viện của các nhóm viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi trong nghiên cứu của chúng tôi [bảng 3.16] lần lượt có giá trị trung vị 15 (11- 22), 15 (9-21) và 20 (11-31.3) ngày. Thời gian điều trị thở máy nhóm xuất huyết phổi dài hơn 2 nhóm còn lại có giá trị trung vị 9 ngày, đa số 4 - 6 ngày, viêm phổi là 5 (3-10) và hít phân su 4.5 (3-8) ngày. Thời gian cần hỗ trợ HFO của 3 nhóm không có khác biệt, nhiều nhất 2.5 (5- 0.63) ngày ở nhóm xuất huyết phổi và ít nhất ở nhóm hít phân su 1.75 (4.4-0) ngày. Chúng tôi chỉ có 3/182 (1.6%) trường hợp điều

trị iNO và 1/182 (0.5 %) can thiệp ECMO, cả 4 bệnh nhân đều trong nhóm hít phân su [bảng 3.16].

Nghiên cứu của Tarek K¹²⁵ cũng cho kết quả tương tự trên nhóm hít phân su thời gian thở máy 4.84 ± 1.06 ngày và thời gian nằm viện 14.61 ± 3.43 ngày và cũng chỉ có 1 (8.3 %) trường hợp cần ECMO. Nghiên cứu của Tarek K và cộng sự cũng chỉ rõ rằng đối với nhóm không được điều trị surfactant thì số ngày thở máy 6.17 ± 1.95 ngày và số ngày nằm viện 18.67 ± 5.42 ngày cao hơn nhiều ($p = 0.047$ và $p = 0.039$) so với nhóm được điều trị, tuy nhiên cũng không có sự khác biệt về các biến chứng loạn sản phổi, chảy máu phổi và cần điều trị ECMO, tràn khí màng phổi hay nhiễm khuẩn huyết giữa 2 nhóm có điều trị hay không điều trị ($p > 0.05$).

Nhóm viêm phổi trong nghiên cứu của Deshpande¹⁰¹ thời gian nằm viện là 15 ngày, trong nghiên cứu của Herting E¹⁰⁴ là 32 ngày.

	No surfactant group No= 12 (%) Mean \pm SD	Surfactant group No= 12 (%) Mean \pm SD	t-test / FET	p- value
Duration of MV (days)	6.17 \pm 1.95	4.84 \pm 1.06	2.99	*0.047
Duration of O2 therapy (days)	15.67 \pm 3.72	11.92 \pm 2.48	3.28	*0.043
Duration of hospital stay (days)	18.67 \pm 5.42	14.61 \pm 3.43	2.19	*0.039
Pneumothorax	3 (25.0)	1 (8.3)	1.20	0.590
PPHN	2 (16.7)	1 (8.3)	0.38	1.000
Sepsis	1 (8.3)	2 (16.7)	0.38	1.000
Intracranial hemorrhage	0 (0.0)	1 (8.3)	1.04	1.000
Pulmonary hemorrhage	1 (8.3)	3 (25.0)	1.2	0.590
Death	3 (25.0)	1 (8.3)	1.20	0.590
Discharge	9 (75.0)	11 (91.6)	0.25	1.000
Hemodynamic instability	3 (25.0)	1 (8.3)	1.20	0.590
Need for ECMO	3 (25.0)	1 (8.3)	1.20	0.590

MV: Mechanical ventilation. PPHN: Persistent pulmonary hypertension.
*p-value <0.05 is considered significant.

CK. Natarajan và cộng sự đã phân tích từ 8 nghiên cứu đa trung tâm về sử dụng surfactant và ba nghiên cứu về sử dụng kháng sinh có liên quan.

	GBS <i>n</i> = 118	RDS <i>n</i> = 236	<i>P</i> Value
Alive at 28 d	83 (70%)	191 (81%)	.028*
Alive at discharge	82 (69%)	190 (80%)	.014*
In supplemental oxygen at 28 d (bronchopulmonary dysplasia)	24 (20%)	47 (20%)	.888*
Days in hospital	32 (5–68)	69 (59–79)	.200†
Days on the ventilator	5 (3–11)	7 (4–18)	.538†
Days in supplemental oxygen	7 (3–21)	5 (2–24)	.046†
Complications 0–28 d			
Pulmonary interstitial emphysema	29 (25%)	45 (19%)	.209*
Pneumothorax	19 (16%)	31 (13%)	.518*
Patent ductus arteriosus requiring treatment	42 (35%)	117 (50%)	.009*
ICH	50 (43%)	83 (35%)	.201*
Grade I–II	28 (24%)	43 (18%)	
Grade III–IV	22 (19%)	40 (17%)	
Alive at d 28 without ICH or bronchopulmonary dysplasia	37 (31%)	103 (44%)	.015*

Values are *n* (%) or median (25th–75th percentile).

* Fisher's exact test.

† Log rank test.

Tất cả các nghiên cứu chỉ ra thời gian nằm viện chênh lệch trung bình - 2.0 ngày (95% CI - 3,66 - 0,34); và RR - 4,68 (95% CI - 7,11 - 2,24) và thời gian thở máy chênh lệch trung bình - 1,31 ngày, (CI 95% - 1,91 - 0,72); Trẻ sơ sinh được điều trị surfactant cần ECMO ít hơn so với nhóm chứng (RR 0,64, CI 95% 0,46 - 0,91).

Tỷ lệ tiến triển loạn sản phổi ở nhóm xuất huyết phổi; hít phân su và viêm phổi tương ứng 3.3 %; 3.3 % và 6.6 % cũng tương tự như tỷ lệ xuất huyết não màng não và nhuyên não chất trắng 2.2 %; 1.6 % và 2.7 % [bảng 3.17]. Tương tự như nghiên cứu của Deshpande.¹⁰¹ Một số nghiên cứu theo dõi lâu dài cho thấy nguy cơ tử vong hoặc tỷ lệ sống với suy giảm thần kinh đã tăng gấp đôi sau xuất huyết phổi, 60% trẻ sinh non sống trong nhóm xuất huyết phổi tiến triển chứng loạn sản phế quản phổi và sự gia tăng nguy cơ bị bại não và nhận thức chậm trễ (OR 2,86 và 2,4, $p < 0.05$) đã được báo cáo, cần thêm nhiều nghiên cứu khác nữa để chứng minh surfactant không chỉ đem lại lợi ích ngắn hạn mà còn cải thiện tiên lượng lâu dài của trẻ.

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

Chỉ số oxy hóa (OI) là một chỉ số tin cậy để đánh giá chức năng phổi. Chỉ số này được coi là một chỉ số tiên lượng và đánh giá mức độ suy hô hấp

tốt hơn so với tỷ lệ PaO₂/FiO₂. Chỉ số oxy hóa tỷ lệ thuận với áp lực trung bình đường thở và nồng độ oxy khí thở vào và tỷ lệ nghịch với áp lực riêng phần oxy máu động mạch.¹²⁶ Hướng dẫn thực hành lâm sàng và thử nghiệm nghiên cứu đều áp dụng OI để xác định tiêu chí đầu vào và đánh giá kết quả do vậy OI > 15 được đánh giá thiếu oxy mức độ nặng¹²⁷ kéo dài 4 - 6 giờ được đánh giá có tổn thương não.

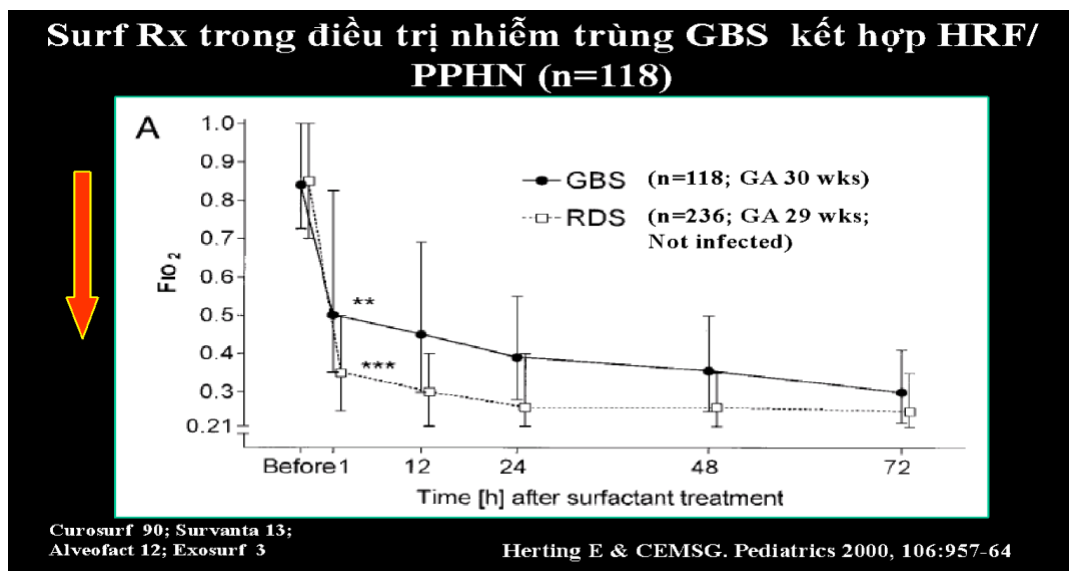
Trong nghiên cứu, không có sự khác biệt về chỉ số oxy hóa trước bơm ở cả ba nhóm bệnh viêm phổi $42,2 \pm 28$; $41,9 \pm 23$ nhóm hít phân su và $39,1 \pm 43$ nhóm xuất huyết phổi, tuy nhiên đến 12 giờ OI cải thiện rõ rệt đặc biệt ở nhóm xuất huyết phổi OI thấp nhất 14,9 [bảng 3.18]. Như vậy nhóm xuất huyết phổi có tỷ lệ đạt đích và đáp ứng surfactant tốt hơn so với nhóm hít phân su và viêm phổi $p = 0,03$. Đến thời điểm 24 giờ cả 3 nhóm OI đều giảm thấp dưới 15 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [biểu đồ 3.19]. Tóm lại điều trị surfactant trong 3 nhóm bệnh có hiệu quả rõ rệt sau 72 giờ và cũng không có sự khác biệt giữa 3 nhóm bệnh với tổn thương phổi trong viêm phổi, hít phân su hay xuất huyết phổi.

Cũng như OI nhu cầu oxy khí thở vào đến thời điểm 12h sau điều trị, sự khác biệt thật sự có ý nghĩa $p = 0,05$ đặc biệt nhóm xuất huyết phổi có tới 24,3% các trường hợp đạt đích $FiO_2 \leq 40\%$, tuy nhiên tổn thương phổi của 3 nhóm cũng không ảnh hưởng đến thay đổi nhu cầu oxy $p > 0,05$ [bảng 3.20].

Trẻ cần hỗ trợ HFO trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao như vậy chúng tỏ tổn thương phổi và tình trạng suy hô hấp rất nặng. Tại thời điểm bắt đầu điều trị surfactant chỉ số OI ≥ 40 chiếm tỷ lệ 42/97 (43.3%), trong nhóm trẻ có chỉ số OI cao trên 40 tử vong trước 72 giờ chiếm 5,5% cao hơn nhóm OI dưới 40 là 0%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p = 0,05$, tuy nhiên số lượng bệnh nhân còn hạn chế nên chưa khẳng định được mối liên quan giữa chỉ số OI trước bơm và tỷ lệ tử vong trước 72 giờ [bảng 3.21].

4.3.1. Với nhóm viêm phổi

Liên quan đến điều trị surfactant trong viêm phổi do vi khuẩn, tác giả Herting nghiên cứu trên 118 trẻ có mẹ nhiễm GBS kết hợp HRF/PPHN cho thấy nhu cầu FiO_2 giảm từ 0.8 – 0.9 xuống còn 0.5 sau 1 giờ điều trị và giảm < 0.4 sau 24 giờ điều trị, mô tả chỉ ra rằng surfactant có hiệu quả khi phổi hợp trong điều trị cả trẻ sinh non và trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn/viêm phổi gây suy hô hấp. Rauprich P và cộng sự cũng chỉ ra vai trò của surfactant đến sự phát triển của vi khuẩn.



Vi khuẩn gây bệnh viêm phổi sơ sinh sớm ở cả những trẻ non tháng và đủ tháng đều có ảnh hưởng lớn đến chức năng surfactant nội sinh gây suy hô hấp nặng ở những trẻ này. Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng 1 liều surfactant cũng như Deshpande và cộng sự điều trị với nhóm bệnh viêm phổi sơ sinh sớm. Một số nghiên cứu khác cũng nhận thấy surfactant ít hiệu quả hơn trong viêm phổi so với bệnh màng trong khi điều trị liều thứ 2,¹¹⁸ thay vào đó điều trị surfactant sớm trong 6 giờ tuổi sẽ có hiệu quả hơn.

Phân tích với thời gian điều trị surfactant, nghiên cứu của chúng tôi bắt đầu điều trị surfactant cho nhóm viêm phổi là 30.5 (12.5 -51.3) giờ. Hiệu quả điều trị surfactant được chứng minh bằng việc cải thiện rõ rệt các chỉ số SpO_2 ,

PaO₂, OI nhu cầu FiO₂ sau 4 giờ ($p < 0.05$). Tuy nhiên, chúng tôi xác định sau khi hồi sức ổn định và điều trị sớm nhất có thể, nghiên cứu có 10 trường hợp được điều trị trước 6 giờ.[bảng 3.6] do đó đánh giá điều trị sớm có ảnh hưởng đến kết quả điều trị nhóm viêm phổi cũng không có ý nghĩa thống kê.

Xác định được tác nhân gây bệnh, nhận biết sớm nhiễm khuẩn và điều trị sớm trước khi tiến triển tổn thương đảo ngược quá trình trao đổi oxy phế nang đã góp phần quan trọng dẫn đến thành công. Tuy nhiên kết quả cuối cùng còn phụ thuộc rất nhiều vào mức độ nặng của tình trạng suy hô hấp lúc nhập viện. Tình trạng nặng của suy hô hấp không chỉ thể hiện giảm trao đổi oxy phế nang mà còn bao gồm cả mức độ hỗ trợ hô hấp từ thở máy thở thường SIMV/CMV đến thở HFO.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 50 (51,5%) trong số 97 bệnh nhân được hỗ trợ HFOV tại thời điểm bắt đầu điều trị surfactant [bảng 3.8]. Chúng tôi thấy rằng hầu hết trẻ thở CMV/SIMV có cải thiện trao đổi oxy ở phế nang (OI) sau 4 giờ giảm tới đích nhanh hơn so với nhóm thở HFO, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$ [bảng 3.22]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả İsmail Kürşad GÖKÇE và cộng sự.¹²⁸ Có thể giải thích điều này là do mức độ tổn thương phổi khác nhau. Nhóm trẻ cần hỗ trợ bằng HFO có tình trạng suy hô hấp rất nặng, độ giãn nở của phổi kém chứng tỏ thiếu hụt surfactant rất lớn.

4.3.2. Phân tích trên nhóm hít phân su

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm hít phân su có tỷ lệ trẻ sinh ra từ các bà mẹ có nhiễm khuẩn cao nhất trong 3 nhóm do vậy tỷ lệ dùng kháng sinh ngay sau sinh cũng cao nhất. Tuy nhiên phân tích mối tương quan ở những trẻ có mẹ nhiễm khuẩn với sự thay của OI sau 4 giờ cho thấy rằng đáp ứng hiệu quả với surfactant không liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn của mẹ $p = 0.8$ [bảng 3.23].

Đánh giá tình trạng lâm sàng trẻ tại thời điểm nhập viện, trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ có tình trạng nhiễm khuẩn ở nhóm hít phân su cao nhất trong 3 nhóm chiếm 64,6% và chỉ số OI tại thời điểm này không có sự khác biệt giữa trẻ có tình trạng nhiễm khuẩn và không ($p = 0.2$). Tuy nhiên sau khi điều trị surfactant 4 giờ, phân tích mối tương quan ở trẻ hít phân su có nhiễm khuẩn nhập viện liên quan đến thay đổi chỉ số OI đạt đích sau 4 giờ điều trị đều nhận thấy ở trẻ không có tình trạng nhiễm khuẩn OI giảm đạt đích cao hơn (64,7%) so với 22,6% của nhóm nhiễm khuẩn $OR = 6.2$; $p < 0.01$ [bảng 3.23], và nhóm trẻ có nhiễm khuẩn khi vào viện có nguy cơ tăng 6,2 lần chỉ số OI > 15 . Cụ thể hơn ở bảng 3.24, nghiên cứu từng thời điểm giữa nhóm nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn, chỉ số OI giảm rõ rệt khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0.005$). Ở nhóm trẻ có nhiễm khuẩn OI chỉ giảm được đến 32.5 ± 4.3 sau 4 giờ trong khi đó nhóm trẻ không nhiễm khuẩn OI giảm tới 15.6 ± 3.7 và các thời gian sau 12 giờ, 24 giờ đều có sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0.05$ [bảng 3.24].

Sau khi nghiên cứu và phân tích, chúng tôi càng thấy rõ vai trò của khi trẻ có nhiễm khuẩn ảnh hưởng rất lớn đến đáp ứng điều trị của surfactant trong nhóm trẻ hít phân su gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

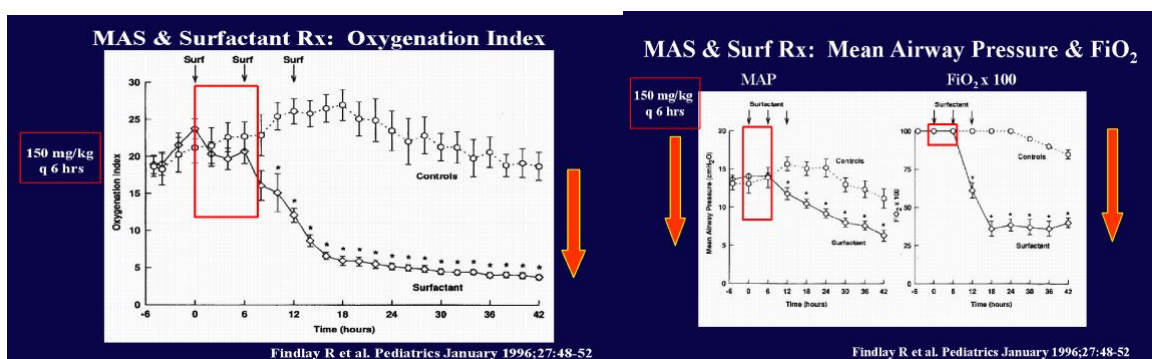
Kết quả nghiên cứu của Facco ở nhóm hít phân su cho thấy nồng độ disaturated-phosphatidylcholine giảm nhiều ở trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn, đồng thời khi nồng độ disaturated-phosphatidylcholine giảm cũng làm tăng chỉ số OI ở nhóm trẻ này so với nhóm trẻ không có nhiễm khuẩn.¹²⁹ Tuy nhiên sau 48, 72 giờ chỉ số OI hai nhóm đối tượng có và không nhiễm khuẩn không có sự khác biệt $13,2 \pm 2,1$ với $12,9 \pm 3,6$ ($p > 0.05$). Kết quả này cũng dễ hiểu khi nhóm hít phân su tỷ lệ bệnh nhân dùng kháng sinh từ bậc 2 trở lên cao hơn hẳn so các nhóm khác.

Khi hồi sức tại phòng sinh, đối tượng trẻ có phân su trong dịch ối thì xử trí ban đầu tại phòng đẻ vẫn là ưu tiên, đặc biệt giai đoạn thai kỳ được cho là

có nguy cơ cao trẻ có thể bị thiếu oxy trong bào thai. Đánh giá và can thiệp được thực hiện trong các trường hợp có biểu hiện bất thường đặc biệt ở trẻ có tuổi thai > 41 tuần. Đối với những phụ nữ mang thai hơn 41 tuần, khuyến cáo mổ đẻ hơn là quản lý thai sản đẻ thường. Trong nghiên cứu chúng tôi, nhóm trẻ hít phân su tỷ lệ đẻ mổ cao gấp 2,1 lần so với đẻ thường nhưng sự cải thiện chỉ số OI theo thời gian cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm $p > 0.05$ [bảng 3.23]. Chúng tôi cũng không thấy cải thiện trao đổi OI khác biệt khi điều trị surfactant sớm $p = 1.0$ có thể do số lượng bệnh nhân được điều trị sớm trước 6 giờ trong nghiên cứu của chúng tôi ít.

Phân tích mối liên quan giữa những trẻ được sử dụng surfactant tuyến dưới chúng tôi cũng nhận thấy cải thiện chỉ số OI đạt đích sau 4 giờ có sự khác biệt rõ rệt so với nhóm hít phân su không được điều trị surfactant [bảng 3.23]. Với nhóm hít phân su đã được điều trị surfactant ở tuyến dưới chỉ số OI giảm đạt đích sau 4 giờ đạt 100% so với không được điều trị chỉ đạt 47,4% (OR = 1.9; $p < 0.01$). Cũng như bảng 3.25 bắt đầu từ sau 12 giờ điều trị surfactant nhóm đã được sử dụng surfactant cải thiện chỉ số OI rõ rệt $p < 0,05$.

Findlay và cộng sự cho thấy chỉ số OI cải thiện đáng kể sau khi sử dụng surfactant lần hai và hiệu quả này được duy trì ổn định trong vòng 48 giờ sau bơm. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khi trẻ đã được bơm surfactant ở tuyến dưới.



Bệnh nhân suy hô hấp do MAS khi nhập viện được hỗ trợ HFO chiếm tỷ lệ 45.8% tương đương thở máy SIMV (47.9%) và chỉ số OI cũng không có sự khác biệt ở nhóm thở máy HFO hay SIMV. Chúng tôi cũng xem xét mối tương quan giữa 2 phương thức thở máy này với sự cải thiện OI đạt đích sau 4 giờ cũng thấy rõ ràng dù được hỗ trợ HFO hay SIMV cũng không có sự khác biệt về cải thiện OI đạt đích sau 4 giờ (OR=2.3; p = 0.2). El Shahed và cộng sự đã mô tả 4 thử nghiệm lâm sàng bao gồm 326 trẻ điều trị surfactant ở trẻ có hội chứng hít phân su cũng cho kết quả tương tự.

Các tác giả và nghiên cứu của chúng tôi đều kết luận rằng: “ Điều trị surfactant cho những trẻ suy hô hấp do hít phân su đều làm giảm mức độ nặng của tình trạng suy hô hấp và cải thiện trao đổi oxy phế nang. Đáp ứng điều trị surfactant bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm khuẩn của trẻ khi nhập viện và trẻ đã được sử dụng surfactant tuyến dưới.

4.3.3. Phân tích trên nhóm xuất huyết phổi sau điều trị surfactant

Xuất huyết phổi tỷ lệ xuất hiện trung bình từ 1 đến 12 trên 1000 trẻ thậm chí trên trẻ đẻ non còn được báo cáo lên tới 50/1000 trẻ đồng thời tỉ lệ tử vong có thể lên tới 50%. Xuất huyết phổi thường xảy ra vào những ngày đầu sau khi trẻ ra đời, với nhiều yếu tố liên quan như: đẻ non, chậm phát triển trong tử cung, ống động mạch lớn, ngạt, rối loạn đông máu, suy hô hấp, đa hồng cầu, hạ oxy máu, thở máy, nhiễm khuẩn, hạ thân nhiệt.

Trẻ được coi là đáp ứng tốt sau bơm surfactant khi chỉ số oxy hóa dưới 15 sau 4 giờ. Do vậy khi phân tích một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi OI sau 4 giờ nhận thấy trẻ đẻ đủ tháng làm tăng nguy cơ chỉ số oxy hóa trên 15 sau điều trị surfactant 5 lần so với trẻ đẻ non (OR = 5,7; p = 0.01). Trong khi trẻ đẻ mổ làm tăng nguy cơ chỉ số oxy hóa trên 15 sau bơm gấp 9 lần so với trẻ đẻ thường (OR = 9,12; p < 0.01). Kết quả này phù hợp với kết quả về ảnh

hưởng của tuổi thai và phương pháp đẻ lên đáp ứng với surfactant [bảng 3.27; bảng 3.28].

Nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân < 28 tuần tuổi thai, tuổi thai trung bình $35,5 \pm 3,5$ và có 51.3% đẻ non dưới 36 tuần. Tại thời điểm xuất huyết phổi trao đổi oxy tại phế nang của đối tượng đủ tháng và non tháng ở nhóm xuất huyết phổi không có sự khác biệt: OI đủ tháng $42,9 \pm 14,0$ và đẻ non $31,0 \pm 8,5$ $p > 0.05$. Tuy nhiên thay đổi chỉ số OI sau 1 giờ, 4 giờ và 24 giờ đều có sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0.05$. Tại thời điểm sau 1 giờ OI của trẻ đẻ non dường như có cải thiện nhanh hơn so nhóm đủ tháng $17,4 \pm 2,8$ so với $25,9 \pm 4,5$ $p = 0.05$. Sau 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ đều có sự khác biệt OI ở trẻ đẻ non thấp hơn ở trẻ đẻ đủ tháng $p = 0.004$ và $p = 0.01$.

Điều trị surfactant được 48 giờ và sau 72 giờ chỉ số OI giữa 2 nhóm tuổi thai cũng không còn sự khác biệt nhiều như vậy $p > 0,05$ thậm chí sau khi chỉ số OI giảm dưới 15 cũng không có sự khác biệt nhiều về mức độ giảm của 2 nhóm tuổi thai [bảng 3.27]. Do đó, tuổi thai có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị surfactant trong 24 giờ đầu còn sau đó ít có ảnh hưởng với nhóm xuất huyết phổi nếu chỉ số OI đã giảm ổn định..

Ngoài ra, phương pháp đẻ thường có chỉ số oxy hóa máu sau điều trị 1 giờ, 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ và 48 giờ thấp hơn so với chỉ số oxy hóa máu ở trẻ đẻ mổ. Chuyển dạ đẻ thường được báo cáo là kích thích sản xuất surfactant.¹³¹ Kết quả từ nghiên cứu của Jin Hyeon Kim cho thấy trẻ đẻ mổ có nguy cơ suy hô hấp cao gấp 15 lần so với trẻ đẻ thường. Điều này có thể giải thích khi khởi phát chuyển dạ đẻ có thể gây ra nhiều thay đổi về hormon ở thai và ở mẹ như tăng steroid nội sinh và catecholamin làm tăng sản xuất và bài tiết surfactant vào lòng phế nang.¹³¹ [bảng 3.28]

4.3.4. Phân tích chung cả 3 nhóm trong nghiên cứu

Phân tích một số yếu tố trước sinh có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị cho thấy trẻ đẻ mổ có tỷ lệ tử vong cao gấp 1,1 lần so với trẻ đẻ thường [bảng 3.29]. Kết luận từ nghiên cứu của Iyanda và cộng sự cho rằng đẻ mổ có thể làm giảm nhẹ tỷ lệ tử vong sơ sinh nhưng lại làm tăng tỷ lệ tử vong mẹ. Trong khi đẻ thường làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong sơ sinh và tử vong mẹ.¹²⁶ Tuy nhiên, kết quả từ nghiên cứu của Paixao và cộng sự cho thấy ở những bà mẹ có nguy cơ thấp phải mổ đẻ (đủ tháng, ngôi đầu và đơn thai), mà đẻ mổ không những làm tăng nguy cơ tử vong sơ sinh mà còn làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi. Còn với những bà mẹ có nguy cơ cao cần mổ đẻ (song thai, ngôi mông hoặc các ngôi thai bất thường khác hoặc sinh non), thì đẻ mổ làm giảm nguy cơ tử vong sơ sinh cũng như làm giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi.¹³² Như vậy, đẻ mổ vừa làm tăng nguy cơ tử vong sơ sinh vừa là yếu tố bảo vệ tuy nhiên còn phụ thuộc vào chỉ định lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ đẻ mổ có nguy cơ tử vong cao hơn trẻ đẻ thường có thể giải thích là do trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ đẻ mổ có đáp ứng với surfactant kém hơn trẻ đẻ thường.

Trẻ sinh ra từ bà mẹ có tình trạng nhiễm khuẩn trước sinh có tỷ lệ tử vong khác biệt có ý nghĩa $p = 0,03$ so với trẻ được sinh ra từ những bà mẹ không có tình trạng nhiễm khuẩn [bảng 3.29]. Nghiên cứu của Iwamoto và cộng sự cho thấy mẹ bị nhiễm khuẩn có thể làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ bị thiếu oxy não cấp tính so với trẻ chỉ bị thiếu oxy não cấp mà mẹ không có nhiễm trùng.¹³³ Tuy nhiên, kết quả từ nghiên cứu của Shimoya và cộng sự lại cho thấy trẻ được sinh ra từ những bà mẹ bị viêm màng ối có nguy cơ bị suy hô hấp ít hơn so với trẻ sinh ra từ những bà mẹ không bị viêm màng ối. Do đó, tỷ lệ tử vong do suy hô hấp ở những trẻ này cũng thấp hơn.¹³⁴

Mức độ cải thiện oxy hoá máu theo thời gian cũng không có sự khác biệt giữa trẻ đủ tháng và non tháng, giữa trẻ cân nặng phù hợp lứa tuổi và cân nặng thấp so tuổi thai. Tuy nhiên, khi phân tích mối liên quan cho thấy tỷ lệ tử vong phụ thuộc vào tuổi thai và cân nặng lúc sinh [bảng 3.30]. Trẻ đẻ non và nhẹ cân có nguy cơ tử vong cao hơn so với trẻ đủ tháng và cân nặng khi sinh bình thường OR 3,1 (0,2-0,7) $p = 0.03$ và OR 1,1 (0,3-0,7) $p = 0.00$. Xét về ảnh hưởng của tuổi thai và cân nặng lúc sinh, kết quả từ nghiên cứu của Onwuanaku và cộng sự cho thấy cân nặng khi sinh là một yếu tố tiên lượng của tử vong sơ sinh còn tuổi thai thì không phải.¹³⁵ Kết quả từ nghiên cứu của Tăng Chí Thượng và cộng sự cho thấy trẻ sơ sinh có cân nặng lúc sinh dưới 2500g có tỷ lệ tử vong cao gấp 11 lần so với trẻ sơ sinh có cân nặng lúc sinh bình thường.¹³⁶

Kết quả từ nghiên cứu của Cam Ngọc Phượng cho thấy sử dụng surfactant làm giảm tỷ lệ tử vong ở trẻ bị suy hô hấp ở trẻ bị bệnh màng trong.¹³⁷ Cũng như nghiên cứu của Jeong Eun Shin và cộng sự cũng cho thấy sử dụng surfactant giúp cải thiện tỷ lệ tử vong do suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.¹³⁸ Có thể giải thích kết quả này là do surfactant giúp cải thiện chức năng phổi và tình trạng oxy hóa máu do đó giúp làm giảm tỷ lệ tử vong do thiếu oxy mô.

Sử dụng kháng sinh hợp lý khi cần thiết có thể giúp cải thiện tỷ lệ tử vong. Phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng trẻ không được sử dụng kháng sinh ngay sau đẻ có nguy cơ tử vong cao hơn 1,6 lần so với trẻ được sử dụng kháng sinh ngay sau đẻ $p = 0.00$ [bảng 3.30]. Kết quả từ nghiên cứu của Zaidi và cộng sự cho thấy sử dụng kháng sinh là có hiệu quả trong viêm phổi sơ sinh và có thể giảm tỷ lệ tử vong do viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.¹³⁹ Tuy nhiên, việc phân biệt giữa viêm phổi và/hoặc nhiễm khuẩn huyết sơ sinh với các nguyên nhân khác gây suy hô hấp sơ sinh như bệnh màng trong ở trẻ sơ sinh nhiều khi rất khó khăn khi bệnh cảnh lâm sàng

và hình ảnh Xquang tương tự nhau.¹⁴⁰ Do đó, việc sử dụng kháng sinh khi chưa loại trừ được nhiễm khuẩn là cần thiết và có thể giúp cải thiện tỷ lệ tử vong.

Kết quả điều trị khỏi và tử vong có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố trong quá trình điều trị. Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm trẻ cần thở HFO khi vào viện và nhóm trẻ chỉ cần thở máy thở thường khi vào viện. Khi trẻ được thở HFO thường là trẻ có tình trạng suy hô hấp rất nặng và/hoặc thất bại với thở máy thông thường. Đây được coi là mode thở hiệu quả cho những trường hợp suy hô hấp nặng không đáp ứng với thở máy thông thường. Kết quả từ nghiên cứu của Ju Ming Wong cho thấy thở HFO không giúp cải thiện tỷ lệ tử vong so với trẻ thở mode thở thông thường nhưng có thể giúp làm giảm thời gian thở máy chung và thời gian trẻ điều trị tại khu hồi sức.¹⁴¹

Trẻ được điều trị surfactant muộn làm tăng tỷ lệ tử vong 1,1 lần so với trẻ được điều trị sớm [bảng 3.31]. Kết quả từ nghiên cứu của Findlay và cộng sự cũng cho thấy sử dụng surfactant trong vòng 6 giờ sau khi sinh ở trẻ bị suy hô hấp do hội chứng hít phân su giúp cải thiện oxy hóa máu, giảm nguy cơ biến chứng tràn khí màng phổi, giảm mức độ nặng của tổn thương phổi và giảm thời gian nằm viện. Do đó giúp giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm không được bơm surfactant. Nghiên cứu của Bahadur cũng cho kết quả tương tự khi sử dụng surfactant ở trẻ bị suy hô hấp sơ sinh cũng cho thấy việc sử dụng surfactant sớm giúp làm giảm tỷ lệ tử vong và tỷ lệ bệnh phổi mạn ở thời điểm 36 tuần tuổi hiệu chỉnh so với nhóm bơm surfactant muộn.¹⁴² Vì vậy, trẻ cần được bơm surfactant sớm, khi có đủ chỉ định bơm surfactant.

Chỉ số oxy hóa (OI) là một chỉ số được sử dụng một cách thường quy để đánh giá mức độ nặng của suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, với ngưỡng dưới 15 là suy hô hấp nhẹ, từ 16 - 25 là suy hô hấp vừa, từ 26 - 40 là suy hô hấp nặng còn trên 40 là suy hô hấp rất nặng.¹²⁶ Ngoài ra, OI cũng được sử dụng như một

yếu tố tiên lượng tử vong. Ở trẻ đẻ non, sự thay đổi trong chỉ số OI trong tuần đầu sau đẻ cũng được xem như là một yếu tố tiên lượng nguy cơ tiến triển thành loạn sản phế quản phổi.¹⁴³ Nghiên cứu của Kumar chỉ ra rằng chỉ số OI trên 28 trong vòng 24 giờ đầu có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 76,4% trong tiên lượng tử vong ở trẻ sơ sinh.¹⁴⁴ Trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng cho thấy chỉ số OI trên 15 sau bơm surfactant 4 giờ có tỷ lệ tử vong tăng 2,6 lần so với nhóm trẻ có chỉ số OI dưới 15 [bảng 3.31]. Cũng như, nghiên cứu của Rsovac và cộng sự cho thấy, chỉ số OI trên 17 ở ngày thứ 3 sau nhập viện có giá trị tiên lượng tử vong với giá trị dự đoán dương tính là 90,5% và giá trị dự đoán âm tính là 96,4%.¹⁴⁴

Trên mô hình hồi quy đa biến, các yếu tố nguy cơ độc lập với tử vong là trẻ nhẹ cân, trẻ không được sử dụng surfactant tại tuyến dưới, trẻ được điều trị kháng sinh bậc 1 tại viện và trẻ có chỉ số OI trên 15 tại thời điểm 4 giờ. Phân tích hồi quy đa biến nghiên cứu chúng tôi chỉ rõ trẻ nhẹ cân làm tăng tỷ lệ tử vong 1,1 lần so với trẻ có cân nặng bình thường [bảng 3.]. Cũng như, trẻ không được sử dụng surfactant tại tuyến dưới làm tăng tỷ lệ tử vong lên 3,1 lần so với trẻ được sử dụng surfactant tại tuyến dưới. Trẻ điều trị kháng sinh bậc 1 làm tăng tỷ lệ tử vong lên 3,4 lần so với trẻ được điều trị bằng kháng sinh từ bậc 2 trở lên. Trẻ có chỉ số OI trên 15 tại thời điểm 4 giờ, tỷ lệ tử vong tăng lên 3,5 lần so với trẻ có chỉ số OI dưới 15 sau điều trị 4 giờ. Như vậy, yếu tố nguy cơ và liên quan đến tỷ lệ tử vong ở những trẻ điều trị surfactant ở hội chứng hít phân su, viêm phổi và chảy máu phổi gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh gồm: trẻ đẻ non cân nặng thấp, sử dụng surfactant chậm trễ, sử dụng kháng sinh chưa hợp lý và chỉ số oxy hoá máu trên 15 tại thời điểm 4 giờ sau điều trị.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Mặc dù có nhiều cố gắng, nỗ lực trong quá trình thực hiện nghiên cứu chúng tôi còn một số hạn chế:

- Số lượng bệnh nhân còn ít, nhóm bệnh nhân nghiên cứu diễn biến phức tạp và tiến triển nặng nhanh nên tất cả bệnh nhân đều được điều trị surfactant chúng tôi không có nhóm chứng để thực hiện so sánh với nhóm bệnh không sử dụng surfactant, chỉ có thể so sánh trước - sau điều trị và so sánh với các nghiên cứu khác cùng đối tượng trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đáp ứng được mục tiêu đánh giá hiệu quả của liệu pháp surfactant thay thế trong điều trị suy hô hấp do viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi. Tuy nhiên, phân tích toàn diện yếu tố nguy cơ từ mẹ do thông tin từ phía gia đình còn hạn chế nên kết quả một số còn chưa đủ lớn để có ý nghĩa thống kê.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 182 trẻ sơ sinh bị suy hô hấp nặng trong đó có 97 trẻ viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%), 48 trẻ hít phân su (26,4%) và 37 trẻ bị xuất huyết phổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (20,3%) chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Surfactant có hiệu quả trong điều trị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su, viêm phổi và xuất huyết phổi :

- *Cải thiện nhanh chóng trao đổi oxy phế nang*

+ PaO₂ cải thiện đạt đích ≥ 60 mmHg ngay sau 4 giờ điều trị $p < 0,05$.

+ OI giảm rõ rệt sau 1 giờ $p < 0,05$ và OI đạt đích < 15 sau 24 giờ điều trị.

- *Giảm mức độ suy hô hấp và thông số máy thở*

+ Độ bão hòa oxy qua da SpO₂ cải thiện đạt đích $\geq 95\%$ ngay sau 4 giờ điều trị.

+ Nhu cầu FiO₂ khí thở vào giảm sau 4 giờ điều trị.

■ Nhóm viêm phổi 45,4% FiO₂ giảm đạt đích $\leq 40\%$ sau 72 giờ

■ Nhóm hít phân su 41,7%

■ Nhóm xuất huyết phổi 35,1% FiO₂ giảm đạt đích sau 72 giờ.

+ Áp lực trung bình đường thở thay đổi không có sự khác biệt $p > 0,05$.

- *Tỉ lệ thành công sau bơm surfactant 72 giờ là 94,5%, tử vong 5,5%*

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

- *Liên quan đáp ứng surfactant trong 72 giờ đầu điều trị*

+ Cải thiện trao đổi oxy ở phổi, mức độ suy hô hấp và thông số máy thở không có sự khác biệt giữa 3 nhóm bệnh.

+ Tỷ lệ tử vong trong 72 giờ đầu điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm trẻ có chỉ số OI ≥ 40 tại thời điểm nhập viện so với nhóm OI < 40 .

+ **Nhóm Viêm phổi:** Tổn thương phổi nặng cần hỗ trợ HFO hạn chế đáp ứng với surfactant ($p < 0,01$). Trẻ đẻ non tháng và đủ tháng bị viêm phổi đáp ứng điều trị surfactant không có sự khác biệt.

+ **Nhóm hít phân su:** Nhiễm khuẩn khi vào viện, không được điều trị surfactant tuyến dưới đáp ứng với surfactant kém hơn ($p < 0,05$).

+ **Nhóm xuất huyết phổi:** tuổi thai, phương pháp đẻ và tình trạng nhiễm khuẩn của mẹ hạn chế đáp ứng với surfactant $p < 0,05$.

- Liên quan đến kết quả điều trị surfactant

+ **Tiền sử sản khoa của mẹ:** phương pháp đẻ OR = 1,1 (95% CI: 0,8 - 3,2); tình trạng nhiễm khuẩn của mẹ OR = 0,55 (95% CI: 0,2 - 0,7) đều có ảnh hưởng đến kết quả điều trị surfactant.

+ **Tiền sử sản khoa con:** tuổi thai non tháng OR = 3,1 (95% CI: 0,5 - 2,8); nhẹ cân khi sinh OR = 1,1 (95% CI: 0,3 - 0,7); không sử dụng kháng sinh ngay sau sinh OR = 1,6 (95% CI: 0,4 - 0,9) đều liên quan đến kết quả điều trị surfactant của cả 3 nhóm bệnh.

+ **Tình trạng lâm sàng vào viện:** Sử dụng kháng sinh bậc 1 OR = 3,4 (95% CI: 0,2 - 0,8); điều trị surfactant muộn OR = 1,1 (95% CI: 0,2 - 0,8); chỉ số OI tại thời điểm 4 giờ sau điều trị > 15 OR = 2,6 (95% CI: 0,3 - 0,9) đều gia tăng tỷ lệ tử vong.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định surfactant có hiệu quả trong điều trị suy hô hấp ở trẻ sơ sinh do viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi, đồng thời chỉ rõ một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

Do vậy, *chúng tôi đưa ra kiến nghị:*

Chỉ định mở rộng điều trị surfactant cho những trẻ sơ sinh suy hô hấp do viêm phổi, hít phân su và xuất huyết phổi ở những đơn vị có đủ điều kiện hồi sức tốt.

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

1. **Chu Lan Hương.** (2022). Hiệu quả của liệu pháp surfactant thay thế trong phối hợp điều trị suy hô hấp do viêm phổi khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* Tập 160 Số 12V2 (2022) năm 2022, tr 227-235. <https://doi.org/10.52852/tcncyh.v160i12V2.1378>
2. **Chu Lan Hương.** (2023). Hiệu quả của liệu pháp surfactant thay thế trong điều trị suy hô hấp do hội chứng hít phân su ở trẻ sơ sinh. *Tạp chí Y học Việt Nam.* Tập 524 Số 1B (2023), tr 277-280. <https://doi.org/10.51298/vmj.v524i1B.4780>.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133: 171-4.
2. Sweet DG, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology*. 2017;111(2): 107–25.
3. Flidel-Rimon O. và Shinwell E.S. Respiratory Distress in the Term and Near-term Infant. *Neoreviews*. 2005; 6(6), e289–e297.
4. Von Neergaard K, Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen, *Z Gesamt Exp Med*. 1929; 66. 373.
5. Avery M E & Mead J, Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease, *Am J Dis Child*, 1959; 97. 517.
6. Rooney S A, Young S L & Mendelson C R, Molecular and cellular processing of lung surfactant, *FASEB J*. 1994; 8: 957.
7. Mingarro I, Lukovic D, Vilar M, Perez-Gil J. Synthetic pulmonary surfactant preparations: new developments and future trends. *Curr Med Chem*. 2008; 15: 393–403.
8. Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1408: 90–108.
9. Rooney S A, Regulation of surfactant-associated phospholipid synthesis and secretion, in *Fetal and neonatal physiology*, edited by R A Pblin and W W Fox (Saunders Philadelphia) 1992; 971.
10. Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1408: 90–108.

11. Martínez-Calle M., Olmeda B., Dietl P. et al. Pulmonary surfactant protein SP-B promotes exocytosis of lamellar bodies in alveolar type II cells. *FASEB J*, 2018;32(8), 4600–4611.
12. Thouvenin G., Taam R.A., Flamein F. và cộng sự. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child*, 2010;95(6), 449–454.
13. Veldhuizen R. và Possmayer F. Phospholipid metabolism in lung surfactant. *Subcell Biochem*, 2004;37, 359–388.
14. JJ B. Surfactant phospholipids: synthesis and storage. *Am J Physiol*, 1992;262(4 Pt 1).
15. Chander A., Sen N., Wadsworth S. Coordinate packaging of newly synthesized phosphatidylcholine and phosphatidylglycerol in lamellar bodies in alveolar type II cells. *Lipids*, 2000; 35(1), 35–43.
16. M M.-C., B O., P D. Pulmonary surfactant protein SP-B promotes exocytosis of lamellar bodies in alveolar type II cells. *FASEB J*, 2018;32(8), 4600–4611.
17. Goldsmith, J.; Karotkin, E.; Suresh, G.; Keszler, M. Assisted Ventilation of the Neonate, Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care; 6th ed.; *Elsevier*: Amsterdam, The Netherlands, 2017.
18. Mathew, B.; Lakshminrusimha, S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children*. 2017; 4, 63.
19. Chettri S., Bhat B.V., Adhisivam B. Current Concepts in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *Indian J. Pediatr.* 2016;83:1125–1130. doi: 10.1007/s12098-016-2128-9.
20. Ahanya S.N., Lakshmanan J., Morgan B.L.G. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management. *Obstet Gynecol Surv*, 2015; 60(1), 45–56; quiz 73–4.

21. Lindenskov P.H., Castellheim A., Saugstad O.D., Mollnes T.E. Meconium aspiration syndrome: Possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015;107:225–230. doi: 10.1159/000369373.
22. Wiswell T.E., Knight G.R., Finer N.N., Donn S.M., Desai H., Walsh W.F., Sekar K.C., Bernstein G., Keszler M., Visser V.E., et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2002;109:1081–1087. doi: 10.1542/peds.109.6.1081.
23. Olicker A.L., Raffay T.M., và Ryan R.M. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children*, 2021; 8(3), 246.
24. Kopincova J. and Calkovska A. Meconium-induced inflammation and surfactant inactivation: Specifics of molecular mechanisms. *Pediatric Research*. 2016; 79, 514–521.
25. Kojima T., Hattori K., Fujiwara T. Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. *Life Sci*. 1994. 54(21), 1559–62.
26. Goel A. and Nangia S. Meconium aspiration syndrome: challenges and solutions. *Res Reports Neonatol*, 2017; Volume 7, 19–28.
27. Vain N.E. and Batton D.G. Meconium “aspiration” (or respiratory distress associated with meconium-stained amniotic fluid?). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017. 22(4), 214–219.
28. Chettri S., Bhat B.V., Adhisivam B. Current Concepts in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *Indian J. Pediatr*. 2016;83:1125–1130. doi: 10.1007/s12098-016-2128-9.

29. Pandita, A.; Murki, S.; Oleti, T.P.; Tandur, B.; Kiran, S.; Narkhede, S.; Prajapati, A. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome. *JAMA Pediatr.* 2018; 172;161–165.
30. Aaron C Spicer et al. A Simple and Robust Bedside Model for Mortality Risk in Pediatric Patients with ARDS. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 October ; 17(10): 907–916. doi:10.1097/PCC.0000000000000865.
31. Hooven T.A. and Polin R.A. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2017; 22, 206–213.
32. Michael E Speer. Neonatal pneumonia - UpToDate. UptoDate.2021; <<https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia>>.
33. Lepej S.Ž., Vujisić S., Stipoljev F., Mažuran R. Interferon- α -like biological activity in human seminal plasma, follicular fluid, embryo culture medium, amniotic fluid and fetal blood. *Reprod, Fertil Dev.* 2003;15(8):423.
34. Florman A.L., Teubner D. Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. *J Pediatr.* 1969 Jan;74(1):111–114.
35. Evans H.E., Levy E., Glass L. Effect of amniotic fluid on bacterial growth. *Obstet Gynecol.* 1977 Jan;49(1):35–37.
36. Lamagni T.L., Keshishian C., Efstratiou A., Guy R., Henderson K.L., Broughton K. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991–2010. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep;57(5):682–688.
37. Whidbey C, Vornhagen J, Gendrin C, Samson JM, Doering K, Ngo L, et al. A bacterial lipid toxin induces pore formation, pyroptosis, and infection- associated fetal injury and preterm birth. *PLoS Pathog* 2014 Jun 30:1e41.

38. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neo- nates. *Clin Perinatol* 2010 Jun;37(2):439e79. PMID: PMC2891980.
39. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am.* 2014. Jun;28(2):247e61.
40. Cardeñosa Cendrero J.A., Solé-Violán J. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 1999 Aug;116(2):462–470.
41. Pannaraj PS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (Eds), *Elsevier Saunders, Philadelphia* 2014. p.1153.
42. Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *J Pediatr.* 2014;90:316–322. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.008.
43. Ahmad K.A., Bennett M.M., Ahmad S.F. và cộng sự. (2019). Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104(1), F63–F68.
44. Colby T. V., Fukuoka J., Ewaskow S.P. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol.* 2001; 5(5), 309–319.
45. Neonatal Guidelines Group and Neonatal Governance Group. Pulmonary Haemorrhage UHL Neonatal Guideline. *University Hospitals of Leicester NHS Trust* 2011-2020: C5/2011..
46. Steurer M.A., Jelliffe-Pawłowski L.L., Baer R.J. et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*, (2017). 139(1), e20161165.

47. Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ.* (2015). **93(1)**, 19–28.
48. Soman M., Green B., và Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*, 1985. 121(5), 712–9.
49. nih
50. Phibbs, R.H., et al., Initial Clinical Trial of EXOSURF, A Protein-Free Synthetic Surfactant, for the Prophylaxis and Early Treatment of Hyaline Membrane Disease. *Pediatrics*, 1991. 88(1): p. 1.
51. Rüdiger, M., et al., Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2005. 288(2): p. L379-L383.
52. Ardell, S., R.H. Pfister, and R. Soll, Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(5).
53. Riechers B., Maes F., Akoury E. Surfactant adsorption kinetics in microfluidics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016; 113(41), 11465–11470.
54. Alan H Jobe, Mechanisms to explain surfactant responses. *Biol Neonate*. 2006; 89(4): 298 - 302. doi: 10.1159/000092866. Epub 2006 Jun 1.
55. Riechers B., Maes F., Akoury E. Surfactant adsorption kinetics in microfluidics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016; 113(41), 11465–11470.
56. Nkadi, P.O., T.A. Merritt, and D.-A.M. Pillers, An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Molecular genetics and metabolism*, 2009. 97(2): p. 95-101.

57. Hướng dẫn sử dụng CUROSURF[®] - Hỗn dịch bơm qua nội khí quản. Bộ Y tế - Cục Quản lý Dược phê duyệt lần đầu 26/05/15
58. Lee J, Romero R, Lee KA, Kim EN, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, Yoon BH. Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):366.e1.
59. Farrell P.M. và Wood R.E. Epidemiology of Hyaline Membrane Disease in the United States: Analysis of National Mortality Statistics. *Pediatrics*, 1976; 58(2).
60. Consortium on Safe Labor, Hibbard J.U., Wilkins I. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. *JAMA*, 2010; 304(4), 419.
61. Verder, H., et al., Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 98. 2009. 1400-8.
62. David G et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* (2019) 115(4); 432 - 450.
63. Eugene H. Ng, Vibhuti Shah. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatrics & Child Health*, 2021, 35–41 doi: 10.1093/pch/pxaa116.
64. Kiran More Sushma Nangia (Chairperson) Viraraghavan V Ramaswamy Mohit Sahni. Clinical Practice Guidelines: Surfactant Replacement Therapy in Neonates. 2021; Version www.nnfi.org/cpg
65. Jobe, A.H., Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 2011. 158(3): p. A3.
66. Kinsella, J.P., Meconium Aspiration Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003. 168(4): p. 413-414.
67. Choi, H.J., et al., Surfactant Lavage Therapy for Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, 2012. 101(3): p. 183-191.

68. Natarajan, C.K., et al., Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*, 2016; 36 (1): p. S49-54.
69. Battin MR, Knight DB, Kuschel CA, Howie RN. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:596–599.doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02425
70. Herting, E., et al., Resistance of Different Surfactant Preparations to Inactivation by Meconium. *Pediatric Research*, 2001. 50: p. 44.
71. Hussain A.A., Yakoob M.Y., Imdad A. et al. Elective induction for pregnancies at or beyond 41 weeks of gestation and its impact on stillbirths: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*, 2001;**11(Suppl 3)**, S5.
72. Goel A., Nangia S., Saili A. et al. Role of prophylactic antibiotics in neonates born through meconium-stained amniotic fluid (MSAF)—a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*, 2015;**174(2)**, 237–243.
73. Holm, B.A. and R.H. Notter, Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *Journal of Applied Physiology*, 1987. 63(4): p. 1434-1442.
74. Amizuka, S. T., and N. H., Y. , Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to hemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr*, 2003.
75. Pandit P.B., Dunn M.S., và Colucci E.A. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics*, 1995; 95(1), 32–6.
76. Aziz A. và Ohlsson A. Surfactant for pulmonary hemorrhage in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.

77. Raju T.N. and Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr*, 1993; 123(4), 603–10.
78. Deshpande, S., et al., Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *J Clin Diagn Res*, 2017. 11(8): p. SC09-SC12.
79. Herting, E., et al., Surfactant Treatment of Neonates With Respiratory Failure and Group B Streptococcal Infection. *Pediatrics*, 2000. 106(5): p. 957-964.
80. Facco, M., et al., *In Vivo Effect of Pneumonia on Surfactant Disaturated-Phosphatidylcholine Kinetics in Newborn Infants*. PLOS ONE, 2015. 9(12): p. e93612.
81. Rüdiger, M., et al., Disturbed Surface Properties in Preterm Infants with Pneumonia. *Neonatology*, 2001. 79(2): p. 73-78.
82. Jain S.N., Modi T., and Varma R.U. Decoding the neonatal chest radiograph: An insight into neonatal respiratory distress. 2021;
83. Neonatal Guidelines Group and Neonatal Governance Group. Pulmonary Haemorrhage UHL Neonatal Guideline. *University Hospitals of Leicester NHS Trust* 2011-2020: C5/2011..
84. Mathur NB, Garg K, Kumar S. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr*. 2002;39(6):529-537.
85. Kommawar A, Borkar R, Vagha J, Lakhkar B, Meshram R, Taksandae A. Study of respiratory distress in newborn. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(2):490-494. doi:10.18203/2349-3291.ijcp20170695
86. Baseer KAA, Mohamed M, Abd-Elmawgood EA. Risk Factors of Respiratory Diseases Among Neonates in Neonatal Intensive Care Unit of Qena University Hospital, Egypt. *Ann Glob Health*. 2020;86(1):22. doi:10.5334/aogh.2739

87. Lamichhane A, Panthee K, Gurung S. Clinical Profile of Neonates with Respiratory Distress in a Tertiary Care Hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2019;57(220):412-415. doi:10.31729/jnma.4770
88. Miller HC. RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF NEWBORN INFANTS: III. Statistical Evaluation of Factors Possibly Affecting Survival of Premature Infants. *Pediatrics.* 1963;31(4):573-579. doi:10.1542/peds.31.4.573
89. Wang L, Zhao L li, Xu J ju, et al. Association between pulmonary hemorrhage and CPAP failure in very preterm infants. *Front Pediatr.* 2022;10. Accessed April 22, 2023.
90. Khazardoost S, Hantoushzadeh S, Khooshideh M, Borna S. Risk factors for meconium aspiration in meconium stained amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2007;27:577-579. doi:10.1080/01443610701469636
91. Vivian-Taylor J, Sheng J, Hadfield R, Morris J, Bowen J, Roberts C. Trends in obstetric practices and meconium aspiration syndrome: a population-based study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(13): 1601-1607. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03093.x
92. Choi W, Jeong H, Choi SJ, et al. Risk factors differentiating mild/moderate from severe meconium aspiration syndrome in meconium-stained neonates. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(1):24-31. doi:10.5468/ogs.2015.58.1.24
93. Awgchew S, Ezo E. Determinants of meconium aspiration syndrome among neonates admitted to neonatal intensive care unit at Nigist Eleni Mohammed Memorial Comprehensive Specialized Hospital, South Ethiopia: Unmatched case–control study. *SAGE Open Med.* 2022;10: 20503121221124692. doi:10.1177/20503121221124693

94. Zhuang L, Li ZK, Zhu YF, et al. The correlation between prelabour rupture of the membranes and neonatal infectious diseases, and the evaluation of guideline implementation in China: a multi-centre prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2020;3:100029. doi:10.1016/j.lanwpc.2020.100029
95. Ito Y, Ahmad A, Kewley E, Mason RJ. Hypoxia-Inducible Factor Regulates Expression of Surfactant Protein in Alveolar Type II Cells In Vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(5):938-945. doi:10.1165/rcmb.2011-0052OC
96. Siritwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD007772. doi:10.1002/14651858.CD007772.pub3
97. Kelly LE, Shivananda S, Murthy P, Srinivasjois R, Shah PS. Antibiotics for neonates born through meconium-stained amniotic fluid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6):CD006183. doi:10.1002/14651858.CD006183.pub2
98. Hofer N, Jank K, Strenger V, Pansy J, Resch B. Inflammatory indices in meconium aspiration syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(6):601-606. doi:10.1002/ppul.23349
99. Lưu Thị Hồng Quyên, Nguyễn Thị Quỳnh Nga. *Đặc Điểm Dịch Tế Học Lâm Sàng và Giá Trị Của PCR Đa Môi Trong Chẩn Đoán Viêm Màng Não Nhiễm Khuẩn ở Trẻ Sơ Sinh.* Đại học Y Hà Nội; 2020.
100. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Lee S, Hannam S, Greenough A. Respiratory support practices in infants born at term in the United Kingdom. *Eur J Pediatr.* 2012;171(11):1633-1638. doi:10.1007/s00431-012-1784-7

101. Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2017;11(8):SC09-SC12. doi:10.7860/JCDR/2017/28523.10520
102. Herting E, Jarstrand C, Rasool O, Curstedt T, Sun B, Robertson B. Experimental neonatal group B streptococcal pneumonia: effect of a modified porcine surfactant on bacterial proliferation in ventilated near-term rabbits. *Pediatr Res*. 1994;36(6):784-791. doi:10.1203/00006450-199412000-00017
103. Herting E, Sun B, Jarstrand C, Curstedt T, Robertson B. Surfactant improves lung function and mitigates bacterial growth in immature ventilated rabbits with experimentally induced neonatal group B streptococcal pneumonia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(1):F3-8. doi:10.1136/fn.76.1.f3
104. Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics*. 2000;106(5):957-964; discussion 1135. doi:10.1542/peds.106.5.957
105. Rong Z, Mo L, Pan R, et al. Bovine surfactant in the treatment of pneumonia-induced–neonatal acute respiratory distress syndrome (NARDS) in neonates beyond 34 weeks of gestation: a multicentre, randomized, assessor-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1107-1115. doi:10.1007/s00431-020-03821-2
106. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children*. 2021;8(3):246. doi:10.3390/ children8030246

107. Rawat M, Nangia S, Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Approach to Infants Born Through Meconium Stained Amniotic Fluid: Evolution Based on Evidence? *Am J Perinatol*. 2018;35(9):815-822. doi:10.1055/s-0037-1620269
108. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant*. Elsevier Health Sciences; 2014.
109. Janssen DJ, Carnielli VP, Cogo P, et al. Surfactant phosphatidylcholine metabolism in neonates with meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2006;149(5):634-639. doi:10.1016/j.jpeds.2006.07.027
110. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD002054. doi:10.1002/14651858.CD002054.pub3
111. Lista G, Bianchi S, Castoldi F, Fontana P, Cavigioli F. Bronchoalveolar lavage with diluted porcine surfactant in mechanically ventilated term infants with meconium aspiration syndrome. *Clin Drug Investig*. 2006; 26(1):13-19. doi:10.2165/00044011-200626010-00002
112. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(6):1081-1087. doi:10.1542/peds.109.6.1081
113. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics*. 1999; 103 (5Pt1): 1014-1018. doi:10.1542/peds.103.5.1014.
114. Al-Mateen KB, Dailey K, Grimes MM, Gutcher GR. Improved oxygenation with exogenous surfactant administration in experimental meconium aspiration syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1994; 17(2): 75-80. doi:10.1002/ppul.1950170202

115. Tarek K. Alsayad, et al. Surfactant Lung Lavage versus Standard Treatment for Meconium Aspiration Syndrome. *Med. J. Cairo Univ.* 2021; 89 (5): 2075-2082.
116. Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for hemorrhagic pulmonary edema/ pulmonary hemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2). doi:10.1002/14651858.CD005254
117. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics.* 1995; 95(1):32-36.
118. Bozdağ Ş, Dilli D, Gökmen T, Dilmen U. Comparison of two natural surfactants for pulmonary hemorrhage in very low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2015; 32(3):211-218. doi:10.1055/s-0034-1389090
119. Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Ogawa Y. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr.* 2003;162(10):697-702. doi:10.1007/s00431-003-1276-x
120. Cole VA, Normand ICS, Reynolds Eor, rivers rpa. pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics.* 1973;51(2):175-187. doi:10.1542/peds.51.2.175
121. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsao PN. Short-term Outcome of Pulmonary Hemorrhage in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2013; 54(5): 330-334. doi:10.1016/j.pedneo. 2013. 04.005.
122. Joel Noutakdie Tochie, Aurelie T. Sibetcheu, Celestin Danwang, Aime Noula Mbonda. The epidemiology, risk factors, mortality rate, diagnosis, etiologies and treatment of neonatal respiratory distress: a scoping review. *Res Sq.* 2020;1:1-22.

123. Chowdary N. Risk factors and outcomes with morbidity and mortality pattern of Respiratory distress in term neonates in a tertiary care centre: a hospital based prospective observational study. 2020;5(3).
124. Aljawadi H, Ali E. Neonatal Respiratory Distress in Misan: Causes, Risk Factors, and outcome. *Iran J Neonatol IJN*. 2019;(Online First). doi:10.22038/ijn.2019.39348.1626
125. Tarek K. Alsayad, et al. Surfactant Lung Lavage versus Standard Treatment for Meconium Aspiration Syndrome. *Med. J. Cairo Univ*. 2021; 89 (5): 2075-2082.
126. Hemananda K, Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e191179. doi:10.1001/jama network open.2019.1179
127. Dhillon et al, Cerebral Oxygenation and Metabolism After Hypoxia-Ischemia. *Front. Pediatr Sec. Neonatology*. 2022 (10) doi.org/10.3389/fped.2022.925951
128. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant Replacement Therapy for Meconium Aspiration Syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97(1): 48-52. doi:10.1542/ peds.97.1.48
129. Facco M, Nespeca M, Simonato M, et al. In Vivo Effect of Pneumonia on Surfactant Disaturated-Phosphatidylcholine Kinetics in Newborn Infants. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e93612. doi:10.1371/journal.pone.0093612
130. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):34-43. doi:10.1053/j.semperi.2006.01.006

131. Paixao ES, Bottomley C, Pescarini JM, et al. Associations between cesarean delivery and child mortality: A national record linkage longitudinal study of 17.8 million births in Brazil. *PLOS Med.* 2021; 18(10):e1003791. doi:10.1371/journal.pmed.1003791
132. Iwamoto A, Seward N, Prost A, et al. Maternal infection and risk of intrapartum death: a population based observational study in South Asia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13(1):245. doi:10.1186/1471-2393-13-245
133. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod.* 2000; 15(10): 2234-2240. doi:10.1093/humrep/15.10.2234
134. Onwuanaku CA, Okolo SN, Ige KO, Okpe SE, Toma BO. The effects of birth weight and gender on neonatal mortality in north central Nigeria. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):562. doi:10.1186/1756-0500-4-562
135. Tăng Chí Thượng, Cam Ngọc Phượng, Võ Đức Trí, Lê Minh Thượng. Nguyên nhân và các yếu tố ảnh hưởng tử vong sơ sinh tại 6 tỉnh phía Nam Việt Nam. *Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh.* 10(4):212-217.
136. Cam Ngọc Phượng. Sử dụng surfactant cho trẻ sơ sinh bệnh màng trong: hiệu quả và chi phí. *Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh.* 2006;10(2):54-58.
137. Shin JE, Yoon SJ, Lim J, et al. Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Neonates: a Nationwide Epidemiological Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(32). doi:10.3346/jkms.2020.35.e253
138. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F211-F219. doi:10.1136/adc.2003.048108

139. Wong JJM, Liu S, Dang H, et al. The impact of high frequency oscillatory ventilation on mortality in paediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):31. doi:10.1186/s13054-020-2741-x
140. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(11):CD001456. doi:10.1002/14651858.CD001456.pub2
141. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(11):CD001456. doi:10.1002/14651858.CD001456.pub2
142. Chou FS, Leigh RM, Rao SS, Narang A, Yeh HW. Oxygenation index in the first three weeks of life is a predictor of bronchopulmonary dysplasia grade in very preterm infants. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):18. doi:10.1186/s12887-023-03835-3
143. Kumar D, Super DM, Fajardo RA, Stork EE, Moore JJ, Saker FA. Predicting outcome in neonatal hypoxic respiratory failure with the score for neonatal acute physiology (SNAP) and highest oxygen index (OI) in the first 24 hours of admission. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2004;24(6):376-381. doi:10.1038/sj.jp.7211110
144. Rsovac S, Milošević K, Plavec D, Todorović D, Šćepanović L. Third-Day Oxygenation Index is an Excellent Predictor of Survival in Children Mechanically Ventilated for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:1739-1746. doi:10.2147/RMHP.S253545.

BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG
KHOA HỒI SỨC SƠ SINH



QUY TRÌNH KỸ THUẬT SƠ SINH
ĐD.03/QTQL.TC.001.V2.0

Phiên bản: 1.0

Ngày hiệu lực: 1/1/2019

	Họ tên	Chức vụ	Chữ ký
Soạn thảo	Các BS khoa HSCC sơ sinh		
Xem xét	Ths.Trịnh Thị Thu Hà	Phó trưởng khoa	
Phê duyệt	BSCK II. Lê Thị Hà	Trưởng khoa	

Lịch sử thay đổi tài liệu

Phiên bản	Ngày hiệu lực	Sửa đổi

Phân phối

I. Mục đích

Mô tả các quy trình kỹ thuật thường được sử dụng trong quá trình chăm sóc điều trị bệnh nhân sơ sinh.

- Yêu cầu: đảm bảo đúng quy trình, an toàn và vô khuẩn cho trẻ.

II. Phạm vi áp dụng

Áp dụng tại Khoa Hồi sức cấp cứu sơ sinh.

III. Danh mục các quy trình kỹ thuật

1. QTKT đặt nội khí quản.....QTKT SS. 1. 01
2. QTKT cấy dịch nội khí quản.....QTKT SS. 1. 02
3. QTKT bơm SurfactantQTKT SS. 1. 03
4. QTKT mở dẫn lưu màng phổi.....QTKT SS. 1. 04
5. QTKT đặt động mạch QTKT SS. 1. 05
6. QTKT đặt catheter động mạch rốn QTKT SS. 1. 06
7. QTKT đặt catheter tĩnh mạch rốnQTKT SS. 1. 07
8. QTKT đặt catheter tĩnh mạch trung tâm từ tĩnh mạch ngoại viQTKT SS. 1. 08
9. QTKT đặt catheter tĩnh mạch dưới đòn QTKT SS. 1. 09
10. QTKT thay máu QTKT SS. 1. 10
11. QTKT thay máu tự động QTKT SS. 1. 11
12. QTKT lọc máu QTKT SS. 1. 12
13. QTKT thẩm phân phúc mạc QTKT SS. 1. 13
14. QTKT chọc dịch não tủy QTKT SS. 1. 14
15. QTKT chọc dò màng bụng QTKT SS. 1. 15
16. QTKT chọc dò bàng quang.....QTKT SS. 1.16

III.QTKT bơm Surfactant:

1. Mục đích

- Hướng dẫn quy trình bơm surfactant trong các trường hợp bệnh lý suy hô hấp do thiếu hụt hoặc bất hoạt surfactant ở trẻ sơ sinh.

- Đảm bảo an toàn, đúng kỹ thuật và vô khuẩn.

2. Phạm vi áp dụng

Khoa Điều trị tích cực Sơ sinh – Trung tâm Sơ sinh và một số khoa điều trị tích cực của Bệnh viện Nhi TƯ

3. Trách nhiệm

- 1 bác sĩ đã được đào tạo thực hiện thủ thuật.
- 1 điều dưỡng phụ giúp

4. Những người phải biết quy trình này

- Trưởng/ phó khoa điều trị tích cực sơ sinh – Trung tâm Sơ sinh.
- Điều dưỡng trưởng khoa điều trị tích cực sơ sinh – Trung tâm Sơ sinh
- Bác sĩ điều trị Trung tâm Sơ sinh
- Điều dưỡng Trung tâm Sơ sinh.
- Bác sĩ trực và điều dưỡng trực tại khoa Điều trị tích cực Sơ sinh - TTSS

5. Đại cương/ Định nghĩa – Viết tắt

- *Surfactant - SURFace ACTIVE AgeNT -yếu tố hoạt động bề mặt*

- Bơm surfactant hay còn gọi là liệu pháp surfactant thay thế là một phương pháp điều trị dùng các sản phẩm surfactant được chế tạo (surfactant ngoại sinh) đưa vào trong phổi của trẻ sơ sinh để thay thế sự thiếu hụt hoặc bất hoạt surfactant nội sinh của phổi.

- Liệu pháp surfactant được ứng dụng trong điều trị đã được chuẩn hoá trong công tác chăm sóc trẻ sơ sinh mắc hội chứng suy hô hấp từ những năm 1990, cùng với sự phát triển của ứng dụng liệu pháp surfactant đã đem lại thành công nhất định giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và mức độ nặng của bệnh.

- Các chế phẩm surfactant

Tên thuốc	Curosurf	Newfactan	Survanta	Alveofact
Lọ thuốc	120mg/1,5ml	120mg/lọ	100mg/4ml	50mg, 100mg
Chiết suất	Phổi heo	Phổi bò	Phổi bò	
Dạng thuốc	Hỗn dịch	Bột đông khô	Hỗn dịch	Bột đông khô
Liều lượng	100 -200mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	50 -100mg/kg
Cách pha	Không cần pha	Pha 1 lọ với 4ml NaCl 0,9% làm ấm ở t ⁰ phòng	Không cần pha	Pha với 1,5 ml dung môi có sẵn đi kèm

6. Nội dung

6.1. Chỉ định

6.1.1. Chỉ định với trẻ đẻ non

(Theo khuyến cáo của European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update)

- Trẻ sơ sinh được chẩn đoán suy hô hấp cấp (bệnh màng trong bao gồm cả xquang) nên được dùng chế phẩm có nguồn gốc từ động vật.
- Điều trị sớm nên trước 2 giờ tuổi. Trẻ sơ sinh khi nhu cầu $FiO_2 > 30\%$ với CPAP có PEEP > 6 cmH₂O hoặc đặt NKQ.
- Khuyến cáo liều khởi đầu 200 mg/kg.
- Nên sử dụng phương pháp ít xâm lấn (LISA) nếu bệnh nhân được hỗ trợ hô hấp nCPAP.
- Cân nhắc sớm liều thứ 2 nếu có bằng chứng nhu cầu FiO_2 cao liên tục.

6.1.2. Chỉ định với trẻ đủ tháng: Điều trị các bệnh lý gây bất hoạt surfactant (hội chứng hít phân su, chảy máu phổi, viêm phổi, tràn khí màng phổi..)

- Bệnh nhân suy hô hấp cần phải thở máy nhu cầu $FiO_2 \geq 40\%$ và $OI \geq 15$

$$- 15 \leq OI \leq OI \leq 25 \quad (OI = \frac{MAP}{PaO_2 - PaCO_2} \times FiO_2 \times 100)$$

- Xquang phổi có hình ảnh tổn thương nặng
- Tuổi điều trị: tốt nhất < 24 h tuổi sau sinh.
- Đường dùng: qua ống NKQ.
- Liều 100 mg/kg

6.2. Chống chỉ định

Không có chống chỉ định tuyệt đối

6.3. Chuẩn bị

- Cán bộ thực hiện quy trình kỹ thuật: 1 bác sĩ thực hiện bơm thuốc, 1 điều dưỡng phụ giúp.

- Phương tiện:

* Dụng cụ theo dõi:

● Máy theo dõi nhịp tim, SpO₂

● Máy thở

● Huyết áp động mạch (nếu có)

● Máy phân tích khí máu

● Xquang tại giường (nếu có)

* Dụng cụ bơm Surfactant:

● Dụng cụ vô khuẩn:

✓ Kim lấy thuốc

✓ Bơm tiêm 5ml

✓ Ống sonde dạ dày số 6

✓ Kéo vô khuẩn

✓ Ống NKQ kích cỡ phù hợp

✓ Dụng cụ cấp cứu: đèn lưới đặt NKQ, bóng bóp, dây oxy, mask

✓ Sonde hút

✓ Găng vô khuẩn

✓ Săng vô khuẩn

● Dụng cụ sạch:

✓ Máy hút

✓ Găng sạch

● Dụng cụ khác:

✓ Thuốc theo y lệnh

✓ NaCl 0,9%

- Người bệnh:

✓ Giải thích cho người nhà bệnh nhân thủ thuật sắp làm

✓ Đảm bảo thân nhiệt, điều chỉnh các rối loạn toan kiềm, điện giải, đường huyết ổn định trước bơm

✓ An thần tốt, đặt NKQ đúng vị trí, hút NKQ trước bơm (nếu bơm qua NKQ)

- Hồ sơ bệnh án: Ghi đầy đủ y lệnh, thời gian thực hiện.

6.4. Các bước tiến hành

- Kiểm tra hồ sơ.

- Kiểm tra người bệnh.

Trách nhiệm	Các bước tiến hành	Mô tả
BS, điều dưỡng	Kiểm tra hồ sơ	Kiểm tra tên bệnh nhân, kiểm tra y lệnh
Bác sỹ	<i>Chuẩn bị bơm thuốc</i>	Đội mũ, đeo khẩu trang, rửa tay, mặc áo, đeo găng vô khuẩn -Lấy thuốc: Với Curosurf lấy thuốc đã làm ấm ở nhiệt độ phòng vào 1 xi lanh. Pha thuốc (đối với <i>Newfactan</i>): pha 1 lọ thuốc với 4ml NaCl 0,9% đã làm ấm ở nhiệt độ phòng, người phụ lặn đều lọ thuốc giữa 2 bàn tay để tan hết thuốc mà không tạo bọt. Chia thuốc vào 3 xi lanh. Gắn lần lượt xi lanh với sonde dạ dày. Với <i>Alvofact</i> : pha thuốc

	<p>1. Bơm qua NKQ</p> <p>2. LISA (ít xâm lấn)</p>	<p>theo hướng dẫn nhà sản xuất.</p> <p>Cắt sonde dạ dày đến chiều dài xác định, ngắn hơn ống NKQ 0,5 – 1cm.</p> <p>Không cần cắt sonde dạ dày</p> <p>-Gắn xi lanh với sonde dạ dày. Bơm thuốc vào phần cuối của sonde dạ dày trước khi bơm</p>
<p>Bác sỹ, điều dưỡng</p>	<p>Bơm thuốc</p> <p>1. Bơm qua NKQ</p> <p>2. LISA ít xâm lấn</p>	<p>Người phụ tháo máy thở ra khỏi ống NKQ để bác sỹ bơm thuốc qua ống NKQ vào phổi với thời gian từ 2 - 3 giây, chú ý nên bơm ở thì hít vào của trẻ tránh trào ngược.</p> <p>-Rút sonde ra, nối lại máy thở vào ống NKQ của bệnh nhân với áp lực vừa đủ để đẩy hết thuốc vào phổi. Không hút NKQ trong vòng 8 giờ sau khi bơm surfactant trừ khi có dấu hiệu tắc nghẽn đường thở rõ ràng</p> <p>Người tiến hành: Tay phải đỡ sau gáy bệnh nhân giúp cổ hơi ngửa, tay trái cầm đèn (dùng ngón cái, ngón trỏ và ngón giữa), đặt lưỡi đèn về phía bên phải của miệng, đẩy lưỡi sang bên trái, Đẩy lưỡi đèn vào cho đến khi đầu lưỡi đèn vừa vượt qua đáy lưỡi, nâng nhẹ lưỡi đèn, nhìn thấy vùng hầu, tìm các mốc giải phẫu, có thể hút đờm dãi để nhìn rõ hơn (nếu cần), ngón tay út ấn vào sụn nhẫn để bộc lộ dây thanh âm rõ hơn.</p> <p>Luồn sonde dạ dày vào bên phải của miệng</p>

		<p>với bờ cong của sonde nằm trong mặt phẳng ngang, nếu dây thanh đang khép, hãy chờ cho chúng mở ra. Luồn đầu sonde vào khoảng 2 – 2,5 cm ngang mức dây thanh. Giữ chặt sonde sát vào khẩu cái của trẻ.</p> <p>Người phụ bơm thuốc đã gắn với sonde dạ dày sau đó người thực hiện rút sonde ra. Trong suốt quá trình bơm thuốc bệnh nhân vẫn được hỗ trợ nCPAP.</p>
Bác sỹ, điều dưỡng	Theo dõi sau bơm	<p>-Kiểm tra khí máu 1-2 giờ sau bơm, kiểm tra xquang 2 - 6 giờ sau bơm, tùy thuộc vào đơn vị sơ sinh</p> <p>-Điều chỉnh máy thở hoặc CPAP để duy trì PaO₂: 55mmHg, PCO₂ 35-45mmHg và pH > 7,3</p>

6.5.Theo dõi, xử lý và phòng ngừa tai biến

- Trong bơm:

- Giảm bão hòa O₂: thường thoáng qua và cần tăng tạm thời F_iO₂ , áp lực máy thở, hoặc tạm ngừng bơm surfactant
- Nhịp tim chậm: có thể liên quan với giảm bão hòa O₂ hoặc kích thích dây thần kinh phế vị ▲ tạm ngừng bơm surfactant
- Tăng PCO₂ : do tắc nghẽn đường thở tạm thời bởi surfactant
- Rò surfactant xung quanh ống NKQ hoặc sonde vào vùng hậu họng do ống NKQ hoặc sonde quá nhỏ
- Thuốc chỉ vào 1 phổi: do ống NKQ đi vào nhánh phế quản chính (phải), hoặc trẻ chưa nằm ở tư thế đúng.

- **Sau bơm:**

● Hạ HA: do giảm thể tích, ống ĐM lớn, giảm chức năng cơ tim ◀ NaCl 0,9%: 10ml/kg bolus, nếu thất bại: sử dụng thuốc vận mạch theo thứ tự hoặc kết hợp dopamin ◀ dobutamin ◀ epinephrine ◀ hydrocortisone.

● Tràn khí màng phổi: do thuốc chỉ vào 1 phổi ◀ chọc hút khí qua da hoặc mở dẫn lưu màng phổi tối thiểu hút khí liên tục

● Chảy máu phổi: do ống ĐM lớn ◀ tăng PEEP hoặc HFO + bơm surfactant, truyền tiểu cầu, plasma tươi 10-15ml/kg, sau đó điều trị đóng ống ĐM

7. Các ghi chú bổ sung

- Liệu pháp surfactant điều trị cần thực hiện sớm nhất sau khi có chẩn đoán.
- Trước lúc bơm cài đặt máy thở với tần số 40-60 lần/p, Ti 0,5s, FiO₂ vừa đủ để duy trì SaO₂ > 92%.
- Để giảm trào ngược trong bơm cần tốc độ bơm phù hợp, đưa vào 1 lượng nhỏ thuốc, tăng PEEP 1cmH₂O trong bơm và giảm PEEP = 5cmH₂O sau bơm.
- Điều chỉnh FiO₂, áp lực đường thở phù hợp sau bơm tùy theo SpO₂, kết quả khí máu.
- Thất bại với surfactant có thể gợi ý đến chẩn đoán khác: viêm phổi, thiếu sản phổi, bệnh tim bẩm sinh, loạn dưỡng cơ tim, thiếu surfactant protein bẩm sinh.

8. Biểu mẫu, Hướng dẫn công việc

Tên tài liệu	Mã tài liệu

9. Hồ sơ

TT	Tên hồ sơ	Nơi lưu	T.gian lưu	PP lưu	PP hủy

10. Các tài liệu liên quan

1. Lê Tố Như, BSKKII, 2013, chỉ định bơm surfactant, NICU – BV nhi TW.
2. Quy trình kỹ thuật phụ giúp bác sỹ bơm nội khí quản, NICU – BV nhi TU.
3. David G. Sweeta Virgilio Carniellib Gorm Greisenc Mikko Hallmand^[1]Eren Ozeke Arjan te Pasf Richard Plavkag Charles C. Roehrh Ola D. Saugstadi Umberto Simeonij Christian P. Speerk Maximo Ventol Gerhard H.A. Visserm Henry L. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update.
4. NHS, Neonatal guideline 2017 – 2019, Surfactant Replacement therapy, 370.
5. Roland Hentschel 1 , Kajsa Bohlin2 , Anton van Kaam3 , Hans Fuchs1 and Olivier Danhaive4,5. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. Pediatric Research (2020) 88:176 – 183.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Kết quả điều trị surfactant trong một số bệnh lý suy hô hấp ở trẻ sơ sinh và các yếu tố liên quan

STT □□□...Mã số y tế □□□□□□□□□□...Mã số lưu trữ.....

Họ tên BN: Ngày sinh: □□□□□□ Giới (1. Nam 2. Nữ)□

Thông tin tại cuộc đẻ

Tuần tuổi thai...□□.....PP đẻ (1.Đẻ thường, 2. Đẻ mổ, 3. Khác) □..

