

HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP SURFACTANT THAY THẾ TRONG ĐIỀU TRỊ SUY HÔ HẤP DO HỘI CHỨNG HÍT PHÂN SU Ở TRẺ SƠ SINH

Chu Lan Hương¹, Nguyễn Thị Vân¹, Nguyễn Thị Quỳnh Nga¹

TÓM TẮT

Hội chứng hít phân su là tình trạng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh gây ra bởi sự có mặt của phân su trong đường thở. Bất hoạt surfactant là thành phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Nghiên cứu được thực hiện trên 48 trẻ sơ sinh đủ tháng hoặc gần đủ tháng bị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su. Trẻ suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su được bơm poractant alpha với liều 100mg/kg sau đó theo dõi sự thay đổi về thông số máy thở và chỉ số oxy hóa máu sau bơm 1 giờ, 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ. Tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái là 1,67. Tuổi thai trung bình là 39,1 ± 1,3 tuần. Cân nặng khi sinh trung bình là 3290 ± 395 gram. Có sự tăng rõ rệt về chỉ số SpO₂ và PaO₂ và có sự giảm rõ rệt về chỉ số OI và AaDO₂ sau bơm sơ với trước bơm. Sự thay đổi về MAP là không đáng kể. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu là 27,1%.

Từ khóa: suy hô hấp, hội chứng hít phân su, trẻ sơ sinh

SUMMARY

THE EFFECT OF SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY ON TREATMENT OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS DUE TO MECONIUM ASPIRATION SYNDROME

Meconium aspiration syndrome (MAS) is respiratory distress in neonates caused by the presence of meconium in the airway. Surfactant inactivation is an important component of the pathogenesis of MAS. The study was conducted in 48 patients with severe MAS. All the patients were instilled with poractant alfa via endotracheal tube with dosage of 100 mg/kg. The changes in mechanical ventilation settings and oxygenation were noted 1 hour, 4 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours and 72 hours after surfactant installation. The boy to girl ratio was 1.67. The mean gestational age was 39,1 ± 1,3 weeks. The mean birth weight was 3290 ± 395 grams. There was an increase in SpO₂ and PaO₂ in contrast to a decrease in OI and AaDO₂ after surfactant when compared to before surfactant. The change in MAP was not significant. The death rate in this study was 27.1%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng hít phân su là tình trạng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh gây ra bởi sự có mặt của phân su trong đường thở. Việc hít nước ối nhuộm

phân su có thể xảy ra trước khi sinh hoặc trong quá trình chuyển dạ.

Nước ối nhuộm phân su xảy ra ở khoảng 16,5% ca sinh ở đủ tháng, 27,1% ca sinh ở thai già tháng. Tuy nhiên, hội chứng hít phân su chỉ xảy ra ở khoảng 2-10% trẻ sinh ra từ các sản phụ có nước ối nhuộm phân su [1].

Phân su khi được hít vào trong phổi bào thai hoặc trẻ sơ sinh sẽ gây ra tổn thương phổi với tắc nghẽn đường thở, ảnh hưởng đến trao đổi khí, viêm phổi do hóa chất và rối loạn chức năng surfactant. Bất hoạt surfactant là thành phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Các thành phần của phân su gây viêm ở phổi. Tổn thương trực tiếp và viêm dẫn tới hình thành dịch rỉ viêm, gián đoạn tế bào biểu mô, hoại tử tế bào dẫn tới không tổng hợp được và bất hoạt surfactant [2].

Ngày nay, tiến bộ trong y học việc chẩn đoán, chăm sóc sản khoa như ối có phân su có thể được chẩn đoán chỉ bằng siêu âm nước ối, phương pháp soi ối với những bước sóng phát hiện một số sắc tố sinh học chứa trong phân su sẽ cho phép chẩn đoán sớm tình trạng nhiễm phân su trong dịch ối trong thai kỳ. Phổi hợp chăm sóc giữa nhóm sản khoa và sơ sinh cải thiện tốt và quản lý có hiệu quả các trẻ MAS tiến triển, tuy nhiên chúng tôi vẫn tiếp nhận những trẻ suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su [3].

Điều trị surfactant thay thế được xác định là có hiệu quả trong hỗ trợ điều trị suy hô hấp do hội chứng hít phân su từ nghiên cứu của Al-Matteen và cộng sự cho thấy sử dụng surfactant ngoại sinh giúp cải thiện chức năng phổi và oxy hóa máu ở trẻ có hội chứng hít phân su cho đến nghiên cứu của Rui Rong và cộng sự những năm gần đây cho thấy sử dụng surfactant ngoại sinh giúp cải thiện chỉ số oxy hóa máu và rút ngắn thời gian thở máy ở trẻ sơ sinh bị suy hô hấp do hội chứng hít phân su [4]. Vậy, chúng tôi vẫn tiến hành đề tài nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả của liệu pháp surfactant thay thế trong hỗ trợ điều trị suy hô hấp do hội chứng hít phân su mức độ nặng ở trẻ sơ sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Tất cả trẻ sơ sinh được chẩn đoán suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su nhập viện tại khoa Sơ sinh,

¹Bệnh viện Nhi Trung Ương, Trường Đại học Y Hà Nội
 Chịu trách nhiệm chính: Chu Lan Hương
 Email: chulanhuong1975@gmail.com
 Ngày nhận bài: 3.01.2023
 Ngày phản biện khoa học: 22.2.2023
 Ngày duyệt bài: 6.3.2023

Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 6/2016 đến tháng 12/2019 được lựa chọn vào nghiên cứu.

Trẻ được chẩn đoán suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su khi có các tiêu chuẩn sau [5] (theo tiêu chuẩn nặng của Cleary Wiswell):

- Trẻ đẻ ≥ 34 tuần tuổi thai.
- Phân su trong dịch ối.
- Suy hô hấp sau sinh
- Xquang có hình ảnh hít phân su
- Hỗ trợ hô hấp (SIMV/HFO) với nhu cầu $FiO_2 \geq 40\%$.

- Mức độ oxy hóa máu rối loạn: $OI \geq 15$

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ sơ sinh bị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su có kèm theo các di tật tim bẩm sinh nặng hoặc dị tật nặng của thần kinh trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở đánh giá trước – sau.

Quy trình nghiên cứu. Có 48 trẻ sơ sinh bị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu. Trẻ được bơm surfactant qua nội khí quản. Trước khi bơm surfactant, các thông số về tình trạng oxy hóa máu và các thông số thở máy được ghi nhận.

Chế phẩm surfactant được sử dụng là poractant alfa (Curosurf) với liều 100mg/kg được bơm qua nội khí quản.

Hiệu quả sớm của sử dụng surfactant được đánh giá thông qua các thông số hô hấp:

+ Thông số máy thở: nồng độ oxy khí thở vào (FiO_2), áp lực trung bình đường thở (MAP), chỉ số oxygen (OI)

+ Tình trạng oxy hóa máu: nồng độ bão hòa oxy máu ngoại vi (SpO_2), áp lực riêng phần oxy máu động mạch (PaO_2), chênh lệch oxy giữa phế nang và động mạch ($AaDO_2$).

Những thông số này được ghi nhận thông qua kết quả khí máu động mạch và các chỉ số máy thở của trẻ trước khi bơm surfactant và sau bơm surfactant 1 giờ, 4 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ.

OI và MAP được tính toán dựa trên công thức:

$$OI = (MAP \times FiO_2 \times 100) / PaO_2 \quad MAP = [(PIP \times Ti) + (PEEP \times Te)] / Ti + Te$$

$$AaDO_2 = \{713 \times FiO_2 - PaCO_2 / 0.8\} - PaO_2$$

Trong đó: PIP: áp lực đỉnh thì hít vào (cmH_2O); Ti: thời gian hít vào (giây); Te: thời gian thở ra; PEEP: áp lực dương cuối thì thở ra

Kết quả cuối cùng là tử vong trong nhóm nghiên cứu cũng được ghi nhận.

2.3. Xử lý số liệu. Số liệu được nhập liệu, làm sạch và phân tích bằng phần mềm SPSS

20.0. Test khi bình phương được sử dụng để tìm sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm. Wilcoxon được sử dụng để so sánh trung bình trước và sau điều trị. Giá trị $p < 0,05$ được coi như có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu chỉ được tiến hành sau khi được thông qua bởi hội đồng khoa học của bệnh viện Nhi trung ương, trường Đại học Y Hà Nội và sau khi được sự đồng ý của cha mẹ người bệnh hoặc người giám hộ. Cha mẹ người bệnh hoặc người giám hộ có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Các thông tin về người bệnh hoàn toàn được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 6/2016 đến tháng 12/2019 có 48 trẻ sơ sinh được chẩn đoán suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu. Trong nhóm nghiên cứu có 30 trẻ trai, 18 trẻ gái. Tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái là 1,67. Khác biệt về tỷ lệ trẻ trai và trẻ gái có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

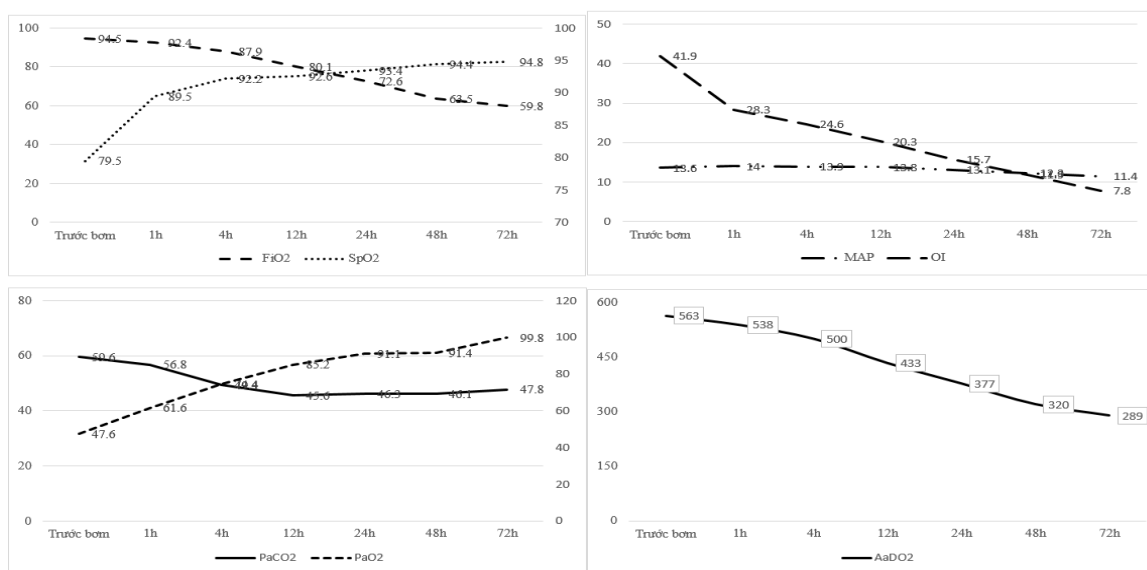
Tuổi thai trung bình của nhóm nghiên cứu là $39,1 \pm 1,3$ tuần với tuổi thai thấp nhất là 36 tuần và cao nhất là 42 tuần. Cân nặng khi sinh trung bình là 3290 ± 395 gram.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Cách thức đẻ		
Đẻ thường	15	31,3%
Đẻ mổ	33	68,8%
Phương pháp hồi sức sau đẻ		
Hô hấp	45	93,8%
Ấn ngực	3	6,3%
Dùng thuốc	2	4,2%
Nhiệt độ khi nhập viện		
Hạ thân nhiệt	5	10,4%
Sốt	7	14,6%
Tăng áp phổi mức độ trung bình - nặng	27	56,3%
Tràn khí màng phổi	4	8,3%

Tỷ lệ trẻ đẻ mổ trong nhóm nghiên cứu là 68,8%. Hầu hết trẻ sau sinh cần được hồi sức về hô hấp (bóp bóng qua mask và/hoặc đặt nội khí quản). Có 6,3% trẻ cần ấn ngực và 4,2% trẻ cần dùng thuốc để hồi sức. Có 25% trẻ có rối loạn thân nhiệt (sốt hoặc hạ thân nhiệt khi vào viện). Hơn 1 nửa số trẻ có tăng áp phổi khi vào viện và có 8,3% trẻ bị tràn khí màng phổi khi vào viện.

3.2. Hiệu quả của surfactant trong điều trị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su



Biểu đồ 1: Thay đổi chỉ số oxy hóa máu và thông số máy thở trước và sau bơm surfactant

Có sự thay đổi về chỉ số oxy hóa máu và thông số máy thở trước và sau bơm surfactant. Thay đổi rõ rệt nhất là sau bơm 1 giờ, trong đó có sự cải thiện về chỉ số SpO₂ tăng 10%, nhu cầu FiO₂ giảm 35 - 40% và PaO₂ tăng hơn 10 mmHg lúc 1 giờ; hơn 30 mmHg lúc 4 giờ sau bơm. Có sự giảm rõ rệt về chỉ số OI và AaDO₂. Sự thay đổi về MAP là không đáng kể. Những thay đổi này được duy trì ổn định trong 72 giờ sau bơm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ trừ thay đổi về MAP.

3.3. Kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân khoảng 17 ngày và thời gian hỗ trợ hô hấp từ 7 - 9 ngày, trong đó có 10 (21%) bệnh nhân rút được nội khí quản trong 72 giờ sau điều trị surfactant, chỉ có 1 bệnh nhân cần điều trị ECMO và 4 bệnh nhân phổi hợp điều trị iNO (Inhaled nitric oxygen) trong 7 ngày đầu.

Trong cả quá trình điều trị có 13 bệnh nhân tử vong, chiếm tỷ lệ 27,1%, trong đó chỉ có 4 bệnh nhân tử vong trong tuần đầu sau nhập viện. Nguyên nhân tử vong chủ yếu do nhiễm khuẩn huyết, tràn khí màng phổi. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa nhóm bơm trước 24 giờ và bơm sau 24 giờ nhập viện.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái là 1,67. Kết quả tử nghiên cứu của nhóm nghiên cứu về hội chứng suy hô hấp cấp ở trẻ sơ sinh Trung Quốc cho thấy tỷ lệ trẻ trai/trẻ

gái là 2,44. Kết quả này cho thấy rằng trẻ trai có nguy cơ bị hội chứng hít phân su nhiều hơn trẻ gái. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ đẻ mổ chiếm 68,8%, tương tự như kết quả nghiên cứu Aakash Pandita và cộng sự [6]. Nước ối nhuộm phân su thường gặp trong bệnh cảnh sản phụ bị suy thai có thể giải thích cho tỷ lệ đẻ mổ cao trong nhóm trẻ bị hội chứng hít phân su. Hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có suy hô hấp cần được hỗ trợ bằng bóp bóng qua mask và/hoặc đặt nội khí quản. Kết quả này cho thấy rằng hội chứng hít phân su có thể gây suy hô hấp nặng ở trẻ sơ sinh. Trẻ sinh ra từ bà mẹ nước ối nhuộm phân su có nguy cơ bị suy hô hấp sau sinh cao gấp 100 lần so với những trẻ được sinh ra từ những bà mẹ có nước ối trong. Phân su vào trong đường thở sẽ gây tắc nghẽn đường thở tạo ra các bẫy khí trong phổi làm cho phổi ứ khí và hậu quả là tràn khí màng phổi. Kết quả tử bảng 1 cho thấy có 8,3% trẻ bị tràn khí màng phổi khi nhập viện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Dargaville và cộng sự năm 2005. Trẻ bị hội chứng hít phân su thường gặp biến chứng tăng áp phổi do mạch máu phổi bị co thắt. Tăng áp phổi làm nặng thêm tình trạng bệnh và tăng nguy cơ tử vong ở những trẻ này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ bị tăng áp phổi chiếm hơn 50%. Có thể giải thích kết quả này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những trẻ bị hội chứng hít phân su nặng. Tỷ lệ tăng áp phổi ở những trẻ hội chứng hít

phân su nặng có thể lên tới 70%.

Việc sử dụng surfactant trong điều trị trẻ bị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su đã được báo cáo trong y văn thế giới [5]. Sử dụng surfactant có thể giúp cải thiện chức năng phổi ở trẻ bị hội chứng hít phân su. Chức năng phổi được đánh giá gián tiếp qua thay đổi về các thông số máy thở và các chỉ số oxy hóa máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả từ biểu đồ 1 cho thấy có sự cải thiện đáng kể về các chỉ số oxy hóa máu sau bơm surfactant, thể hiện ở việc tăng bão hòa oxy qua da (SpO_2), tăng phân áp oxy máu động mạch (PaO_2) và giảm chênh lệch oxy giữa phế nang và động mạch ($AaDO_2$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của của nhóm nghiên cứu về hội chứng suy hô hấp cấp ở trẻ sơ sinh Trung Quốc, nhóm nghiên cứu Tarek K. Alsayad [7]. Cải thiện về các chỉ số oxy hóa được ghi nhận từ sau bơm 1 giờ và duy trì ổn định trong vòng 72 giờ sau bơm. Kết quả này cho thấy rằng bất hoạt surfactant là yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh gây giảm oxy hóa máu ở những trẻ bị hội chứng hít phân su.

Các thông số máy thở cũng thay đổi rõ rệt trước và sau bơm surfactant. Kết quả từ biểu đồ 1 cho thấy sau bơm surfactant, nồng độ oxy khí thở vào (FiO_2) và chỉ số oxygen (OI) giảm đáng kể từ > 40 (đây là chỉ số mà các chuyên gia hồi sức và hầu hết các nghiên cứu đều lấy mốc để ECMO) giảm > 25% so với ban đầu. Tuy nhiên, áp lực trung bình đường thở (MAP) hầu như không thay đổi giữa trước và sau bơm surfactant. Kết quả từ nghiên cứu của Findlay và cộng sự cũng cho thấy sự giảm đáng kể về FiO_2 và OI sau bơm surfactant. Sự thay đổi về MAP được ghi nhận sau bơm surfactant lần 2 và bắt đầu giảm từ sau bơm 6 giờ [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân chỉ được bơm surfactant 1 lần do đó sự thay đổi về MAP là không đáng kể.

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 27,1%, tương tự nghiên cứu của Prathik Bandiya và cộng sự 29% [9], nhưng cao hơn so với kết quả từ nghiên cứu của Dargaville và cộng sự. Có thể giải thích sự khác biệt này là do tỷ lệ bệnh nhân bị tràn khí màng phổi và tăng áp phổi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Trong nghiên cứu của Wiswell và cộng sự, Gadzinowski J [10] không cho thấy sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong giữa nhóm điều trị và nhóm kiểm soát. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa

nhóm bệnh nhân được bơm surfactant trước và sau nhập viện 24 giờ.

V. KẾT LUẬN

Sử dụng liệu pháp surfactant thay thế giúp làm giảm nhu cầu oxy và tăng oxy hóa máu ở những trẻ bị hội chứng hít phân su. Do đó, có thể sử dụng surfactant ngoại sinh như một liệu pháp thay thế trong điều trị trẻ bị suy hô hấp nặng do hội chứng hít phân su gây bất hoạt surfactant nội sinh. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do hội chứng hít phân su còn cao và không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm bơm trước và bơm sau 24 giờ nhập viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee J, Romero R, Lee KA, Kim EN, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, et al. Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):366.e1-9.
2. Janssen DJ, Carnielli VP, Cogo P, Bohlin K, Hamvas A, Luijendijk IH, et al. Surfactant phosphatidylcholine metabolism in neonates with meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2006 Nov;149(5):634-9.
3. Goel A, và Nangia S. Meconium aspiration syndrome: challenges and solutions. *Res Reports Neonatol*. 2017 ; 7: 19-28.
4. Hui R, Jing-Jing P, Yun-Su Z, Xiao-Yu Z, Xiao-Qing C, Yang Y. Surfactant lavage for neonatal meconium aspiration syndrome—An updated meta-analysis. *J Chin Med Assoc*. 2020 Aug;83(8):761-73.
5. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am*. 1998 Jun;45(3):511-29.
6. Pandita A, Murki S, Oleti TP, Tandur B, Kiran S, Narkhede S, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome. *JAMA Pediatr*. 2018 Feb;172(2):161-5.
7. Tarek K. Alsayad, et al. Surfactant Lung Lavage versus Standard Treatment for Meconium Aspiration Syndrome. *Med. J. Cairo Univ*. 2021 September; 89(5): 2075-2082.
8. Findlay RD, Taesch HW, Walther FJ. Surfactant Replacement Therapy for Meconium Aspiration Syndrome. *Pediatrics*. 1996 Jan 1;97(1):48-52.
9. Prathik Bandiya, Sushma Nangia, Arvind Saili. Surfactant Lung Lavage vs. Standard Care in the Treatment of Meconium Aspiration Syndrome—A Randomized Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2019, 65, 114-121.
10. Gadzinowski J, Kowalska K, Vidyasagar D. Treatment of MAS with PPHN using combined therapy: sLL, bolus surfactant and iNO. *J Perinatol* 2008;28 (Suppl 3): S56-66.