

# CÁC CƠ CHẾ GIẢI THÍCH NHỮNG ĐÁP ỨNG VỚI SURFACTANT

Alan H. Jobe

Cincinnati Children's Hospital, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

**Từ khóa:** Hội chứng suy hô hấp (RDS), loạn sản phế quản phổi, sự phát triển của phổi, trẻ non tháng.

## TÓM LƯỢC

Hiện nay surfactant là tiêu chuẩn trong việc chăm sóc các trẻ có hội chứng suy hô hấp (RDS). Điều trị với surfactant có hiệu quả do những tương tác chuyển hóa phức tạp giữa surfactant và phổi của trẻ non tháng. Surfactant ở liều điều trị cao có vai trò như một chất thay thế: nó được phổi của trẻ non tháng giữ lấy, rồi tái xử lý và bài tiết ra cùng với chức năng phổi đã được cải thiện. Các thành phần của surfactant điều trị ở lại trong phổi của trẻ non tháng nhiều ngày. Nếu tránh được tổn thương phổi, sự ức chế hoạt động của surfactant sẽ được giảm thiểu. Việc sử dụng corticosteroid trước sinh hỗ trợ surfactant trong gia tăng chức năng của phổi. Sự kỳ diệu của surfactant điều trị đến từ nhiều tương tác giữa surfactant và phổi trẻ non tháng.

## Dẫn nhập

Surfactant điều trị đã thành tiêu chuẩn trong việc chăm sóc trẻ mắc hội chứng suy hô hấp (RDS) từ khoảng năm 1990. Sự phát triển của surfactant là một trong những thành công lớn trong việc chăm sóc sơ sinh vì việc điều trị giải quyết đặc hiệu sự thiếu surfactant và thay đổi sinh bệnh học cũng như kết cục của hội chứng suy hô hấp. Đa số nhà lâm sàng sử dụng surfactant không chú ý đến các nghiên cứu quan trọng đối với sự hiểu biết cơ chế surfactant hoạt động được tốt như vậy ở hầu hết các trẻ.

Surfactant có hiệu quả vì có nhiều tác dụng sinh hóa lý và chuyển hóa phức tạp với phổi non tháng. Các hiệu quả này cũng thay đổi theo các biến số lâm sàng như việc sử dụng steroids trước sinh, tổn thương phổi và tuổi thai.

## Hội chứng suy hô hấp là gì?

Trẻ với hội chứng suy hô hấp có dự trữ lipid surfactant thấp, ít hơn 10mg/kg so với dự trữ ở trẻ đủ tháng vào khoảng 100mg/kg (1). Phổi của thai người ở giai đoạn tụy trong quá trình phát triển đời sống là từ 23 tuần tuổi thai cho đến giai đoạn phế nang là vào khoảng đầu tuần 32 của thai kỳ. Cấu tạo của phổi non tháng bị hội chứng suy hô hấp giới hạn

chức năng của phổi trên nhiều phương diện. Mặc dù phổi ở giai đoạn túi có thể trao đổi khí nhưng khoảng cách khuếch tán khí thì xa và diện tích trao đổi khí so với tốc độ chuyển hóa thì thấp. Thể tích khí trong phổi ở trẻ non tháng thấp (20-40ml/kg), so với trẻ đủ tháng (50ml/kg) và người lớn (80ml/kg) khiến cho phổi non tháng dễ bị căng phồng quá mức và tổn thương khi thở máy. Tổn thương và phù nề sẽ xảy ra nếu để phổi thở với lượng khí cận chức năng không đầy đủ hoặc làm phổi dẫn nở quá mức. Tuy nhiên phổi của trẻ bị hội chứng suy hô hấp, trong đa số các trường hợp, không bị thương tổn ngay từ lúc mới sinh mà đa số tổn thương và phù nề là do các thủ thuật chăm sóc.

## Surfactant là gì?

Surfactant từ động vật trưởng thành và từ con người là một kết cấu của lipid và protein đặc biệt của surfactant. Các thành phần cấu tạo chính mang lại khả năng độc đáo của surfactant là làm giảm sức căng bề mặt trên giao diện khí-dịch là phosphatidylcholine bão hòa, surfactant protein B và surfactant protein C (1). Trẻ sinh non bị hội chứng suy hô hấp có rất ít surfactant và surfactant thì chứa ít phosphatidylcholine bão hòa, ít phosphatidylglycerol và ít surfactant protein hơn là surfactant của phổi trưởng thành. Bản thân surfactant của phổi non tháng thì “chưa trưởng thành” về thành phần và chức năng.

## Những đáp ứng điều trị với surfactant là gì?

Đáp ứng điều trị với surfactant theo kinh nghiệm có thể chia thành 3 giai đoạn - một đáp ứng cấp tính xảy ra trong vài phút, các tác dụng xảy ra trong nhiều giờ, các tác dụng kéo dài trong nhiều ngày và có thể nhiều tuần. Đáp ứng điều trị cấp tính bắt nguồn từ các đặc điểm lý sinh của surfactant và tùy thuộc vào sự phân bố nhanh của surfactant vào phổi. Tầm quan trọng của vấn đề phân bố thường không đánh giá được. Có khoảng 20 thế hệ (điểm phân nhánh) từ khí quản đến tiểu phế quản hô hấp và các túi phế nang. Vì vậy có khoảng 250.000 điểm phân nhánh đôi và 500.000 đường dẫn khí sau điểm phân nhánh đi đến các túi phế nang ở phổi non tháng. Nếu sự phân bố surfactant không cân xứng với số lượng các túi phế nang sau mỗi điểm phân nhánh, sự phân bố surfactant sẽ không đồng nhất. Bất kỳ sự không đồng nhất nào ngay sau một điểm phân nhánh sẽ được khuếch đại ở các điểm phân nhánh kế tiếp. Khi bơm surfactant vào phổi, sự phân bố surfactant tuân theo một số nguyên tắc ở **bảng 1**. Theo kinh nghiệm, sự phân bố surfactant là đủ hiệu quả vì hai phế trường sáng nhanh chóng trên phim phổi và độ bão hòa oxy có thể mau chóng cải thiện. Tuy nhiên kỹ thuật điều trị mới là quan trọng. Surfactant sẽ phân bố trong phổi của cừu non tháng đồng đều hơn khi được đưa vào nhanh ngay khi sinh vì nó sẽ được hòa với dịch phổi để làm tăng thể tích và trọng lực thì không thành vấn đề ở phổi chứa đầy dịch. Việc bơm surfactant vào phổi chậm nhằm làm giảm thiểu bất cứ một sự thay đổi sinh lý cấp tính nào trong khi điều trị đều có thể mang lại một sự phân bố rất kém. Cho dù sự phân bố surfactant trong thực tế thì không lý tưởng nhưng nó cũng đủ tốt do các đặc tính lý sinh của surfactant và chỉ cần một lượng nhỏ cho từng vùng trong phổi để có đáp ứng điều trị. Cách thực hành để cải thiện sự phân bố surfactant là đặt trẻ ở tư thế nằm

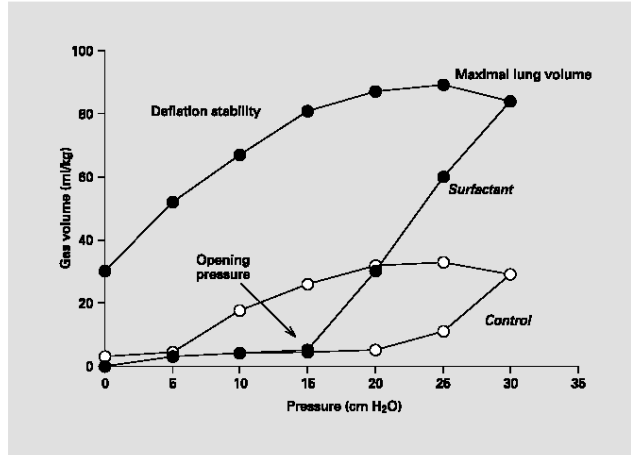
giảm thiểu trọng lực, bơm surfactant nhanh với một thể tích thích hợp và hỗ trợ hô hấp cho trẻ đủ để làm thông đường hô hấp một cách nhanh chóng.

Hiệu quả của sự phân bố nhanh chóng (trong vòng vài giây đến vài phút) đến phổi non tháng được minh họa tốt nhất bằng sự thay đổi trong đường cong áp suất - thể tích với surfactant điều trị (**hình 1**). Phổi được điều trị với surfactant bắt đầu dẫn nở ra với một áp suất thấp hơn (áp suất mở), dẫn nở đến một thể tích lớn hơn và giữ khí lại khi đến giai đoạn phổi xẹp lại. Hiệu quả của surfactant làm nở phổi mang lại sự gia tăng nhanh chóng độ bão hòa oxy vốn có thể xảy ra hầu như tức thì. Đáp ứng tiếp theo của surfactant điều trị xuất phát từ cơ học phổi được cải thiện, điều này diễn ra chậm hơn và tùy thuộc một phần vào sự lựa chọn phương thức thông khí.

### **Tại sao trẻ tiếp tục cải thiện sau khi dùng surfactant điều trị ?**

Sự kéo dài của đáp ứng điều trị với surfactant được giải thích chủ yếu bằng sự chuyển hóa surfactant trong phổi non tháng. Dựa trên sự đo lường ở người lớn, trẻ sơ sinh và động vật non tháng và gần đây ở trẻ non tháng, chúng ta biết rằng sự tổng hợp của surfactant lipids và proteins từ các tiền chất bởi các tế bào type II là nhanh chóng. Tuy nhiên, quá trình xử lý surfactant đến lúc dự trữ trong các thể dẹt và sau đó bài tiết vào các khoảng chứa khí xảy ra trong vòng vài giờ. Thời gian từ lúc tổng hợp cho đến khi lượng surfactant đạt đỉnh trong mẫu lấy từ đường dẫn khí là vào khoảng 3 ngày ở trẻ non tháng có hội chứng suy hô hấp. Vì vậy, trẻ có hội chứng suy hô hấp phải mất vài ngày để tăng được lượng surfactant đến từ sự tổng hợp và bài tiết nội sinh. Việc dị hóa/thanh thải/thất thoát surfactant có thể đo lường được từ phổi và khoảng chứa khí ở động vật cũng như khoảng chứa khí của trẻ có hội chứng suy hô hấp nhờ các mẫu dịch hút khí quản. Kết quả hằng định là cả 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. Các lipids cũng tồn tại nhiều ngày trong phổi (khoảng chứa khí, tế bào type II, mô phổi). Liều điều trị 100mg/kg surfactant vượt quá lượng nội sinh trong phế nang của người trưởng thành mạnh khoảng 20 lần. Vì thế, liều surfactant là cao và tạo ra sự gia tăng mạnh tổng lượng surfactant trong phổi non tháng kéo dài trong nhiều ngày. Đồng thời lúc này, phổi non tháng cũng tổng hợp các surfactant mới.

**Hình 1:** Đường biểu diễn áp suất - thể tích ở phổi non tháng thiếu surfactant và ở phổi điều trị với surfactant. Surfactant giúp nở phổi với áp suất thấp, cho phép phổi mở ra với thể tích lớn hơn và ngăn ngừa phổi xẹp khi áp suất giảm (ổn định khi thở ra).



**BẢNG 1** Các biến số góp phần vào sự phân bố surfactant trong phổi

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 thay thế hoặc dịch phù nề cải thiện sự phân bố

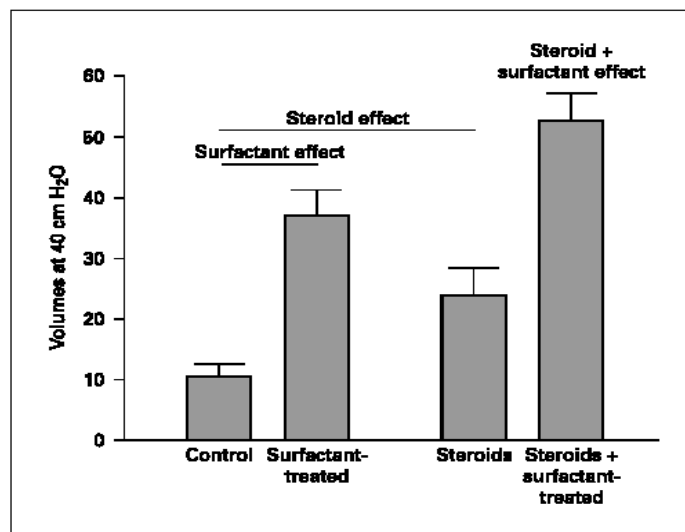
Điều kỳ diệu của surfactant điều trị là phương thức surfactant tương tác với tế bào type II. Các thành phần surfactant được tái sử dụng bằng cách được chuyển từ khoảng chứa khí trở lại tế bào type II, tại đây các lipids được chuyển vào các thể dẹp để được tái bài tiết(1). Nói chung, sự tái sử dụng này hiệu quả ở trẻ non tháng hơn là ở phổi người lớn. Thời gian bán hủy sinh học rất dài của surfactant trong khoảng chứa khí được giải thích bằng sự tái hấp thu và tái bài tiết liên tục. Liệu 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.

Điều kỳ diệu thứ hai là tác dụng của phổi non tháng trên surfactant được dùng cho điều trị. Trong vòng vài giờ điều trị với surfactant, phổi cừu non tháng đã cải thiện chức năng của surfactant được dùng cho điều trị. Phổi được coi như đã góp thêm các protein surfactant và tái sử dụng các thành phần của surfactant để tiết vào các túi phế nang đúng nơi và đúng lúc. Vì vậy sự kéo dài đáp ứng với surfactant điều trị sau một liều duy nhất

bắt nguồn từ phổi không bị tổn thương tích hợp surfactant điều trị vào các con đường chuyển hóa surfactant bình thường. Một liều duy nhất chữa khỏi cho thành phần thiếu hụt surfactant của hội chứng suy hô hấp ở đa số trẻ em.

Biến số quan trọng cho nhu cầu sử dụng liều surfactant thứ hai là sự tổn thương ở phổi. Trẻ non tháng có ít surfactant và nếu phổi bị thương tổn thì sẽ gây ra phù nề, rồi các protein trong dịch phù nề có thể sẽ cản trở sự chức năng của surfactant. Trẻ non tháng thở tự nhiên có thể làm tổn thương phổi nếu phổi quá thiếu surfactant hoặc nếu PEEP không được cung cấp để ổn định phổi. Thở máy hẳn nhiên có thể gây tổn thương ở phổi. Một khi phổi bị tổn thương thì các khoảng chứa khí sẽ chứa đầy dịch, protein và bị viêm. Chức năng surfactant có thể suy giảm bằng nhiều cơ chế mà được nói chung là sự ức chế surfactant (12). Phổi tổn thương cũng can thiệp vào sự chuyển hóa bình thường của surfactant bởi tế bào type II. Hậu quả cuối cùng là mất chức năng lý sinh và mất chức năng của phổi. Việc sử dụng các liều lặp lại đang giảm dần đi trong thực hành lâm sàng có thể vì người ta đã chú ý nhiều hơn đến việc làm giảm tổn thương phổi trước và sau khi sử dụng liều đầu tiên.

**Hình 2:** Thể tích khí phổi sau thông khí của cừu nhóm chứng, của cừu dùng surfactant điều trị, cừu sinh ra sau khi truyền cortisol (corticosteroids) và cừu dùng cortisol + surfactant. Surfactant điều trị hoặc đã dùng cortisol cho thai đều cải thiện được thể tích phổi và dùng cả hai sẽ làm thể tích khí phổi tăng thêm hơn khi dùng một trong hai.



## **Các biến số lâm sàng can dự vào đáp ứng điều trị của surfactant: tuổi thai và sử dụng corticosteroids trước sanh**

Khi thai trưởng thành thì phổi cũng trưởng thành theo. Phổi trưởng thành hơn đáp ứng tốt hơn với surfactant điều trị vì một số lý do (9). Diện tích bề mặt rộng hơn, hệ thống mạch máu nhỏ phát triển tốt hơn và phổi ít dễ bị tổn thương hơn. Phổi non tháng cải thiện chức năng surfactant ít hiệu quả hơn ở tuổi thai nhỏ rất nhỏ. Surfactant của phổi càng non tháng thì lại càng dễ bị ức chế bởi huyết tương hơn so với surfactant của phổi người lớn. Trẻ càng non, surfactant càng non, tế bào type II càng giảm khả năng chuyển hóa và sự cản trở chức năng của surfactant có thể xuất hiện.

Corticosteroids trước sanh có nhiều ảnh hưởng trên phổi của thai, làm giảm mô phổi, tăng thể tích khí phổi làm giảm khuynh hướng rỉ proteins vào trong khoang chứa khí và làm tăng surfactant. Các biến đổi mang tính trưởng thành này có thể không đủ để ngừa hội chứng suy hô hấp. May mắn là, các tác dụng qua trung gian làm tăng đáp ứng của surfactant điều trị theo nhiều cơ chế. Corticosteroids trước sanh làm tăng thể tích khí phổi giống như surfactant. Kết quả của sự phối hợp điều trị là tăng thể tích khí phổi (hình II). Sự tương tác giữa corticosteroids trước sanh và surfactant xảy ra ở nhiều mức độ. Đường cong liều – đáp ứng ở phổi được điều trị với corticosteroids cho thấy sức đàn hồi của phổi tốt hơn ở liều thấp. Sự nhạy cảm của surfactant với các ức chế cũng ít đi nếu có dùng corticosteroids trước sanh.

## **Tần suất mới mắc của hội chứng suy hô hấp nhu cầu sử dụng surfactant điều trị có đang giảm không?**

Không có sự nhất trí trong cộng đồng chăm sóc trẻ sơ sinh về thời điểm tối ưu cho việc điều trị với surfactant trong hội chứng suy hô hấp. Điều trị ngay tại phòng sanh được ưa chuộng hơn điều trị hội chứng suy hô hấp đã hình thành. Tuy nhiên tùy chọn trì hoãn đặt nội khí quản và điều trị cho đến khi trẻ hoặc có dấu hiệu gắng sức hô hấp không đủ hoặc bắt đầu có dấu hiệu của hội chứng suy hô hấp cũng có ích lợi; trẻ không bị thông khí quá mức một cách dễ dàng trong giai đoạn đầu và trẻ không bị hội chứng suy hô hấp sẽ không phải chịu điều trị với surfactant. Một câu hỏi quan trọng là có bao nhiêu trẻ cực non không bị hội chứng suy hô hấp? Câu trả lời đáng ngạc nhiên là: trong tay các nhà điều trị lâm sàng sử dụng CPAP rất sớm để hỗ trợ cho trẻ trong giai đoạn hô hấp chuyển tiếp sau sinh, surfactant chỉ dùng để điều trị trong 16% các trẻ. Con số này quá thấp so với kinh nghiệm gần đây của Vermont - Oxford Network nơi gần như 80% trẻ tương tự như vậy được dùng surfactant điều trị. Đa số các trẻ này có dùng corticosteroids trước sanh và có viêm ối - màng ối – cả hai điều này có thể làm trưởng thành phổi non tháng. Nhiều trẻ rất nhẹ cân hiện nay sinh ra có thể rất ít bị hội chứng suy hô hấp và nếu tổn thương phổi có thể tránh được thì trẻ có thể tốt chỉ với CPAP điều trị mà thôi. Một vài thử nghiệm lâm

sàng phân nhóm ngẫu nhiên có đối chứng đang được tiến hành để đánh giá điều trị surfactant tại phòng sanh so với ổn định ban đầu với CPAP.

***Bs. Ngô Minh Xuân (Dịch)***  
***Khoa Sơ sinh – BV Từ Dũ***