

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG SURFACTANT CHO TRẺ ĐỂ NON SUY HÔ HẤP TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG NĂM 2005

BS CKII Nguyễn Thanh Hà
Khoa Sơ sinh BV Phụ sản Trung Ương

TÓM TẮT: *nghiên cứu tiến cứu, mô tả lâm sàng trên 51 trẻ sơ sinh non tháng bị suy hô hấp được điều trị bằng surfactant tại BVPSTW từ tháng 3/2005 đến tháng 12/2005. Kết quả nghiên cứu cho thấy surfactant làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong và tỷ lệ ROP ở trẻ bị bệnh màng trong: tỷ lệ sống là 60,78%, ROP là 19,35%. Kết quả sử dụng thuốc phụ thuộc cân nặng, tuổi thai, thời điểm dùng thuốc và mức độ suy hô hấp. Vấn đề đặt ra ở đây là việc dùng đủ liều, liều nhắc lại cho những trẻ suy hô hấp tiến triển và phòng chống nhiễm khuẩn tại các khoa sơ sinh.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Suy hô hấp là tình trạng bệnh lý hay gặp nhất ở trẻ sơ sinh và là nguyên nhân tử vong hàng đầu của lứa tuổi này, đặc biệt là trẻ đẻ non. Nguyên nhân suy hô hấp ở trẻ đẻ non được nói đến nhiều nhất là bệnh màng trong, đây là tình trạng bệnh lý mà phổi của trẻ bị thiếu hụt chất surfactant làm cho phế nang bị xẹp ở cuối thì thở ra cùng với một loạt các rối loạn chức năng phổi.

Việc sử dụng surfactant thay thế là một giải pháp để phòng và điều trị bệnh màng trong ở trẻ sơ sinh, nhờ đó giảm được tỷ lệ tử vong sơ sinh và giảm các di chứng ở trẻ đẻ non.

Với mục tiêu trên, được sự đồng ý của Ban Giám đốc bệnh viện, khoa sơ sinh đã bước đầu tiến hành dùng surfactant cho trẻ đẻ non tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 3 năm 2005.

II. TỔNG QUAN:

1. Bệnh màng trong:

1.1. Bệnh sinh: thiếu surfactant gây xẹp phế nang, giảm thể tích phổi, giảm đàn hồi phổi và rối loạn thông khí và khuếch tán khí. Từ đó làm đảo shunt phải -> trái. Tình trạng thiếu oxy máu -> nhiễm toan chuyển hóa và hô hấp do giảm thông khí phế nang. Điều này lại dẫn đến giảm sản xuất surfactant và làm tăng sức cản mạch máu phổi, giảm co bóp cơ tim, cung lượng tim và huyết áp. Tuổi máu ở thân, dạ dày- ruột, cơ và da bị giảm -> phù và rối loạn điện giải.

1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tần suất mắc bệnh màng trong:

1.2.1. Các yếu tố làm giảm: trẻ gái, trẻ da đen, chậm phát triển trong tử cung, vỡ ối kéo dài, điều trị steroid cho mẹ, mẹ nghiện heroin hoặc rượu.

1.2.2. Các yếu tố làm tăng: trẻ trai, tăng nguyên hồng cầu, sinh đôi, mẹ bị tiểu đường, chảy máu trước sinh, mổ lấy thai khi chưa có chuyển dạ.

1.3. Giải phẫu bệnh:

1.3.1. Đại thể: phổi xẹp, giống như gan để trong nước.

1.3.2. Vi thể: phế nang bị xẹp, thành phế nang được tráng một lớp màng trong bất màu hồng nếu nhuộm Eosine, lòng phế nang có nhiều tế bào viêm nếu có bội nhiễm. Tổ chức kẽ bị phù nề hoặc xung huyết. Ở bệnh nhân được giúp thở và chết vì bội nhiễm, các màng trong bị đứt đoạn và giảm nhiều chứng tỏ bệnh được phục hồi và có sự trao đổi khí giữa phế nang và mạch máu. Phân tích màng trong, người ta thấy là một hợp chất gồm lipide, mucopolysaccharide, AND và hemochromogene của hồng cầu. Đây là sản phẩm của hồng cầu và fibrine huyết tương từ mao mạch thoát vào phế nang.

1.4. Bệnh cảnh lâm sàng: rất thay đổi từ nhẹ đến nặng: từ suy hô hấp nhẹ kéo dài 2- 3 ngày cho đến suy hô hấp nặng tử vong trong vài giờ.

1.4.1. Dấu hiệu lâm sàng sớm của suy hô hấp:

- Thở nhanh ($> 60l/1'$), trẻ quá non yếu thường thở chậm, ngừng thở.
- Tiếng rên thì thở ra
- Rút lõm hõm ức và khoang liên sườn
- Tím tái
- Chỉ số Silverman nhanh chóng tăng > 5
- Nghe phổi: thông khí 2 phổi kém
- Sau vài giờ vật vã, ngạt thở. Trẻ đuối sức, mệt lả, thở chậm dần, ngừng thở từng cơn \rightarrow tử vong

1.4.2. Dấu hiệu X quang phổi: có 4 mức độ :

Độ I : có hình hạt lưới nhỏ.

Độ II : Có lốm đốm mờ, có khí trong phế quản

Độ III : Mờ rải rác lan tỏa, có thể thấy rõ bờ tim, khí trong phế quản

Độ IV : phổi mờ đều 2 bên, không thấy rõ bờ tim

1.4.3. Xét nghiệm hóa sinh : Tỷ lệ L/S

- Dịch ối : * tỷ lệ lecithin/ sphingomelin < 2 , có thể XN dịch phế quản hay dịch dạ dày

* Không có phosphatidylglycerol trong dịch ối

- Khí máu: PaO₂ giảm, PaCO₂ tăng

2. Liệu pháp surfactant thay thế: Surfactant được tổng hợp tại tế bào tuýp II ở thành phế nang, có vai trò làm ổn định sức căng bề mặt của phế nang.

2.1. Thành phần surfactant của phổi :

- Phospholipid: 85%.
- Natural lipid: 7%.
- Surfactant protein: 8% (SpA, SpB, SpC, SpD): SpB là thành phần chính đánh giá tác dụng của Surfactant.

2.2. Vai trò của Surfactant:

- Làm giảm sức căng bề mặt của phế nang, ngăn ngừa xẹp phế nang cuối thì thở ra, hấp phụ dịch trong phế nang ra tổ chức kẽ.
- Giúp bảo vệ phổi.

2.3. Các loại surfactant đã dùng ở Việt nam:

- Exosurf: Surfactant tổng hợp, không có protein.
- Newfactant, Survanta: chiết xuất từ tổ chức phổi bò.

- Curosurf: chiết xuất từ phổi lợn, SpB gần giống của người, kích thích sản xuất Surfactant nội sinh.

2.4. *Chỉ định dùng Surfactant:*

- Dự phòng đối với trẻ ít hơn 1250g hoặc có bằng chứng thiếu hụt Surfactant. Dùng ngay sau sinh, tốt nhất trong vòng 15' đầu.

- Điều trị: đối với trẻ đã có chẩn đoán xác định suy hô hấp bằng chụp X quang và có yêu cầu thở máy. Dùng sớm, tốt nhất 8h đầu sau sinh.

2.4. *Liều lượng và cách dùng:*

- Thuốc dùng theo đường bơm vào khí quản.

- Tùy từng loại thuốc mà có liều sử dụng và các tư thế bơm thuốc khác nhau. Sau liều đầu tiên, có thể dùng liều nhắc lại nếu tình trạng suy hô hấp vẫn tiến triển, tối đa có thể dùng đến 4 liều (Newfactant).

III. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

1. **Đối tượng nghiên cứu:**

1.1. *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:* những bệnh nhân đẻ non, suy hô hấp vào khoa sơ sinh từ tháng 3/2005 đến tháng 12/2005 với những tiêu chuẩn sau:

- Cân nặng: từ 1000g đến dưới 2500g.

- Tuổi thai: từ 28 tuần đến 34 tuần.

- Tiêu chuẩn đánh giá suy hô hấp: theo chỉ số Silverman

≥ 3: suy hô hấp nặng.

≥ 6: suy hô hấp rất nặng.

1.2. *Tiêu chuẩn loại trừ:* trẻ có các bệnh lý khác đi kèm như: dị tật bẩm sinh, nhiễm khuẩn, xuất huyết□

2. **Phương pháp nghiên cứu:**

- Mô tả tiến cứu, không có nhóm chứng.

- Những trẻ được sử dụng Surfactant đều có sự đồng ý của gia đình và được theo dõi theo mẫu phiếu ngay từ đầu.

3. **Xử lý số liệu:** theo phương pháp thống kê y học.

IV. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:

1. **Một số đặc điểm của nhóm dùng thuốc:**

Từ tháng 2/2005 đến tháng 10/2005, chúng tôi đã sử dụng Surfactant cho 51 trẻ đẻ non bị suy hô hấp có tuổi thai từ 34 tuần trở xuống với cân nặng dưới 2500g.

Số trẻ sống là 31/51 có tỷ lệ 60,78%.

Tỷ lệ trai/ gái là 3/1.

Đặc điểm		Nhóm sống (31 BN)	Nhóm TV (20 BN)
Giới	Trai Gái	23(74.19%) 08(25.81%)	15(75%) 05(25%)
P	≤1000 g 1001-1500 g 1501-2000 g > 2000 g	1 (3.23%) 7(22.58%) 17(58.84%) 6(19.35%)	0(0%) 12(60%) 6(30%) 2(10%)
	Trung bình	1854 g	1595 g
Tuổi thai	< 30 tuần 30-32 tuần 33-34 tuần	3(9.68%) 16(51.61%) 12(38.71%)	6(30%) 12(60%) 2(10%)
	Trung bình	32.32 tuần	30.75 tuần
Silverman	<3 3-5 ≥6	3(9.68%) 9(29.03%) 19(61.29%)	0(0%) 7(35%) 13(65%)
	Trung bình	6.35	7.55

2. Thời điểm dùng thuốc và thời gian điều trị

Thời gian		Nhóm sống 31 BN	Nhóm tử vong 20 BN
Thời điểm dùng thuốc	Sớm nhất	30 phút	40 phút
	Muộn nhất	18 h	26 h
	Trung bình	3,82 h	5,41h
Thời gian thở máy	ít nhất	30 phút	30 phút
	Nhiều nhất	9 ngày	3,5 ngày
	Trung bình	16,87 h	13,79 h
Thời gian thở oxy	ít nhất	3,5 ngày	8 h 30 phút
	Nhiều nhất	30 ngày	24 ngày
	Trung bình	11,81 ngày	5,81 ngày
Thời gian nằm viện	Trung bình	25,7 ngày	7,63 ngày
Tăng cân	Trung bình	267 g	

3. Các bệnh lý của nhóm trẻ dùng thuốc

Bệnh	Nhóm sống 31 BN	Nhóm tử vong 20 BN
Suy hô hấp không hồi phục		6 (30%)
Nhiễm khuẩn huyết	3 (9,68 %)	6 (30%)
Xuất huyết não		4 (20%)
ROP	6 (19,35%)	
Dãn não thất	7 (22,58%)	
Chảy máu phổi		3 (15%)
Viêm ruột hoại tử		1 (5%)

4. So sánh tử vong do bệnh màng trong giữa nhóm có dùng thuốc và không dùng thuốc.

Nhóm	Số tử vong	Số mắc bệnh	Tỷ lệ
Có dùng	6	51	30%
Không dùng	65	169	38,4%

5. Nguyên nhân tử vong của trẻ non \leq 34 tuần (năm 2005)

Nguyên nhân	Số tử vong	Tổng số	Tỷ lệ
Màng trong	65	189	34,39%
Phổi non	87	189	46,03%
Nguyên nhân khác	37	189	19,58%

V. BÀN LUẬN:

Từ tháng 3/2005 đến tháng 12/2005 có 51 trẻ non tháng suy hô hấp được điều trị surfactant tại khoa sơ sinh BV phụ sản TƯ. Trong đó số trẻ trai là 38, trẻ gái là 13; tỷ lệ trai/ gái là 3/1. Tỷ lệ trẻ dùng thuốc sống là 60,78%.

Chúng tôi đã dùng 3 loại thuốc: Survanta, Newfactant, Curosurf (đều thuộc nhóm tự nhiên). Không có bất kỳ sự lựa chọn nào với từng loại thuốc mà chỉ phụ thuộc vào thời điểm thuốc có mặt.

Về cân nặng của trẻ, chúng tôi nhận thấy: nhóm trẻ sống có cân nặng trung bình 1854g, nhóm trẻ tử vong có cân nặng 1595g. Như vậy, có sự khác biệt rõ về cân nặng giữa hai nhóm. Nghiên cứu của BV Nhi TW cũng có kết quả tương tự: cân nặng trung bình nhóm sống là 1778g, nhóm tử vong là 1415g.

Về tuổi thai cũng có sự khác biệt giữa hai nhóm: tuổi thai trung bình của nhóm sống là 32,32 tuần, của nhóm tử vong là 30,75 tuần. Theo BV Nhi TW: nhóm sống có tuổi thai là 32,5 tuần, nhóm tử vong là 29,9 tuần.

100% trẻ dùng thuốc đều có suy hô hấp ở các mức độ khác nhau. Có những trẻ có Silverman rất cao: 9 hoặc 10. Nhóm trẻ sống có Silverman trung bình là 6,35; nhóm tử vong là 7,55.

Về thời điểm dùng thuốc sau đẻ, nhóm trẻ sống có thời điểm trung bình 3,82h; nhóm tử vong 5,41h. So với BV Nhi TW thì thời điểm dùng thuốc của chúng tôi sớm hơn: nhóm sống của BV Nhi là 14,3h, nhóm tử vong là 20,5h. Do trẻ sơ sinh ở khoa chúng tôi đẻ ngay trong bệnh viện nên thuận lợi hơn về thời điểm dùng thuốc.

Các nghiên cứu khác cũng đưa ra nhận xét về những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị là: tuổi thai, thời điểm dùng thuốc, còn ống động mạch,, vai trò của nhiễm khuẩn.

Về thời gian thở máy trung bình: nhóm sống của chúng tôi có thời gian là 16,87h, nhóm tử vong là 13,79h. Trong khi BV Nhi TW nhóm sống là 8,25 ngày, BV Nhi đồng I là 10,26 ngày, Hàn quốc (Seung- Hee và Young- Woon) là 14,6 ngày. Vì đây là bước đầu nghiên cứu nên những trẻ dùng thuốc đều bị suy hô hấp với các mức độ khác nhau, đều phải thở máy sau bơm thuốc, khi trẻ tương đối ổn định chúng tôi chuyển sang thở CPAP ngay. Thời gian thở oxy trung bình của chúng tôi nhiều hơn so với BV Nhi TW: nhóm trẻ sống của chúng tôi là 11,81 ngày, của BV Nhi là 3,54 ngày. Thời gian nằm viện trung bình của nhóm trẻ sống là 25,7 ngày. Tăng cân trung bình là 267g. Chúng tôi nhận thấy việc tăng cân còn ít vì đây là những trẻ có tình trạng rất nặng nên vấn đề tăng cân trong giai đoạn này chưa thể nhanh nhưng chúng tôi cũng cần rút kinh nghiệm trong việc nuôi dưỡng để trẻ được tăng cân tốt hơn.

Về tai biến khi dùng thuốc, các nghiên cứu có nói đến việc trào ngược ống nội khí quản, tắc nghẽn ống NKQ, ngừng tim nhưng chúng tôi không gặp trường hợp nào. 100% trẻ sau khi bơm thuốc có sự cải thiện ngay rất rõ rệt về màu da, SpO₂, thay đổi các thông số của máy thở (nồng độ O₂, áp lực thở vào). Trong các biến chứng muộn mà các tài liệu hay nói đến, chúng tôi thấy không có trường hợp nào bị tràn khí màng phổi (có lẽ do thời gian thở máy của chúng tôi ngắn), nhóm trẻ sống bị nhiễm khuẩn huyết của chúng tôi là 9,68% (BV Nhi TW: 14,3%, BV Nhi đồng I: 13%, Hàn quốc: 11- 13%). Số trẻ bị dẫn não thất của chúng tôi là 22,58% trong khi các nghiên cứu khác không thấy nói về hiện tượng này. Tỷ lệ bệnh ROP của chúng tôi là 19,35%, ít hơn của Hàn quốc: 36,7%. So với những trẻ không dùng thuốc bị ROP sau điều trị màng trong là 44,23% (46/104) thì tỷ lệ bị ROP của nhóm có dùng thuốc thấp hơn rất nhiều.

Về nguyên nhân tử vong, 30% số trẻ là suy hô hấp không hồi phục, tức là điều trị bệnh màng trong bị thất bại. Bệnh viện Hùng vương là 21,1%. Với những trẻ này, vấn đề đặt ra là dùng đủ liều thuốc và nhắc lại liều thứ hai, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu ở giai đoạn tiếp theo. Việc dùng liều thứ hai đã được thực hiện ở một số bệnh viện như bệnh viện Nhi TW, bệnh viện Từ dũ (có trẻ dùng tới 4 lọ thuốc Newfactant). Chúng tôi có 30% tử vong do nhiễm khuẩn huyết, đây là những trẻ bị nhiễm khuẩn bệnh viện sau 7 ngày, có trẻ >20 ngày, vi khuẩn cấy được là Klebsiella, E.coli. Bệnh viện Nhi TW có 40% tử vong do nhiễm khuẩn huyết. Vì vậy, vấn đề chống nhiễm khuẩn cho đến

nay vẫn là quan trọng hàng đầu đối với trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ đẻ non. 20% tử vong của chúng tôi là xuất huyết não- màng não (BV NHI TW: 30%). 15% tử vong của chúng tôi là chảy máu phổi (BV Nhi TW 70%, BV Hùng vương: 6,7- 10,5%). Tử vong do viêm ruột hoại tử của chúng tôi là 5%, ít hơn so với BV Nhi TW (40%), của Hàn quốc (3,3%).

So sánh tử vong do bệnh màng trong giữa 2 nhóm đẻ non ≤ 34 tuần có dùng và không dùng thuốc, chúng tôi thấy nhóm có dùng thuốc tỷ lệ tử vong thấp hơn: 30%, còn nhóm không dùng thuốc có tỷ lệ 38,4%.

Năm 2005 tử vong ở trẻ đẻ non ≤ 34 tuần của BV Phụ sản TW hàng đầu là bệnh màng trong (34,39%), tiếp theo là do phổi non (46,03%). Như vậy, việc giảm tử vong cho trẻ đẻ non chủ yếu là giải quyết vấn đề hô hấp.

VI. KẾT LUẬN:

1. Surfactant là thuốc điều trị có hiệu quả đối với bệnh màng trong: giảm tỷ lệ tử vong và tỷ lệ ROP ở trẻ bị màng trong.
2. Kết quả sử dụng thuốc phụ thuộc vào cân nặng, tuổi thai, thời điểm dùng thuốc, mức độ suy hô hấp của trẻ.
3. Vấn đề dùng đủ liều thuốc và dùng liều nhắc lại cần được xem xét thực hiện với những trẻ suy hô hấp tiến triển.
4. Phòng chống nhiễm khuẩn là nhiệm vụ hàng đầu của các khoa sơ sinh dù đã giải quyết được vấn đề suy hô hấp cho trẻ đẻ non.

Tài liệu tham khảo:

1. Bengt Robertson. Corticosteroids and Surfactant for prevention of Neonatal DRS. Annals of Medicine 1993; 25: 285- 288.
2. Christian. P et al, Early versus Late Surfactant Replacement Therapy in Severe Respiratory Distress Syndrome, Lung (1990) Suppl: 870- 876.
3. Cam Ngọc Phượng. Sử dụng Surfactant cho trẻ sơ sinh bệnh màng trong: hiệu quả và chi phí. Y học TP Hồ Chí Minh, tập 9, phụ bản của số 3,2005: 189- 193.
4. G. Bevilacqua et al, Guideline on Surfactant treatment, Prenat Neonat Med 2001; 6: 374-378.
5. Nguyễn Trọng Hiếu. Liều pháp Surfactant thay thế trong dự phòng và điều trị hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Thời sự y dược học, tháng 6-2005: 132-134.
6. Trần Liên Anh và cộng sự (BV Nhi TW). Nhận xét về hiệu quả của Newfactant trong điều trị trẻ đẻ non suy hô hấp màng trong.