KẾT QUẢ SỬ DỤNG SURFACTANT Ở TRẺ SƠ SINH NON THÁNG BỆNH MÀNG TRONG TẠI KHOA HỒI SỨC SƠ SINH BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2 TỪ 01/06/2014 ĐẾN 30/04/2015

Võ Tường Văn, Nguyễn Huy Luân*, Lâm Thị Mỹ**

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả sử dụng surfactant tại Khoa Hồi sức sơ sinh bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/06/2014 đến 30/04/2015.*

Phương pháp: *Mô tả cắt ngang thực hiện trên 74 trẻ sanh non nhỏ hơn 34 tuần, bệnh màng trong được bơm surfactant.*

Kết quả:*Tổng cộng 74 trẻ được nghiên cứu với cân nặng lúc sanh 1467,4 ± 385,8 gram; tuổi thai 30,2 ± 2,1 tuần. Trong nghiên cứu các trị số cải thiện nhiều ở trẻ non tháng bệnh màng trong sau bơm surfactant 6 giờ so với trước khi bơm là a/ADO2 (p < 0,001); X-quang phổi độ 3 và 4 (p = 0,001); trị số FiO2 (p < 0,001); áp lực trung bình đường thở (p < 0,001). Tỉ lệ thành công là 21,6%; các yếu tố liên quan đến thành công là tuổi thai (p = 0,03); cân nặng lúc sanh (p = 0,02);kiềm dư trong máu sau bơm (p = 0,009);X-quang phổi trước bơm (p = 0,006). Tỉ lệ tử vong chung là 25,7%; nhóm thành công có tỉ lệ tử vong là 6,2%; nhóm không thành công có tỉ lệ tử vong là 31,0%. Biến chứng sớm 36,5% trong đó hạ huyết áp sau bơm 28,4%; xuất huyết phổi 6,8%; tràn khí màng phổi 5,4%. Biến chứng muộn 55,4% trong đó nhiễm trùng bệnh viện 47,3%; tồn tại ống động mạch có ảnh hưởng huyết động 32,4%; bệnh phổi mạn 13,5%; viêm ruột hoại tử 10,8%.*

Kết luận: *Trị số a/ADO2, X-quang phổi và thông số máy cải thiện đáng kể sau bơm surfactant. Yếu tố liên quan đến thành công sau bơm surfactant là cân nặng lúc sanh, tuổi thai, kiềm dư trong máu sau bơm và độ nặng của Xquang phổi trước bơm.*

Từ khóa: *Surfactant, bệnh màng trong, non tháng.*

ABSTRACT

THE RESULT OF SURFACTANT ADMINISTRATION IN PRETERM INFANTSTREATED OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OF CHILDREN'S HOSPITAL 2 FROM 01/06/2014 TO 30/04/2015

Vo Tuong Van, Nguyen Huy Luan, Lam Thi My *Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 20 - No 1 - 2016: 58 - 62

Objective: *To determine the result of surfactant administration in preterminfants treated in the Neonatal Intensive Care Unit of Children's hospital 2 from 01/06/2014 to 30/04/2015.*

Methods: *The study was a cross-sectional study that used data from premature infants who were born less than 34 weeks of gestational age and were admitted to the neonatal intensive care unit. Administration of endotracheal surfactant is treated for neonates suffering from respiratory distress syndrome.*

Results: *A total of 74 infants were enrolled in this study. Meanbirth weight was 1467.4 ± 385.8 gram; mean gestation age was 30.2 ± 2.1 weeks. There were the statistically significant improvements in a/ADO2 ratio; chest X-ray grade 3 and 4; fraction of oxygen; mean airway pressure for 6 hours after surfactant administration. The successful group was 21.6%. Comparing the two groups (successful vs. not successful); there were the statistically*

* Bộ môn Nhi – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
Tác giả liên lạc: BS. Võ Tường Văn *ĐT*: 01666331958 *Email*: votuongvanw@yahoo.com

significant differences regarding gestation age (p = 0.03); birth weight (p = 0.02); Base Excess after surfactant administration (p = 0.009); chest X-ray before surfactant administration (p = 0.006). The mortality rate of preterm (less than 34 weeks) was 25.7%; the death rate was lower in successful group than in unsuccessful group (6.2% vs 31.0%). The early complication rate was 36.5%; including low blood pressure 28.4%; pulmonary hemorrhage 6.8%; pneumothorax 5.4%. The late complication rate was 55.4%; including hospital infection 47.3%; hemodynamically significant Patent Ductus Arteriosus 32.4%; chronic lung disease 13.5%; necrotizing enterocolitis 10.8%.

Conclusions: *The a/ADO_2 ratio, Chest X-ray grade, fraction of inspired oxygen, mean airway pressure could be reduced significantly afer surfactant administration. Predictors for successful group were birth weight, gestation age, Base Excess after surfactant administration, chest X-ray grade before surfactant administration.*

Key words: *Surfactant, respiratory distress syndrome, preterm.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1980 Fujiwara[2] báo cáo thử nghiệm đầu tiên thành công trong việc sử dụng surfactant điều trị suy hô hấp ở trẻ non tháng, sau đó nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng kết luận về hiệu quả và tính an toàn của surfactant tự nhiên cũng như surfactant tổng hợp làm giảm tỉ lệ biến chứng và tử vong ở trẻ sơ sinh non tháng BMT và hiệu quả tối ưu mà liệu pháp surfactant đạt được khi trẻ được bơm sớm và rút nội khí quản sớm khi có thể để giảm thiểu thời gian thông khí, giảm tỉ lệ nhiễm trùng và làm tăng tỉ lệ sống còn[8].

Tại Việt Nam surfactant được sử dụng để điều trị BMT trên trẻ sanh non tại nhiều bệnh viện trên toàn quốc với nghiên cứu về surfactant nhằm khẳng định hiệu quả, tính an toàn cũng như giảm chi phí điều trị trên nhóm trẻ sanh non BMT[1,4,6]. Tại bệnh viện (BV) Nhi Đồng 2 surfactant được đưa vào để điều trị BMT ở nhóm trẻ sanh non được 14 năm tuy nhiên tỉ lệ tử vong sơ sinh còn rất cao 27,8% năm 2013. Vì vậy, để tìm hiểu và khắc phục vấn đề trên chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục đích mô tả đặc điểm về kết quả sử dụng surfactant ởtrẻ sơ sinh non tháng BMT tại bệnh viện Nhi Đồng 2 và tìm các yếu tố liên quan rút nội khí quản sớm.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Trẻ sinh non, BMT < 34 tuần có chỉ định bơm surfactant tại Khoa Hồi sức sơ sinh Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/06/2014 đến 30/04/2015. Lấy tất cả những trẻ đủ tiêu chí chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu.

$$N \geq \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

P: trị số mong muốn của tỉ lệ, d : độ chính xác d= 0,1; α : xác xuất sai lầm loại 1, α = 0,05;

$Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96. Theo tác giả Nguyễn Thị Từ Anh[4] của BV Từ Dũ thì tỉ lệ thành công là 0,81; từ đó tính n = 60 trẻ.

Tiêu chí chọn vào lô nghiên cứu

Tuổi thai< 34 tuần. Lâm sàng X-quang ngực phù hợp BMT.

Thông khí hỗ trợ để duy trì FiO2 > 90%.

- Thở NCPAP.

Đối với trẻ non tháng tuổi thai ≥ 29 tuần, để duy trì SpO2 > 90% cần FiO2 ≥ 40% hoặc

Đối với trẻ non tháng tuổi thai < 29 tuần, để duy trì SpO2 > 90% cần FiO2 ≥ 30% hoặc

- Trẻ ngưng thở không cải thiện với thở NCPAP.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh lý ghi nhận: xuất huyết phổi, ngạt/thiếu oxy não nặng, xuất huyết não, dị tật bẩm sinh nặng tại thời điểm trước bơm.

Liều dùng

Đối với Curosurf và Newfactant: 200 mg/ kg, đối với Survanta: 100 mg/kg. Có thể lặp lại liều thứ hai (100 mg/ kg đối với Curosurf, Newfactant hoặc Survanta) sau 6-12 giờ nếu tình

trạng không cải thiện (FiO2 ≥ 30%), sau khi đã loại trừ tình trạng bệnh lý khác (còn ống động mạch, viêm phổi, tràn khí màng phổi).

Tiến hành

Tất cả trẻ sơ sinh nhập Khoa Hồi sức sơ sinh BV Nhi Đồng 2 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ được tiến hành:

Làm các xét nghiệm : X-quang ngực thẳng và khí máu động mạch, siêu âm não.

Được đặt nội khí quản bơm thuốc. Sau mỗi lần bơm, trẻ được giúp thở bằng bóp bóng qua nội khí quản (NKQ) trong 1 phút hoặc đến khi SpO2 > 90 %. Gắn máy thở và chỉnh thông số, để giữ khí máu trong giới hạn đủ (PaO2 50 – 70 mmHg, PaCO2 40 – 50 mmHg, PH >7,3) chúng tôi giảm FIO2 trước sau đó giảm PIP, duy trì PEEP trong những giờ đầu sau bơm thuốc, không hút đàm nhớt sau 6 giờ bơm surfactant.

Làm lại các xét nghiệm:

- X-quang ngực thẳng sau 6 giờ.

- Khí máu động mạch sau 6 giờ.

Bệnh nhân được khám mỗi ngày theo dõi dấu hiệu sinh tồn, đánh giá tình trạng trẻ để tiến hành rút NKQ, đồng thời ghi nhận các biến chứng tràn khí màng phổi, xuất huyết phổi, tồn tại ống động mạch ảnh hưởng huyết động, xuất huyết nội sọ, nhiễm trùng bệnh viện, viêm ruột hoại tử, bệnh phổi mạn cho đến khi xuất viện.

Thành công

Rút NKQ trước 72 giờ sau bơm, sống và không đặt NKQ trong 72 giờ sau đó.

Biến chứng sớm

Ghi nhận trong vòng 72 giờ sau bơm surfactant.

$$MAP = \frac{PIP * ti + PEEP * te}{ti + te}$$

$$a/ADO2 = \frac{PaO_2}{713 * FIO_2 - PaCO_2}$$

Phân tích dữ liệu

Số liệu được nhập vào máy vi tính bằng phần mềm MS Excel 2010 và được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Đối với biến định tính: sử dụng các phép kiểm $\chi 2$ test, Wilcoxon Signed Ranks Test để so sánh 2 tỉ lệ hoặc nhiều tỉ lệ. Đối với biến định lượng có phân phối chuẩn: sử dụng phép kiểm T-test, Fisher's exact test để so sánh 2 số trung bình. Đối với biến định lượng có phân phối không chuẩn: sử dụng phép kiểm Mann Whitney test, Friedman test để so sánh 2 hoặc nhiều số trung bình; p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Từ tháng 6/1014 đến tháng 4/2015, ghi nhận có 74 trẻ sơ sinh non tháng BMT được bơm surfactant thỏa điều kiện chọn vào nghiên cứu. Trong đó nhóm thành công có 16 trường hợp (21,6%); có 5 trường hợp bơm surfactant lần 2.

Tuổi nhập viện 4,7 (2,0 – 8,1) giờ, tuổi bơm surafactant 15,1 (10 – 21,1) giờ. Sau bơm surfactant 6 giờ X-quang phổi cải thiện một cách đáng kể, trước bơm tỉ lệ X-quang phổi độ 2, 3, 4 là 20,3%; 45,9% và 33,8% ; sau bơm X-quang phổi độ 1, 2, 3, 4 là 17,6%; 50%; 27% và 5,4% (p=0,001). Giá trị a/ADO2 tăng từ 0,24 đến 0,46 sau bơm surfactant 6 giờ (p<0,001).

Bảng 1: *Đặc điểm trẻ trước bơm*

Đặc điểm[1]	Kết quả (n=74)
Tuổi thai (tuần)	30,2±2,1
CNLS (gram)	1467,4±385,8
Phái nam	47 (63,5%)
Steroid trước sanh	6 (8,1%)
Thở qua NKQ tại cấp cứu	55 (74,3%)
Hạ huyết áp lúc nhập viện	14 (18,9%)
Hạ đường huyết lúc nhập viện	12 (16,2%)
Hạ thân nhiệt lúc nhập viện	0 (0%)

Viết tắt: CNLS: cân nặng lúc sanh; NKQ: nội khí quản

[1]: trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc n(%)

Bảng 2: *Thay đổi FiO2, MAP trước và sau bơm*

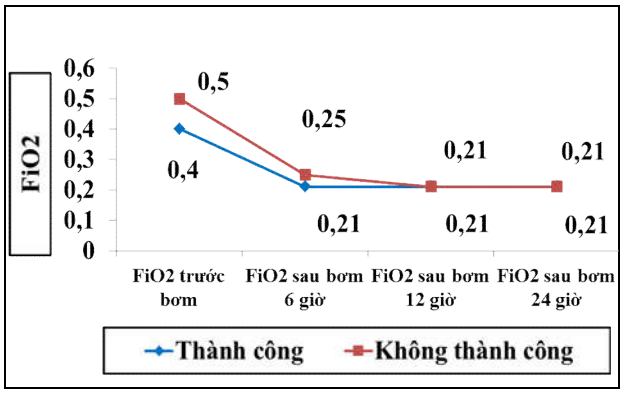
Thông số máy[2]	Trước bơm	Sau bơm 6 giờ	Sau bơm 12 giờ	Sau bơm 24 giờ	p
FiO2	0,45 (0,35 -0,7)	0,25 (0,21 – 0,3)	0,21 (0,21 – 0,3)	0,21 (0,21 – 0,25)	<0,001[e]
MAP(cmH2O)	10,7 (9,4 – 11,7)	9,7 (9,0 – 12,0)	9,2 (8,2 – 11,1)	8,9 (7,7 – 10,3)	<0,001[e]

[2]: trung vị (25th,75th bách phân vị); [e]: Friedman test

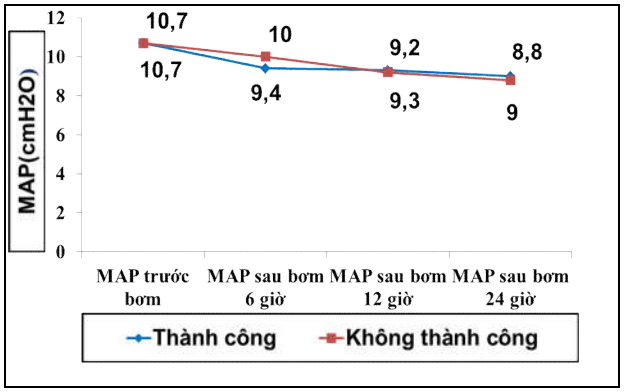
***Bảng 3:** Đặc điểm cơ địa trẻ ở 2 nhóm thành công và không thành công*

Cơ địa trẻ[3]	Thành công n = 16	Không thành công n = 58	p
Tuổi thai	30,9±1,9	30,0±2,1	0,109[d]
<32 tuần	7 (43,8%)	42 (72,4%)	0,032[a]
≥32 tuần	9 (56,2%)	16 (27,6%)	
CNLS	1656,3±355,8	1415,3±380,2	0,026[d]
<1500 gram	4 (25,0%)	33 (56,9%)	0,024[a]
≥1500 gram	12 (75,0%)	25 (43,1%)	
Giới nam	10 (62,5%)	37 (63,8%)	0,924[a]
Mẹ sử dụng corticoid trước sanh	2 (6,9%)	4 (12,5%)	0,386[b]
Hạ huyết áp lúc nhập viện	0 (0%)	14 (24,1%)	0,02[b]
Thở qua NKQ tại cấp cứu	6 (37,5%)	49 (84,5%)	<0,001[b]
BE sau bơm 6 giờ	-2,0 ((-6,0) – (2,15))	-6,5((-8,3) – (-3,1))	0,009[c]
HCO_3^- sau bơm 6 giờ	24,5 (18,2 – 28,3)	20,2 (16,5 – 23,0)	0,027[c]

[a]: χ2 test; [b]: Fisher's exact test; [c]: Mann Whitney test[d]:T-test. [3]: trung bình ± độ lệch chuẩn, trung vị (25th,75th bách phân vị) hoặc n(%)



***Hình 2:** Biểu diễn FiO2 của 2 nhóm*



***Hình 3:** Biểu diễn MAP của 2 nhóm*

X-quang phổi khác biệt về độ 2, 3, 4 ở nhóm thành công là 43,8%, 50%, 6,2%, ở nhóm không thành công là 13,8%; 44,8%; 41,4%; (p=0,006).

Tỉ lệ tử vong 19/74 (25,7%). Biến chứng sớm 27/74 (36,5%) trong đó tràn khí màng phổi 4/74 (5,4%); xuất huyết phổi 5/74 (6,8%); hạ huyết áp sau bơm 21/74 (28,4%). Biến chứng muộn 41/74 (55,4%) trong đó nhiễm trùng bệnh viện 35/74 (47,3%); tồn tại ống động mạch có ảnh hưởng huyết động 24/74 (32,4%); bệnh phổi mạn 10/74 (13,5%); viêm ruột hoại tử 8/74 (10,8%); xuất huyết nội sọ 4/74 (5,4%); bệnh lý võng mạc trẻ non tháng cần can thiệp 2/74 (2,7%).

***Bảng 4:** Tử vong và biến chứng của 2 nhóm*

Tử vong và biến chứng[4]	Thành công n=16	Không thành công n=58
Tử vong*	1 (6,2%)	18 (31,0%)
Biến chứng sớm***	0 (0%)	27(46,6%)
Tràn khí màng phổi	0 (0%)	4 (6,9%)
Xuất huyết phổi	0 (0%)	5 (8,6%)
Hạ huyết áp sau bơm**	0 (0%)	21(36,2%)
Biến chứng muộn	6 (37,5%)	35 (60,3%)
Nhiễm trùng bệnh viện*	4 (25,0%)	31 (53,4%)
Tồn tại ống động mạchảnhhưởng huyết động	3 (18,8%)	21 (36,2%)
Bệnh phổi mạn	1 (6,2%)	9 (15,5%)
Viêm ruột hoại tử	1 (6,2%)	7 (12,1%)
Xuất huyết nội sọ	0 (0%)	4 (6,9%)
Bệnh lý võng mạccần can thiệp	0 (0%)	2 (3,4%)

*[4]: n(%); *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001*

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi nhập viện 4,7 giờ và có chỉ định bơm surfactant tại thời điểm nhập viện tuy nhiên thời gian trẻ được bơm surfactant khá trễ khoảng 15,1 giờ. Nguyên nhân của sự chậm trễ trên là do trẻ

nhập tại khoa cấp cứu, và hoàn tất những thủ tục hành chánh tại khoa này sau đó mới được chuyển vào khoa hồi sức sơ sinh vì vậy chúng tôi mất khá nhiều thời gian. Điều này cho thấy cần tăng cường chương trình tập huấn về kỹ năng chăm sóc và hồi sức sơ sinh và kỹ năng bơm surfactant cho các bác sĩ hoạt động tại các khoa cấp cứu và hồi sức của các bệnh viện địa phương và trung ương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tiền sử mẹ được sử dụng Corticoid trước sanh khoảng 6 trường hợp chiếm 8,1 % thấp hơn so với các nghiên cứu trên thế giới như Ramanathan[7], Morley[4] có đặc điểm mẹ được sử dụng corticoid trước sanh là 80,9% và 94% điều này cho thấy công tác quản lý thai và theo dõi tiền sản ở các phòng khám sản hay phòng khám địa phương chưa hoàn thiện, các thai phụ nguy cơ sanh non chưa được tiên lượng và can thiệp dự phòng corticoid đúng. Hậu qủa là trẻ non tháng bị BMT khi chuyển về BV Nhi Đồng 2 có tiền sử mẹ không được sử dụng corticoid trước sanh cao.

Trong nghiên cứu ghi nhận cải thiện đáng kể trị số FiO_2, MAP, a/ADO_2, X-quang phổi cải thiện đáng kể sau bơm surfactant 6 giờ, ghi nhận tương tự với các nghiên cứu trong nước và thế giới.

Nhóm thành công sau bơm có CNLS cao hơn, tuổi thai lớn hơn, ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở CNLS >1500 gram, và tuổi thai lớn hơn 32 tuần, so sánh với nghiên cứu ghi nhận kết quả tương tự trong nghiên cứu Mostafa[4] nhóm thành công lả 1688 ± 472 gram, nhóm không thành công 1342 ± 545 gram ($p<0,001$). Ghi nhận tình trạng trẻ lúc nhập viện nặng như hạ huyết áp trước bơm, thở qua NKQ tại cấp cứu, độ nặng của X-quang phổi trước bơm và sự cải thiện trị số BE ít làm giảm tỉ lệ thành công trong rút NKQ sớm trước 72 giờ sau bơm.

Ở nhóm không thành công tỉ lệ tử vong cao hơn, ghi nhận biến chứng sớm đặt biệt là tình trạng hạ huyết áp sau bơm, tỉ lệ biến chứng muộn đặc biệt là nhiễm trùng bệnh viện cao hơn. Vậy rút NKQ sớm làm giảm tỉ lệ tử vong cũng như các biến chứng ở trẻ sanh non, bệnh màng trong được bơm surfactant.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Trị số a/ADO_2, X-quang phổi và thông số máy cải thiện đáng kể sau bơm surfactant. Yếu tố liên quan đến thành công sau bơm surfactant là cân nặng lúc sanh, tuổi thai, kiềm dư trong máu sau bơm và độ nặng của Xquang phổi trước bơm.

Chúng tôi đề nghị bơm surfactant sớm cho trẻ BMT và tăng cường công tác phòng chống nhiễm khuẩn tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cam Ngọc Phượng (2005), "Sử dụng surfactant cho trẻ sơ sinh bệnh màng trong: hiệu quả và chi phí".*Y học Tp. HCM*, Tập 9 (3), tr. 189-193.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T (1980), "Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease". The Lancet, 315 (8159), pp. 55-59.
3. Gharehbaghi MM (2014), "Risk Factors Contributing to the Failure of Surfactant Administration with INSURE Method". J Pioneer Med Sci, 4(2), pp. 55-59.
4. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators (2008), "Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants".*New England Journal of Medicine*, 358 (7), pp. 700-708.
5. Nguyễn Thị Từ Anh (2014), "Kết quả của điều trị surfactant cho trẻ sơ sinh non tháng bệnh màng trong".*Hội thảo khoa học: Cập nhật chẩn đoán - Điều trị bệnh lý chu sinh và sơ sinh*.
6. Phạm Nguyễn Tố Như (2010), "Mô tả kết quả điều trị bệnh màng trong bằng surfactant qua kỹ thuật INSURE".*Y học Tp. HCM*, Tập 14 (1), tr. 155-161.
7. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group (2004), "A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants".*American journal of perinatology*, (21), pp. 109-19.
8. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF (2007), "Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome".*Cochrane Database Syst Rev*, 4(4).

Ngày nhận bài báo: 20/11/2015
Ngày phản biện nhận xét bài báo: 25/11/2015
Ngày bài báo được đăng: 20/01/2016