KẾT QUẢ ỨNG DỤNG HỆ THỐNG HẠ THÂN NHIỆT ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ NÃO THIẾU OXY DO THIẾU MÁU CỤC BỘ TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI CÀ MAU TỪ NĂM 2017 ĐẾN NĂM 2022.

Võ Phi Ấu[1], Phạm Minh Pha[1], Phan Việt Sơn[1]

TÓM TẮT: Mục tiêu: *Đánh giá kết quả ứng dụng hệ thống hạ thân nhiệt điều trị bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ (HIE) ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau năm 2017 – 2022.* ***Phương pháp:*** *mô tả cắt ngang 23 trẻ sơ sinh HIE có chỉ định điều trị hạ thân nhiệt tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau từ năm 2017 đến năm 2022.* ***Kết quả:*** *trong 23 trẻ HIE được hạ thân nhiệt tỉ lệ trẻ nam chiếm 78,3%, HIE mức độ nặng chiếm 48,8%, tuổi bắt đầu hạ thân nhiệt trung bình 165,0 ± 88,3 phút; trong quá trình hạ thân nhiệt 56,5% trẻ có co giật; 26,1% trẻ có PH < 7,2; 13,0% trẻ có giảm nhịp tim < 100l/p, tăng đường huyết cần dùng insulin; 8,7% trẻ có rối loạn đông máu, tiểu cầu < 100.000. Tỉ lệ tử vong chiếm 17,4%; trẻ chậm phát triển thần kinh, vận động ghi nhận lúc 12 tháng tuổi là 20,0%; lúc 18 tháng tuổi là 16,7 %.* ***Kết luận:*** *Hạ thân nhiệt có ý nghĩa trong điều trị HIE mức độ trung bình – nặng, góp phần giảm tỉ lệ tử vong và di chứng não.* **Từ khóa:** *sơ sinh, bệnh não do thiếu oxy – thiếu máu cục bộ.*

TREATMENT OF HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY BY APPLYING OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AT CAMAU OBSTETRICS-PEDIATRIC HOSPITAL FROM 2017 TO 2022

Vo Phi Au[1], Pham Minh Pha[1], Phan Viet Son[1]

ABSTRACT: Objective: *To evaluate treatment results of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) by applying of therapeutic hypothermia at Camau Obstetrics and Pediatrics Hospital from 2017 to 2022.* ***Method:*** *Cross sectional. 23 HIE newborns were indicated for treatment by therapeutic hypothermia at Camau Obstetrics and Pediatrics Hospital from 2017 to 2022.* ***Results****: in 23 HIE newborn, male accounted for 78.3%, severe HIE accounted for 48.8%, the average age at onset of therapeutic hypothermia was 165.0 ± 88.3 minutes; during procedure 56.5% of newborn had convulsions; 26.1% had PH < 7.2; 13.0% had heart rate less 100 beats per min, hyperglycemia requiring insulin-therapy; 8.7% had coagulation disorders, platelets less 100,000 per microliter. The mortality rate accounted for 17.4%; Infants with psychomotor retardation recorded at 12 months old were 20.0%; at 18 months old were 16.7%.* ***Conclusion:*** *Hypothermia is significant in the treatment of moderate-*

[1] Bệnh viện Sản – Nhi Cà Mau

severe HIE, contributing to the reduction of mortality and cerebral sequelae.
Keywords: *newborn, hypoxic ischemic encephalopathy.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới ước tính mỗi năm có khoảng 3% trong 120 triệu trẻ sơ sinh ở các nước đang phát triển bị bệnh não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ (HIE). Khoảng 900.000 trẻ sơ sinh tử vong[(2)], chiếm 23% tử vong sơ sinh trên toàn cầu, chiếm 8% tổng tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi[(5)]. HIE để lại các di chứng thần kinh nghiêm trọng và lâu dài, bao gồm chậm phát triển trí tuệ, bại não và động kinh tạo nhiều gánh nặng cho gia đình và xã hội[(4)]. Trước kia chưa có điều trị đặc hiệu làm giảm tổn thương não. Ngày nay, nhiều biện pháp chăm sóc sản khoa và sơ sinh để hạn chế trẻ tử vong, hạ thân nhiệt là phương pháp được nghiên cứu ứng dụng đa trung tâm, đa quốc gia ở Mỹ, Châu Âu,… đã chứng minh có hiệu quả trong HIE làm giảm tử vong, giảm di chứng giúp cải thiện tiên lượng lâu dài cho trẻ[(3)].

Tại Cà Mau, Bệnh viện Sản Nhi đã ứng dụng hệ thống hạ thân nhiệt điều trị HIE từ năm 2017 tuy nhiên, tỷ lệ trẻ sống và di chứng về sau chưa được nghiên cứu, thống kê một cách đầy đủ và khoa học. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá kết quả ứng dụng hệ thống hạ thân nhiệt điều trị bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau năm 2017 – 2022.

Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu tổng quát: Đánh giá kết quả ứng dụng hệ thống hạ thân nhiệt điều trị bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau năm 2017 – 2022.

Mục tiêu cụ thể:

- Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trẻ sơ sinh ứng dụng hệ thống hạ thân nhiệt điều trị bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau năm 2017 – 2022.

- Xác định tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh ứng dụng hệ thống hạ thân nhiệt điều trị bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau năm 2017 – 2022.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ sơ sinh bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ được điều trị bằng phương pháp hạ thân nhiệt tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau từ năm 2017 đến năm 2022.

Tiêu chuẩn hạ thân nhiệt ở trẻ HIE: khi có đủ 03 tiêu chuẩn sau:

- Trẻ ≥ 36 tuần tuổi thai, trước 6 giờ tuổi.
- Có bằng chứng ngạt sau sanh: có ≥ 1 trong các điểm sau:
  + Khí máu động mạch ≤ 1 giờ tuổi: PH < 7,0 hoặc BE ≥ 16 mEd/L.
  + Apgar ≤ 5 trong ≥ 5 phút sau sanh.
  + Cần được hồi sức phòng sanh (gồm bóp bóng qua mặt nạ hoặc NKQ) ≥ 5 phút.
- Trẻ HIE mức độ trung bình – nặng: co giật hoặc có ít nhất 3 trong 6 dấu hiệu sau:

Đặc điểm	Bệnh não mức độ trung bình	Bệnh não mức độ nặng
Tri giác	Li bì	Mê
Cử động tự nhiên	Giảm cử động	Không cử động
Tư thế	Tay gập, chân duỗi (mất vỏ)	Tay chân duỗi (mất não)
Trương lực	Giảm trương lực cơ	Mềm nhũn
Phản xạ nguyên phát	Bú yêu. Moro 1 thì	Không phản xạ. Moro (-)
Thần kinh tự chủ (1 trong các dấu hiệu sau) Đồng tử Nhịp tim Hô hấp	 Co nhỏ Nhịp chậm Thở không đều	 Dãn đồng tử, PXAS (-) Nhịp tim dao động Ngừng thở

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh não mức độ nặng: mê, mềm nhão, tay chân duỗi và mất phản xạ nguyên phát hoàn toàn.
- Viêm màng não, xuất huyết não hoặc dị tật bẩm sinh hệ thần kinh trung ương.
- Đa dị tật hoặc bất thường nhiễm sắc thể.
- Nhập viện sau 6 giờ tuổi.
- Suy hô hấp nặng thở máy cần FiO_2 > 60%.
- Cân nặng lúc sanh < 1800 gram.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Là nghiên cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu và phương pháp lấy mẫu: lấy tất cả. Cỡ mẫu có được là 23 trẻ sơ sinh HIE được điều trị hạ thân nhiệt tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau từ năm 2017 đến năm 2022.

2.3. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 18.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung.

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung

Đặc điểm		Kết quả (n = 23)
Tuổi thai		*38,8 ± 1,5 tuần (36 – 42 tuần)*
Cân nặng		*3013 ± 502 gr (2100 – 3900 gr)*
Apgar 5 phút		*3,35 ± 0,9 (2 – 5)*
Thời gian bắt đầu hạ thân nhiệt		*165,0 ± 88,3 giờ (30 – 330 giờ)*
Thời gian điều trị		*10,7 ± 8,5 ngày (1 – 41 ngày)*
Giới tính	Nam	*18 (78,3%)*
	Nữ	*5 (21,7%)*
Mức độ HIE	Trung bình	*12 (52,2%)*
	Nặng	*11 (48,8%)*
Nơi sinh	BVSNCM	*16 (69,6%)*
	BV huyện	*2 (30,4%)*
Hồi sức sau sinh	Bóp bóng qua mask	*5 (21,7%)*
	Đặt NKQ	*13 (56,6%)*
	NKQ + Adrenalin	*5 (21,7%)*

Nhận xét: trẻ nam chiếm 78,3%, tuổi thai trung bình *38,8 ± 1,5* tuần, cân nặng lúc sinh trung bình *3013 ± 502,0* gr. Thời gian bắt đầu hạ thân nhiệt *165,0 ± 88,3 giờ* , thời gian điều trị trung bình *10,7 ± 8,5 ngày*. Có 11 trẻ HIE mức độ nặng chiếm 48,8%; 69,6% trẻ được sinh tại BVSNCM; *78,3%* trẻ phải đặt NKQ và đặt NKQ kết hợp với Adrenalin.

3.2. Diễn tiến lâm sàng trong 72 giờ làm lạnh

Bảng 3.2. Diễn tiến trong 72 giờ hạ thân nhiệt

Dấu hiệu	Tần số	Tỷ lệ
Co giật	13	56,5%
Toan máu PH < 7,2	6	26,1%
Nhịp tim < 80 l/p	3	13,0%
Tăng đường huyết cần dùng insulin	3	13,0%
Tiểu cầu < 100.000 mm^3	2	8,7%
Rối loạn đông máu	2	8,7%
Truyền máu	1	4,3%

Hạ Natri máu < 130 mEq/l	1	4,3%
Hạ đường huyết	0	0%

Nhận xét: trong thời gian hạ thân nhiệt có 13 trẻ (56,5%) trẻ có co giật, có 6 trẻ (26,1%) có toan máu, không có trẻ nào hạ đường huyết.

3.3. Kết quả điều trị

Bảng 3.3. Kết quả điều trị

Kết quả	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Ra viện	14	60,9
Chuyển viện	5	21,7
Tử vong	4	17,4
Tổng	23	100

Nhận xét: có 4 trẻ tử vong chiếm 17,4%.

Bảng 3.4. Đánh giá di chứng tại thời điểm 12 tháng theo chỉ số DQ

Di chứng	Chậm phát triển	Không	Tổng
HIE trung bình	**2** *(18,2%)*	**9** *(81,1%)*	**11** *(73,3%)*
HIE nặng	**1** *(25,0%)*	**3** *(75,0%)*	**4** *(26,7%)*
Tổng	**3** *(20,0%)*	**12** *(80,0%)*	**15** *(100%)*
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,085; p = 0,77$		

Nhận xét: có 15 trẻ đủ tiêu chuẩn đánh giá trong 19 trẻ được cứu sống (1 trẻ tử vong tại BV tuyến trên, 03 trẻ chưa đủ 12 tháng tuổi) ghi nhận: 3/15 trẻ (20,0%) chậm phát triển thần kinh, vận động. Trẻ HIE mức độ nặng có di chứng thần kinh cao hơn nhóm trẻ HIE mức độ trung bình khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p = 0,77 > 0,05).

Bảng 3.5. Đánh giá di chứng tại thời điểm 18 tháng theo chỉ số DQ

Di chứng	Chậm phát triển	Không	Tổng
HIE trung bình	**1** *(11,1%)*	**8** *(89,9%)*	**9** *(75,0%)*
HIE nặng	**1** *(33,3%)*	**2** *(66,7%)*	**3** *(25,0%)*
Tổng	**2** *(16,7%)*	**10** *(83,3%)*	**12** *(100%)*
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,8; p = 0,37$		

Nhận xét: có 12 trẻ đủ tiêu chuẩn đánh giá trong 19 trẻ được cứu sống (1 trẻ tử vong tại BV tuyến trên, 06 trẻ chưa đủ 18 tháng tuổi) ghi nhận: 2/12 trẻ (16,7%) chậm phát triển thần kinh, vận động. Trẻ HIE mức độ nặng có di chứng thần kinh cao hơn nhóm trẻ HIE mức độ trung bình khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p = 0,37 > 0,05).

4. BÀN LUẬN

Ngạt chu sinh chiếm tỉ lệ 3 - 5‰ trẻ sanh sống có thể dẫn đến bệnh lý não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ trung bình hoặc nặng từ 1 - 2‰. Hơn 25% trẻ sanh sống có di chứng phát triển thần kinh vận động lâu dài. Trước kia chưa có điều trị đặc hiệu để giảm tổn thương não. Hiện nay hạ thân nhiệt là phương pháp điều trị có thể cải thiện kết quả trẻ HIE.

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau trong 05 năm (từ năm 2017 đến năm 2022) có 23 trường hợp HIE được điều trị hạ thân nhiệt. Với tỉ lệ nam 78,3% nhiều hơn gấp 3 lần nữ, tuổi thai trung bình từ *38,8 ± 1,5 tuần*, cân nặng trung bình *3013 ± 502 gr* gram thấp hơn nghiên cứu của Akisu[(1)] năm 2003 tại Thổ Nhĩ Kỳ (3410 gram), Lin[(6)] năm 2006 tại Trung Quốc (3310 gram) và Robertson[(7)] năm 2008 tại Uganda (3300gr) cao hơn nghiên cứu của Thayyil[(8)] năm 2010 tại Ấn Độ (2977 gram). Chỉ số Apgar tại thời điểm 5 phút trung bình 3,35 kết quả này thấp hơn kết quả các nghiên cứu của Akisu[(1)], Thayyil[(8)] (4,3), Robertson[(7)] (4,7), cao hơn của Lin[(6)] (3). Tỷ lệ HIE nặng chiếm 48,8% cao hơn các nghiên cứu của Akisu[(1)] (37%), Lin[(6)] (21%), Robertson[(7)] (28,5%), Thayyil[(8)] (11,8%) do các nghiên cứu trên áp dụng hạ thân nhiệt cho các trường hợp HIE mức độ nhẹ còn trong nghiên cứu của chúng tôi áp dụng hạ thân nhiệt trong các trường hợp HIE trung bình – nặng.

Về thời gian hạ thân nhiệt tính từ lúc sinh trung bình 165,0 phút thấp hơn các nghiên cứu của Lin[(6)] (240 phút) và Thayyil[(8)] (264 phút), cao hơn nghiên cứu của Akisu[(1)] (114 phút) và Robertson[(7)] (115 phút). Do trong 23 trẻ được hạ thân nhiệt có 7 trẻ được chuyển từ bệnh viện tuyến huyện đến trể nên thời gian hạ thân nhiệt kéo dài hơn. Theo y văn[(3)] trong quá trình hạ thân nhiệt có 8,3% trẻ có nhịp tim < 80 l/p; 26,2% tiểu cầu < 100.000/ mm^3; 2% có toan máu PH < 7,2; 48% có hạ natri máu. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận không có trường hợp nào hạ đường huyết; 56,6% có co giật; 26,1% có toan máu; 13,0% có nhịp tim < 80 l/p; 4,3% có hạ Natri máu; 8,7% có rối loạn đông máu, tiểu cầu < 100.000 mm^3.

Về kết quả điều trị, nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ tử vong chiếm 17,4% cao hơn so với nghiên cứu của Lin[(6)] (6,3%), nghiên cứu của Akisu[(1)] (0%), thấp hơn nghiên cứu của Thayyil[(8)] (23,5%), Robertson[(7)] (33%). Chúng tôi ghi nhận 01 trường hợp tử vong trong quá trình hạ thân nhiệt. Các trường hợp chuyển viện lên tuyến trên chiếm 33,3% phần lớn do nhiễm trùng huyết và chậm nhịp xoang.

Đánh giá phát triển thần kinh, vận động dựa theo 5 tiêu chí về vận động thô, ngôn ngữ, giải quyết vấn đề qua vận động - thị giác, sự thích nghi – tự lập và xã hội. Trẻ được chẩn đoán là chậm khi chỉ số phát triển (Developmental Quotient – DQ) < 70. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp (20,0%) chậm phát triển thần kinh vận động lúc 12 tháng tuổi và 2 trường hợp (16,7%) lúc 18 tháng tuổi. Tỷ lệ lúc 12 tháng thấp hơn nghiên cứu Eicher[3] năm 2005 tại Mỹ (27%), tỷ lệ lúc 18 tháng tuổi cao hơn nghiên cứu CoolCap[3] năm 2005 (10,5%) và nghiên cứu của Zhou[9] năm 2010 (6,3%) do việc theo dõi trẻ trong một khoảng thời gian dài còn gặp nhiều khó khăn và trong nghiên cứu của chúng tôi còn một số trẻ chưa đủ tháng tuổi tại thời điểm đánh giá về thần kinh, vận động. Vì thế, cần có một khoảng thời gian đủ dài để đánh giá chính xác phát triển thần kinh, vận động.

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ tử vong là 17,4%. Có 3 trẻ chậm phát triển thần kinh vận động lúc 12 tháng, 02 trẻ chậm phát triển thần kinh, vận động lúc 18 tháng. Cần có thêm thời gian để theo dõi và đánh giá di chứng về sau ở nhóm trẻ này.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

(1).Akisu M, et al (2003), "Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 69*,pp. 45–50.

(2).Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE (2005), "WHO estimates of the causes of death in children", *Lancet,* 365(9465), pp. 1147-52.

(3).Jacobs SE (2013), "Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy", *Cochrane Database Syst Rev,* 31(1):CD003311, pp. 1 – 30.

(4).Li C (2017), "Prenatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis*", Eue J N eurol*, 24(8), pp. 1006-1015.

(5).Lawn JE, et al, "Lancet Neonatal Survival Steering Team (2005), 4 million neonatal deaths: when? Where? Why?", *Lancet*. 365(9462): pp. 891-900.

(6).Lin ZL, et al (2006), "Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit". J Perinatol 26: 180–184.

(7).Robertson NJ, et al (2008), "Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial", *Lancet* 372(9641): 801–3

(8).Thayyil S, et al (2010), “WholeBody Cooling in Neonatal Encephalopathy using Phase Changing Material”, Arch Dis Childhood (in press).
(9). Zhou WH, et al (2010), “Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in china”. J Pediatr 157: 367–372.
Tác giả liên hệ:

BS CKI Võ Phi Ấu

Bệnh viện Sản – Nhi Cà Mau

ĐT 0918 420 029

Email vophiau@gmail.com