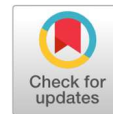




ISSN: 1859-1779

Nghiên cứu Y học

Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh;27(2):51-59
<https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.07>



Diễn tiến lâm sàng ở trẻ bệnh não thiếu máu cục bộ thiếu oxy được điều trị hạ thân nhiệt tại bệnh viện Nhi Đồng 2

Hứa Nguyễn Anh Thu¹, Nguyễn Thu Tịnh^{1,2,3,*}

¹Khoa Hồi Sức Sơ Sinh, Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bộ môn Nhi, Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Bệnh não thiếu máu cục bộ thiếu oxy (HIE) là nguyên nhân phổ biến của bệnh não sơ sinh với gánh nặng tử vong và di chứng nặng nề. Phương pháp hạ thân nhiệt bảo vệ não đã được áp dụng nhiều năm qua trong điều trị HIE. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu xác định tỷ lệ các đặc điểm về lâm sàng trong giai đoạn hạ thân nhiệt và tỷ lệ của kết cục thần kinh sớm lúc xuất viện ở trẻ HIE.

Đối tượng và Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca theo dõi tiến cứu.

Kết quả: 37 trẻ HIE được hạ thân nhiệt với diễn tiến điểm Thompson cải thiện theo ngày tuổi, có 4 ca có điểm Thompson bất kỳ trên 15 điểm. Kết cục xuất viện có 7 trẻ tử vong, 18 trẻ bất thường thần kinh chính và 12 trẻ hồi phục. Có 17 ca dinh dưỡng tiêu hoá sớm trong lúc hạ thân nhiệt và không ghi nhận tình trạng viêm ruột hoại tử hay bất dung nạp tiêu hóa. Cân bằng xuất nhập trong lúc hạ thân nhiệt duy trì ổn định ở mức âm và có mối liên quan với kết cục lúc xuất viện ($p = 0,021$).

Kết luận: Phương pháp hạ thân nhiệt kết hợp với các biện pháp điều trị hỗ trợ bảo vệ não nên được áp dụng trong điều trị HIE nhằm cải thiện tiên lượng thần kinh ở trẻ.

Từ khoá: HIE; hạ thân nhiệt; điểm Thompson.

Abstract

CLINICAL PROGRESSION IN NEONATES WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY UNDERGOING HYPOTHERMIA AT CHILDREN'S HOSPITAL 2

Hua Nguyen Anh Thu, Nguyen Thu Tinh

Ngày nhận bài: 27-05-2024 / Ngày chấp nhận đăng bài: 19-06-2024 / Ngày đăng bài: 21-06-2024

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Tịnh. Khoa Hồi Sức Sơ Sinh, Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
E-mail: tinhnguyen@ump.edu.vn.

© 2024 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

Objectives: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a common cause of neonatal encephalopathy with a heavy burden of mortality and neurodevelopmental sequelae. Hypothermia therapy has been used for years in the treatment of HIE. We conducted this study to determine the rate of clinical characteristics during hypothermia therapy and the rate of neurological outcomes at discharge in infants with HIE.

Methods: A descriptive case series of prospective observation.

Results: We collected 37 HIE cases undergoing hypothermia therapy with Thompson score improving with age and 4 cases with Thompson score at any time-point above 15 points. At discharge, there were 7 deaths, 18 cases with neurodevelopmental impairment, and 12 cases recovered completely. There were 17 cases with early gastric feeding during hypothermia therapy and no documented necrotizing enteritis or feeding intolerance. Fluid balance during hypothermia therapy was maintained at negative level and was associated with outcomes at discharge ($p = 0.021$).

Conclusions: Hypothermia therapy, in combination with other supportive therapies for neuro-protection, should be used in the treatment of HIE to improve neurological prognosis in children.

Keywords: Hypoxic ischemic encephalopathy; hypothermia; Thompson score

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh não thiếu máu cục bộ thiếu oxy (HIE) là hậu quả của tình trạng ngạt chu sinh, gây ra xấp xỉ 1 triệu trường hợp tử vong mỗi năm trên toàn cầu, trong đó 99% trường hợp xảy ra tại các nước thu nhập trung bình thấp [1]. Các trẻ HIE mức độ trung bình - nặng có kết cục dài hạn là tử vong hoặc khiếm khuyết thần kinh - tâm vận lên đến 40-50% [2]. Tại các nước phát triển, phương pháp hạ thân nhiệt đã được chứng minh có hiệu quả cải thiện tiên lượng thần kinh và là điều trị chuẩn cho bệnh lý này. Tuy nhiên, tại các quốc gia thu nhập trung bình - thấp, các nghiên cứu lớn không ủng hộ hiệu quả bảo vệ não của biện pháp hạ thân nhiệt, lý giải có thể do đặc điểm bệnh lý đi kèm và các yếu tố kinh tế - xã hội khác biệt, cũng như điều kiện chăm sóc y tế còn gặp hạn chế [3].

Hiện tại ở Việt Nam, nhiều trung tâm chuyên sâu sơ sinh đã áp dụng hạ thân nhiệt kết hợp với các phương pháp điều trị hỗ trợ bảo vệ não trong HIE, với kết quả ban đầu khả quan và an toàn. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát diễn tiến lâm sàng của trẻ HIE trong quá trình hạ thân nhiệt và kết hợp diễn giải các yếu tố này với kết cục thần kinh sớm tại thời điểm xuất viện.

2. ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả trẻ chẩn đoán HIE có điều trị hạ thân nhiệt từ tháng

06/2022 đến tháng 06/2023 tại khoa Hồi sức sơ sinh bệnh viện Nhi Đồng 2, là trung tâm chuyên sâu sơ sinh lớn của miền Nam Việt Nam, đã áp dụng điều trị hạ thân nhiệt từ nhiều năm qua.

2.1.1. Tiêu chí nhận mẫu

Tuổi thai trên 35 tuần tuổi, nhập viện dưới 6 giờ tuổi sau sinh, chẩn đoán HIE thỏa một trong các điều kiện:

(i) Bảng chứng toan hoá khi có khí máu cuống rốn $\text{pH} \leq 7,0$ hoặc base deficit ≥ 16 hoặc

(ii) Có biến cố chu sinh kèm hồi sức phòng sinh trên 10 phút hay điểm APGAR ≤ 5 lúc 10 phút; và

(iii) Bệnh não sơ sinh mức độ trung bình - nặng theo phân độ SARNAT được chỉ định hạ thân nhiệt [4].

2.1.2. Tiêu chí loại trừ

Có một trong các tiêu chí:

Chậm tăng trưởng trong tử cung nặng; hoặc

Bất thường nhiễm sắc thể/dị tật bẩm sinh đa cơ quan nặng; hoặc

Bất thường não bẩm sinh; hoặc

Chấn thương não/Xuất huyết nội sọ nặng; hoặc

Bệnh lý bẩm sinh liên quan tới giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu nặng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca theo dõi tiến cứu.

2.2.2. Định nghĩa biến số

Tổn thương cơ quan

Giảm tiểu cầu: giá trị tiểu cầu dưới 100.000/ μ L;

Rối loạn đông máu: PT trên mức 1,5 lần trung bình theo tuổi hoặc INR > 2, hoặc aPTT trên mức 1,5 lần trung bình theo tuổi, hoặc fibrinogen dưới 1,5 g/L;

Tổn thương gan: AST trên 100 U/L hoặc ALT trên 100 U/L;

Tổn thương thận cấp: tăng creatinin $\geq 1,13$ mg/dL (100 μ mol/L) hoặc thiếu niệu (nước tiểu <1 mL/kg/giờ trong 24 giờ);

Tổn thương hô hấp: thông khí xâm lấn hoặc cần điều trị surfactant, hoặc cao áp phổi tồn tại cần điều trị NO, hoặc hội chứng hít ôi phân su, hoặc viêm phổi;

Giảm PCO₂: PCO₂ <35 mmHg;

Tăng PO₂: PO₂ >100 mmHg;

Tổn thương tim mạch: cần từ 2 vận mạch để đảm bảo huyết áp bình thường;

Tổn thương đa cơ quan: tổn thương từ 2 trong 5 cơ quan: huyết học, gan, thận, sốc cần dùng từ 2 vận mạch, tổn thương phổi suy hô hấp thở máy.

Các giá trị cận lâm sàng được thu thập tại hai thời điểm: lúc nhập viện và trong vòng 24 giờ sau khi kết thúc hạ thân nhiệt. Tổn thương tim mạch, hạ đường huyết và tăng đường huyết được ghi nhận dưới dạng có/không trong quá trình hạ thân nhiệt.

Thang điểm Thompson là thang điểm đánh giá lâm sàng về thần kinh, với mức điểm từ 0 đến 22 điểm, được đánh giá mỗi ngày trong 7 ngày tuổi đầu tiên (Bảng 1) [5].

Bảng 1. Thang điểm Thompson

Yếu tố đánh giá	Thang điểm			
	0	1	2	3
Trương lực cơ	Bình thường	Tăng	Giảm	Mềm nhũn
Tri giác	Bình thường	Tỉnh táo, kích thích	Đờ, tiếp xúc chậm	Mê
Co giật lâm sàng	Không	Không thường xuyên	Thường xuyên, > 2 lần/ngày	
Tư thế	Bình thường	Bàn tay nắm chặt, cử động đạp xe	Duỗi chỉ mạnh	Duỗi mất não
Phản xạ Moro	Bình thường	Không hoàn chỉnh	Mất	
Phản xạ nắm	Bình thường	Yếu	Mất	
Phản xạ bú	Bình thường	Yếu	Mất $\pm$ cắn chặt hàm	
Hô hấp	Bình thường	Tăng thông khí	Ngưng thở ngắn	Ngưng thở, thông khí hỗ trợ
Thóp	Bình thường	Phồng	Phồng căng	

2.2.3. Phương pháp tiến hành

Theo dõi trẻ chẩn đoán HIE tại khoa Hồi sức sơ sinh bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/06/2022 đến 30/06/2023, xét tiêu chí chọn mẫu và tiêu chí loại trừ.

Tiến hành hạ thân nhiệt với máy CritiCool trong vòng 72 giờ.

Thu thập số liệu về đặc điểm dịch tễ, sản khoa, lâm sàng, cận lâm sàng thời điểm bắt đầu hạ thân nhiệt. Tiếp tục theo dõi quá trình điều trị và thu thập số liệu về đặc điểm cận lâm

sàng sau điều trị trong vòng 24 giờ sau khi kết thúc hạ thân nhiệt. Theo dõi lâm sàng bằng thang điểm Thompson được đánh giá mỗi ngày trong 7 ngày tuổi đầu tiên. Tiếp tục theo dõi diễn tiến đến thời điểm xuất viện hoặc tử vong để ghi nhận kết cục thần kinh.

Thiết bị hạ thân nhiệt là máy hạ thân nhiệt Criticool Pro (hãng Belmont Medical Technology – Mỹ) tích hợp màn hình Vitalogik theo dõi sinh hiệu, ECG, aEEG.

Cộng hưởng từ sọ não chụp sau khi kết thúc hạ thân nhiệt và trong vòng 2 tuần tuổi đầu tiên tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Nhi Đồng 2 bằng máy Philips Multiva 1.5T. Quy trình chụp gồm các chuỗi xung: AXIAL T2W, DIFFUSION + ADC MAP, SWI; CORONAL FLAIR, SAGITTAL T1W, T1W 3D.

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được quản lý bằng Excel. Xử lý và phân tích thống kê bằng SPSS 20. Kết quả trình bày bằng bảng hoặc biểu đồ.

Biến định tính báo cáo dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm.

Biến định lượng báo cáo dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (nếu có phân phối chuẩn) hoặc dạng trung vị kèm giới tứ phân vị trên và dưới (nếu không có phân phối chuẩn).

Các biến định tính được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher's exact hoặc phép kiểm McNemar.

Các biến định lượng được so sánh bằng phép kiểm t.

Phân tích đường cong ROC để xác định ngưỡng cắt, độ nhạy và độ đặc hiệu của thang điểm Thompson tiên đoán kết cục thần kinh sớm.

3. KẾT QUẢ

Bảng 2. Đặc điểm chung

Đặc điểm (n=37)	Kết quả
Nam, n (%)	21 (56,7)
Tuổi thai (tuần), Mean $\pm$ SD; (Min-Max)	38,9 $\pm$ 1,1; (36-40)
Cân nặng lúc sinh (gram), Mean $\pm$ SD; (Min-Max)	3096 $\pm$ 679; (1800-5600)
Tuổi lúc hạ thân nhiệt (giờ), Mean $\pm$ SD; (Min-Max)	4,2 $\pm$ 1,1; (1,5-6,0)
Sinh thường, n (%)	21 (56,8)
Hồi sức phòng sinh (n = 35), n (%)	
Thông khí áp lực dương	35 (100)
Ấn ngực	25 (71,4)
Đặt nội khí quản	25 (71,4)
Adrenalin	17 (48,5)
Thời gian hồi sức (phút), Median (IQR)	10 (5,0-15,0)
Điểm APGAR, Mean $\pm$ SD	
1 phút (n = 37)	3,4 $\pm$ 1,4
5 phút (n = 35)	5,0 $\pm$ 1,5
10 phút (n = 12)	5,7 $\pm$ 2
Khí máu 01 giờ đầu tiên (n = 17)	
pH, Mean $\pm$ SD; (Min-Max)	7,02 $\pm$ 0,13; (6,8-7,2)
Base excess, Mean $\pm$ SD; (Min-Max)	-20,5 $\pm$ 3,36; (-27; -14)
Co giật lúc nhập viện, n (%)	22 (59,5)
Phân độ SARNAT, n (%)	
Độ I	1 (2,7)
Độ II	35 (94,6)
Độ III	1 (2,7)
Kết cục xuất viện (n = 37), n (%)	

Đặc điểm (n=37)	Kết quả
Tử vong	7 (19)
Bất thường thần kinh chính	18 (48,6)
Co giật cần sử dụng thuốc chống động kinh	5 (13,5)
Cần nuôi ăn qua ống thông miệng – dạ dày	3 (8,1)
Tăng/giảm trương lực cơ	18 (48,6)
Phụ thuộc hỗ trợ hô hấp	0 (0)
Hồi phục	12 (32,4)

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương cơ quan (n=37)

Đặc điểm	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Huyết học, n (%)			
Giảm tiểu cầu	1 (2,7)	14 (37,8)	<0,001 ^a
Rối loạn đông máu	18 (48,6)	5 (13,5)	<0,001 ^a
Gan, n (%)	21 (56,8)	5 (13,5)	<0,001 ^a
Thận, n (%)			
Tăng creatinin máu	4 (10,8)	1 (2,7)	0,375 ^a
Thiếu niệu	2 (5,4)	0 (0)	
Hô hấp, n (%)	27 (73,0)	18 (48,6)	<0,001 ^a
Giảm PCO ₂ , n (%)	12 (32,4)	0 (0)	<0,001 ^a
Tăng PO ₂ , n (%)	4 (10,8)	0 (0)	0,125 ^a
pH	7,1 ± 0,1	7,3 ± 0,1	<0,001 ^b
Base excess	-11,5 ± 4,9	-3 ((-6) - (-2))*	<0,001 ^b
Lactate (mmol/L)	10,4 ± 4,4	2,7 (2,0 - 5,2)*	<0,001 ^b
Tim mạch, n (%)	3 (8,1)		
Hạ đường huyết, n (%)			
Tăng đường huyết, n (%)			
Tổn thương đa cơ quan, n (%)	25 (67,6)	12 (32,4)	<0,001 ^a

a: Kiểm định McNemar;

b: Kiểm định paired-samples t test;

*: Phân phối không chuẩn

Bảng 4. Tổn thương não trên MRI

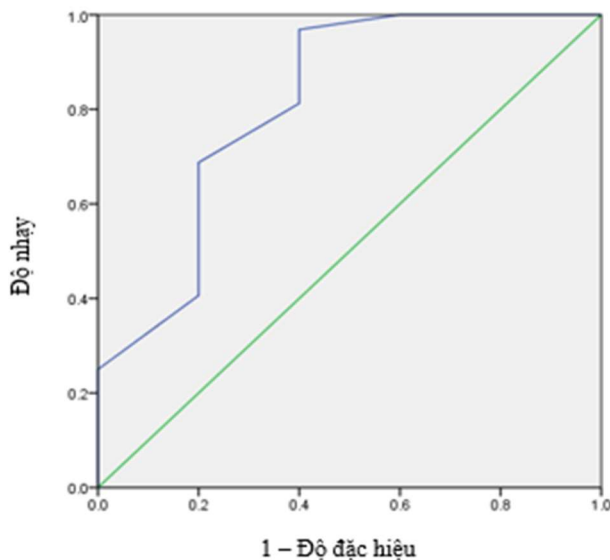
Đặc điểm (n = 34)	n (%)
Vùng tưới máu giáp ranh (watershed area)	17 (60,7)
Nhân nền/ Đồi thị (BGT)	22 (78,5)
Cảnh sau bao trong (PLIC)	9 (32,1)
Thân não	5 (17,8)
Vỏ não	16 (57,1)
Chất trắng dưới vỏ	20 (71,4)

Đặc điểm (n = 34)	n (%)
Xuất huyết não	14 (50)

Bảng 5. Đặc điểm điều trị

Đặc điểm	Kết quả
Hỗ trợ hô hấp xâm lấn, n (%)	28 (75,7)
Thời gian hỗ trợ hô hấp (ngày), Median (IQR)	5 (1 – 8)
Dùng vận mạch, n (%)	11 (29,7)

Đặc điểm	Kết quả
Chỉ số VIS, Median (IQR)	15 (10 - 50)
Cân bằng dịch (mL/kg/ngày), Median (IQR)	
Ngày 1	-10,5 (-21,1 - 7,8)
Ngày 2	-6,3 (-24,9 - 2,8)
Ngày 3	-11,1 (-17,5 - 0)
Dùng thuốc chống co giật, n (%)	32 (86,5)
Ngày tuổi bắt đầu ăn tiêu hóa (ngày), Median (IQR)	4 (2 - 4)
Thời gian ăn sữa đủ (ngày), Median (IQR)	5 (3 - 5)
Thời gian nuôi ăn tĩnh mạch (ngày), Median (IQR)	8 (6 - 9)
Nuôi ăn tiêu hóa sớm, n (%)	17 (45,9)
Thời gian điều trị tại khoa (ngày), Median (IQR)	6 (4,5 - 11,5)



Hình 1. Đường cong ROC biểu diễn giá trị điểm Thompson cao nhất trong 7 ngày tuổi đầu tiên dự đoán kết cục xuất viện

Điểm Thompson cao nhất trong 7 ngày tuổi đầu tiên có điểm cắt là 13,5 điểm dự đoán kết cục bất lợi lúc xuất viện với AUC 0,75 với độ đặc hiệu là 100%, độ nhạy 32% và $p = 0,016$ (Hình 1).

4. BÀN LUẬN

Từ 01/06/2022 đến 30/06/2023, chúng tôi thu thập 37

trường hợp trẻ HIE được điều trị hạ thân nhiệt. Giờ tuổi trung bình lúc bắt đầu hạ thân nhiệt là 4,2 giờ. Khoa Hồi sức Sơ sinh bệnh viện Nhi Đồng 2 áp dụng quy trình nhận bệnh trực tiếp từ bệnh viện chuyển tuyến không thông qua khoa Cấp cứu, do đó thời điểm nhập viện cũng là thời điểm nhập khoa và trẻ HIE được bắt đầu hạ thân nhiệt ngay nếu đủ chỉ định, từ đó rút ngắn được thời gian bắt đầu tiến hành hạ thân nhiệt. Trung vị của thời gian hồi sức tại phòng sanh là 10 phút. Điểm APGAR trung bình lúc 1 phút, 5 phút và 10 phút lần lượt là 3,4 điểm, 5,0 điểm và 5,7 điểm. 17 ca có thực hiện khí máu trong vòng một giờ tuổi đầu tiên, với kết quả pH trung bình là 7,02 và BE trung bình là -20,5.

Kết cục xuất viện có 7 ca tử vong (18,9%) trong bệnh cảnh bệnh não nặng kèm lệ thuộc hỗ trợ hô hấp xâm lấn, số ca hồi phục là 12 ca (32,4%), và 18 ca (48,6%) có bất thường thần kinh chính, trong đó có 5 ca cần dùng thuốc chống động kinh (13,5%), 3 ca cần nuôi ăn qua ống thông (8,1%), 18 ca có tăng/giảm trương lực cơ (48,6%) và không có ca lệ thuộc hỗ trợ hô hấp. Tác giả Bùi Ngọc Quỳnh Như báo cáo năm 2022 tại bệnh viện Nhi Đồng 1 ghi nhận 52 trường hợp trẻ HIE được điều trị hạ thân nhiệt với kết quả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ di chứng thần kinh lần lượt là 17,3% và 26,9%, cụ thể trong nhóm có di chứng thần kinh ghi nhận 11,5% trẻ cần nuôi ăn qua ống thông dạ dày, 3,8% trẻ cần thở oxy tại nhà, 5,8% trẻ cần sử dụng thuốc kiểm soát động kinh và 26,9% trẻ có tình trạng tăng/giảm trương lực cơ [6]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số ca có điểm Thompson trong 7 ngày tuổi đầu tiên trên 15 điểm là 4 ca (10,8%) và cả 4 ca đều có kết cục ngắn hạn lúc xuất viện là tử vong hoặc có di chứng. Điểm Thompson cao nhất trong 7 ngày tuổi đầu tiên có điểm cắt là 13,5 điểm dự đoán kết cục bất lợi lúc xuất viện với AUC 0,75 với độ đặc hiệu là 100%, độ nhạy 32% và $p = 0,016$. Trên thế giới, y văn đã ghi nhận vai trò của thang điểm Thompson đối với tiên lượng thần kinh dài hạn trong bệnh lý HIE. Nghiên cứu gốc của thang điểm Thompson đã báo cáo điểm Thompson cao nhất >15 điểm và bất thường thần kinh lúc 7 ngày tuổi là yếu tố tiên lượng mạnh nhất đối với khiếm khuyết phát triển thần kinh tại mốc 12 tháng tuổi với PPV và NPV lần lượt là 92% và 100% [5]. Các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi dài hạn hơn cũng ghi nhận với mốc điểm cắt Thompson là 11 điểm có ý nghĩa tiên đoán phát triển thần kinh bất lợi ở trẻ HIE [7,8].

Về tổn thương cơ quan, giảm tiểu cầu xảy ra ở 14 ca sau hạ thân nhiệt (chiếm 37,8%). Các nghiên cứu giải thích cơ

chế giảm tiêu cầu do tăng bất giữ tại gan, lách, do hiện tượng hoạt hóa phản ứng viêm và các hóa chất trung gian như thromboxane, bên cạnh đó điều trị hạ thân nhiệt cũng gây giảm chức năng tiêu cầu ở trẻ [9]. Rối loạn đông máu do quá trình ngạt thúc đẩy phản ứng viêm gây rối loạn dòng thác đông máu, ghi nhận ở 18 trẻ (48,6%) trước hạ thân nhiệt. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp xuất huyết đáng kể nào trên lâm sàng. Tổn thương gan có ở 21 trẻ trước khi điều trị hạ thân nhiệt (56,8%). Hạ đường huyết ghi nhận ở 11 ca (29,7%) và tăng đường huyết ở 5 ca (13,5%). Các rối loạn về đường huyết đều được điều chỉnh về mức bình thường bằng các biện pháp can thiệp dinh dưỡng như dịch truyền, ăn sữa. Nghiên cứu của tác giả Chouthai NS khảo sát hồi cứu nhóm 56 trẻ HIE có theo dõi đường huyết mao mạch trong 96 giờ tuổi đầu tiên ghi nhận tình trạng tăng đường huyết trên 200 mg/dL có liên quan với kết cục tử vong hoặc di chứng não [10]. Rối loạn đường huyết là một tình trạng có thể gặp trong giai đoạn điều trị hạ thân nhiệt, và cần thiết điều chỉnh để hạn chế ảnh hưởng của biến động đường huyết gây tổn thương não. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng tăng creatinin máu ở 4 trẻ (10,8%) trước hạ thân nhiệt. Thiếu niệu chỉ được ghi nhận trong 2 trường hợp (5,4%). Chúng tôi ghi nhận trước điều trị hạ thân nhiệt có 73% trẻ có tổn thương hô hấp và sau điều trị tỷ lệ này là 48,6%. Có 12 trẻ (32,4%) có tình trạng giảm PCO₂ (<35 mmHg) và có 4 trẻ (10,8%) có tình trạng tăng PO₂ (>100 mmHg) trong khí máu động mạch. Các rối loạn này sau đó được điều chỉnh về mức bình thường ở tất cả các trẻ. Vấn đề thông khí và oxy liệu pháp trong hồi sức và điều trị HIE trong giai đoạn những ngày đầu tiên cần cần trọng để tránh thông khí quá mức gây giảm CO₂ và cung cấp O₂ quá mức gây tăng O₂ máu, làm tăng tỷ lệ HIE và tăng tổn thương não [11,12]. Các nghiên cứu lấy mẫu tại các bệnh viện nhi khoa tuyến cuối như chúng tôi có khuynh hướng ghi nhận tỷ lệ đặt nội khí quản thông khí xâm lấn cao do nhu cầu bảo đảm tính an toàn trong quá trình chuyển bệnh từ cơ sở khác đến trung tâm nhi khoa chuyên sâu. Tỷ lệ tổn thương tim mạch là 8,1% (3 ca) với tổng cộng 11 trẻ cần dùng vận mạch trong điều trị (29,7%), và trung vị của chỉ số vận mạch VIS là 15. Các đặc điểm tổn thương huyết học, tổn thương gan, tổn thương hô hấp đều khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau điều trị với $p < 0,01$. Các chỉ số phản ánh tình trạng toan hóa máu là pH máu, base excess và lactate máu đều thay đổi có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị hạ thân nhiệt với $p < 0,01$.

Nghiên cứu của chúng tôi có 34 ca (91,9%) ca được chụp MRI não với trung vị ngày tuổi lúc chụp là 7 ngày, thời gian chụp sớm nhất là 4 ngày tuổi và muộn nhất là 22 ngày tuổi. Có 3 trường hợp không thực hiện MRI do người nhà không đồng ý. Chúng tôi ghi nhận 28 ca có bất thường tín hiệu nhu mô não có liên quan đến HIE, bao gồm 17 ca (60,7%) có bất thường vùng tưới máu giáp ranh (watershed area), 22 ca (78,5%) có bất thường vùng nhân nền/đồi thị (BGT), 9 ca (32,1%) có bất thường cảnh sau bao trong (PLIC), 5 ca (17,8%) có bất thường vị trí thân não, 16 ca có bất thường tín hiệu vỏ não (57,1%) và 20 ca có bất thường tín hiệu chất trắng dưới vỏ (71,4%). Xuất huyết não có ở 14 ca (50%). Đặc điểm tổn thương não trên MRI và kết cục lâm sàng tại thời điểm xuất viện có mức độ tương đồng trung bình với hệ số Kappa là 0,42 ($p = 0,007$).

Phương pháp hỗ trợ hô hấp trong giai đoạn hạ thân nhiệt chiếm tỷ lệ cao nhất là thở máy xâm lấn (27 ca). Các trẻ HIE có đặt nội khí quản thông khí xâm lấn lúc bắt đầu hạ thân nhiệt có khả năng cai máy sớm trong hoặc ngay sau khi kết thúc hạ thân nhiệt khi tri giác trẻ cải thiện và có khả năng tự thở tốt. Việc rút nội khí quản sớm ngay khi trẻ không còn cần hỗ trợ thông khí xâm lấn giúp tránh nguy cơ tổn thương phổi do thở máy và nguy cơ nhiễm trùng do thông khí xâm lấn. Trong thời gian hạ thân nhiệt, cân bằng xuất nhập được duy trì ổn định ở mức - 10 mL/kg/ngày. Cân bằng xuất nhập trong ngày đầu tiên trong giai đoạn điều trị hạ thân nhiệt có mối liên quan với kết cục tại thời điểm xuất viện với $p = 0,021$. Các trẻ HIE có chỉ định hạ thân nhiệt thường được nuôi ăn tĩnh mạch trong giai đoạn hạ thân nhiệt và việc kiểm soát lượng dịch nhập tổng cộng bao gồm dịch truyền, thuốc để bảo đảm cân bằng xuất nhập mỗi ngày có vai trò quan trọng để tránh nguy cơ quá tải dịch gây gánh nặng lên hệ tim mạch và tránh nguy cơ phù não cho trẻ. Nghiên cứu của tác giả Ottolini trên nhóm 50 trẻ ghi nhận các trẻ có cân bằng xuất nhập dương (>25 mL/kg/ngày) có kết cục thần kinh bất lợi hơn nhóm còn lại [13]. Về vấn đề dinh dưỡng trong quá trình hạ thân nhiệt, việc cho ăn sớm qua đường tiêu hóa với dinh dưỡng tối thiểu đã được ghi nhận có lợi ở trẻ HIE có hạ thân nhiệt, với nghiên cứu của tác giả Kumar J cho thấy cho ăn sớm đường tiêu hóa trong giai đoạn hạ thân nhiệt là khả thi, an toàn, không làm tăng nguy cơ của các biến chứng như bất dung nạp tiêu hóa, viêm ruột hoại tử, cải thiện các vấn đề về dinh dưỡng cho trẻ và làm giảm nguy cơ nhiễm trùng [14]. Chúng tôi có 17 ca được cho ăn sớm trong thời gian 72 giờ

hạ thân nhiệt, không ghi nhận tình trạng viêm ruột hoại tử hay bất dung nạp đường tiêu hóa. Các ca được cho ăn đường tiêu hóa sớm có thời gian đến lúc ăn sữa đủ và tổng thời gian nuôi ăn tĩnh mạch khác biệt với các ca không được ăn đường tiêu hóa sớm với $p < 0,01$.

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế về kích thước cỡ mẫu còn tương đối nhỏ, có thể ảnh hưởng tới tính bao quát của kết quả nghiên cứu. Kết quả thần kinh ngắn hạn kết hợp với hình ảnh học não bộ có thể không tương đồng với tiên lượng thần kinh dài hạn ở lứa tuổi học đường (từ 4 đến 6 tuổi), do đó cần có các nghiên cứu tiếp theo theo dõi dài hạn hơn nhằm đưa ra các yếu tố tiên lượng đáng tin cậy hơn cho dân số HIE.

5. KẾT LUẬN

Phương pháp hạ thân nhiệt chủ động trong HIE có tính an toàn, khả thi và góp phần cải thiện tiên lượng thần kinh ở trẻ. Phương pháp hạ thân nhiệt cần được kết hợp với các điều trị hỗ trợ bảo vệ não như kiểm soát co giật, cân bằng dịch, nhằm tối ưu hoá hiệu quả bảo vệ não trong điều trị HIE.

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu này không nhận tài trợ.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào liên quan đến bài viết này được báo cáo.

ORCID

Nguyễn Thu Tịnh

<https://orcid.org/0000-0002-8198-3170>

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Nguyễn Thu Tịnh.

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Hứa Nguyễn Anh Thụ, Nguyễn Thu Tịnh.

Thu thập dữ liệu: Hứa Nguyễn Anh Thụ.

Giám sát nghiên cứu: Nguyễn Thu Tịnh.

Nhập dữ liệu: Hứa Nguyễn Anh Thụ, Nguyễn Thu Tịnh.

Quản lý dữ liệu: Hứa Nguyễn Anh Thụ, Nguyễn Thu Tịnh.

Phân tích dữ liệu: Hứa Nguyễn Anh Thụ, Nguyễn Thu Tịnh.

Viết bản thảo đầu tiên: Hứa Nguyễn Anh Thụ.

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Hứa Nguyễn Anh Thụ, Nguyễn Thu Tịnh.

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học bệnh viện Nhi Đồng 2, số: 03/23-BVND2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005 Mar 5-11;365(9462):891-900.
2. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012 Jun 1;166(6):558-566.
3. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. Lancet Glob Health. 2021 Sep;9(9):e1273-e1285.
4. Committee on Fetus and Newborn; Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Wang KS. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2014 Jun;133(6):1146-1150.
5. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting

- neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997 Jul;86(7):757-61.
6. Bùi Ngọc Quỳnh Như, Ngô Minh Xuân. Kết quả điều trị hạ thân nhiệt chỉ huy ở trẻ bệnh não thiếu oxy thiếu máu cục bộ (HIE) tại khoa Hồi sức Sơ sinh Bệnh viện Nhi Đồng 1. 2021; Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch.
7. Thorsen P, Jansen-van der Weide MC, Groenendaal F, Onland W, van Straaten HL, Zonnenberg I, et al. The Thompson Encephalopathy Score and Short-Term Outcomes in Asphyxiated Newborns Treated With Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neurol.* 2016 Jul;60:49-53.
8. Weeke LC, Boylan GB, Pressler RM, Hallberg B, Blennow M, Toet MC, et al. Role of EEG background activity, seizure burden and MRI in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Nov;20(6):855-864.
9. Isweisi E, Moore CM, Hurley T, Sola-Visner M, McCallion N, Ainle FN, et al. Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;26(4):101270.
10. Chouthai NS, Sobczak H, Khan R, Subramanian D, Raman S, Rao R. Hyperglycemia is associated with poor outcome in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(2):125-31.
11. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011 May;158(5):752-758.e1.
12. Kapadia VS, Chalak LF, DuPont TL, Rollins NK, Brion LP, Wyckoff MH. Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2013 Oct;163(4):949-54.
13. Ottolini KM, Basu SK, Herrera N, Govindan V, Mashat S, Vezina G, et al. Positive fluid balance is associated with death and severity of brain injury in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2021 Jun;41(6):1331-1338.
14. Kumar J, Anne RP, Meena J, Sundaram V, Dutta S, Kumar P. To feed or not to feed during therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2023 Jun;182(6):2759-2773.