



## LIỆU PHÁP HẠ NHIỆT ĐỘ NÃO ĐIỀU TRỊ TRẺ SINH NGẠT

**BS. CKI. Nguyễn Khôi**

*Khoa Sơ sinh, Bệnh viện Từ Dũ*

### MỞ ĐẦU

Bệnh não do thiếu oxygen máu chu sinh (Hypoxic Ischemic Encephalopathy hay perinatal asphyxia) là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong và tàn tật ở trẻ sơ sinh đủ tháng trên khắp thế giới. Ngạt chu sinh gây ra tử vong cho khoảng 15-19% trong giai đoạn sau sinh và 25% trẻ sẽ phải chịu tàn tật sau này (Gunn và cs., 2000; Vanucci và Perlman, 1997). Mặc dù có nhiều tiến bộ trong việc theo dõi trước và trong khi sinh cũng như hồi sức sơ sinh nhưng tỉ lệ bệnh não do thiếu oxygen máu vẫn không thay đổi, từ 1,8-6/1.000 trẻ đủ tháng sinh sống ở các nước phát triển và cao hơn nhiều lần ở các nước đang phát triển.

### ĐỊNH NGHĨA

*Brain Hypothermia Therapy* (BHT) là liệu pháp hạ nhiệt độ não và giữ ở một mức độ nhất định để ngăn ngừa tổn thương do thiếu oxygen não lúc sinh (Hypoxic Ischemic Encephalopathy: HIE).

HIE là tình trạng suy giảm sự trao đổi khí trong máu xảy ra trong giai đoạn chu sinh, nếu xảy ra lâu sẽ dẫn đến giảm oxygen máu và tăng CO<sub>2</sub> máu đi cùng với toan chuyển hóa. HIE là một trong những tổn thương não sơ sinh.

Sự hiện diện của những triệu chứng thần kinh bất thường trong những ngày đầu đời là dấu hiệu đơn thuần rất hữu ích chỉ điểm rằng có sự tổn thương não xảy ra.

Những trẻ tổn thương não nhẹ thường không có nguy cơ khuyết tật về vận động và tinh thần về sau. Những trẻ có tổn thương não mức độ trung bình (moderate encephalopathy) sẽ có những khiếm khuyết đáng kể như: trí nhớ giảm; vận động, nhận thức bị rối loạn; mạnh động và không có khả năng đi học. Còn đối với những trẻ có tổn thương não nặng sẽ tăng nguy cơ tử vong và liệt não cũng như trí tuệ khi sống sót (Roberston và cs., 1989; Shankaran và cs., 1991).

## SINH BỆNH NÃO DO THIẾU OXYGEN

### Một số nguyên nhân dẫn đến tổn thương não

#### **Nguyên nhân giai đoạn trước sinh**

- Mẹ bệnh tuyến giáp
- Chậm phát triển trong tử cung

#### **Nguyên nhân giai đoạn trong sinh**

- Giảm cung cấp máu tử mẹ: mẹ bị tăng hay giảm huyết áp, nhau bong non, bất thường cơ co tử cung, sa dây rốn, dây rốn quấn cổ, mẹ bị bệnh tim phổi nặng, thiếu máu, sốt...
- Trẻ thất bại trong sự giãn nở phổi nhưng tuần hoàn bình thường trong giai đoạn chuyển tiếp từ thai nhi đến sơ sinh.

### Cơ chế tổn thương não trong sinh ngạt

Sinh bệnh của tổn thương não thứ phát sau thiếu oxygen máu não được nghiên cứu rất rõ, từng được miêu tả trên động vật sơ sinh bởi Lorek và cộng sự, 1994. Thiếu oxygen máu não liên quan đến 2 giai đoạn sinh bệnh mà đỉnh điểm là sự tổn thương não. Những giai đoạn này bao gồm mất năng lượng tiên phát và thứ phát dựa trên những đặc điểm về tình trạng năng lượng não bộ được miêu tả theo trình tự thời gian ở động vật sơ sinh. Mất năng lượng tiên phát được miêu tả bởi sự giảm dòng máu não và oxygen hay chất nền (Lorek và cs., 1994; Laptok và cs., 1992). Phức hợp phosphate năng lượng cao như ATP, phosphocreatine bị giảm và toan

chuyển hóa ở mô bắt đầu vượt trội. Giai đoạn này là một tình trạng bắc cầu cho những tổn thương tiếp theo xảy ra. Mất năng lượng tiên phát dẫn đến những xáo trộn cấp tính bên trong tế bào như mất tính cân bằng ion nội mô màng tế bào, giải phóng hay ức chế sự tái hấp thu của những chất kích thích dẫn truyền thần kinh, khiếm khuyết trong sự điều hòa áp suất thẩm thấu, và ức chế tổng hợp protein (Johnston và cs., 2001). Sự kích thích quá mức receptor dẫn truyền thần kinh và mất tính cân bằng ion nội mô làm trung gian điều chỉnh calcium vào trong tế bào và rối loạn sự điều hòa áp suất thẩm thấu. Chính sự gia tăng này làm khởi phát một số con đường phân hủy bằng cách hoạt hóa lipase, protease, endonuclease (Siesjo và Bengtsson, 1989).

Để giải quyết vấn đề thiếu oxygen máu não, chúng ta cần một thời gian cụ thể để làm đảo ngược quá trình giảm phức hợp phosphate năng lượng cao (ATP), pH bên trong tế bào và đẩy mạnh sự phục hồi hóa chất trung gian thần kinh. Thời gian cho sự giải quyết những vấn đề này sẽ bị ảnh hưởng bởi: sự trưởng thành của cơ thể, tình trạng trước khi xảy ra, thể chất sẵn có, nhiệt độ cơ thể và diễn tiến đồng bộ của bệnh. Mặc dù sự hồi phục của tình trạng não có thể xảy ra sau giai đoạn mất năng lượng tiên phát, nhưng sự mất năng lượng thứ phát có thể xảy ra xa thời gian bắt đầu mất năng lượng tiên phát. Sự mất năng lượng thứ phát phân biệt với sự mất năng lượng tiên phát ở chỗ suy giảm phosphocreatine và ATP không đồng hành với sự nhiễm acid não bộ. Sự hiện diện và mức độ nặng của mất năng lượng thứ phát phụ thuộc trên mức độ của mất năng lượng tiên phát. Bệnh sinh của giai đoạn mất năng lượng thứ phát hiện chưa được biết rõ, nhưng có khả năng liên quan đến: sự tích tụ hóa chất trung gian thần kinh, tổn thương oxygen hóa, apoptosis, sự viêm, yếu tố phát triển và sự tổng hợp protein.

Khoảng thời gian giữa mất năng lượng tiên phát và thứ phát hiện diện một giai đoạn tiềm ẩn, tương ứng với sự phục hồi của quá trình chuyển hóa oxygen của não và là của sổ liệu pháp. Sự khởi đầu của liệu pháp trong giai đoạn cửa sổ ở sơ sinh động vật rất thành công trong

giảm tổn thương não và chứng minh sự hiện diện của giai đoạn cửa sổ (Gunn và cs., 1997). Thời gian của cửa sổ liệu pháp trong khoảng 6 giờ sau khi tổn thương xuất hiện, tức sau 6-12 giờ sau đó, mức độ tổn thương diễn tiến trầm trọng hơn và dẫn đến giai đoạn mất năng lượng thứ phát. Thời gian của cửa sổ liệu pháp có thể được thay đổi dựa trên những chế độ giảm nhiệt độ: thời gian bắt đầu làm lạnh, thời gian làm lạnh và mức độ làm lạnh.

Hạ thân nhiệt làm ngăn chặn nhiều con đường dẫn đến tế bào bị chết. Nó cũng ảnh hưởng đến những chất trung gian thần kinh, đó cũng là những chất nền khởi phát tổn thương thần kinh trong giai đoạn tiên phát. Do đó, liệu pháp này ảnh hưởng lên cả tổn thương trong giai đoạn tiên phát lẫn giai đoạn tiềm tàng của bệnh não thiếu oxygen máu trong khi sinh.

## TẠI SAO PHẢI KIỂM SOÁT HẠ THÂN NHIỆT TRẺ?

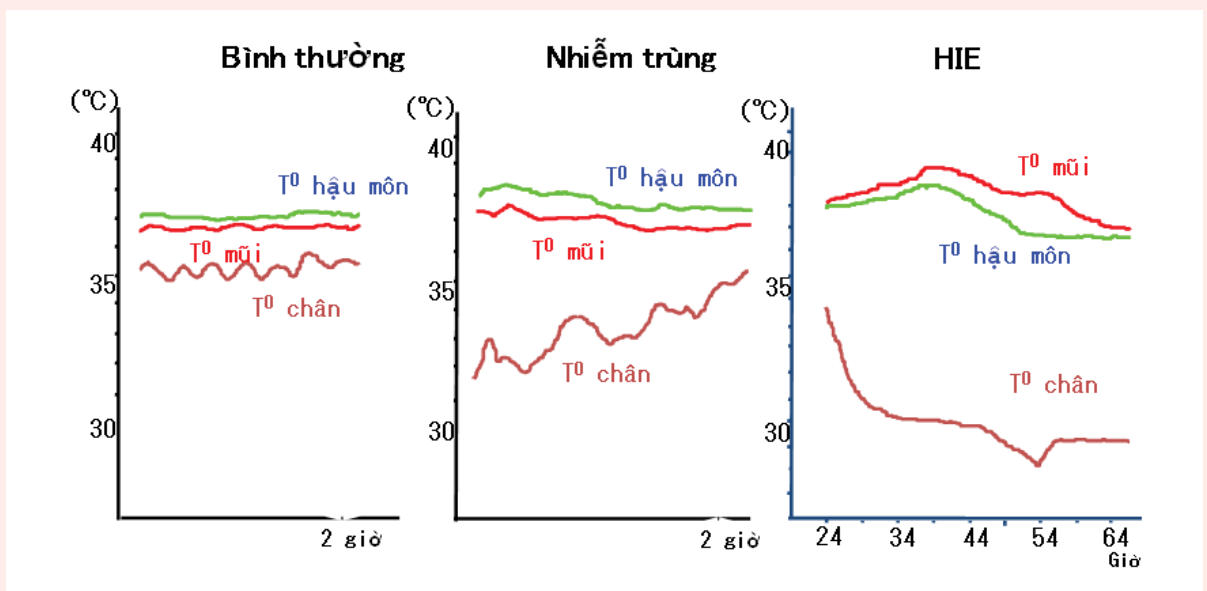
Theo biểu đồ sau, nhiệt độ của trẻ sơ sinh bình thường được đo ở 3 vị trí khác nhau và dao động trong khoảng từ 35,5°C. đến 37°C. Khi trẻ bị nhiễm trùng, nhiệt độ sẽ tăng lên nhưng khoảng dao động là mức vừa phải. Đối với HIE, nhiệt độ không những tăng lên cao mà còn dao động bất thường. Do đó, như trên đã đề cập, ngoài việc

kiểm soát nhiệt độ để tránh gây rối loạn chuyển hóa, còn làm giảm tổn thương não trong giai đoạn tiên phát cũng như thứ phát trong bệnh não thiếu oxygen máu (Shimizu và cs., 2005).

## NHỮNG ĐIỀU TRỊ CHUNG CHO TRẺ SINH NGẠT

Nền tảng của điều trị cho trẻ HIE vẫn là tích cực chăm sóc và hỗ trợ. Hồi sức sơ sinh hiệu quả nhanh chóng và tích cực để đảm bảo đủ oxygen cho quá trình trao đổi khí và khôi phục tuần hoàn. Khí trời cũng hiệu quả tương tự như oxygen 100% trong hồi sức sơ sinh và có thể ít gây ra tình trạng co mạch máu não cũng như ít tạo ra những gốc hóa trị tự do hơn.

Dấu hiệu sinh tồn phải được giữ vững, tức là duy trì được thông khí đầy đủ, huyết áp hệ thống, sự tưới máu mô ở các cơ quan và glucose trong máu. Kiểm soát co giật (nếu có) và sửa chữa những rối loạn điện giải kiềm toan. Sự tăng thân nhiệt là một vấn đề cần lưu tâm để tránh, đặc biệt là những trẻ cần hồi sức tích cực với lồng hấp, vì chính những lồng hấp này làm tăng thân nhiệt trẻ một cách vô ý và làm nặng thêm tình trạng tổn thương não. Mẹ bị sốt trong khi sinh được cho là có liên quan đến tăng nguy cơ làm sớm khởi phát co giật ở trẻ sơ sinh và liệt não ở trẻ đủ tháng.



Bảng 1. Bảng phân loại SARNAT sửa đổi

Phân loại	Mức độ trung bình	Mức độ nặng
Mức độ tri giác	<input type="checkbox"/> Lơ mơ	<input type="checkbox"/> Hôn mê
Hoạt tự nhiên	<input type="checkbox"/> Giảm hoạt động	<input type="checkbox"/> Nằm im
Tu thế	<input type="checkbox"/> Co khoảng xa, duỗi toàn bộ	<input type="checkbox"/> Mất chức năng não
Trương lực	<input type="checkbox"/> Giảm trương lực	<input type="checkbox"/> Mềm nhũn
Phản xạ nguyên phát: Bú Moro	<input type="checkbox"/> Yếu <input type="checkbox"/> Không đầy đủ	<input type="checkbox"/> Không phản xạ <input type="checkbox"/> Không phản xạ
Hệ thần kinh thực vật: Đồng tử Nhịp tim Hô hấp	<input type="checkbox"/> Co <input type="checkbox"/> Chậm <input type="checkbox"/> Khoảng ngưng thở	<input type="checkbox"/> Giãn hay không phản xạ <input type="checkbox"/> Thay đổi <input type="checkbox"/> Ngưng thở

## CHẨN ĐOÁN BỆNH NÃO Ở TRẺ ĐỦ THÁNG

Hiện không có một xét nghiệm nào chính xác để xác định bệnh não do HIE. Những tiền sử của mẹ trước và trong khi sinh phải được khai thác đầy đủ như nhau bong non, vỡ tử cung, thuyên tắc ối, dây rốn quấn cổ, ra dây rốn, mẹ bị xuất huyết hay chấn thương, ngưng tim phổi, suy tim thai hay chuyển dạ kéo dài, mẹ bị sốt trong chuyển dạ... Phần lớn những trẻ bệnh não không có nguyên nhân rõ ràng. Do đó, tất cả các trẻ sơ sinh nên được khám về thần kinh để đánh giá mức độ nặng nhẹ của bệnh não dựa vào bảng phân loại SARNAT sửa đổi.

Sự hiện diện của bệnh não khi trẻ được xác định co giật hay có 1 hoặc nhiều trong 3 triệu chứng của 6 phân loại trên.

## THEO DÕI CHỨC NĂNG NÃO TRONG THỜI GIAN SƠ SINH

Cho đến nay, dụng cụ hiện có bên cạnh giường bệnh để theo dõi chức năng não ở trẻ gần đủ tháng và trẻ đủ tháng là aEEG (Amplitude Integrated Electroencephalogram). Sự nhận biết các mẫu (patterns) aEEG dựa trên những mẫu thông thường và những mẫu đầu tiên khi theo dõi. Những báo cáo gần đây chỉ ra rằng kết

quả aEEG tiên đoán những dự hậu sự phát triển thần kinh sau này ở những trẻ sơ sinh HIE (Spitzmiller và cs., 2007). Người ta cũng cho rằng aEEG là một phần trong những đánh giá ban đầu của những sơ sinh gần đủ tháng và đủ tháng mắc HIE. Tuy nhiên nó lại không hữu ích trong phát hiện và điều trị co giật.

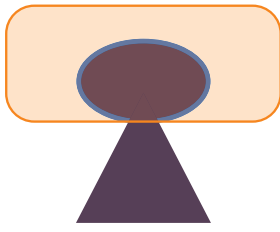
## LIỆU PHÁP HẠ NHIỆT ĐỘ NÃO

Trước khi áp dụng liệu pháp này, các nhà lâm sàng trước hết phải đảm bảo hô hấp đầy đủ, tuần hoàn ổn định và các cơ quan sinh tồn khác đã được kiểm soát.

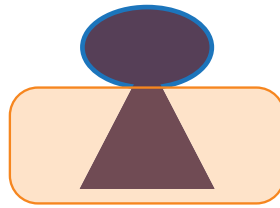
### Tiêu chuẩn lựa chọn

Sơ sinh có tuổi thai  $\geq 35$  tuần, cân nặng  $\geq 2.000g$ ,  $\leq 6$  giờ sau khi sinh hoặc sau khi tổn thương thiếu oxygen máu não và có biểu hiện 1 triệu chứng lâm sàng và 2 dấu hiệu thần kinh về thiếu oxygen máu não dưới đây:

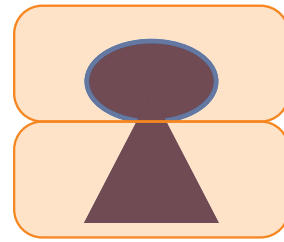
- Dấu hiệu lâm sàng: pH  $\leq 7$  hay kiềm thiếu  $\geq 13$ , apgar  $\geq 5$  lúc 10 phút, tim thai suy: nhịp tim  $< 80$  lần/phút kéo dài  $\geq 15$  phút, có bằng chứng thiếu máu não sau sinh như độ bão hòa oxygen  $< 70\%$  hay phân áp oxygen  $< 35mmHg$  trong 20 phút (xoay bóp tim ngoài lồng ngực, hạ huyết áp, xuất huyết).



Cooling head



Cooling body



Cooling head & body

- Dấu hiệu thần kinh: dựa vào bảng SARNAT.

Loại trừ các trường hợp như chấn thương khi sinh, bệnh rối loạn đông máu, bệnh chuyển hóa, và bất thường về gen.

### Tiến hành

Hạ nhiệt độ não có thể đạt được bằng những cách sau đây: làm lạnh khu trú ở vùng đầu, làm lạnh thân người, hay làm lạnh cả thân người và đầu.

Hiện có nhiều hệ thống làm lạnh được sử dụng cho trẻ sơ sinh để làm giảm vừa phải nhiệt độ cơ thể cũng như não. Như tác giả Gunn và cộng sự sử dụng hệ thống làm lạnh đầu Coolcap - chúng có hệ thống truyền nhiệt và kiểm soát nhiệt độ tự động. Một số tác giả dùng water blanket và đặt trẻ vào đó với nhiệt độ đã làm lạnh trước đó thấp đến 5°C so với nhiệt độ thường, hệ thống này có hệ thống kiểm soát nhiệt độ và giữ trẻ ở nhiệt độ được lấy từ thực quản trung bình 33,5°C trong 72 giờ (Azzopardi và cs.). Ngoài ra còn có một hệ thống làm lạnh thân khác là Blanket II Hyperthermia-Hypothermia System. Nhìn chung các tác giả thống nhất nhiệt độ làm lạnh được duy trì khoảng 33,5°C - 35°C và không có giới hạn thời gian đạt đến đích, nhưng đối với khi làm nóng thì nhiệt độ các tác giả khuyến cáo là 0,5°C/giờ đến khi đạt được nhiệt độ bình thường.

### Cách theo dõi

Sử dụng điện não đồ aEEG để theo dõi dấu hiệu thần kinh, nhiệt độ mũi, hậu môn, da chân và những dấu hiệu sinh tồn khác.

### Biến chứng

Những tai biến gây ra bởi liệu pháp này hầu như là rất ít. Có lẽ vì đây là những trường hợp nặng nên đa phần các tác giả chỉ quan tâm đến tử vong và những kết quả khác liên quan đến thần kinh. Tuy nhiên cũng có thể ghi nhận được một số những biến chứng sau:

- Cứng bì, hoại tử mô da đầu
- Tăng calcium huyết và giảm potassium huyết
- Tổn thương đa cơ quan: xuất huyết phổi, suy thận, DIC, giảm thể tích, glucose không ổn định và tăng huyết áp

### Những nghiên cứu lâm sàng

#### An toàn

Như trên đã đề cập, những biến chứng của liệu pháp này là ít và có khả năng điều trị với những can thiệp tương đối nhỏ. Trong một nghiên cứu lớn về làm lạnh thân người, tác giả cho thấy không có sự khác nhau trong tần suất biến chứng nặng giữa liệu pháp làm lạnh và nhóm chứng. Chỉ có 4% trẻ trong nhóm làm lạnh bị một số phản ứng da như đỏ da, phù nề... và chúng tự lành mà không cần can thiệp gì.

#### Hiệu quả bảo vệ thần kinh

Cho đến nay có rất nhiều những thử nghiệm nhằm chứng minh tính hiệu quả của liệu pháp này đối với HIE. Eicher và cộng sự, 2005 đã thực hiện một nghiên cứu lớn mù đôi có đối chứng thí điểm thực hiện tại 6 trung tâm với 65 trẻ sơ sinh tham gia, nhiệt độ hạ trung bình 33°C trong 48 giờ so với thân nhiệt giữ ở mức bình

thường 37°C. Kết quả được theo dõi đến lúc 12 tháng tuổi cho thấy: tỉ lệ chết và mất điểm trong đánh giá vận động (theo thang điểm Bayley) giữa nhóm hạ nhiệt độ và nhóm chứng là 54% và 84% (P=0,02).

Thử nghiệm do Viện National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) đánh giá trên 102 trẻ được lựa chọn mù đôi với hạ nhiệt và giữ ở nhiệt độ 33,5°C trong 72 giờ so với nhóm chứng 106 trẻ được chăm sóc bình thường (Shakaran và cs., 2005.). Kết quả ban đầu về tử vong và tàn tật từ trung bình đến nặng (theo thang điểm Bayley) được theo dõi đến 18 tháng cho thấy nhóm hạ thân nhiệt là 44% so với nhóm chứng là 62%, RR 0,72 (0,54-0,95).

## KẾT LUẬN

Đến thời điểm hiện tại, đã có rất nhiều dữ liệu và thử nghiệm chứng minh tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp này. Tuy nhiên, đối với những trung tâm, bệnh

viện chưa có những dụng cụ tối tân để áp dụng những biện pháp này, các tác giả khuyến cáo rằng việc điều trị HIE có thể thực hiện những liệu pháp thông thường để kiểm soát nhiệt độ. Điều quan trọng trong chăm sóc là tránh làm tăng thân nhiệt trẻ cũng như tăng nồng độ oxygen và giảm CO<sub>2</sub> quá mức có thể làm nặng thêm tổn thương não.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gunn, A.J. (2000). Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 111-115.
2. Seetha Shankaran, MD. Neonatal Encephalopathy: Treatment with hypothermia. *Journal of neurotrauma* 26:437-443 (March 2009).
3. Shankaran, S., Woldt, E., Koepke, T., Bedard, M.P., and Nandyal, R. (1991). Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum. Dev.* 25, 135-148.
4. Shimizu M, MD. Neonatal Brain Hypothermia: cohort. Saitama Childrens Medical Center, 2005.
5. Vanucci, R.C., and Perlman, J.M. (1997). Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 100, 1004-1014.

