ĐẶC ĐIỂM SUY GAN CẤP TRÊN NHÓM TRẺ SƠ SINH NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG THÀNH PHỐ

Nguyễn Thành Nhân*, Hồ Tấn Thanh Bình*

* Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

Tác giả liên lạc: ThS.BS. Nguyễn Thành Nhân, Email: nguyenthanhnhan8193@gmail.com, ĐT: 0918643658

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xác định tỷ lệ suy gan cấp trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao; và khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan và tỷ lệ tử vong trên nhóm suy gan cấp sơ sinh tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố từ 02/01/2020 đến 31/07/2020.*

Phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu (NC) tiến cứu mô tả cắt ngang, với 119 trẻ sơ sinh nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố từ 02/01/2020 đến 31/07/2020; và xử trí số liệu bằng phần mềm Stata.*

Kết quả: *Tỷ lệ suy gan cấp sơ sinh là 10,1% nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao, thời điểm chẩn đoán trung vị là 4 ngày tuổi (1,5–15,5 ngày tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 0,3/1; 41,7% trẻ có cân nặng <1500 gram. Đặc điểm lâm sàng thường gặp: li bì (100%), xuất huyết dưới da (100%), vàng da (83,3%), phù (50%), gan to (41,7%), xuất huyết tiêu hóa (41,7%). Đặc điểm cận lâm sàng: 41,7% có ALT ≥ 10 lần giá trị bình thường; 33,4% có PT ≥ 73 giây; 57,1% trẻ non tháng có INR ≥ 3,0 và 100% trẻ đủ tháng có INR ≥ 2,0; 41,7% có gan to trên siêu âm. Tỷ lệ tử vong trên nhóm suy gan cấp lúc 28 ngày tuổi là 41,7%; tại 90 ngày tuổi là 75%. Tỷ lệ tử vong trên nhóm trẻ nguy cơ cao có suy gan cấp cao hơn không suy gan cấp lúc 28 ngày tuổi (PR=7,0; KTC95% 2,7-18,4) và 90 ngày tuổi (PR=14,0; KTC95% 4,1 – 47,4). Có mối liên hệ giữa suy gan cấp sơ sinh với tình trạng: sốc (PR=10,5; KTC95% 3,9 – 28,6), nhiễm trùng huyết (PR=3,8; KTC95% 1,2 – 11,9); nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài (PR=3,7; KTC95% 1,1 – 13).*

Kết luận: *Suy gan cấp gặp 10% ở nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao với tỷ lệ tử vong cao (41,7% lúc 28 ngày tuổi). Cần tầm soát và đánh giá tình trạng suy gan cấp trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao, đặc biệt trẻ có tình trạng sốc, nhiễm trùng huyết và nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài.*

Từ khóa: *trẻ sơ sinh nguy cơ cao, suy gan cấp, sốc, nhiễm trùng huyết, nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài.*

ABSTRACT

CHARACTERISTICS OF ACUTE LIVER FAILURE OF HIGH-RISK NEONATES IN CITY CHILDREN'S HOSPITAL

Nguyen Thanh Nhan, Ho Tan Thanh Binh

Objective: *Identify the rate to acute liver failure (ALF) in high-risk neonates; and to investigate the characteristics of clinical, subclinical, risk factors and mortality in neonatal acute liver failure in City Children's Hospital from January 2nd, 2020 to July 31st, 2020.*

Method: *A descriptive cross-sectional study, interviewing 119 high-risk neonates in City Children's Hospital from January 2nd, 2020 to July 31st, 2020; with data processing using Stata software.*

Results: *The prevalence of ALF was 10.1% of high-risk neonates, median age at diagnosis was the first 4 days after birth (range 1.5–15.5 days). Sex ratio (male/female) was 0.3/1; 41.7% of the cases had weight less than 1500 gram. Prevalent clinical features: lethargy (100%), petachiae and purpura (100%), visible jaundice (83.3%), edema (50%), hepatomegaly (41.7%), gastrointestinal bleeding (41.7%). Subclinical features: 41.7% of the cases had ALT levels ≥ 10 normal range; 33.4% had PT ≥ 73 seconds; 57.1% of preterm babies had INR ≥ 3,0 and 100% of fullterm babies had INR ≥ 2.0; 41.7% had manifested hepatomegaly by ultrasound. At 28 days of age, the mortality was 41.7%; then at 90 days of age, the mortality was 75%. Mortality in high-risk neonates with ALF was higher than without ALF at 28 days age (PR=7.0; 95% CI [2.7-18.4]) and 90 days age (PR=14.0; 95% CI [4.1 – 47.4]). Statistically significant association was revealed between neonatal acute liver failure to: shock (PR=10.5; 95% CI [3.9 – 28.6]), sepsis (PR=3.8; 95% CI [1.2 – 11.9]) and total parenteral nutrition (PR=3.7; 95%CI [1.1 – 13]).*

Conclusion: *Acute liver failure occurs in 10% high-risk neonates with extremely high mortality (account for 41.7% of the high-risk neonates at 28 days of age). It is necessary to inspect and evaluate acute liver failure in high-risk neonates, especially neonates are diagnosed shock, sepsis and given total parenteral nutrition.*
Keywords: *high-risk neonates, acute liver failure, shock, sepsis, total parenteral nutrition, alanine aminotransferase (ALT).*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy gan cấp mô tả sự khởi phát đột ngột và nghiêm trọng rối loạn chức năng tế bào gan dẫn đến suy chức năng tổng hợp và thải độc ở gan. Cơ chế bệnh sinh của tổn thương tế bào gan là đa yếu tố và suy gan là kết quả của tổ hợp phức tạp đó[1]. Ở trẻ sơ sinh tình trạng suy gan cấp khó xác định nguyên nhân với tỷ lệ tử vong cao[2,3,3]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về suy gan cấp sơ sinh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ suy gan cấp trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao; và khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan và tỷ lệ tử vong trên nhóm suy gan cấp sơ sinh tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

Mục tiêu nghiên cứu

Xác định tỷ lệ suy gan cấp ở nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao trong vòng 28 ngày tuổi và các yếu tố liên quan với suy gan cấp sơ sinh.

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các bệnh nền chính của nhóm trẻ sơ sinh suy gan cấp.

Xác định tỷ lệ tử vong trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao có hoặc không có suy gan cấp lúc 28 ngày tuổi và 90 ngày tuổi; và mối liên hệ giữa suy gan cấp với tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh nguy cơ cao.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu

Trẻ sơ sinh nguy cơ cao

Dân số chọn mẫu

Trẻ sơ sinh nguy cơ cao nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố từ 02/01/2020 đến 31/07/2020

Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu: $\boldsymbol{n = \frac{Z^2(1-\alpha/2) \times p \times (1-p)}{d^2}}$

Trong đó: α là sai lầm loại 1, chọn α = 0,05

n: Số trẻ sơ sinh nguy cơ cao

Z: Trị số từ phân phối chuẩn, với mức ý nghĩa α= 0,05 → Z = 1,96

p: Tỉ lệ SGC sơ sinh nguy cơ cao là 50% (p giả định)

d: Độ chính xác của ước lượng, chọn d = 0,09

→ $\boldsymbol{n} \geq 119$

Phương pháp chọn mẫu

Tiêu chuẩn tuyển chọn

Khi thỏa 1 trong 5 tiêu chuẩn trẻ sơ sinh nguy cơ cao[5]:

1/ Non tháng. (< 37 tuần thai)

2/ Suy hô hấp cần hỗ trợ hô hấp[6]: thỏa tiêu chuẩn suy hô hấp và cần thở oxy, NCPAP hay thở máy. Suy hô hấp khi thỏa 1 trong các tiêu chuẩn sau:

Lâm sàng:

- Thở nhanh ≥ 60 lần/phút. Cơn ngưng thở > 20 giây hoặc < 20 giây kèm nhịp tim giảm < 100 lần/phút.
- Rút lõm ngực
- Phập phồng cánh mũi
- Thở rên thì thở ra
- Tím tái trung tâm

- $SpO2 < 90\%$

Cận lâm sàng: $PaO_2 < 50$mmHg và/hoặc $PaCO_2 > 60$ mmHg và pH < 7,25.

3/ Nhiễm trùng huyết[6]:

Chẩn đoán có thể: triệu chứng lâm sàng + ít nhất 1 bất thường trong công thức máu

- Lâm sàng: Triệu chứng ở nhiều cơ quan và có ổ nhiễm trùng.
- Công thức máu gợi ý nhiễm trùng huyết:
  - + Bạch cầu $\leq 5.000/mm^3$ hoặc $\geq 20.000/mm^3$
  - + Tỷ lệ Band Neutrophil/Neutrophil $\geq 0,2$.
  - + Có không bào, hạt độc, thể Dohl.
  - + Tiểu cầu đếm $< 150.000/mm^3$.
  - + CRP > 10 mg/L.

Chẩn đoán xác định: Lâm sàng nhiễm trùng + cấy máu dương tính.

4/ Sốc[6]: Là tình trạng giảm khả năng cung cấp sự đủ đầy tưới máu oxy hóa cho mô và duy trì chức năng cơ quan. Biểu hiện gồm:

Mạch nhanh nhẹ khó bắt

Thời gian phục hồi màu da ≥ 3 giây

Nhịp tim bất thường

Huyết áp động mạch trung bình hạ:

- Ở trẻ sanh non: Khi huyết áp trung bình < 30 mmHg hoặc < tuổi thai tính bằng tuần.
- Ở trẻ đủ tháng: Khi huyết áp trung bình < 40 mmHg.

Kèm toan chuyển hóa.

5/ Nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài: Dinh dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài hơn 7 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ

Thân nhân bệnh nhi từ chối tham gia nghiên cứu.

Không đủ quy trình xét nghiệm trong quá trình theo dõi.

Tiêu chuẩn xác định ca mắc bệnh

Suy gan cấp sơ sinh được định nghĩa khi thỏa cả 2 tiêu chuẩn sau[7,8,9]:

1. Biểu hiện sinh hóa có suy chức năng gan với: ALT ≥ 2 lần giá trị bình thường và/hoặc tăng Bilirubin theo ngày tuổi.

2. Không cải thiện đông máu sau tiêm Vitamin K, vẫn PT ≥ 17 giây **và/hoặc** INR ≥2,0 (trẻ đủ tháng) hay INR ≥3,0 (trẻ non tháng).

Quy trình xét nghiệm khi thực hiện nghiên cứu

- Khi vào nghiên cứu:

Xét nghiệm đông máu toàn bộ (ĐMTB): PT (giây), INR, aPTT (giây), Fibrinogen (g/L); với kết quả ĐMTB có trước 60 phút kể từ lúc lấy mẫu.

Xét nghiệm sinh hóa gan, ít nhất sẽ kiểm tra 4 chỉ số: Bilirubin TP/máu, Bilirubin TT/máu, AST, ALT. Các chỉ số sinh hóa gan khác tùy trường hợp.

- Theo dõi sau đó:

Về sinh hóa gan, cũng sẽ kiểm tra ít nhất 4 chỉ số Bilirubin TP/ máu, Bilirubin TT/ máu, AST, ALT. Các chỉ số khác tùy trường hợp.

Xử trí số liệu *(xem thêm phần Phụ lục)*

Số liệu trong các phiếu thu thập được nhập vào Epidata để quản lý dữ liệu thô, sau đó được mã hóa thành các biến số để quản lý và phân tích bằng phần mềm thống kê Stata 14.

Biến số định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc số trung vị, khoảng tứ vị 25% và 75%. Biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%). Mối liên hệ giữa các biến định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương, kiểm định Fisher. Mối liên hệ giữa các biến số định lượng được kiểm định bằng phép kiểm t, phép kiểm Mann – Whitney. Phân tích sống còn theo Kaplan-Meier, kiểm định Log-rank, mô hình COX.

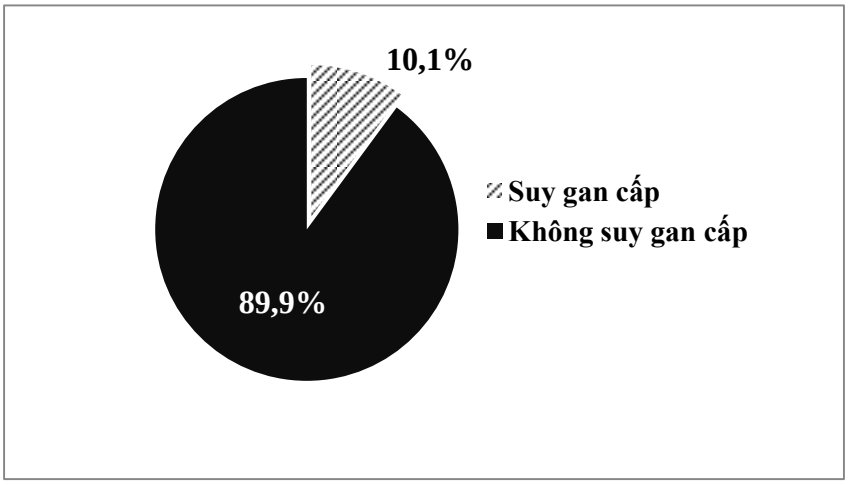
Vấn đề Y đức

Nghiên cứu này được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhi đồng Thành phố số CS/NĐTP/19/12 ngày 17 tháng 12 năm 2019.

KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ 02/01/2020 đến 31/07/2020; có 119 đối tượng thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong số 728 trẻ sơ sinh được nhập khoa Hồi sức sơ sinh – Sơ sinh tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

Tỷ lệ suy gan cấp



Biểu đồ 1 Tỷ lệ suy gan cấp trong nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao (N=119)

Có 12/119 trường hợp trẻ sơ sinh mắc suy gan cấp trong 28 ngày đầu sau sinh, chiếm 10,1%.

Thời điểm xác định ca mắc bệnh

Thời điểm chẩn đoán suy gan cấp trẻ sơ sinh nguy cơ cao có trung vị là 4 ngày tuổi (1,5 – 15,5 ngày). Trong đó, có 41,7% trẻ sơ sinh suy gan cấp ≤ 24 giờ tuổi so với 58,3% trẻ sơ sinh suy gan cấp > 24 giờ tuổi.

Các yếu tố liên quan

Các yếu tố dân số, dịch tễ

Không ghi nhận có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa suy gan cấp với các đặc điểm: giới tính, PARA, nơi ở của mẹ, nơi chuyển bệnh, thời điểm được nhập khoa, các bệnh lý của mẹ khi mang thai, các bất thường của bào thai và các đặc điểm lúc chuyển dạ (p>0,05).

Các đặc điểm trẻ sơ sinh nguy cơ cao

Bảng 1 Mối liên hệ giữa suy gan cấp trẻ sơ sinh nguy cơ cao với các đặc điểm trẻ sơ sinh nguy cơ cao (N=119)

Đặc điểm trẻ sơ sinh nguy cơ cao	**Suy gan cấp**		**P**	**PR** (KTC 95%)
	Có n=12 n (%)	Không n=107 n (%)		
Non tháng	8	61	0,759	
Suy hô hấp có hỗ trợ hô hấp	11	93	1,000	
Nhiễm trùng huyết	8	33	**0,022**	**3,8** (1,2 – 11,9)
Sốc	7	7	**<0,001**	**10,5** (3,9 – 28,6)
Nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài	9	44	**0,033**	**3,7** (1,1 – 13,1)

Không ghi nhận mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa suy gan cấp trẻ sơ sinh với non tháng, suy hô hấp cần hỗ trợ hô hấp (p>0,05). Ghi nhận tỷ lệ hiện mắc suy gan cấp trong nhóm trẻ có biểu hiện sốc cao gấp 10,5 lần so với nhóm trẻ không có sốc (với p<0,001; KTC 95% 3,9 – 28,6). Tỷ lệ hiện mắc suy gan cấp trong nhóm trẻ có biểu hiện nhiễm trùng huyết cao gấp 3,8 lần so với nhóm trẻ không có nhiễm trùng huyết (với p=0,022; KTC 95% 1,2 – 11,9). Và, tỷ lệ hiện mắc

suy gan cấp trong nhóm trẻ cần nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài cao gấp 3,7 lần so với nhóm không nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài (với p=0,033; KTC 95% 1,1 – 13,1).

Đặc điểm nhóm trẻ sơ sinh có tình trạng suy gan cấp

Đặc điểm dân số Tỷ lệ nam/nữ là 0,3/1. Trung vị cân nặng là 2500 gram (khoảng tứ vị: 1300 – 3100 gram), với số ca < 1500 gram chiếm 41,7%. Với trung vị tuổi thai nhóm trẻ sơ sinh suy gan cấp là 36 tuần (Khoảng tứ vị: 31 – 38 tuần).

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2 Đặc điểm lâm sàng chính của nhóm trẻ sơ sinh suy gan cấp (N=12)

Đặc điểm	**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Li bì	12	100,0
Xuất huyết dưới da	12	100,0
Vàng da	10	83,3
Phù	6	50,0
Gan to	5	41,7
Xuất huyết tiêu hóa	5	41,7
Báng bụng	3	25,0
Nôn	1	8,3
Lách to	1	8,3
Sốt	1	8,3

Các đặc điểm lâm sàng của nhóm suy gan cấp bao gồm: li bì (100%), xuất huyết dưới da (100%), vàng da (83,3%), phù (50%), gan to (41,7%), xuất huyết tiêu hóa (41,7%), báng bụng (25%), nôn (8,3%), lách to (8,3%), sốt (8,3%).

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3 Đặc điểm cận lâm sàng chính của nhóm trẻ sơ sinh suy gan cấp (N=12)

Đặc điểm		**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**
PT (giây)	Trung vị: 31,4 giây (22,6 – 100,0)		
	17 – 44 giây	7	58,3
	45 – 72 giây	1	8,3
	73 – 100 giây	4	33,4
INR	Trung vị: 3.1 (2,1 – 9,1)		
Non tháng:	INR ≥ 3,0	4	57,1
	INR < 3,0	3	42,9
Đủ tháng:	INR ≥ 2,0	5	100,0
Bilirubin TP	Trung vị: 213, 5 umol/L (156,0 – 275,1)		
Bình thường theo ngày tuổi		7	58,3
Tăng theo ngày tuổi		5	41,7
ALT	Trung vị: 247,2 UI/L (147,5 – 783,2)		
≥ 2 lần giới hạn trên bình thường		6	50,0
≥ 5 lần giới hạn trên bình thường		1	8,3
≥ 10 lần giới hạn trên bình thường		5	41,7

41,7% có ALT ≥ 10 lần giá trị bình thường; 33,4% có PT ≥ 73 giây; 57,1% trẻ non tháng có INR ≥ 3,0 và 100% trẻ đủ tháng có INR ≥ 2,0.

Về hình ảnh học ghi nhận có 41,7% có biểu hiện gan to trên siêu âm. Các tổn thương khác ghi nhận như: Các tổn thương gan khác được ghi nhận như: tổn thương dạng nang đa ổ (8,3%), thâm nhiễm lan tỏa (8,3%), dãn tĩnh mạch trên gan và dưới gan (8,3%), hemangioma (8,3%) hay thông nối cửa chủ (8,3%).

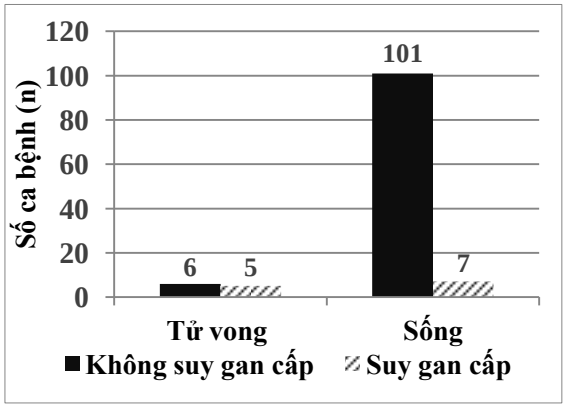
Đặc điểm bệnh nền chính

Bảng 4 Đặc điểm bệnh nền chính của nhóm trẻ sơ sinh suy gan cấp (N=12)

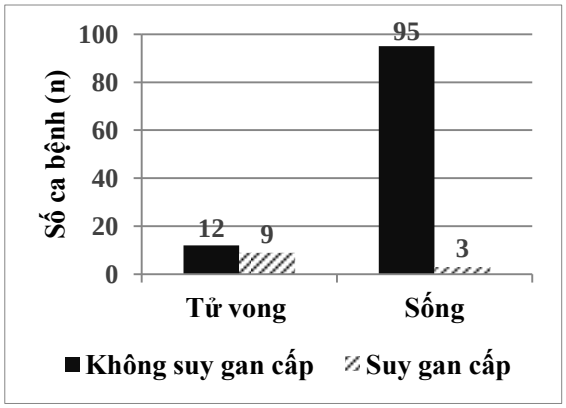
Bệnh nền chính(*)	**Tần số (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Nhiễm trùng huyết	**8**	**66,7**
Klebsella pneumoniae	3	25,0
Escherichia coli	1	8,3
Burkholderia cepacia	2	16,7
Pseudomonas aeruginosa	1	8,3
Sốc	**7**	**58,3**
Ngạt	**5**	**41,7**
Nhiễm Herpes simplex virus (HSV)	1	**8,3**
Hội chứng gan tim loại 1 – Suy tim cấp	**1**	**8,3**
Hội chứng Beckwith – Wiedermann	**1**	**8,3**
Hội chứng Kasabach – Merritt	**1**	**8,3**

Có 66,7% số trường hợp nhiễm trùng huyết, cụ thể 7 trên 8 trường hợp nhiễm trùng huyết cấy máu dương tính; với bốn chủng vi khuẩn chính đã xác định: *Klebsella pneumoniae (25%)*, *Escherichia coli (8,3%)*, *Burkholderia cepacia (16,7%)*, *Pseudomonas aeruginosa (8,3%)*. Trong đó, *Klebsella pneumoniae* chiếm ¼ số ca mắc suy gan cấp. Các bệnh nền khác được ghi nhận có tỷ lệ lần lượt: sốc (58,3%), ngạt (41,7%), hội chứng gan tim loại 1 (8,3%), bướu mạch máu Kasabach – Merritt (8,3%), hội chứng Beckwith – Wiedermann (8,3%) và nhiễm Herpes simplex virus/máu (8,3%).

Tỷ lệ tử vong trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao có hoặc không có suy gan cấp lúc 28 ngày tuổi và 90 ngày tuổi



Biểu đồ 2 Tỷ lệ tử vong lúc 28 ngày tuổi

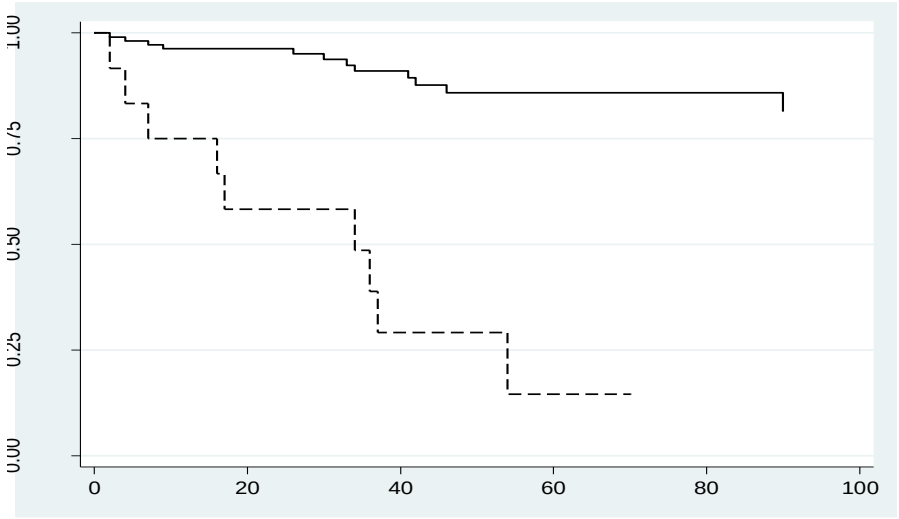


Biểu đồ 3 Tỷ lệ tử vong lúc 90 ngày tuổi

Tỷ lệ tử vong chung của nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao lúc 28 ngày tuổi và 90 ngày tuổi là 9,2% và 17,6%. Trong đó, nhóm trẻ có tình trạng suy gan cấp, có tỷ lệ tử vong lúc 28 ngày tuổi và 90 ngày tuổi là: 41,7% và 75%. Có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa suy gan cấp với tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh nguy cơ cao lúc 28 ngày tuổi và 90 ngày tuổi (p<0,05) (Bảng 4).

Bảng 5 Mối liên hệ giữa suy gan cấp và tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh nguy cơ cao (N=119)

Thời điểm	**Đặc điểm**	**Kết cục**		**p**	**PR (KTC 95%)**
		Tử vong	Sống		
28 ngày tuổi	SGC	5	7	0,001	7,0 (2,7 – 18,4)
	Không SGC	6	101		1,0
90 ngày tuổi	SGC	9	3	<0,001	14,0 (4,1 – 47,4)
	Không SGC	12	95		1,0



Biểu đồ 5 Phân tích sống còn nhóm suy gan cấp và không suy gan cấp trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao lúc 90 ngày tuổi

Qua biểu đồ Kaplan-Meier, cho ta thấy, trong nhóm trẻ suy gan cấp, tại ngày tuổi thứ 34, xác suất tích lũy còn sống là 50%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa suy gan cấp trẻ sơ sinh và tỷ lệ sống còn trong 90 ngày tuổi (p<0,001, HR=10,5).

BÀN LUẬN

Tỷ lệ suy gan cấp trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao của chúng tôi là 10,1% (12/119 ca). Nghiên cứu David Wands (2019) tại miền Tây Scotland, tỷ lệ suy gan cấp trẻ ≤ 1 tuổi là 17%; trong đó có 6 trường hợp được chẩn đoán trước 28 ngày tuổi. Thời điểm chẩn đoán suy gan cấp trẻ sơ sinh nguy cơ cao có trung vị là 4 ngày tuổi (Khoảng tứ vị: 1,5 – 15,5 ngày)[10]. Trong đó, có 41,7% trẻ sơ sinh chẩn đoán suy gan cấp ≤ 24 giờ tuổi sau sinh và 66,7% trường hợp chẩn đoán trong tuần đầu. Theo nghiên cứu của Nieto và cộng sự (2017), trung vị ngày chẩn đoán cũng là 4 ngày tuổi (Khoảng tứ vị:1,0 – 61,0 ngày); đồng thời có 37,8% chẩn đoán suy gan cấp ≤ 24 giờ tuổi sau sinh và 62,2% được chẩn đoán trong tuần đầu[3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận tỷ lệ nam/nữ ở trẻ sơ sinh nguy cơ cao mắc suy gan cấp là: 0,3/1. Tương tự với nghiên cứu của Khurram Sadiq Lone (2019) là 0,9/1 và David Wands (2019) là 0,9/1. Với trung vị cân nặng là 2500 gram (khoảng tứ vị: 1300 – 3100 gram) và trung vị tuổi thai là 36 tuần tuổi (khoảng tứ vị: 31 – 38 tuần). Mặc dù có sự khác nhau về nhân trắc học và mức dịch vụ y tế, nhưng nghiên cứu của chúng tôi gần tương đồng về cân nặng lúc sinh và tuổi thai với nghiên cứu Nieto (2017): trung vị cân nặng là 2705 gram và trung vị tuổi thai là 38 tuần[3].

Trong nhóm trẻ có tình trạng suy gan cấp, biểu hiện lâm sàng li bì và xuất huyết dưới da chiếm ở toàn bộ trường hợp. Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Sundaram[11](trẻ ≤ 90 ngày tuổi) và tác giả Nguyễn Văn Lâm[12](trẻ 1 tháng tuổi – 15 tuổi); triệu chứng li bì chỉ chiếm khoảng 49% và 37,9%. Điều này cho thấy, biểu hiện thần kinh trong suy gan cấp dường như xảy ra sớm hơn ở tuổi khởi phát nhỏ hơn, và cao nhất ở nhóm tuổi sơ sinh. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp khác bao gồm: vàng da, phù, gan to và xuất huyết tiêu hóa; tương đương ở các nhóm tuổi.

33,4% trẻ suy gan cấp có mức PT kéo dài ≥73 giây ở ngày xác định chẩn đoán; với trung vị là 31,4 giây (khoảng tứ vị: 24,6 – 100 giây). Theo nghiên cứu David Wands và cộng sự, mức PT trung bình là 27 – 83 giây[11]. Ghi nhận có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa PT và kết cục sống còn trong nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao (p=0,023, PR=1,03). Giá trị trung vị của INR là 3,1 (khoảng tứ vị: 2,1 – 9,1). So sánh với nghiên cứu của Khurram Sadiq Lone (2019), mức trung vị INR ở trẻ suy gan cấp ≤ 90 ngày tuổi là 3,0 (khoảng tứ vị: 2,1 – 4,0)[13]. Với nghiên cứu của Rana Bitar (2017) cho suy gan cấp ở trẻ ≤ 120 ngày tuổi, mức INR trung vị là 2,9[14]. Chúng tôi cũng ghi nhận có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa giá trị INR và kết cục sống còn trong nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao (p=0,014, PR=1,34), điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của

Rajanayagam (2013), khi cho kết quả INR ≥ 4,0 là yếu tố tiên lượng sống còn của suy gan cấp[15].

Mức ALT có giá trị cao trong ngày vào chẩn đoán, 41,7% có ALT ≥ 10 lần giá trị bình thường, với trung vị là 247,2 UI/L (khoảng tứ vị: 147,5 – 783,2 UI/L). So với nghiên cứu của Nieto (2017), mức ALT trung vị là 427 UI/L[3]. Đối với nghiên cứu của Khurram Sadiq Lone (2019), mức ALT trung vị là 89,5 UI/L[13]. Mức ALT có chênh lệch không nhiều giữa các nghiên cứu, nhưng nhìn chung, đều có ALT ≥ 2 lần giá trị bình thường như các y văn về suy gan cấp. Mặc dù vậy, theo nghiên cứu của chúng tôi, mức ALT không có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê với kết cục sống còn trong suy gan cấp (p>0,05); tương đồng với nghiên cứu của Khurram Sadiq Lone (2019) và Nieto (2017).

Gan to trên siêu âm chiếm 41,7%, tương đồng với tỷ lệ phát hiện gan to trên lâm sàng. Nghiên cứu của Miriam Romero (2014)[16] về hình ảnh gan trên siêu âm trong suy gan cấp, cho thấy gan to chiếm 20%. Về hình ảnh học để đánh giá suy gan cấp còn nhiều hạn chế. Bởi vì, trên một trường hợp suy gan cấp có thể kèm nhiều biểu hiện tổn thương khác nhau; đồng thời, việc siêu âm còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, thời điểm thực hiện và giai đoạn bệnh.

Trong 12 trường hợp suy gan cấp, có 66,7% trẻ có kèm nhiễm trùng huyết. Khi phân lập vi khuẩn cho kết quả đều nhiễm vi trùng Gram âm; với các tác nhân: *Klebsella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*. Suy gan cấp nằm trong những tổn thương đa cơ quan từ nhiễm trùng sơ sinh. Các tác nhân đã được báo cáo gây tổn thương khu trú tại gan ở trẻ sơ sinh là: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, and *Listeria monocytogenes*; với yếu tố tăng nguy cơ là sinh non và đặt catheter tĩnh mạch rốn[17]. Trong nghiên cứu của Sundaram (2011), nhiễm trùng huyết do *Escherichia coli* chiếm 2/148 trường hợp suy gan cấp[11]. Với nghiên cứu Nieto (2017), nhiễm trùng huyết do *Klebsella pneumoniae* tìm thấy ở 1/45 trường hợp suy gan cấp[3].

Sốc được xem là một nguyên nhân dẫn đến viêm gan thiếu máu cục bộ, từ đó dẫn đến suy gan cấp ở trẻ sơ sinh[18,19]. Có 58,3% trường hợp suy gan cấp của chúng tôi có biểu hiện sốc. Với nghiên cứu Nieto (2017), có 28,9% trẻ suy gan cấp có biểu hiện thiếu máu cục bộ[3]; tương tự có 19,4% trường hợp ở nghiên cứu của Rana Bitar (2017)[14]. Tuy nhiên hai nghiên cứu của tác giả nước ngoài quan sát nhóm thiếu máu cục bộ nói chung, chứ không đặt quan sát riêng cho biểu hiện sốc nên khó có sự so sánh chính xác.

Ngạt chu sinh là một tình trạng có ảnh hưởng nghiêm trọng trong thời kỳ sơ sinh. Ngạt có thể dẫn đến di chứng toàn thân và thần kinh sâu sắc do giảm lưu lượng máu và/hoặc oxy cho thai nhi hoặc trẻ sơ sinh trong ba giai đoạn chuyển dạ. Điều này dẫn đến thiếu O_2 tiến triển và tăng CO_2 trong máu, gây chuyển hóa yếm khí và ứ đọng axit lactic. Để đối phó với sự thiếu oxy máu, một loạt các phản xạ bảo vệ được bắt đầu để ngăn chặn thiệt hại cho các cơ quan quan trọng hơn (não, tim và tuyến thượng thận) so với các cơ quan khác (thận, phổi, đường tiêu hóa, gan và lách) bằng cách cố gắng phân phối lại lưu lượng máu có sẵn. Chính vì vậy, ngạt có thể dẫn đến viêm gan do thiếu máu cục bộ; và suy gan cấp do viêm gan thiếu máu cục bộ. Tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ ngạt có rối loạn chức năng gan rất cao, khoảng 60%[20]. Trong nghiên cứu chúng tôi, 41,7% trường hợp có biểu hiện ngạt sau sinh, diễn tiến đến bệnh não thiếu oxy – thiếu máu cục bộ và suy gan cấp trước 24 giờ tuổi.

Chúng tôi ghi nhận có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa suy gan cấp với các đặc điểm nguy cơ cao: sốc (p<0,001), nhiễm trùng huyết (p=0,022) và nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài (p=0,033).

Tỷ lệ tử vong trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao (lúc 28 ngày tuổi) theo nghiên cứu của chúng tôi là 9,2% (11/119). Trẻ phải đối mặt với nguy cơ tử vong cao nhất trong tháng đầu đời với tỷ lệ trung bình toàn cầu là 17 ca tử vong trên 1.000 trẻ sinh sống vào năm 2019, giảm 52% so với 38 ca tử vong trên 1.000 ca năm 1990[2121]. Riêng Việt Nam, cũng theo số liệu UNICEF năm 2019, tỷ lệ trung bình có 10,5 ca tử vong trên 1.000 trẻ sinh sống (1,1%). Như vậy, khi trẻ sơ sinh có yếu tố nguy cơ cao (non tháng, suy hô hấp cần hỗ trợ hô hấp, nhiễm trùng huyết, sốc, nuôi ăn

tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài), thì tỷ lệ tử vong lúc 28 ngày tuổi, tăng khoảng 9 lần so với nhóm trẻ sinh sống.

Trong khi đó, khi trẻ sơ sinh nguy cơ cao có tình trạng suy gan cấp sẽ làm tăng cao hơn nữa tỷ lệ tử vong. Cụ thể, tỷ lệ tử vong lúc 28 ngày tuổi là 41,7% và lúc 90 ngày tuổi là 75%. Tương tự với nghiên cứu của Ani Dhawan (2005), tỷ lệ tử vong suy gan cấp sơ sinh là 70%[(2)]. Tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao có tình trạng suy gan cấp cao gấp 7 lần so với không suy gan cấp lúc 28 ngày tuổi (p=0,001, PR=7,0). Và, tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao có tình trạng suy gan cấp cao gấp 14 lần so với không suy gan cấp lúc 90 ngày tuổi (p<0,001, PR=14,0). Tại thời điểm 34 ngày tuổi, xác suất tích lũy còn sống của nhóm trẻ có tình trạng suy gan cấp chỉ còn 50% (p<0,001, HR=10,5). Thêm vào đó, tại thời điểm 18 ngày từ lúc chẩn đoán, trong nghiên cứu của chúng tôi đã có 6/12 trẻ tử vong, xác suất còn sống tích lũy là 50,0%. Trong khi đó, Nieto đã cho kết quả xác suất còn sống tích lũy tại 18 ngày từ lúc chẩn đoán 62,2%[(3)]. Một cách chủ quan khi đọc nghiên cứu của Nieto và cộng sự, chúng tôi thấy rằng, ở nhóm trẻ sơ sinh suy gan cấp còn sống, có những trẻ đã được lên kế hoạch ghép gan và được ghép gan sớm. Từ đó cho thấy, suy gan cấp thật sự là một tình trạng đe dọa tính mạng ở trẻ sơ sinh. Nếu không được chẩn đoán kịp thời, điều trị phù hợp và theo dõi sát, nguy cơ tử vong sẽ cực kỳ cao.

Vì đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang nên liên hệ tương quan nhân quả tương đối thấp, kết quả đưa ra mang ý nghĩa gợi ý cho một giả thuyết, chưa xác định chính xác được các yếu tố liên quan lên đối tượng trẻ sơ sinh suy gan cấp. Do đó tính thuyết phục còn hạn chế. Cũng do hạn chế về nguồn lực và thời gian quan sát, nên chúng tôi chỉ khảo sát được 119 đối tượng thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, nên có thể không khái quát được đầy đủ nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ mắc suy gan cấp trước 28 ngày tuổi tại bệnh viện Nhi đồng Thành phố trong những năm qua. Cũng như, chưa thể xác định được nguyên nhân chính gây suy gan cấp sơ sinh.

KẾT LUẬN

Suy gan cấp gặp ở 10% nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao với tỷ lệ tử vong cao (41,7% lúc 28 ngày tuổi). Cần tầm soát và đánh giá tình trạng suy gan cấp trên nhóm trẻ sơ sinh nguy cơ cao, đặc biệt trẻ có tình trạng sốc, nhiễm trùng huyết và nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shanmugam N.P., Kelgeri C. và Dhawan A. (2016), "Acute Liver Failure in Children", trong Guandalini A., Dhawan A. và Branski D., chủ biên, Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Springer, Switzerland, tr. 831-842.
2. Dhawan A. và Mieli-Vergani G. (2005), "Acute liver failure in neonates ", Early Human Development 81(12), tr. 1005-1010.
3. Lone K., Saleem B, et al (2019), "Liver failure Among Young Saudi Infants", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1.
4. Nieto C., Caamaño B, et al (2017), "Presenting Features and Prognosis of Ischemic and Nonischemic Neonatal Liver Failure", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 64, tr. 754–759.
5. Vincent C.S.(2012), "The High-Risk Newborn: Anticipation, Evaluation, Management, and Outcome", trong John P.C. và các cộng sự, chủ biên, *Manuual of neonatal care*, Lippincott Williams & Wilkins, tr. 74-90.
6. Bệnh viện Nhi đồng 1 (2013), *Phác đồ bệnh viện nhi đồng 1*, 8, Nhà xuất bản Y học, TP.HCM.
7. Squires R.H. (2008), "Acute liver failure in children", *Semin Liver Dis*. 28, tr. 153-166.
8. Bedside Clinical Guidelines Partnership (2019), Liver dysfunction in preterm babies, 8, Neonatal Guideline 2019-21, The Bedside Clinical Guidelines Partnership and West Midlands Neonatal Operational Delivery Network.
9. Taylor S.A. và Whitington P.F. (2016), "Neonate acute liver failure", Clin Liver Dis 22(5), tr. 677-685.
10. Wands D., Tayler R. và các cộng sự (2019), "Infantile acute liver failure in the West of Scotland", *Archives of Disease in Childhood*, tr. 317-360.
11. Sundaram S.S., Alonso E.M, et al (2011), "Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure", *J Pediatr.* 115, tr. 813-818.
12. Nguyễn Văn Lâm, Phạm Nhật An và các cộng sự (2011), "Điều trị suy gan cấp ở trẻ em", *Tạp chí Nghiên cứu khoa học.* 75(4), tr. 57-62.
13. Lone K., Saleem B, et al (2019), "Liver failure Among Young Saudi Infants", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1.
14. Bitar R., Thwaites R, et al (2017), "Liver Failure in Early Infancy", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 64(1), tr. 70–75.
15. Rajanayagam J., Coman D, et al (2013), "Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores", *Pediatr Transplant*. 17(4), tr. 362-368.

16. Romero M, et al. (2014), "Imaging Appearance in Acute Liver Failure: Correlation with Clinical and Pathology Findings", *Digestive Diseases and Sciences*. 59, tr. 1987–1995.
17. Gary D. (2011), "Focal Bacterial Infections", trong Jack S.R., chủ biên, Infectious Diseases of the Fetus and Newborn, Elsevier, Philadelphia, tr. 322-325.
18. Birrer R., Takuda Y. và Takara T. (2007), "Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis.", Intern Med. 46(14), tr. 1063-1070.
19. Strassburg C.P. (2003), "Gastrointestinal disorders of the critically ill. Shock liver.", Best Pract Res Clin Gastroenterol. 17(3), tr. 369-381.
20. Saili A. (1990), "Liver dysfunction in severe birth asphyxia", Indian Pediatrics. 27(12), tr. 1291-1294.
21. United Nations International Children's Emergency Fund (2020), United Nations Interagency Group for Child Mortality Estimation, chủ biên.

Phụ lục. Các biến số chính trong nghiên cứu

Tên biến số	Định nghĩa biến số	Đặc tính biến số
Số ca mắc SGC	Thỏa tiêu chuẩn định nghĩa suy gan cấp (phần *Phương pháp nghiên cứu)* trong vòng ≤ 28 ngày tuổi	Định lượng, rời rạc
Non tháng	< 37 tuần tuổi thai	Định tính nhị giá
Suy hô hấp có hỗ trợ hô hấp	Thỏa tiêu chuẩn suy hô hấp và cần thở oxy, NCPAP hay thở máy. Suy hô hấp khi thỏa 1 trong các tiêu chuẩn sau: Lâm sàng: + Thở nhanh ≥ 60 lần/phút. + Cơn ngưng thở > 20 giây hoặc < 20 giây kèm nhịp tim giảm < 100 lần/phút. + Rút lõm ngực + Phập phồng cánh mũi + Thở rên, tím tái trung tâm + SpO2< 90% Cận lâm sàng: PaO_2 < 50mmHg và/hoặc $PaCO_2$ >60 mmHg và pH < 7,25.	Định tính nhị giá
Nhiễm trùng huyết	1. Chẩn đoán có thể: triệu chứng lâm sàng + ít nhất 1 bất thường trong công thức máu - Lâm sàng: Triệu chứng ở nhiều cơ quan và có ổ nhiễm trùng. - Công thức máu gợi ý nhiễm trùng huyết: + Bạch cầu ≤5.000/mm^3 hoặc ≥ 20.000/mm^3 + Tỷ lệ Band Neutrophil/Neutrophil ≥ 0,2. + Có không bào, hạt độc, thể Dohl. + Tiểu cầu đếm < 150.000/mm^3. + CRP > 10 mg/L. 2. Chẩn đoán xác định: Lâm sàng nhiễm trùng + cấy máu dương tính.	Định tính nhị giá
Sốc	Là tình trạng giảm khả năng cung cấp sự đủ đầy tưới máu oxy hóa cho mô và duy trì chức năng cơ quan. Biểu hiện gồm: Mạch nhanh nhẹ khó bắt Thời gian phục hồi màu da ≥ 3 giây Nhịp tim bất thường Huyết áp động mạch trung bình hạ: - Ở trẻ sanh non: Khi huyết áp trung bình < 30 mmHg hoặc < tuổi thai tính bằng tuần. - Ở trẻ đủ tháng: Khi huyết áp trung bình < 40 mmHg. Kèm toan chuyển hóa.	Định tính nhị giá
Nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài	Dinh dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài hơn 7 ngày	Định tính nhị giá
Số ca tử vong trong 28 ngày tuổi	Số ca tử vong trong số trẻ sơ sinh SGC và không SGC trong 28 ngày tuổi	Định lượng, rời rạc
Số ca tử vong lúc 90 ngày tuổi	Số ca tử vong trong số trẻ sơ sinh SGC và không SGC lúc 90 ngày tuổi	Định lượng, rời rạc

Ngày nhận bài: 22/03/2021
Ngày phản biện nhận xét bài báo: 31/03/2021
Ngày bài được đăng: