

# **KHẢO SÁT CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BỆNH XƯƠNG CHUYỂN HÓA Ở TRẺ SANH NON DƯỚI 32 TUẦN HOẶC TRẺ SANH RẤT NHẸ CÂN TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2**

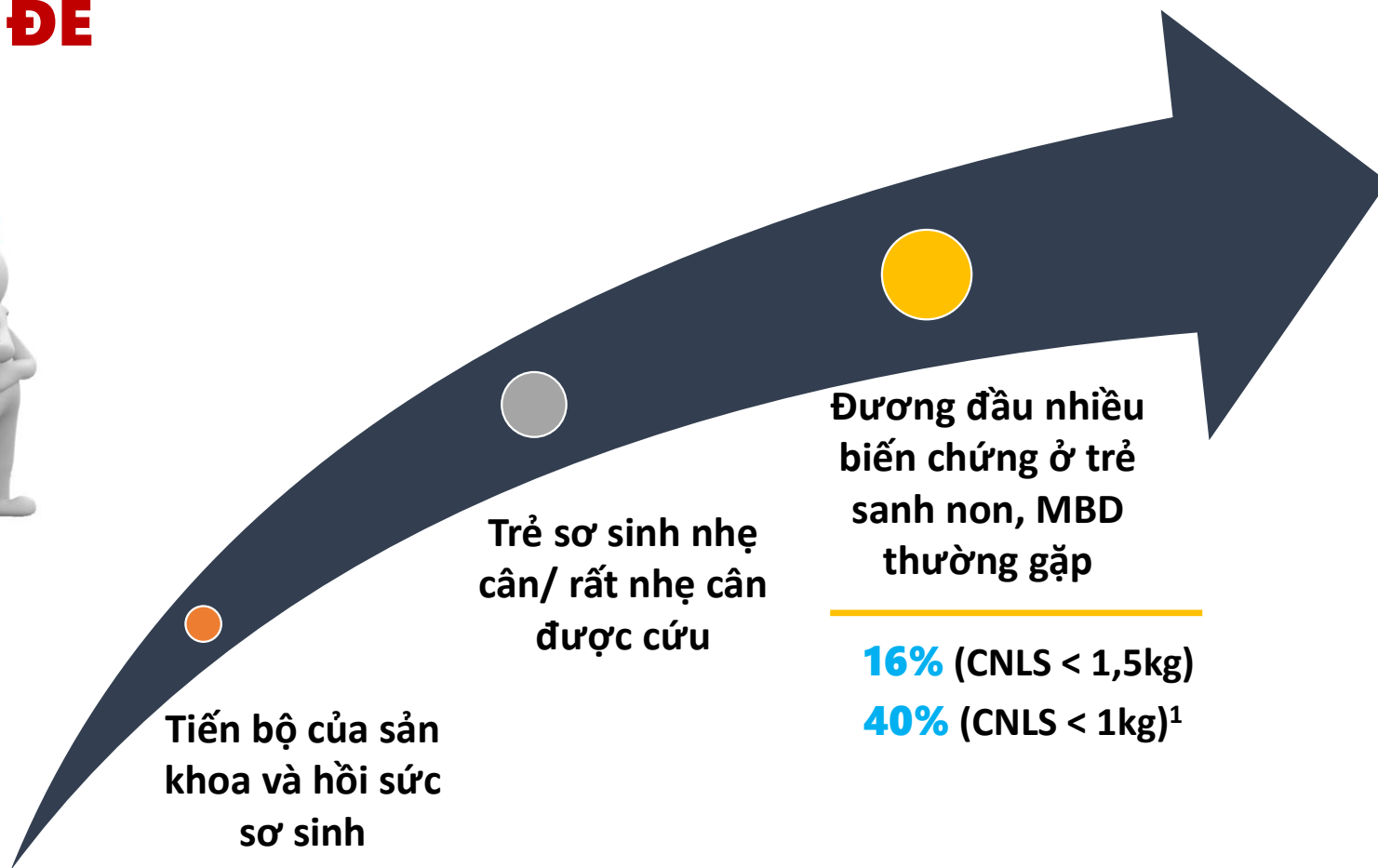
---

**Người thực hiện: BS CK2 TRẦN CAO NHÃ ĐOAN**

# **Nội dung**

- 1. Đặt vấn đề**
- 2. Mục tiêu nghiên cứu**
- 3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**
- 4. Kết quả và bàn luận**
- 5. Kết luận - Kiến nghị**

# ĐẶT VẤN ĐỀ



1. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., et al. (2019). "Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management". *Front Pediatr*, Vol.7 pp. 143.

# ĐẶT VẤN ĐỀ

## Thai kỳ



Ca<sup>2+</sup> & P<sup>3-</sup> được vận chuyển từ chủ động từ mẹ sang con, tốc độ vận chuyển đạt đỉnh lúc trẻ 32-36 tuần tuổi

## Bệnh xương chuyển hóa



- Thiếu hụt các thành phần khoáng chất trong xương ngay những tuần lễ đầu đời ở trẻ sanh non.
- Phát hiện qua thay đổi trên sinh hóa và x-quang xương

## Biến chứng MBD



- Chậm tăng trưởng sau sinh
- Còi xương, gãy xương
- Dị dạng cấu trúc xương
- Dễ mắc các bệnh mãn tính
- Ảnh hưởng tầm vóc lúc trưởng thành



**Phát hiện và phòng ngừa bệnh**

**Ưu tiên chăm sóc sơ sinh hiện đại**

# ĐẶT VẤN ĐỀ

- ✔ Hiểu biết chuyên sâu về MBD mới phát triển gần đây.
- ✔ Chưa có nghiên cứu về tỉ lệ mắc bệnh, các yếu tố nguy cơ gây bệnh.



- Các yếu tố nguy cơ của bệnh xương chuyển hóa
- Chẩn đoán và điều trị sớm bệnh xương chuyển hóa trẻ sanh non

# MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

**1**

Xác định tỷ lệ bệnh xương chuyển hóa

**2**

Mô tả các đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị của bệnh xương chuyển hóa

**3**

Xác định các yếu tố liên quan đến bệnh xương chuyển hóa

**4**

Xác định sự tương quan giữa các yếu tố nguy cơ với bệnh xương chuyển hóa

# ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## Đối tượng nghiên cứu



Nhóm trẻ sinh non dưới 32 tuần hoặc sinh rất nhẹ cân tại bệnh viện Nhi Đồng 2  
Từ tháng 06 năm 2020 đến tháng 09 năm 2022

## Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang

# ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## Cỡ mẫu

$$n = \frac{Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}^2 P(1 - P)}{d^2}$$

$$\alpha = 0,05 \quad d = 0,07$$

P = 16% (Rustico SE và cs, 2014)

→ Cỡ mẫu tối thiểu: **106** bệnh nhi

## Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu hồi cứu kết hợp tiến cứu.



# ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU



## Tiêu chuẩn nhận bệnh

- ✓ Bệnh nhi từ 4 – 12 tuần tuổi ở nhóm trẻ sanh non < 32 tuần, nhập viện điều trị tại khoa sơ sinh và hồi sức sơ sinh Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 6/2020 đến tháng 9/2022.
- ✓ Bệnh nhi từ 4 – 12 tuần tuổi ở nhóm trẻ có CNLS < 1500gr, nhập viện điều trị tại khoa sơ sinh và hồi sức sơ sinh của Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 6/2020 đến tháng 9/2022.
- ✓ Bệnh nhi được làm đầy đủ các xét nghiệm chẩn đoán bệnh xương chuyển hóa ở trẻ sơ sinh trong thời gian từ 4 – 12 tuần tuổi, tốt nhất là 4-6 tuần tuổi.
- ✓ Đại diện của bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu.

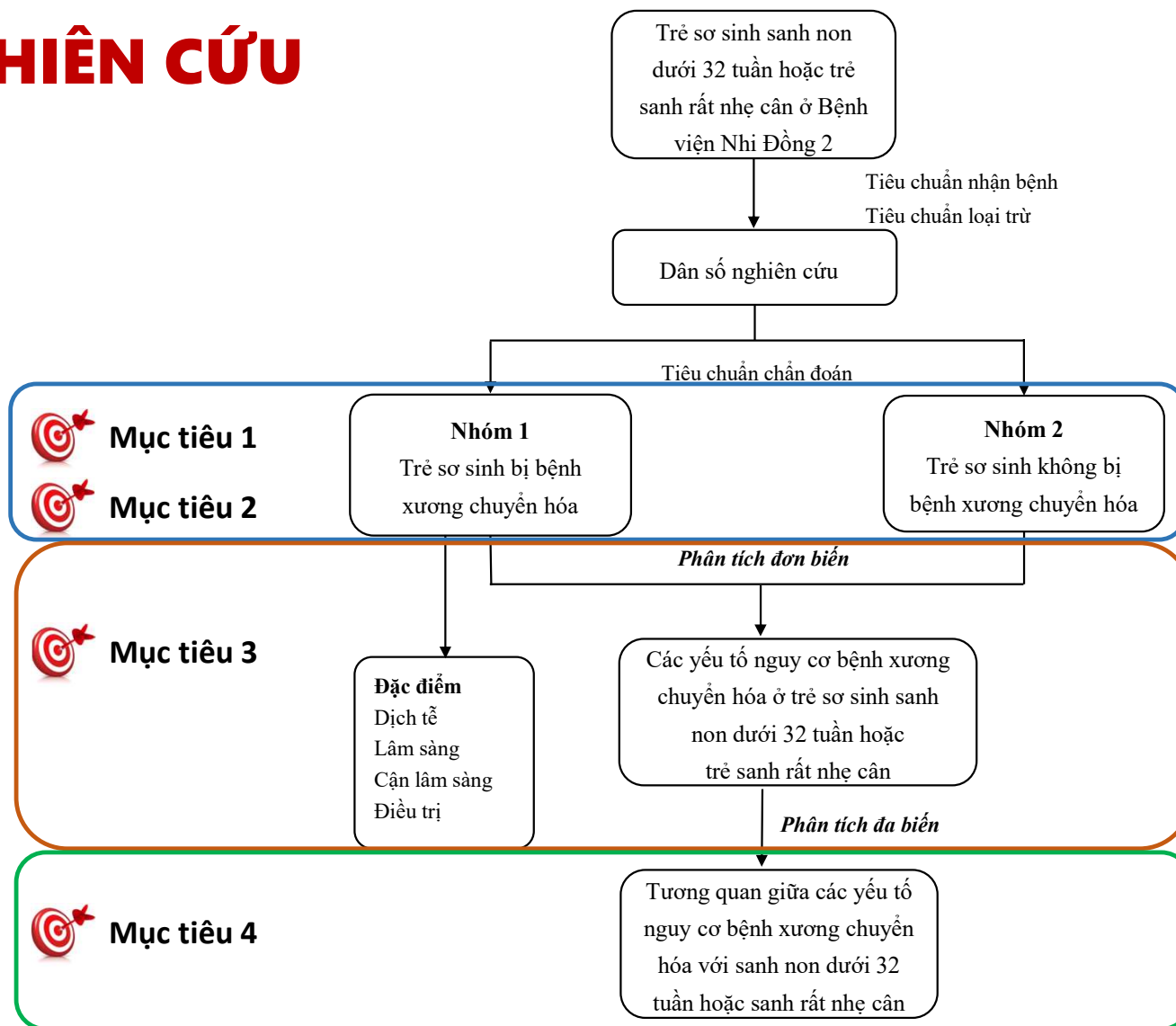
# ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU



## Tiêu chuẩn loại trừ

- ❌ Trẻ có bệnh lý bẩm sinh nặng, bất thường nhiễm sắc thể (13, 18, 21), đa dị tật ( $\geq 2$  dị tật).
- ❌ Không có đủ thông tin lưu trữ các kết quả cần đánh giá, hồ sơ thất lạc.
- ❌ Đại diện của bệnh nhi không đồng ý tham gia nghiên cứu

# SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



# PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

- Dữ liệu nghiên cứu được thống kê và phân tích bằng phần mềm “SPSS 27 for Windows” (SPSS Inc., Chicago, Illinois).
- Phép kiểm Student t để kiểm định sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập có phân phối chuẩn, hoặc bằng test Mann-Whitney U (khi phân phối không chuẩn).
- Phép kiểm  $\chi^2$  để kiểm định sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ, hoặc Fisher exact test được dùng khi có 50% biến định tính có giá trị mong đợi trong bảng tần số  $< 5$ .

# PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

- Phân tích đơn biến được tiến hành để tìm ra các biến độc lập (yếu tố nguy cơ) có liên quan về thống kê đến biến phụ thuộc (bệnh xương chuyển hóa trẻ sinh non).
- Phân tích đa biến bằng phân tích hồi qui Logistic để xác định các mối tương quan có thể có giữa các yếu tố nguy cơ và bệnh xương chuyển hóa ở trẻ sinh non.
- Phân tích độ chính xác chung của mô hình và xác định mức độ phù hợp của mô hình yếu tố nguy cơ tiên đoán biến số phụ thuộc bằng phép kiểm Hosmer – Lemeshow

## Đề tài không vi phạm y đức vì

- Đề tài được hội đồng y đức của Bệnh viện Nhi Đồng 2 và bộ môn Nhi Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch thông qua trước khi tiến hành nghiên cứu.
- Số liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và được sự đồng ý của gia đình bệnh nhân và không ảnh hưởng kết quả điều trị.
- Các thông tin của bệnh nhân lấy ra từ hồ sơ được mã hoá theo số hồ sơ nên đảm bảo được bảo mật và chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

# **KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

## **Mục tiêu 1**

**Xác định tỉ lệ bệnh xương chuyển hóa ở trẻ sinh non  
dưới 32 tuần hoặc trẻ sinh rất nhẹ cân**

# Tỷ lệ mắc bệnh xương chuyển hóa

Nghiên cứu	Năm	Quốc gia	Tỉ lệ (%)
Chúng tôi	2022	Việt Nam	<b>41,5</b>
Ukarapong và cs. <sup>1</sup>	2017	Mỹ	<b>52,6</b>
Wenhao Chen và cs. <sup>2</sup>	2018	Trung Quốc	6,7
Alejandro cs. <sup>3</sup>	2020	Tây Ban Nha	12,3
Hui Zhang cs. <sup>4</sup>	2021	Trung Quốc	<b>51,4</b>
Sumru Kavurt cs. <sup>5</sup>	2021	Thổ Nhĩ Kỳ	37
Manoj Kumar cs. <sup>6</sup>	2022	Pakistan	19
Yuyun Chen cs. <sup>7</sup>	2022	Trung Quốc	17,6



# **KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

## **Mục tiêu 2**

**Đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị ở nhóm trẻ sinh non dưới 32 tuần và trẻ sinh rất nhẹ cân bị MBD**

## Đặc điểm chung của nhóm MBD

Đặc điểm *	Bệnh xương chuyển hóa (n = 44)
Giới tính nam — Ts. (%)	23 (52,3)
<b>Tuổi thai — tuần</b>	<b>28,66 ± 1,88</b>
Ngưỡng tuổi thai	
< 28 tuần — Ts. (%)	12 (27,3)
28 – 32 tuần — Ts. (%)	31 (70,5)
> 32 tuần — Ts. (%)	1 (2,3)
Tuổi lúc nhập viện	6,82 ± 8,58
<b>Cân nặng lúc sinh — g</b>	<b>1169,77 ± 308,93</b>
Ngưỡng cân nặng lúc sinh	
< 1000 g — Ts. (%)	10 (22,7)
1000 – 1500 g — Ts. (%)	29 (65,9)
> 1500 g — Ts. (%)	5 (11,4)
Sinh thường — Ts. (%)	30 (68,2)
Hồi sức sau sinh — Ts. (%)	14 (31,8)
Sinh ngạt — Ts. (%)	5 (11,4)

\* Các đặc điểm định lượng được mô tả bằng số trung bình ± SD

- ✖ Whenhao Chen<sup>1</sup>: tuổi thai trung bình 28,8 ± 1,5 tuần; CNLS trung bình 1023,8 ± 192,5 g
- ✖ Yuyun Chen<sup>2</sup>: tuổi thai trung bình 28,07 ± 2,09 tuần; CNLS trung bình 1083,92 ± 126,25 g

1. Chen W, Yang C et al. *Medicine (Baltimore)*. Oct 2018; 97 (42): e12861.  
2. Chen Y et al. Doi:10.21203/rs.3.rs-1932908/v1

## Tỷ lệ giới tính của bệnh nhi MBD

Nghiên cứu	Năm	Quốc gia	Tỷ lệ nam/ nữ
Chúng tôi	2022	Việt Nam	<b>52,3/47,7</b>
Wenhao Chen và cs. <sup>1</sup>	2018	Trung Quốc	56,5/43,7
Hui Zhang và cs. <sup>2</sup>	2021	Trung Quốc	62,3/37,7
Dina Angelika và cs. <sup>3</sup>	2021	Indonesia	54/46
Kumar và cs. <sup>4</sup>	2022	Pakistan	38,5/61,5

1. Chen W, Yang C et al. *Medicine (Baltimore)*. Oct 2018; 97 (42): e12861.

2. Hui Zhang QJ et al. Doi:10.3389/fped.2021.642158.

3. Angelika D et al. *Ann Med Surg (Lond)*. Apr 2021; 64:102235.

4. Kumar M et al. *BMC Pediatr*. Jul 21 2022;22(1):437.

## Đặc điểm tiền căn của nhóm MBD

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa (n = 44)
Bệnh màng trong — Ts. (%)	35 (79,5)
Nhiễm trùng sơ sinh — Ts. (%)	41 (93,2)
Viêm phổi — Ts. (%)	10 (22,7)
Viêm ruột — Ts. (%)	7 (15,9)
Xuất huyết não — Ts. (%)	1 (2,3)
Bệnh tim mạch — Ts. (%)	6 (13,6)
Bệnh ngoại khoa — Ts. (%)	14 (31,8)
Mức độ tăng trưởng trong tử cung	
<b>SGA — Ts. (%)</b>	<b>8 (18,2)</b>
AGA — Ts. (%)	35 (79,5)
LGA — Ts. (%)	1 (2,3)
Mẹ chích corticosteroid trước sinh — Ts. (%)	1 (2,3)
Mẹ suy giáp — Ts. (%)	0
Mẹ cường giáp — Ts. (%)	0
Mẹ bị tiền sản giật — Ts. (%)	2 (4,5)
Mẹ bị đái tháo đường — Ts. (%)	1 (2,3)
Mẹ bị tăng huyết áp — Ts. (%)	2 (4,5)

SGA của trong nghiên cứu của:

- ✘ Yuyun Chen và cs.<sup>1</sup> : 24,35%
- ✘ Whenhao Chen và cs.<sup>2</sup> : 43,8%

1. Chen Y et al. Doi:10.21203/rs.3.rs-1932908/v1

2. Chen W, Yang C et al. Medicine (Baltimore). Oct 2018; 97 (42): e12861.

## Đặc điểm lâm sàng của nhóm MBD

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa (n = 44)
Bệnh màng trong — Ts. (%)	30 (68,2)
Nhiễm trùng huyết — Ts. (%)	36 (81,8)
Sốc có dùng thuốc vận mạch — Ts. (%)	14 (31,8)
Viêm phổi bệnh viện — Ts. (%)	42 (95,5)
Viêm ruột hoại tử từ độ 2 — Ts. (%)	22 (50)
Hội chứng ruột ngắn — Ts. (%)	2 (4,5)
Xuất huyết não – màng não — Ts. (%)	15 (34,1)
Còn ống động mạch có ảnh hưởng huyết động — Ts. (%)	13 (29,5)
Loạn sản phế quản phổi — Ts. (%)	10 (22,7)
Viêm màng não — Ts. (%)	11 (25)
Suy giáp — Ts. (%)	7 (15,9)
Vàng da ứ mật — Ts. (%)	24 (54,5)
Dị tật bẩm sinh đường tiêu hóa có phẫu thuật — Ts. (%)	14 (31,8)
Bệnh lý võng mạc — Ts. (%)	8 (18,2)
Suy thận cấp — Ts. (%)	0
Co giật cần dùng thuốc chống động kinh — Ts. (%)	3 (6,8)

## So sánh với các nghiên cứu khác

Bệnh lý của trẻ		Chúng tôi	Avila A. và cs. <sup>1</sup>	Angelika D. và cs. <sup>2</sup>	Kavurt S. và cs. <sup>3</sup>
Nhiễm trùng huyết	Có MBD	81,8%	48%	46,2%	36,1%
	Không MBD	48,4%	38%	17,6%	15,4%
Bệnh phổi mạn	Có MBD	22,7%	30%		11,1%
	Không MBD	14,5%	28%		3,3%
PDA có ảnh hưởng huyết động	Có MBD	56,5%	81%	30,8%	38,9%
	Không MBD	43,5%	81%	5,9%	22,5%
Viêm ruột hoại tử từ độ 2	Có MBD	50%	7,4%	38,5%	5,6%
	Không MBD	14,5%	4,2%	5,9%	2,2%
ROP cần điều trị	Có MBD	18,2%	7,7%		9,7%
	Không MBD	6,5%	12%		7,7%
Xuất huyết não	Có MBD	34,1%	7,4%		
	Không MBD	29%	4,2%		

1. Avila-Alvarez A, et al. *Nutrients* (2020); 12(12).

2. Angelika D. et al. *Ann Med Surg* (2021); 64:102235.

3. Kavurt S. et al. *Journal of Perinatology* (2021); 41, 2668–2673.

## Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm MBD

Đặc điểm *	Bệnh xương chuyển hóa (n = 44)
ALP — U/L	798,89 ± 250,34
Phospho — mmol/L	1,28 ± 0,43
Calci — mmol/L	1,44 ± 0,37
PTH — pg/mL	111,1 ± 151,78

\* Các đặc điểm định lượng được mô tả bằng số trung bình ± SD

## Đặc điểm điều trị của nhóm MBD

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa (n = 44)
Hỗ trợ hô hấp — Ts. (%)	<b>44 (100)</b>
Thở máy — Ts. (%)	33 (75)
Thở NCPAP — Ts. (%)	<b>43 (97,7)</b>
Thở oxy — Ts. (%)	24 (54,5)
Nuôi ăn TM — Ts. (%)	<b>44 (100)</b>
Ngưỡng nuôi ăn tĩnh mạch	
< 2 tuần — Ts. (%)	3 (6,8)
Từ 2 – 4 tuần — Ts. (%)	16 (36,4)
> 4 tuần — Ts. (%)	25 (56,8)
Nuôi ăn TM toàn phần — Ts. (%)	<b>42 (95,5)</b>
Nuôi ăn TM toàn phần ≥ 14 ngày — Ts. (%)	14 (33,3)
Nuôi ăn TM bán phần — Ts. (%)	44 (100)
Dùng sữa mẹ — Ts. (%)	39 (88,6)
Dùng sữa mẹ + HMF — Ts. (%)	11 (25)
Dùng sữa sinh non 22 Kcal/Oz — Ts. (%)	15 (34,1)
Dùng sữa sinh non 24 Kcal/Oz — Ts. (%)	6 (13,6)
Dùng sữa thủy phân — Ts. (%)	37 (84,1)
Dùng sữa axit amin — Ts. (%)	15 (34,1)

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa (n = 44)
Truyền hồng cầu lắng — Ts. (%)	<b>38 (86,4)</b>
Truyền huyết tương — Ts. (%)	11 (25)
Truyền tiểu cầu — Ts. (%)	15 (34,1)
Điều trị Caffein — Ts. (%)	<b>34 (77,3)</b>
Dùng Glucocorticoid — Ts. (%)	5 (11,4)
Dùng thuốc lợi tiểu — Ts. (%)	14 (31,8)
Đóng ống động mạch bằng thuốc — Ts. (%)	10 (22,7)
Đóng ống động mạch bằng phẫu thuật — Ts. (%)	3 (6,8)
Vàng da có chiếu đèn — Ts. (%)	<b>40 (90,9)</b>
Bơm surfactant — Ts. (%)	24 (54,5)



# **KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

## **Mục tiêu 3**

**Xác định các yếu tố liên quan đến MBD ở trẻ sinh non dưới 32 tuần và trẻ sinh rất nhẹ cân**

## Đặc điểm chung của 2 nhóm

Đặc điểm *	Bệnh xương chuyển hóa		p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)	
Giới tính nam — Ts. (%)	23 (52,3)	34 (54,8)	0,794
Tuổi thai — tuần	28,66 ± 1,88	28,73 ± 2,31	0,860
Ngưỡng tuổi thai			0,881
< 28 tuần — Ts. (%)	12 (27,3)	19 (30,6)	
28 – 32 tuần — Ts. (%)	31 (70,5)	41 (66,1)	
> 32 tuần — Ts. (%)	1 (2,3)	2 (3,2)	
Tuổi lúc nhập viện †	6,82 ± 8,58	10,74 ± 17,49	0,326
Cân nặng lúc sinh — g ‡	1169,77 ± 308,93	1188,87 ± 263,28	0,398
Ngưỡng cân nặng lúc sinh			0,571
< 1000 g — Ts. (%)	10 (22,7)	12 (19,4)	
1000 – 1500 g — Ts. (%)	29 (65,9)	46 (74,2)	
> 1500 g — Ts. (%)	5 (11,4)	4 (6,5)	
Sinh thường — Ts. (%)	30 (68,2)	49 (79)	0,206
Hồi sức sau sinh — Ts. (%)	14 (31,8)	11 (17,7)	0,093
Sinh ngạt — Ts. (%)	5 (11,4)	2 (3,2)	0,124

\* Các đặc điểm định lượng được mô tả bằng số trung bình ± SD

† Kiểm định bằng test phi tham số Mann – Whitney U

## Đặc điểm tiền căn của 2 nhóm

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa		p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)	
Bệnh màng trong — Ts. (%)	35 (79,5)	46 (74,2)	0,522
Nhiễm trùng sơ sinh — Ts. (%)	41 (93,2)	56 (90,3)	0,603
Viêm phổi — Ts. (%)	10 (22,7)	14 (22,6)	0,986
Viêm ruột — Ts. (%)	7 (15,9)	8 (12,9)	0,662
Xuất huyết não — Ts. (%) †	1 (2,3)	3 (4,8)	0,640
Bệnh tim mạch — Ts. (%)	6 (13,6)	3 (4,8)	0,109
Bệnh ngoại khoa — Ts. (%)	14 (31,8)	10 (16,1)	0,057
Mức độ tăng trưởng trong tử cung			0,773
SGA — Ts. (%)	8 (18,2)	10 (16,1)	
AGA — Ts. (%)	35 (79,5)	49 (79)	
LGA — Ts. (%)	1 (2,3)	3 (4,8)	
Mẹ chích corticosteroid trước sinh — Ts. (%) †	1 (2,3)	4 (6,5)	0,400
Mẹ suy giáp — Ts. (%)	0	0	-
Mẹ cường giáp — Ts. (%)	0	0	-
Mẹ bị tiền sản giật — Ts. (%) †	2 (4,5)	0	0,170
Mẹ bị đái tháo đường — Ts. (%) †	1 (2,3)	2 (3,2)	1,000
Mẹ bị tăng huyết áp — Ts. (%) †	2 (4,5)	3 (4,8)	1,000

† Kiểm định bằng Fisher's Exact test

## Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa		p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)	
Bệnh màng trong — Ts. (%)	30 (68,2)	39 (62,9)	0,574
Viêm phổi bệnh viện — Ts. (%) ‡	42 (95,5)	60 (96,8)	1,000
Hội chứng ruột ngắn — Ts. (%) ‡	2 (4,5)	1 (1,6)	0,569
Xuất huyết não – màng não — Ts. (%)	15 (34,1)	18 (29)	0,579
Còn ống động mạch có ảnh hưởng huyết động — Ts. (%)	13 (29,5)	10 (16,1)	0,099
Loạn sản phế quản phổi — Ts. (%)	10 (22,7)	9 (14,5)	0,277
Viêm màng não — Ts. (%)	11 (25)	16 (25,8)	0,925
Suy giáp — Ts. (%)	7 (15,9)	6 (9,7)	0,335
Bệnh lý võng mạc — Ts. (%)	8 (18,2)	4 (6,5)	0,060
Suy thận cấp — Ts. (%)	0	0	-
Co giật cần dùng thuốc chống động kinh — Ts. (%) ‡	3 (6,8)	2 (3,2)	0,647

‡ Kiểm định bằng Fisher's Exact test

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa		OR (95% CI)	p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)		
Nhiễm trùng huyết — Ts. (%)	36 (81,8)	30 (48,4)	4,80 (1,93 – 11,97)	<b>0,000</b>
Sốc có dùng thuốc vận mạch — Ts. (%)	14 (31,8)	9 (14,5)	2,75 (1,06 – 7,10)	<b>0,033</b>
Viêm ruột hoại tử từ độ 2 — Ts. (%)	22 (50)	9 (14,5)	5,89 (2,34 – 14,79)	<b>0,000</b>
Vàng da ứ mật — Ts. (%)	24 (54,5)	9 (14,5)	7,07 (2,81 – 17,78)	<b>0,000</b>
Dị tật bẩm sinh đường tiêu hóa có phẫu thuật — Ts. (%)	14 (31,8)	7 (11,3)	3,67 (1,34 – 10,07)	<b>0,009</b>

## Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm

Nhiễm trùng huyết: Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận có **mối liên quan giữa nhiễm trùng huyết và MBD** ( $p < 0,005$ ), như nghiên cứu của tác giả **Rios Moreno và cs** (2016) với  $p = 0,006$ , nghiên cứu của **Sumru Kavurt** (2021) với  $p = 0,001$ , nghiên cứu của **Hui Zhang** (2021) với  $p = 0,041$ , nghiên cứu của **Yuyun Chen** (2022) với  $p \leq 0,01$ .<sup>1, 2, 3, 4</sup>

Sốc có dùng thuốc vận mạch: Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả **Alejandro Avila và cs**, ghi nhận có **mối liên quan giữa việc sử dụng vận mạch với MBD** với  $p = 0,02$  ( $p < 0,05$ ).<sup>5</sup>

1. Hui Zhang QJ et al. Doi:10.3389/fped.2021.642158

2. Sumru Kavurt Nd et al. Doi:10.1038/s41372-021-01065-y

3. Chen Y et al. Doi:10.21203/rs.3.rs-1932908/v1

4. Rios-Moreno M et al. Acta pediátrica de México. 2016. ;37(2):69-78.0

5. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandia N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. Nutrients.

## Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm

Viêm ruột hoại tử từ độ 2 trở lên: khả năng chẩn đoán MBD tăng gấp 5.89 lần (OR = 5,89 ; 95% CI = 2,34 – 14,79). Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả **Yuyun Chen** và cs. ghi nhận có **mối liên quan giữa NEC và MBD** với  $p \leq 0,01$ .<sup>1</sup>

Vàng da ứ mật: khả năng chẩn đoán MBD tăng gấp 7,07 lần (OR = 7,07 ; 95% CI = 2,81 – 17,78). Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả **Ukarapong** và cs. cho thấy có **mối liên quan giữa vàng da ứ mật và MBD**, với  $p < 0,01$ .<sup>1, 2</sup>

1. Chen Y et al. Doi:10.21203/rs.3.rs-1932908/v1

2. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. Early Hum Dev. Sep 2017;112:29-34.

## Đặc điểm cận lâm sàng của 2 nhóm

Đặc điểm *	Bệnh xương chuyển hóa		p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)	
ALP — U/L ‡	798,89 ± 250,34	339,7 ± 140,85	<b>0,000</b>
Phospho — mmol/L ‡	1,28 ± 0,43	1,79 ± 0,43	<b>0,000</b>
Calci — mmol/L ‡	1,44 ± 0,37	1,49 ± 0,41	0,707
PTH — pg/mL ††	111,1 ± 151,78	48,5 ± 28,99	0,87

\* Các đặc điểm định lượng được mô tả bằng số trung bình ± SD

‡ Các phép kiểm so sánh được thực hiện bằng test phi tham số Mann-Whitney U

## Đặc điểm điều trị của 2 nhóm

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa		p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)	
Hỗ trợ hô hấp — Ts. (%)	44 (100)	62 (100)	-
Thở máy — Ts. (%)	33 (75)	41 (66,1)	0,327
Thở NCPAP — Ts. (%) †	43 (97,7)	62 (100)	0,415
Thở oxy — Ts. (%)	24 (54,5)	34 (54,8)	0,976
Nuôi ăn TM — Ts. (%) †	44 (100)	60 (96,8)	0,51
Nuôi ăn TM bán phần — Ts. (%) †	44 (100)	60 (96,8)	0,510
Dùng sữa mẹ — Ts. (%)	39 (88,6)	56 (90,3)	0,779
Dùng sữa mẹ + HMF — Ts. (%)	11 (25)	15 (24,2)	0,924
Dùng sữa sinh non 24 Kcal/Oz — Ts. (%)	6 (13,6)	13 (21)	0,332
Điều trị Caffein — Ts. (%)	34 (77,3)	43 (69,4)	0,368
Dùng Glucocorticoid — Ts. (%)	5 (11,4)	5 (8,1)	0,567
Đóng ống động mạch bằng thuốc — Ts. (%)	10 (22,7)	8 (12,9)	0,184
Đóng ống động mạch bằng phẫu thuật — Ts. (%) †	3 (6,8)	0	0,069
Bơm surfactant — Ts. (%)	24 (54,5)	23 (37,1)	0,075

† Kiểm định bằng Fisher's Exact test

Đặc điểm	Bệnh xương chuyển hóa		OR (95% CI)	p
	Có (n = 44)	Không (n = 62)		
Ngưỡng nuôi ăn tĩnh mạch †			-	<b>0,000</b>
< 2 tuần — Ts. (%)	3 (6,8)	23 (38,3)		
Từ 2 – 4 tuần — Ts. (%)	16 (36,4)	28 (46,7)		
> 4 tuần — Ts. (%)	25 (56,8)	9 (15)		
Nuôi ăn TM toàn phần — Ts. (%)	42 (95,5)	40 (64,5)	11,55 (2,55 – 52,33)	<b>0,000</b>
Nuôi ăn TM toàn phần ≥ 14 ngày — Ts. (%)	14 (33,3)	3 (7,5)	6,17 (1,62 – 23,55)	<b>0,004</b>
Dùng sữa sinh non 22 Kcal/Oz — Ts. (%)	15 (34,1)	35 (55,6)	0,4 (0,18 – 0,89)	<b>0,023</b>
Dùng sữa thủy phân — Ts. (%)	37 (84,1)	36 (58,1)	3,82 (1,47 – 9,90)	<b>0,004</b>
Dùng sữa axit amin — Ts. (%)	15 (34,1)	6 (9,7)	4,83 (1,69 – 13,76)	<b>0,002</b>
Truyền hồng cầu lắng — Ts. (%)	38 (86,4)	43 (69,4)	2,8 (1,01 – 7,73)	<b>0,042</b>
Truyền huyết tương — Ts. (%)	11 (25)	5 (8,1)	3,8 (1,2 1– 11,89)	<b>0,016</b>
Truyền tiểu cầu — Ts. (%)	15 (34,1)	9 (14,5)	3,05 (1,19 – 7,82)	<b>0,018</b>
Dùng thuốc lợi tiểu — Ts. (%)	14 (31,8)	8 (12,9)	3,15 (1,19 – 8,37)	<b>0,018</b>
Vàng da có chiếu đèn — Ts. (%)	40 (90,9)	46 (74,2)	3,48 (1,07 – 11,26)	<b>0,030</b>

## Đặc điểm điều trị của 2 nhóm

Nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần: khả năng chẩn đoán MBD tăng lên 11,55 lần (OR = 11,55 ; 95% CI = 2,55 – 52,33). Kết quả này tương tự kết quả của tác giả **Ukarapong và cs.** ghi nhận có **mối liên quan giữa nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần và MBD** với  $p < 0,01$ .<sup>1</sup>

Nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần kéo dài  $\geq 14$  ngày: khả năng chẩn đoán MBD tăng gấp 6,17 lần (OR = 6,17 ; 95% CI = 1,62 – 23,55). Kết quả này tương tự kết quả của **Dina Angelika và cs.** ghi nhận có **mối liên quan giữa nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài và MBD** với  $p = 0,018$  ( $p < 0,05$ ).<sup>2</sup>

Truyền hồng cầu lắng: khả năng chẩn đoán MBD tăng gấp 2,8 lần (OR = 2,8 ; 95% CI = 1,01 – 7,73). Kết quả này tương tự kết quả của tác giả **Alejandro và cs.** ghi nhận có **mối liên quan giữa truyền hồng cầu và MBD** với  $p < 0,001$ .<sup>3</sup>

1. Ukarapong S et al. Early Hum Dev. Sep 2017;112:29-34.

2. Angelika D et al. Ann Med Surg (Lond). Apr 2021;64:102235.

3. Avila-Alvarez A et al. Nutrients. Dec 10 2020; 12(12).



## Đặc điểm điều trị của 2 nhóm

Dùng thuốc lợi tiểu: khả năng chẩn đoán MBD tăng gấp 3,67 lần (OR = 3,67 ; 95% CI = 1,34 – 10,07). Kết quả này tương tự với kết quả của **Ukarapong với cs. (2017)** và **Yuyun Chen với cs. (2022)** ghi nhận có **mối liên quan giữa việc dùng lợi tiểu và MBD** với p lần lượt là 0,04 và  $\leq 0,01$ .<sup>1, 2</sup>

1. Ukarapong S et al. Early Hum Dev. Sep 2017;112:29-34.
2. Chen Y et al. Doi:10.21203/rs.3.rs-1932908/v1

# **KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

## **Mục tiêu 4**

**Xác định sự tương quan giữa các yếu tố nguy cơ với MBD ở trẻ sinh non dưới 32 tuần và trẻ sinh rất nhẹ cân**

## Các yếu tố liên quan đến MBD

Chúng tôi ghi nhận được các yếu tố có liên quan đến bệnh xương chuyển hóa ở trẻ sinh non dưới 32 tuần hoặc trẻ sinh rất nhẹ cân gồm **11 yếu tố nguy cơ** sau:

- ✔ Nhiễm trùng huyết
- ✔ Sốc có dùng thuốc vận mạch
- ✔ Viêm ruột hoại tử từ độ 2
- ✔ Vàng da có chiều đèn
- ✔ Vàng da ứ mật
- ✔ Dị tật bẩm sinh tiêu hóa có phẫu thuật
- ✔ Nuôi ăn TM toàn phần
- ✔ Truyền hồng cầu lắng
- ✔ Truyền huyết tương
- ✔ Truyền tiểu cầu
- ✔ Điều trị thuốc lợi tiểu

# Phân tích hồi quy đa biến Logistic

Đặc điểm	B	OR (95% CI)	p
Nhiễm trùng huyết	1,59	4,91 (1,33 – 18,09)	<b>0,017</b>
Sốc có dùng thuốc vận mạch	-0,98	0,38 (0,07 – 2,13)	0,269
Viêm ruột hoại tử từ độ 2	1,48	4,41 (1,25 – 15,52)	<b>0,021</b>
Vàng da có chiều đèn	0,27	1,31 (0,23 – 7,54)	0,765
Vàng da ứ mật	1,48	4,40 (1,12 – 17,32)	<b>0,034</b>
Dị tật bẩm sinh tiêu hóa có phẫu thuật	-0,32	0,73 (0,12 – 4,39)	0,726
Nuôi ăn TM toàn phần $\geq$ 14 ngày	1,97	7,20 (1,28 – 40,60)	<b>0,025</b>
Truyền hồng cầu lắng	0,50	1,64 (0,30 – 9,10)	0,570
Truyền huyết tương	0,46	1,58 (0,23 – 10,83)	0,640
Truyền tiểu cầu	0,68	1,97 (0,41 – 9,49)	0,400
Điều trị thuốc lợi tiểu	-0,24	0,78 (0,13 – 4,57)	0,786

Tương tự của tác giả Ukarapong và cs. ghi nhận ứ mật làm tăng nguy cơ mắc MBD lên 9,6 lần (OR = 9,6 ; 95% CI = 2,1 – 46,3).<sup>1</sup>

Tương tự của tác giả Whenhao Chen và cs. ghi nhận nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài làm tăng nguy cơ mắc MBD lên 1,43 lần (OR = 1,43 ; 95% CI = 1,09 – 1,89).<sup>2</sup>

1. Ukarapong S et al. Early Hum Dev. Sep 2017;112:29-34.

2. Chen W et al. Medicine (Baltimore). Oct 2018;97(42):e12861.

## Các yếu tố nguy cơ của MBD

Đặc điểm	B	OR (95% CI)	p
Nhiễm trùng huyết	1,46	4,31 (1,29 – 14,38)	<b>0,018</b>
Viêm ruột hoại tử từ độ 2	1,35	3,85 (1,23 – 12,04)	<b>0,021</b>
Vàng da ứ mật	1,33	3,78 (1,22 – 11,74)	<b>0,022</b>
Nuôi ăn TM toàn phần $\geq$ 14 ngày	1,69	5,40 (1,13 – 25,74)	<b>0,034</b>
Hằng số	-9,43	-	0,000

Dự đoán có MBD: **73,8%**

Dự đoán không có MBD: **72,5%**

### Phương trình hồi qui:

$$\text{Log}_e \left[ \frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)} \right] = A$$

$$= -9,43 + 1,46 \times [\text{Nhiễm trùng huyết}] + 1,35 \times [\text{Viêm ruột hoại tử từ độ 2}] \\ + 1,33 \times [\text{Vàng da ứ mật}] + 1,69 \times [\text{Nuôi ăn TM toàn phần } \geq 14 \text{ ngày}]$$

# KẾT LUẬN

- Ghi nhận có 44 (chiếm **41,5%**) trẻ sơ sinh được chẩn đoán bệnh xương chuyển hóa (MBD).
- Qua phân tích đơn biến, chúng tôi ghi nhận được **11 yếu tố nguy cơ** liên quan đến MBD gồm: nhiễm trùng huyết, sốc có dùng thuốc vận mạch, viêm ruột hoại tử từ độ 2 trở lên, vàng da có chiều đèn, vàng da ứ mật, dị tật bẩm sinh tiêu hóa có phẫu thuật, nuôi ăn TM toàn phần, truyền hồng cầu lắng, truyền huyết tương, truyền tiểu cầu và điều trị thuốc lợi tiểu
- Trong phân tích đa biến bằng hồi qui Logistic, chúng tôi xác định được **4 yếu tố nguy cơ** khả năng giúp ích trong việc tiên đoán MBD bao gồm: nhiễm trùng huyết (OR = 4,31 ;  $p < 0,05$ ), viêm ruột hoại tử từ độ 2 trở lên (OR = 3,85 ;  $p < 0,05$ ), vàng da ứ mật (OR = 1,33 ;  $p < 0,05$ ) và nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần  $\geq 14$  ngày (OR = 1,69 ;  $p < 0,05$ ).
- Mô hình tiên đoán cho MBD với độ chính xác chung của mô hình là **73,2%**.

# KIẾN NGHỊ

- Trẻ sanh non nhẹ cân có nguy cơ cao bị MBD nên cần sàng lọc sớm từ 4 tuần tuổi để phát hiện và điều trị kịp thời.
- Cần tránh những yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến sự hấp thụ Ca và Phospho dẫn đến bệnh xương chuyển hóa ở trẻ.
- Cần thêm những nghiên cứu về nguy cơ mắc bệnh xương chuyển hóa trên nhóm trẻ sanh non có thêm các bệnh nền như nhiễm trùng huyết, vàng da ứ mật, viêm ruột hoại tử hay được nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài trên 14 ngày, để hiểu rõ hơn độ mạnh tương quan của các yếu tố nguy cơ này với bệnh xương chuyển hóa.
- Cần những nghiên cứu lớn hơn, đa trung tâm về nguy cơ mắc bệnh xương chuyển hóa trên nhóm trẻ sanh non để xác định các yếu tố nguy cơ, và hiểu rõ hơn độ mạnh tương quan của các yếu tố nguy cơ này với bệnh xương chuyển hóa.
- Cần thêm nghiên cứu về theo dõi lâu dài những trẻ sanh non đã được điều trị sớm bệnh xương chuyển hóa để đánh giá đáp ứng điều trị và mức độ tăng trưởng của trẻ.

# **XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN**

Người thực hiện: TRAN CAO NHẢ ĐOÀN

Hướng dẫn khoa học: Ts. Bs. CAM NGỌC PHƯƠNG