

DOI: 10.59715/pntj.mp.1.4.13

# Đặc điểm điều trị suy gan cấp ở trẻ em tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Nhi Đồng 1

Nguyễn Hoàng Trí<sup>1</sup>, Phạm Văn Quang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định nguyên nhân, đặc điểm điều trị, kết quả và các yếu tố liên quan tử vong của bệnh nhân bị suy gan cấp được điều trị tại khoa Hồi sức Tăng cường - Chống độc bệnh viện Nhi đồng 1 từ 1/2018 đến 6/2021.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

**Kết quả:** 102 trường hợp mắc suy gan cấp. Ở các nguyên nhân gây suy gan cấp, sốc là nguyên nhân hàng đầu (79,3%) với sốc nhiễm trùng và sốc sốt xuất huyết lần lượt là 43,1% và 23,5%. Không ghi nhận trường hợp nào do viêm gan siêu vi A, B hay C. Wilson là nguyên nhân duy nhất ở nhóm rối loạn chuyển hóa di truyền và không trẻ nào mắc suy gan cấp do ngộ độc thuốc. Các điều trị thường dùng: Natri ưu trương (43,1%), Manitol (30,4%), NAC (28%). 18 trẻ được tiến hành lọc máu liên tục (CRRT), tất cả đều được chỉ định khi có diễn tiến não gan giai đoạn III - IV kèm tăng  $\text{NH}_3 \geq 150 \mu\text{mol/L}$  hoặc có kèm suy thận. Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa  $\text{NH}_3$  trước và sau 24 giờ CRRT. Trong 9 ca thay huyết tương, hầu như tất cả đều được chỉ định khi không đáp ứng với CRRT (89%) và đa số trẻ (67%) được thay với khối lượng lớn. Tỷ lệ tử vong chung là 40,2%. Các yếu tố liên quan tử vong gồm: Bệnh não gan độ IV (OR 20,27,  $p < 0,05$ ), tăng  $\text{NH}_3$  máu (OR 1,013,  $p < 0,05$ ) và giảm Hemoglobin (OR 0,737,  $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Cần nhận biết và xử trí sớm sốc để hạn chế biến chứng tổn thương đa cơ quan. Nên nhanh chóng tiến hành CRRT khi trẻ có bệnh não gan nặng kèm  $\text{NH}_3$  tăng cao không đáp ứng với điều trị nội khoa.

**Từ khóa:** Suy gan cấp, lọc máu trong suy gan, thay huyết tương trong suy gan.

## Abstract

### Treatment characteristics of acute liver failure in children admitted to the pediatric intensive care unit at Children Hospital 1

**Objectives:** The aim of this study was to describe the causes, treatment characteristics, outcomes and mortality related factors in children with acute liver failure (ALF) admitted to the pediatric intensive care unit at children hospital 1 from January 2018 to June 2021.

**Method:** Case series study.

**Results:** A total of 102 children with ALF were admitted to the pediatric intensive care unit at children hospital 1 over the course of the study period. The most common causes of ALF were septic shock (43.1%) and Dengue shock syndrome (23.5%). None of our patients had viral hepatitis A, B or C. Wilson disease was the only cause identified in the hereditary metabolic disorder group. Acetaminophen overdose and other drugs' intoxication severe enough to cause ALF were not seen during the period. Commonly used treatments were hypertonic saline (43.1%), Mannitol (30.4%) and NAC (28%). 18 patients received CRRT, which was indicated when these patients showed signs of advanced hepatic encephalopathy (Grade 3 - 4) and a level of serum ammonia greater than  $150 \mu\text{mol/L}$ .

**Ngày nhận bài:**

10/5/2022

**Ngày phân biện:**

20/9/2022

**Ngày đăng bài:**

20/10/2022

**Tác giả liên hệ:**

Nguyễn Hoàng Trí

**Email:** nguyenhoangtri

2018@gmail.com

**ĐT:** 0365276933

mol/L or renal failure as a comorbid condition. There was a significant difference between the levels of serum ammonia before and 24-hour after CRRT. 9 patients underwent plasma exchange, which was mostly indicated in patients who had not responded to CRRT (89%). Most plasma exchanges (67%) were performed with high volume. Overall mortality rate was 40.2%. Risk factors for a fatal outcome in children with ALF include grade IV hepatic encephalopathy, raised level of serum ammonia and anemia.

**Conclusions:** Early recognition and aggressive therapy in pediatric shock are crucial to prevent multiple organ dysfunction syndrome. CRRT should be initiated in patients who show signs of advanced coma grades with a raised level of serum ammonia that do not respond to standard medical therapy.

**Keywords:** Acute liver failure, CRRT in acute liver failure, plasma exchange in acute liver failure.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy gan cấp được đặc trưng bởi tình trạng tổn thương gan cấp tính, rối loạn đông máu và bệnh não gan. Ở trẻ em, suy gan cấp là một hội chứng lâm sàng phức tạp, tiến triển nhanh chóng, có thể là đích đến cuối cùng của nhiều tình trạng khác nhau. Nếu không được điều trị, tiên lượng sẽ rất xấu. Trước đây khi ghép gan chưa phát triển, suy gan cấp ở trẻ em hầu như là vấn đề nan giải do diễn tiến lâm sàng xấu đi nhanh chóng và tỷ lệ tử vong lên đến 85%. Hiện nay, với sự phát triển của ghép gan phối hợp với điều trị tích cực tại khoa hồi sức (ICU) đã góp phần cải thiện đáng kể kết quả điều trị để tỷ lệ tử vong trong 21 ngày chỉ còn khoảng 11% tại những nước lớn [1]. Mặc dù vậy, việc quyết định khi nào có chỉ định ghép gan ở bệnh nhân suy gan cấp vẫn còn gặp nhiều khó khăn do vẫn chưa có những tiêu chuẩn thống nhất. Ngoài ra, ghép gan vẫn còn chưa thực sự phát triển ở nhiều nước, trong đó có Việt Nam và kể cả sau ghép gan bệnh nhân vẫn phải đối mặt với nhiều nguy cơ tử vong khác [2].

Tại nhiều trung tâm, thay huyết tương khối lượng lớn và lọc máu liên tục có thể được áp dụng trong điều trị và cho thấy nhiều hứa hẹn do có thể cải thiện chức năng đông máu, giảm sử dụng vận mạch, giảm độ nặng của bệnh não gan và tăng tiên lượng sống còn ở bệnh nhân mà không cần ghép gan [3, 4]. Ở Việt Nam, mặc dù đã có thể áp dụng các phương pháp này nhưng số lượng các nghiên cứu về suy gan cấp hiện tại còn ít.

Nhiều năm qua, tại bệnh viện Nhi Đồng 1, cùng với những cập nhật về điều trị trên thế giới, chúng tôi đã có những thay đổi tích cực trong công tác xử trí các ca bệnh suy gan cấp.

Những thay đổi lớn về điều trị này mang đến nhiều hứa hẹn trong việc cải thiện tiên lượng tử vong ở bệnh nhân. Như vậy câu hỏi đặt ra là: Đặc điểm và kết quả điều trị ở những trẻ bị suy gan cấp tại khoa Hồi sức bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 1/2018 đến 6/2021 như thế nào?.

## 2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca

### Đối tượng nghiên cứu

Trẻ được điều trị tại khoa Hồi sức Tăng cường - Chống độc bệnh viện Nhi đồng 1 được chẩn đoán suy gan cấp theo tiêu chuẩn của hiệp hội PALFSG từ 1/2018 đến 6/2021.

### Cỡ mẫu

Lấy trọn

### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả trẻ được điều trị tại khoa hồi sức bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 1/2018 đến 6/2021 thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán suy gan cấp của PALFSG [5] (khi có đủ tất cả các tiêu chuẩn sau đây):

- Không tiền sử bệnh gan mạn trước đó
- Có bằng chứng tổn thương gan trên xét nghiệm sinh hoá (AST hoặc ALT  $\geq$  100U/L).
- Rối loạn đông máu vẫn còn mặc dù đã được sử dụng Vitamin K (với INR  $\geq$  1.5)
- Bằng chứng bệnh não gan (không cần tiêu chuẩn này nếu bệnh nhân rối loạn đông máu nặng với INR  $\geq$  2).

### Tiêu chí loại ra

Trẻ có hồ sơ không đầy đủ

Thân nhân từ chối tham gia (trường hợp tiền cứu).

### Phương pháp thu thập số liệu

Đối với các trường hợp hồi cứu từ tháng

1/2018 đến tháng 12/2020: Từ dữ liệu máy tính tại hai khoa xét nghiệm huyết học và khoa hóa sinh, lấy danh sách tất cả những bệnh nhân được điều trị tại khoa Hồi sức Tăng cường - Chống độc bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2020 có chỉ số INR  $\geq 1,5$  và men gan (AST hoặc ALT)  $\geq 100$ U/L. Sau đó, lập danh sách bệnh nhân gồm họ tên, số hồ sơ, ngày nhập viện và đến phòng kế hoạch tổng hợp bệnh viện Nhi đồng 1 để được thông qua. Tiếp theo, tiến hành tra cứu hồ sơ bệnh án của bệnh nhân theo danh sách, lựa chọn những trường hợp suy gan cấp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, loại bỏ các trường hợp nằm trong tiêu chuẩn loại trừ. Tất cả các trẻ thỏa tiêu chuẩn vào lô nghiên cứu sẽ được ghi nhận bệnh sử, tiền căn, tình trạng lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng. Đồng thời ghi nhận diễn tiến, kết quả điều trị và biến chứng từ lúc trẻ nhập viện cho tới khi trẻ xuất viện hoặc tử vong.

Đối với các trường hợp tiền cứu từ tháng 1/2021 - 6/2021: Thu thập qua hỏi bệnh, thăm khám, các số liệu cận lâm sàng và theo dõi quá trình điều trị ở bệnh nhân tại khoa Hồi sức Tăng cường - Chống độc.

### 3. KẾT QUẢ

Từ tháng 1/2018 đến 6/2021 chúng tôi ghi nhận được 102 trường hợp suy gan cấp được điều trị tại khoa Hồi sức Tăng cường - Chống độc bệnh viện Nhi đồng 1.

#### Đặc điểm nguyên nhân gây suy gan cấp

**Bảng 1:** Các nguyên nhân suy gan cấp (n = 102)

Nguyên nhân	Tần số (N)	Tỉ lệ (%)
Sốc nhiễm trùng	44	43,1
Sốc sốt xuất huyết	24	23,5
Sốc tim	13	12,7
HLH	5	4,9
Nhồi máu gan	2	2
Ngưng tim ngưng thở trước nhập viện	2	2
Nhiễm EBV	2	2
Nhiễm HSV	1	1
Bệnh Wilson	1	1
Không rõ	8	7,8
Nhiễm HAV	0	0
Nhiễm HBV	0	0

Các số liệu được phân tích thống kê bởi phần mềm SPSS 20.0 với thống kê mô tả và thống kê phân tích. Biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn. Nếu phân phối không chuẩn được trình bày với trung vị, khoảng tứ phân vị. Biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ %. Sự khác biệt giữa các biến nhị giá độc lập hoặc nhiều biến định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher's exact nếu giá trị kỳ vọng thấp hơn 5. Sự khác biệt của biến số định lượng có phân phối chuẩn giữa 2 nhóm độc lập được kiểm định bằng t test. Sự khác biệt của biến số định lượng không có phân phối chuẩn giữa 2 nhóm độc lập được kiểm định bằng Mann - Whitney U test. Sự khác biệt của giá trị trung bình giữa 2 nhóm liên quan trên cùng một biến phụ thuộc liên tục được kiểm định bằng t test bất cặp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Phân tích đơn biến và đa biến với hồi quy logistic, xác định tỷ số chênh OR và khoảng tin cậy 95%.

**Biên bản chấp thuận của Hội đồng Y đức:**  
số 519/GCN - BVND1

Nguyên nhân	Tần số (N)	Tỉ lệ (%)
Nhiễm HCV	0	0
Ngộ độc Paracetamol	0	0
Ngộ độc thuốc khác	0	0
Tổng	102	100

**Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị**

**Bảng 2:** Điều trị chống phù não (n = 102)

Não gan - Phân độ	Chống phù não	Biện pháp lựa chọn		
		Manitol	Natri ưu trương	Cả 2 biện pháp
0 (n = 15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
I - II (n = 11)	1 (9,1)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)
III (n = 42)	26 (61,9)	20 (47,6)	25 (59,5)	19 (45,2)
IV (n = 34)	19 (55,9)	11 (32,4)	18 (52,9)	10 (29,4)

**Bảng 3:** Đặc điểm điều trị N - Acetylcysteine (n = 29)

Chỉ định		
Men gan AST/ALT	≥ 1.000 U/L	29 (100%)
	< 1.000 U/L	0 (0%)
Bắt đầu khi não gan độ	0	11 ( 37,9%)
	I - II	10 (34,5%)
	III - IV	8 (27,6%)
Liều		
Tần công 150 mg/kg giờ đầu kèm 50 mg/kg 4 giờ tiếp theo. Duy trì 6,25 mg/kg/giờ		29 (100%)
Thời gian sử dụng (ngày)		
Trung bình ± SD (min; max)		4,8 ± 1,24 (3; 7)

**Bảng 4:** Đặc điểm điều trị CRRT (n = 18)

Chỉ định	
Não gan III - IV kèm tăng NH3 > 150 Kèm suy thận	12 (66,7%) 6 (33,3%)
Chế độ	
CVVHDF	29 (100%)
CVVH	0 (0%)
Phương pháp kháng đông	
Heparin	0 (0%)
Enoxaparin	0 (0%)
Không dùng	18 (100%)
Thời gian lọc (ngày)	
Trung bình ± SD (min; max)	6,6 ± 2,7 (3; 12)

<b>Trung bình NH<sub>3</sub> trước CRRT</b>	<b>Trung bình NH<sub>3</sub> sau CRRT 24 giờ</b>	<b>P</b>
191,8 µmol/L	104,9 µmol/L	0,001*
<b>Trung bình Bilirubin toàn phần trước CRRT</b>	<b>Trung bình Bilirubin toàn phần sau CRRT 24 giờ</b>	<b>P</b>
233,4 µmol/L	201,8 µmol/L	0,327*

**Bảng 5:** Đặc điểm điều trị thay huyết tương (n = 9)

<b>Chỉ định</b>	
Không đáp ứng với CRRT liều cao	8 (88,9%)
Khác	1 (11,1%)
<b>Thể tích huyết tương thay</b>	
1 - 2 V	3 (33,3%)
15% Cân nặng lý tưởng	6 (66,7%)
<b>Phương pháp kháng đông</b>	
Heparin	0 (0%)
Enoxaparin	0 (0%)
Không dùng	9 (100%)
<b>Số lần thay huyết tương (lần)</b>	
Trung bình ± SD (min; max)	2,3 ± 1,5 (1; 5)

**Bảng 6:** Kết quả điều trị (n = 102)

<b>Kết quả điều trị chung</b>	<b>N (%)</b>
Sống	61 (59,8)
Tử vong	41 (40,2)
<b>Thời gian nằm viện (ngày)</b>	
Trung vị (khoảng tứ vị)	19 (10 - 31)

### Các yếu tố liên quan tử vong

Sau khi phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và đặc điểm điều trị, chúng tôi ghi nhận được các yếu tố sau có p < 0,05. Sau đó chúng tôi sử dụng các biến số này để đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến nhằm tìm ra các yếu tố liên quan độc lập với tử vong.

**Bảng 7:** Phân tích đơn biến tìm yếu tố liên quan đến tử vong (n = 102)

<b>Đặc điểm lâm sàng</b>	<b>Tử vong (n = 41)</b>	<b>Sống (n = 61)</b>	<b>P</b>	<b>OR (KTC 95%)</b>
Mức độ bệnh não gan	0	2	13	0,000
	I - II	0	11	0,999
	III	11	31	0,318
	IV	28	6	< 0,001

Đặc điểm lâm sàng		Tử vong (n = 41)	Sống (n = 61)	P	OR (KTC 95%)
Xuất huyết	Có	28	29	0,04	2,38 (1,04 - 5,44)
	Không	13	32		
Toan chuyển hóa	Có	21	12	0,001	4,29 (1,78 - 10,33)
	Không	20	49		

	Hệ số hồi qui	P	OR (KTC 95%)
Hemoglobin	- 0,255	0,004	0,775 (0,650 - 0,924)
INR	0,136	0,032	1,146 (1,011 - 1,297)
NH3	0,008	0,029	1,008 (1,001 - 1,016)

**Bảng 8:** Phân tích đa biến tìm yếu tố liên quan đến tử vong (n = 102)

		Hệ số hồi qui	P	OR (KTC 95%)
Mức độ bệnh não gan	0		0,000	
	I - II	-19,15	0,999	
	III	-0,195	0,839	
	IV	3,009	0,003	20,27 (2,84 - 144,66)
NH3		0,013	0,034	1,013 (1,001 - 1,025)
Hemoglobin		-0,305	0,022	0,737 (0,568 - 0,957)

#### 4. BÀN LUẬN

##### Đặc điểm nguyên nhân gây suy gan cấp

Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ bệnh nhân mắc suy gan cấp do tình trạng sốc nhiễm trùng và sốc xuất huyết chiếm tỉ lệ khá lớn, lần lượt lên đến 43,1% và 23,5%, vốn là hai mặt bệnh chủ yếu ở khoa. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, được thực hiện tại khoa Hồi sức Tăng cường - Chống độc bệnh viện Nhi đồng 1 trong khoảng thời gian từ năm 2011 đến năm 2014, tác giả Lê Ánh Ngọc cũng ghi nhận được hai nguyên nhân gây suy gan cấp ở trẻ em chiếm đa số trong mẫu nghiên cứu là sốc xuất huyết và sốc nhiễm trùng với tỉ lệ lần lượt là 46,8% và 43,2% [6]. Nghiên cứu của Getsuwan tại Thái Lan cũng có những nét tương đồng, với gần 15% trẻ mắc suy gan cấp tại đây là do

sốc xuất huyết [7]. Đáng chú ý, trong nghiên cứu của chúng tôi là không có bệnh nhân nào bị suy gan do viêm gan siêu vi A, B, C hay E. Ngược lại, theo nhiều nghiên cứu được thực hiện tại các quốc gia đang phát triển ở Châu Á, Châu Phi và Nam Mỹ thì HAV và HEV là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến suy chức năng gan cấp tính ở trẻ em [8 - 10]. Ngoài ra, những nghiên cứu được tiến hành ở các nước Đông Nam Á cũng cho kết quả tương tự [11]. Chúng tôi cũng bắt gặp được những vi rút có khả năng gây tổn thương gan khác. Mặc dù không phải là các vi rút hướng gan nhưng cũng được báo cáo ở nhiều nghiên cứu cả trong và ngoài nước về mức độ phổ biến và khả năng gây suy gan ở trẻ em. Độ tuổi bắt gặp các tác nhân này trong nghiên cứu của chúng tôi giống những gì được

mô tả bởi Squires [5]. Theo tác giả này, HSV là tác nhân đứng đầu trong nhóm nguyên nhân nhiễm trùng ở các trẻ nhỏ hơn 3 tuổi. Ngược lại ở những bệnh nhân trên 3 tuổi, EBV lại là siêu vi thường gặp nhất gây suy chức năng gan cấp tính. Nghiên cứu được thực hiện ở Cuba cũng cho kết quả tương tự, với tất cả các trường hợp nhiễm HSV đều nhỏ hơn 5 tuổi và những ca mắc EBV đều trên 5 tuổi [12]. Trong nhóm rối loạn điều hòa miễn dịch, hội chứng thực bào máu là nguyên nhân duy nhất mà chúng tôi bắt gặp được. Nghiên cứu của Lê Ánh Ngọc cũng gần như tương đồng với của chúng tôi cả về tỉ lệ mắc và độ tuổi [6]. Ở Cuba và Thái Lan, tỉ lệ suy gan cấp do HLH cũng không nhiều, lần lượt là 10% và 11%. Khác hẳn với các nghiên cứu ở nước ngoài, viêm gan tự miễn có thể bắt gặp ở mọi lứa tuổi [5, 12]. Nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác trong nước không ghi nhận được trường hợp viêm gan tự miễn nào gây suy gan cấp ở trẻ em [6, 13, 14]. Không bắt gặp được trường hợp ngộ độc thuốc nào dẫn đến suy chức năng gan trong khoảng thời gian nghiên cứu. Giống với chúng tôi, Hoàng Anh Vũ và Lê Ánh Ngọc cũng không ghi nhận được trường hợp ngộ độc thuốc nào. Chỉ riêng ở nghiên cứu của Ngô Thị Vân Anh thì có quan sát thấy 2 bệnh nhân (5%) suy gan cấp do Paracetamol. Trái ngược với các báo cáo trong nước, tại Mỹ và Anh, ngộ độc cấp do Paracetamol là nguyên nhân thường gặp nhất dẫn đến suy gan cấp ở trẻ trên 3 tuổi, chiếm gần 21% [5, 15]. Ở nhóm nguyên nhân rối loạn chuyển hóa di truyền, chúng tôi tìm thấy một trường hợp mắc bệnh lý Wilson. Các nguyên cứu trong nước khác của Hoàng Anh Vũ, Lê Ánh Ngọc và Ngô Thị Vân Anh không ghi nhận được trường hợp bệnh lý Wilson nào. Việc hiếm gặp bệnh lý này trên những trẻ suy gan cấp cũng đã được miêu tả trong nhiều nghiên cứu ở nước ngoài. Tại Anh, một nghiên cứu kéo dài 37 năm chỉ xác định được 57 trẻ mắc Wilson và trong số này chỉ có 47,3% số ca có diễn tiến đến suy gan cấp [16]. Nghiên cứu của chúng tôi có 8 trường hợp (7,8%) không tìm thấy nguyên nhân. Tại Việt Nam, Hoàng Anh Vũ báo cáo có 14% bệnh nhân không xác định được nguyên nhân nhưng ở nghiên cứu của Ngô Thị Vân Anh thì tỉ lệ này lên đến 45%. Theo nghiên cứu của Squires ở 3

quốc gia phát triển là Canada, Mỹ và Anh thì ghi nhận được số lượng bệnh nhân không rõ nguyên nhân lên tới 49% tổng số ca [5].

#### **Đặc điểm điều trị - Kết quả điều trị**

Ở những trẻ hôn mê gan độ III và IV, tỉ lệ có tăng áp lực nội sọ là rất cao, lần lượt lên đến 80% và 95% [17]. Trên lâm sàng, thủ thuật đo áp lực nội sọ để chẩn đoán và hướng dẫn điều trị không phổ biến và có liên quan đến nhiều biến chứng nguy hiểm [18]. Do đó, nhiều tác giả đã ủng hộ việc tiến hành điều trị chống phù não khi bệnh nhân có diễn tiến đến hôn mê gan độ III mà không cần bằng chứng từ việc đo áp lực nội sọ [17]. Ngoài những biện pháp điều trị nhằm kiểm soát các yếu tố kích gợi làm nặng thêm bệnh lý não gan, những biện pháp điều trị như tăng thông khí, thở máy ngắn hạn, Manitol và Natri uric acid cho thấy hiệu quả rõ rệt trong việc làm giảm áp lực nội sọ ở những bệnh nhân phù não. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do số lượng bệnh nhân sốc chiếm tỉ lệ khá nhiều nên Natri uric acid là biện pháp được ưu tiên lựa chọn nhiều hơn Manitol (43,1% so với 30,4%). Giống với các hướng dẫn điều trị, hầu như tất cả các bệnh nhân được khởi động điều trị chống phù não đều có rối loạn tri giác từ độ III trở lên.

Trên lâm sàng, khi bệnh nhân có men gan tăng cao, lớn hơn 1.000 UI sẽ được chỉ định điều trị với NAC qua đường tĩnh mạch. Liều và thời gian sử dụng NAC thay đổi tùy theo nghiên cứu [19]. Hai phương pháp dùng phổ biến là dựa theo 2 nghiên cứu RCT nhằm đánh giá hiệu quả của NAC trên những bệnh nhân suy gan cấp không do acetaminophen [20, 21]. Ở cách dùng đầu tiên, liệu trình NAC được khởi động với liều tấn công là 150mg/kg/giờ trong giờ đầu tiên, theo sau là 12,5mg/kg/giờ trong 4 giờ tiếp theo. Sau đó, NAC sẽ được truyền duy trì với liều 6,25mg/kg/giờ để tổng thời gian sử dụng là 72 giờ. Ở cách thứ hai, bệnh nhân được sử dụng NAC liên tục trong 7 ngày với liều 150mg/kg/ngày (6,25mg/kg/giờ). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 29 trường hợp được sử dụng NAC với liệu trình tấn công (150 mg/kg/giờ) trong giờ đầu và 12,5mg/kg/giờ ở 4 giờ tiếp theo và duy trì (6,25 mg/kg/giờ) kèm thời gian sử dụng trung bình là 4,8 ngày. Khi phân tích hồi qui logistic đơn biến, chúng tôi không thấy có khác biệt ý nghĩa về tỉ lệ tử vong ở hai nhóm sử dụng

và không sử dụng NAC. Tuy nhiên, nghiên cứu của Kortsalioudaki quan sát hiệu quả của NAC trên nhóm bệnh nhân suy gan cấp không do ngộ độc acetaminophen cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa về thời gian nằm viện và tỉ lệ sống còn ở cả hai nhóm ghép gan và không ghép gan [22].

Tại khoa hồi sức, chúng tôi phối hợp cả CRRT và thay huyết tương khối lượng lớn vào việc điều trị, với CRRT liều cao chế độ CVVHDF được khởi động đầu tiên khi bệnh nhân có diễn tiến bệnh não gan nặng kèm có bằng chứng  $\text{NH}_3$  tăng cao trên  $150\mu\text{mol/L}$  nhằm kiểm soát  $\text{NH}_3$  và ngăn ngừa tình trạng phù não. Khi phân tích hiệu quả lọc bỏ  $\text{NH}_3$  của CRRT, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa trung bình  $\text{NH}_3$  trước CRRT và sau 24 giờ thực hiện ( $p = 0,001$ ), với trung bình trước lọc máu là  $191,8\text{ umol/L}$  và sau lọc là  $104,9\text{ umol/L}$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được chỉ định bắt đầu với CRRT đều có rối loạn đông máu nặng hoặc đang xuất huyết (15 bệnh nhân có rối loạn đông máu nặng với  $\text{INR} > 2,5$ ;  $\text{aPTT}$  kéo dài  $> 65$  giây; giảm tiểu cầu  $< 60.000$  và 3 bệnh nhân đang xuất huyết tiến triển). Do đó, kháng đông với Heparin không được sử dụng ở bất kì bệnh nhân nào khi thực hiện CRRT.

Nếu tình trạng bệnh nhân vẫn không cải thiện, chúng tôi sẽ tiến hành thay huyết tương. Có 6 bệnh nhân (66,7%) được thay huyết tương khối lượng lớn (15% cân nặng lý tưởng). Hầu như tất cả đều được chỉ định khi bệnh lý não gan trên lâm sàng và chức năng gan không cải thiện với CRRT liều cao. Một bệnh nhân phải thay huyết tương 5 lần. Trước đây, có nhiều câu hỏi đặt ra về số lần thay huyết tương tối ưu ở bệnh nhân suy gan cấp. Theo Chien, việc phải sử dụng HVP nhiều hơn 6 lần hầu như không mang lại lợi ích gì trong cải thiện tiên lượng sống còn nếu như bệnh nhân không được tiến hành ghép gan (độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 66,7%) [23].

Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, chiếm 40,2%. Gần như tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, có 47% trẻ có kết cục xấu (tử vong hoặc phải ghép gan khẩn) ở nghiên cứu của Squires [5]. Nghiên cứu của César và Mendizabal có tỉ lệ tử vong đều gần 50% [12, 24]. Các nghiên cứu khác thực hiện trong nước đều có tỉ lệ tử vong cao hơn so với

nghiên cứu của chúng tôi, với kết quả của Ngô Thị Vân Anh và Lê Ánh Ngọc lần lượt là 57,5% và 55,9%. Ở nghiên cứu của Hoàng Anh Vũ, tỉ lệ này lên đến 86%.

#### **Các yếu tố liên quan tử vong**

Phân tích hồi qui logistic đơn biến ghi nhận được một số yếu tố liên quan đến tử vong của suy gan cấp bao gồm bệnh não gan độ IV, xuất huyết, toan chuyển hóa, Hemoglobin, INR và  $\text{NH}_3$  với  $p < 0,05$  và khoảng tin cậy 95% của OR không chứa 1. Các yếu tố liên quan độc lập sau khi phân tích đa biến với mô hình hồi qui logistic thu được bao gồm: Bệnh não gan độ IV, chỉ số  $\text{NH}_3$  và chỉ số Hemoglobin.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, khi chỉ số  $\text{NH}_3$  huyết thanh ở bệnh nhân tăng lên thêm  $55\text{ umol/L}$  thì nguy cơ tử vong sẽ tăng lên gấp 2 lần và khi chỉ số Hemoglobin giảm đi  $3\text{g/dL}$  thì nguy cơ tử vong của bệnh nhân sẽ tăng lên gấp 2,5 lần.

Những bệnh nhân có diễn tiến đến bệnh não gan độ IV trên lâm sàng có khả năng tử vong cao gấp 20 lần so với các bệnh nhân không có rối loạn tri giác. Kết quả này giống với nghiên cứu của Getsuwan. Theo tác giả này, bệnh não gan độ IV cũng là yếu tố tiên lượng (tử vong hoặc cần ghép gan khẩn). Ngoài ra, tương đồng với kết quả trên còn có nghiên cứu của César và Squires. Cũng theo hai nghiên cứu này, bệnh não gan xuất hiện vào thời điểm nhập viện là yếu tố tiên lượng xấu ở bệnh nhân suy gan cấp.

### **5. KẾT LUẬN**

Cần nhận biết và xử trí sớm sốc ở trẻ để hạn chế biến chứng tổn thương đa cơ quan, đặc biệt là sốc nhiễm trùng do đây là nhóm nguyên nhân gây suy gan cấp chiếm tỉ lệ cao. Ngoài những biện pháp điều trị đầy khả quan như NAC và HVP, đối với những trẻ có bệnh não gan nặng kèm  $\text{NH}_3$  tăng cao không cải thiện với điều trị nội khoa thông thường, nên nhanh chóng tiến hành CRRT vì đây là phương pháp giúp lọc bỏ  $\text{NH}_3$  hiệu quả.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. V. L. Ng, R. Li, K. M. Loomes, M. A. Leonis, D. A. Rudnick, S. H. Belle, và R. H. Squires (2016), Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy

- From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, số 63(3), tr. 357-64.
2. F. V. Schiodt, E. Atillasoy, A. O. Shakil, E. R. Schiff, C. Caldwell, K. V. Kowdley, R. Stribling, J. S. Crippin, S. Flamm, K. A. Somberg, H. Rosen, T. M. McCashland, J. E. Hay, và W. M. Lee (1999), Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States, *Liver Transpl Surg*, số 5(1), tr. 29-34.
  3. F. S. Larsen, L. E. Schmidt, C. Bernsmeier, A. Rasmussen, H. Isoniemi, V. C. Patel, E. Triantafyllou, W. Bernal, G. Auzinger, D. Shawcross, M. Eefsen, P. N. Bjerring, J. O. Clemmesen, K. Hockerstedt, H. J. Frederiksen, B. A. Hansen, C. G. Antoniadis, và J. Wendon (2016), High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial, *J Hepatol*, số 64(1), tr. 69-78.
  4. A. Deep, C. E. Stewart, A. Dhawan, và A. Douiri (2016), Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Outcome in Pediatric Acute Liver Failure, *Crit Care Med*, số 44(10), tr. 1910-9.
  5. R. H. Squires, Jr., B. L. Shneider, J. Bucuvalas, E. Alonso, R. J. Sokol, M. R. Narkewicz, A. Dhawan, P. Rosenthal, N. Rodriguez-Baez, K. F. Murray, S. Horslen, M. G. Martin, M. J. Lopez, H. Soriano, B. M. McGuire, M. M. Jonas, N. Yazigi, R. W. Shepherd, K. Schwarz, S. Lobritto, D. W. Thomas, J. E. Lavine, S. Karpen, V. Ng, D. Kelly, N. Simonds, và L. S. Hynan (2006), Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group, *J Pediatr*, số 148(5), tr. 652-658.
  6. Lê Ánh Ngọc (2014), Đặc điểm suy gan cấp tại khoa Hồi sức Bệnh viện Nhi Đồng 1, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
  7. S. Getsuwan, C. Lertudomphonwanit, P. Tanpowpong, C. Thirapattaraphan, T. Tim-Aroon, D. Wattanasirichaigoon, và S. Treepongkaruna (2020), Etiologies, Prognostic Factors, and Outcomes of Pediatric Acute Liver Failure in Thailand, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, số 23(6), tr. 539-547.
  8. S. Alam, R. Khanna, V. Sood, B. B. Lal, và D. Rawat (2017), Profile and outcome of first 109 cases of paediatric acute liver failure at a specialized paediatric liver unit in India, *Liver Int*, số 37(10), tr. 1508-1514.
  9. M. Ciocca, S. F. Moreira - Silva, S. Alegria, M. C. Galoppo, R. Ruttiman, G. Porta, T. R. Da Silvera, P. Rubio, M. Macias, Y. Cervantes, M. L. Avila-Aguero, S. A. Clemens, R. Clemens, và J. Weil (2007), Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America, *Pediatr Infect Dis J*, số 26(8), tr. 711-5.
  10. U. Shah, Z. Habib, và R. E. Kleinman (2000), Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country, *Pediatrics*, số 105(2), tr. 436-8.
  11. L. C. Bravo, G. V. Gregorio, F. Shafi, H. L. Bock, I. Boudville, Y. Liu, và S. R. Gatchalian (2012), Etiology, incidence and outcomes of acute hepatic failure in 0-18 year old Filipino children, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, số 43(3), tr. 764-72.
  12. C. E. Silverio, C. Y. Smithen-Romany, N. I. Hondal, H. O. Díaz, M. I. Castellanos, và O. Sosa (2015), Acute liver failure in Cuban children, *MEDICC Rev*, số 17(1), tr. 48-54.
  13. Ngô Thị Vân Anh (2009), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số nguyên nhân suy gan cấp ở trẻ em tại Viện Nhi trung ương, Đại học y Hà Nội.
  14. Phạm Hoàng Việt, Hoàng Anh Vũ (2002), Đặc điểm suy gan cấp điều trị tại trung tâm bệnh Nhiệt Đới, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
  15. J. Polson và W. M. Lee (2005), AASLD position paper: the management of acute liver failure, *Hepatology*, số 41(5), tr. 1179-97.
  16. A. Dhawan, R. M. Taylor, P. Cheeseman, P. De Silva, L. Katsiyiannakis, và G. Mieli-Vergani (2005), Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation, *Liver Transpl*, số 11(4), tr. 441-8.
  17. R. Khan và S. Koppe (2018), Modern Management of Acute Liver Failure, *Gastroenterol Clin North Am*, số 47(2), tr. 313-326.
  18. A. T. Blei, S. Olafsson, S. Webster, và R.

- Levy (1993), Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure, *Lancet*, số 341(8838), tr. 157-8.
- 19.H. Jawaid, M. M. Ali, M. U. Khan, S. Sami, và M. A. Shaikh (2021), Efficacy and safety of N-acetylcysteine for the treatment of non-acetaminophen-induced acute liver failure: an updated systematic review and meta-analysis, *Clin Exp Hepatol*, số 7(2), tr. 156-164.
- 20.W. M. Lee, L. S. Hynan, L. Rossaro, R. J. Fontana, R. T. Stravitz, A. M. Larson, T. J. Davern, 2nd, N. G. Murray, T. McCashland, J. S. Reisch, và P. R. Robuck (2009), Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure, *Gastroenterology*, số 137(3), tr. 856-64, 864.e1.
- 21.R. H. Squires, A. Dhawan, E. Alonso, M. R. Narkewicz, B. L. Shneider, N. Rodriguez-Baez, D. D. Olio, S. Karpen, J. Bucuvalas, S. Lobritto, E. Rand, P. Rosenthal, S. Horslen, V. Ng, G. Subbarao, N. Kerkar, D. Rudnick, M. J. Lopez, K. Schwarz, R. Romero, S. Elisofon, E. Doo, P. R. Robuck, S. Lawlor, và S. H. Belle (2013), Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial, *Hepatology*, số 57(4), tr. 1542-9.
- 22.C. Kortsalioudaki, R. M. Taylor, P. Cheeseman, S. Bansal, G. Mieli-Vergani, và A. Dhawan (2008), Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure, *Liver Transpl*, số 14(1), tr. 25-30.
- 23.M. M. Chien, M. H. Chang, K. C. Chang, F. T. Lu, Y. C. Chiu, H. L. Chen, Y. H. Ni, H. Y. Hsu, và J. F. Wu (2019), Prognostic parameters of pediatric acute liver failure and the role of plasma exchange, *Pediatr Neonatol*, số 60(4), tr. 389-395.
- 24.M. Mendizabal, M. Dip, E. Demirdjian, L. Lauferman, S. Lopez, J. Minetto, A. Costaguta, C. Rumbo, I. Malla, M. C. Sanchez, E. Halac, G. Cervio, M. Cuarterolo, M. Galoppo, O. Inventarza, L. Bisgniano, D. D'Agostino, và F. Rubinstein (2020), Changing Etiologies and Prognostic Factors in Pediatric Acute Liver Failure, *Liver Transpl*, số 26(2), tr. 268-275.