

## Tổng quan về suy hô hấp cấp

Nguyễn Lê Hồng Phát<sup>1</sup>, Đoàn Lê Minh Hạnh<sup>1</sup>, Trần Văn Thi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Nội tổng quát, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Suy hô hấp cấp là hội chứng lâm sàng nặng có thể gây rối loạn chức năng đa cơ quan và đe dọa tính mạng và là một trong những lý do thường gặp nhất làm người bệnh phải nhập các đơn vị chăm sóc tích cực. Mặc dù có nhiều nỗ lực trong chẩn đoán và điều trị, tỷ lệ tử vong chung của suy hô hấp cấp còn khá cao. Vấn đề này càng trở nên nghiêm trọng hơn trong các đại dịch như đại dịch cúm, SARS, MERS, H1N1 và gần đây nhất là đại dịch COVID-19. Suy hô hấp được định nghĩa là tình trạng hệ hô hấp giảm hay không còn khả năng thực hiện được một hay cả hai chức năng trao đổi khí: thu nhận O<sub>2</sub> và thải trừ CO<sub>2</sub>. Việc điều trị suy hô hấp cấp trong thực hành lâm sàng tùy thuộc vào nguyên nhân gây suy hô hấp cấp. Hai nguyên nhân thường gặp là suy hô hấp giảm thông khí cấp và hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS). Trong suy hô hấp giảm thông khí cấp, thở máy không xâm lấn là phương tiện hỗ trợ thông khí hiệu quả giúp cải thiện thông khí phế nang, giảm nguy cơ đặt nội khí quản. Ngược lại, hội chứng nguy kịch hô hấp cấp có tình trạng giảm oxy máu nặng kém đáp ứng với điều trị oxy liệu pháp do đó cần có chiến lược thông khí xâm lấn bảo vệ phổi trong bối cảnh chưa có phương pháp điều trị bằng thuốc nào được chứng minh làm giảm tử vong và cải thiện kết cục bệnh nhân. Oxy hóa máu qua màng ngoài cơ thể là hướng tiếp cận mới giúp duy trì oxy và CO<sub>2</sub> máu bình thường trong các trường hợp suy hô hấp nặng.

**Từ khóa:** Suy hô hấp cấp, suy hô hấp giảm thông khí cấp, hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS).

### Abstract

#### Acute respiratory failure

Acute respiratory failure, a severe clinical syndrome which results in multi - organ dysfunction and life - threatening, is one of the most common reasons for intensive care units' admission. Despite many efforts in diagnosis and treatment, the overall mortality rate of acute respiratory failure is still quite high. This issue is more severe during pandemics, such as the influenza, SARS, MERS, H1N1 pandemic and most recently the COVID-19 pandemic. Acute respiratory failure is a syndrome in which the respiratory system fails in one or both of its gas exchange functions: oxygenation and carbon dioxide elimination. Clinical management depends on the cause of the acute respiratory failure. Two common causes are acute ventilatory respiratory failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS). In acute ventilatory respiratory failure, noninvasive mechanical ventilation can provide respiratory support effectively, augment alveolar ventilation and reduce the risk of intubation in acute ventilatory failure. In contrast, acute respiratory distress syndrome with severe hypoxemia is poorly responsive to oxygen therapy, thus requiring a lung protective ventilation strategy in the absence of proven other therapies to reduce mortality and improve patient outcomes. Extracorporeal membrane oxygenation is a new approach to maintain normal blood oxygen and CO<sub>2</sub> in cases of severe respiratory failure.

**Keywords:** Acute respiratory failure, acute ventilatory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS).

**Ngày nhận bài:**

10/5/2023

**Ngày phân biện:**

12/6/2023

**Ngày đăng bài:**

20/7/2023

**Tác giả liên hệ:**

Nguyễn Lê Hồng Phát

**Email:**

phatnh@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0934461240

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy hô hấp cấp là hội chứng lâm sàng nặng gây rối loạn chức năng đa cơ quan và đe dọa tính mạng, là một trong những lý do thường gặp nhất làm người bệnh phải nhập các khoa hồi sức tích cực (ICU) [1, 2]. Tại Mỹ, có tới gần 330.000 bệnh nhân được chẩn đoán suy hô hấp cấp hàng năm, hơn một nửa số lượng bệnh nhân nhập ICU trên 48 giờ có suy hô hấp trong thời gian điều trị, với tỷ lệ tử vong chung  $\geq 34\%$  [3]. Vấn đề này càng trở nên nghiêm trọng hơn trong các đại dịch, như trong đại dịch COVID-19, tỷ lệ suy hô hấp cấp chiếm gần 20% các trường hợp xác định nhiễm SARS-COV2 [4], những bệnh nhân cần thông khí cơ học có nguy cơ tử vong cao [5]. Trong dịch cúm, tỷ lệ tử vong liên quan suy hô hấp cấp trong các trường hợp nhập ICU lên đến 20%, trong đó cúm A/H1N1 là chủng được phân lập nhiều nhất [6]. Suy hô hấp được định nghĩa là tình trạng hệ hô hấp giảm hay không còn khả năng thực hiện được một hay cả hai chức năng trao đổi khí: thu nhận O<sub>2</sub> và thải trừ CO<sub>2</sub> [7]. Suy hô hấp có thể được phân loại thành suy hô hấp tăng thán (khi PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) hay giảm O<sub>2</sub> máu (khi PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg) [7]. Trong thực hành lâm sàng, phân loại suy hô hấp cấp dựa trên nguyên nhân gây thường được quan tâm trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Trong chuyên đề này, chúng tôi đề cập tới 2 nhóm nguyên nhân gây suy hô hấp cấp thường gặp, đó là suy hô hấp giảm thông khí cấp và hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS).

## II. SUY HÔ HẤP GIẢM THÔNG KHÍ CẤP

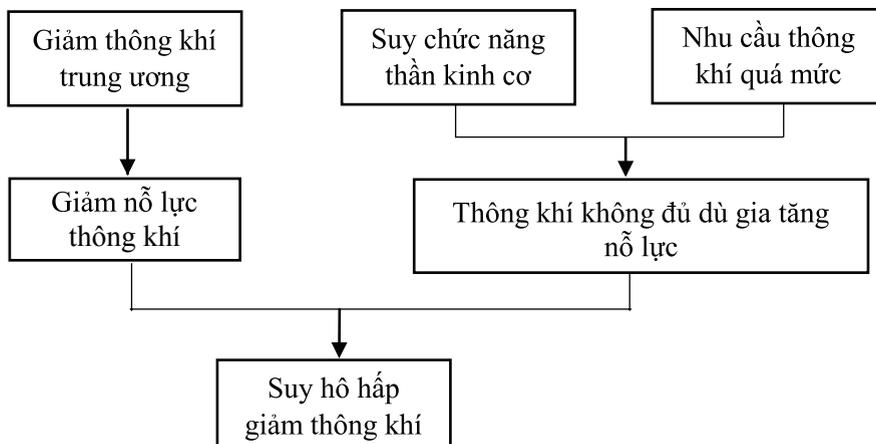
Suy hô hấp giảm thông khí cấp là tình trạng phân áp khí CO<sub>2</sub> trong động mạch tăng đáng kể và tình trạng giảm thông khí hơn mức nền bình thường diễn ra cấp tính đủ để làm pH máu động mạch giảm đáng kể trên lâm sàng. Những bệnh nhân có bệnh lý nền như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh lý thần kinh cơ mạn, hay những rối loạn khác đã có sẵn tình trạng tăng CO<sub>2</sub> trong máu, nên việc xác định bệnh nhân có suy hô hấp giảm thông khí cấp (cấp trên nền mạn) nên dựa vào việc có toan máu (pH máu động mạch  $\leq 7,35$ ) hơn là trị số PaCO<sub>2</sub> [1].

### 2.1. Cơ chế bệnh sinh và phân loại

Phân áp CO<sub>2</sub> trong máu động mạch (PaCO<sub>2</sub>) là kết quả của quá trình thông khí phế nang và sản xuất CO<sub>2</sub> trong máu, thông qua phương trình:  $PaCO_2 = (CO_2 \times k) / A$

Thông khí phút toàn bộ là tổng của A (thông khí phế nang) và thông khí khoảng chết. Giảm thông khí phút hoặc tăng thông khí khoảng chết sẽ làm giảm A. Khi A giảm hoặc CO<sub>2</sub> tăng lên một cách tương đối so với A sẽ dẫn đến tăng PaCO<sub>2</sub>.

Thông khí phế nang không đủ đáp ứng thải CO<sub>2</sub> so với lượng CO<sub>2</sub> sinh ra do bệnh nhân giảm khả năng thông khí (suy bơm) hoặc do giảm nỗ lực thông khí (giảm thông khí trung ương) [8] (Sơ đồ 1). Hai cơ chế này có biểu hiện lâm sàng rất khác nhau. Bệnh nhân suy hô hấp do suy bơm thường thấy khó thở, thở nhanh và biểu hiện các dấu hiệu nguy kịch hô hấp. Mặt khác, bệnh nhân giảm thông khí trung ương thường thở chậm hay ngưng thở mà không có các biểu hiện khó thở.



**Sơ đồ 1.** Cơ chế sinh lý của suy hô hấp giảm thông khí cấp

(Nguồn: Hill N.S et al. Acute Ventilatory Failure, Murray & Nadel's Textbook Of Respiratory Medicine, 2021)

**Bảng 1.** Phân loại giảm thông khí theo vùng trên lâm sàng [1]

Vùng tổn thương	Cơ chế hoặc loại tổn thương	Ví dụ lâm sàng
<b>THÔNG KHÍ TRUNG ƯƠNG</b>		
Phẫu thuật	Bẩm sinh	Giảm thông khí phế nang bẩm sinh (lời nguyên Ondine)
	Mắc phải	Quá liều chất kích thích (thuốc có nguồn gốc á phiện, an thần, rượu), Propofol, Tai biến mạch máu não, Bệnh lý ác tính
	Phối hợp	Hội chứng giảm thông khí béo phì, phù niêm
<b>DẪN TRUYỀN THẦN KINH</b>		
Tủy sống	Chấn thương	Tổn thương tủy cổ
	Mạch máu	Tổn thương mạch máu
	Khối U	Nguyên phát hoặc di căn
	Khác	Bại liệt, Xơ cứng cột bên teo cơ
	Hủy myelin	Viêm đa rễ dây thần kinh hủy myelin cấp tính (Hội chứng Guillain - Barre')
Thần kinh ngoại biên	Tổn thương thần kinh hoàn	Chấn thương, phẫu thuật tim, bệnh lý ác tính, vô căn
Bản thần kinh cơ	Tự miễn	Nhược cơ
	Nhiễm trùng / Nhiễm độc	Botulinum, uốn ván, Liệt tick
	Thuốc	Chẹn thần kinh cơ
Thần kinh cơ	Tình trạng nguy kịch	Yếu cơ mắc phải tại ICU, rối loạn chức năng cơ hoành do thở máy
<b>CƠ HÔ HẤP</b>		
	Bẩm sinh	Teo cơ
	Tự miễn	Viêm đa cơ, viêm da cơ
	Mắc phải	Hạ phosphat, Hạ kali, Hạ Magie, phù niêm
<b>THÀNH NGỰC</b>		
Cột sống và lồng ngực	Giảm cử động	Gù vẹo cột sống, bó bột quá chặt, viêm cột sống dính khớp, mảng sườn di động
Mô mềm	Hạn chế ngoài phổi và giảm cử động	Béo phì nặng
Màng phổi	Hạn chế ngoài phổi	Tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi, dày dính màng phổi, ung thư
<b>ĐƯỜNG THỞ</b>		
Trên	Tắc nghẽn	Viêm thanh thiệt, dị vật, khối u, liệt dây thanh, nhuyễn sụn khí quản
Dưới	Tắc nghẽn	COPD, cơn hen cấp nặng

Vùng tổn thương	Cơ chế hoặc loại tổn thương	Ví dụ lâm sàng
<b>NHU MÔ</b>		
	Tăng khoảng chết và tăng thông khí/tưới máu	COPD
	Tỷ số thông khí/tưới máu rất thấp	ARDS nặng
<b>TUẦN HOÀN PHỔI</b>		
	Giảm tưới máu toàn bộ	Sốc giảm thể tích hoặc sốc tim, hồi sinh tim phổi, tăng thông khí phổi (PEEP nội sinh)
	Giảm tưới máu khu trú	Thuyên tắc động mạch phổi, thuyên tắc khí
<b>KHÁC</b>		
	Tăng sinh CO <sub>2</sub> (viêm, tăng chuyển hóa, hoạt động cơ)	Sốt, nhiễm khuẩn huyết, bỏng, chấn thương nặng, run, uôn ván, co giật, tăng thân nhiệt ác tính
	Hít CO <sub>2</sub> ngoại sinh	Tai nạn công nghiệp hay trong phòng thí nghiệm, do điều trị, thở lại

## 2.2. Giảm thông khí trung ương

### 2.2.1. Nguyên nhân bẩm sinh

Giảm thông khí phế nang nguyên phát còn được gọi là lời nguyện của Ondine dựa trên câu chuyện thần thoại về nữ thần nước Ondine bị ruồng bỏ và sau đó nguyện rửa người tình bội bạc chỉ có thể thở khi còn thức [9]. Người bệnh giảm thông khí phế nang do mất cơ chế điều hòa thông khí tự động của hệ thần kinh trung ương và không liên quan tới phổi, tim mạch, thần kinh, cơ [10]. Giảm thông khí xảy ra chủ yếu vào lúc ngủ, tuy nhiên có tới một phần ba trường hợp bệnh nhân cần hỗ trợ thông khí 24 giờ mỗi ngày. Đột biến gen PHOX2B trên nhiễm sắc thể 4p12 được ghi nhận trên 90% bệnh nhân mắc hội chứng giảm thông khí trung ương bẩm sinh [11]. Triệu chứng bao gồm giảm bão hòa oxy hóa máu, xanh tím, ngưng thở thường gặp nhất trong khi ngủ và có thể ngưng tuần hoàn hô hấp. Bệnh nhân sau tuổi sơ sinh có thể biểu hiện suy tim phải, chậm phát triển hay co giật. Nếu bệnh diễn tiến tới tuổi trưởng thành, bệnh nhân thường có suy tim phải, đa hồng cầu, suy hô hấp tăng CO<sub>2</sub> mạn tính.

### 2.2.2. Nguyên nhân mắc phải

#### 2.2.2.1. Do thuốc

Ức chế hô hấp do chất kích thích cho tới nay là nguyên nhân gây suy hô hấp giảm thông

khí cấp thường gặp nhất. Thuốc có nguồn gốc á phiện là chất ức chế hô hấp mạnh gây giảm oxy máu và tăng CO<sub>2</sub>, tuy nhiên hầu hết các thuốc hướng thần, thuốc ngủ, và giải lo âu đều có thể làm ức chế hô hấp với liều lượng đủ [12]. Propofol là một thuốc gây ức chế hô hấp mạnh khác thường được sử dụng để an thần trong phẫu thuật hay trong thông khí cơ học, do đó cần sử dụng với liều lượng thận trọng và theo dõi sát khi dùng cho bệnh nhân [13].

#### 2.2.2.2. Nguyên nhân khác

Phù niêm [14] trong suy giáp có thể biểu hiện với tăng CO<sub>2</sub> máu liên quan đến giảm thông khí trung ương mắc phải, và suy giáp có thể là yếu tố đi kèm làm nặng thêm tình trạng tăng CO<sub>2</sub> máu. Xét nghiệm chức năng tuyến giáp nên được thực hiện thường quy khi bệnh nhân có tình trạng tăng CO<sub>2</sub> máu mới xuất hiện hoặc nặng lên, đặc biệt trong trường hợp không tìm thấy các nguyên nhân khác.

Hội chứng giảm thông khí béo phì được đặc trưng bởi giảm đáp ứng của hệ hô hấp trước tình trạng giảm oxy, tăng CO<sub>2</sub> máu và suy hô hấp giảm thông khí cấp có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh. Thông thường bệnh nhân có tiền sử tăng cân gần đây, thường có tình trạng quá tải thể tích dữ dội cùng với rối loạn chức năng tim phải. Tăng công thở là hậu quả của giảm độ

giãn nở thành ngực, tăng kích thước các buồng tim, tràn dịch màng phổi lượng nhiều, và giảm oxy máu tiến triển, tất cả góp phần làm kiệt cơ hô hấp, dẫn đến tăng CO<sub>2</sub> máu nặng và toan hô hấp. Chẩn đoán hội chứng giảm thông khí béo phì khi bệnh nhân có BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> kết hợp với tăng CO<sub>2</sub> máu ban ngày, với PaCO<sub>2</sub> > 45mmHg, và không có nguyên nhân khác gây giảm thông khí phế nang [15]. Ngưng thở khi ngủ thường gặp trong hầu hết bệnh nhân giảm thông khí béo phì.

### **2.2.3. Nguyên tắc điều trị**

Điều trị bệnh nhân giảm thông khí trung ương nên tập trung vào việc phục hồi thông khí phế nang. Mặc dù thở máy không xâm lấn (NIV) ngày càng được áp dụng rộng rãi, bệnh nhân suy hô hấp cấp do giảm thông khí trung ương nhìn chung vẫn cần đặt nội khí quản. NIV có thể hiệu quả trong điều trị giảm thông khí trung ương mạn tính do bẩm sinh hay mắc phải tại nhà, còn trong tình huống suy hô hấp cấp do giảm thông khí trung ương thì việc thở máy xâm lấn qua nội khí quản giúp phục hồi thông khí phế nang nhanh hơn, đáng tin cậy hơn và cũng hiệu quả hơn trong việc bảo vệ đường thở và làm sạch đàm nhớt [1]. Máy thở nên được cài đặt ban đầu với các chế độ kiểm soát hoàn toàn như chế độ kiểm soát thể tích. Mục tiêu cài đặt máy thở là duy trì pH và PaCO<sub>2</sub> trong giới hạn bình thường và hỗ trợ oxy cùng với PEEP để duy trì PaO<sub>2</sub> bình thường. Ngoại trừ trường hợp có bệnh phổi đồng mắc nghiêm trọng, nên cai máy thở càng sớm càng tốt khi tình trạng giảm thông khí trung ương phục hồi.

## **2.3. Giảm dẫn truyền thần kinh**

### **2.3.1. Tổn thương tủy cổ**

Tổn thương tủy cổ đoạn cao có thể làm gián đoạn sự dẫn truyền kích thích hô hấp từ trung khu hô hấp tại thân não tới cơ hoành và các cơ hô hấp khác, tùy thuộc vào mức độ tổn thương. Vì rễ thần kinh hoành chi phối cho cơ hoành xuất phát từ tủy sống đoạn C3 tới C5, bệnh nhân có tổn thương cấp tính ngang mức này hoặc cao hơn thường cần phải được hỗ trợ thông khí. Bệnh nhân tổn thương tủy cổ C1 - C2 phải phụ thuộc máy thở vĩnh viễn, trong khi tổn thương đoạn C3 - C4 có thể ít nhất chỉ phụ

thuộc máy thở một phần. Tổn thương dưới mức C4 thường không cần hỗ trợ khi thông khí nếu không có các rối loạn khác như bệnh lý tại phổi hay suy giảm ý thức [1].

Mặc dù có những báo cáo về việc chọn lựa NIV là phương tiện thông khí để điều trị ban đầu ở bệnh nhân có tổn thương tủy cổ đoạn cao (từ mức C3 - C4 trở lên), cần theo dõi rất sát bệnh nhân nhằm tránh hít sặc và các biến chứng khác [16]. Quyết định thở NIV nên tùy thuộc vào từng bệnh cảnh lâm sàng cụ thể [17], và trong hầu hết các trường hợp, thông khí xâm lấn nên là lựa chọn ban đầu.

### **2.3.2. Bệnh xơ - ron vận động**

Xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) và các bệnh lý xơ - ron vận động khác biểu hiện với yếu cơ hô hấp và liệt hành tủy với mức độ thay đổi nhưng tiến triển. Diễn tiến yếu cơ hô hấp nặng dần dẫn tới giảm thông khí và các biến chứng hô hấp đồng thời là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở những bệnh nhân này [18].

Yếu cơ hô hấp thường sẽ tiến triển chậm sau khi bệnh được chẩn đoán và do đó cần đánh giá bệnh nhân sau mỗi lần khám để theo dõi diễn tiến yếu cơ hô hấp [19]. Điều này cho phép bắt đầu các biện pháp điều trị hỗ trợ như thở NIV hoặc trong một số ít trường hợp cần phải mở khí quản trước khi xảy ra tình trạng giảm thông khí cấp tính.

Thở máy không xâm lấn là phương pháp điều trị chuẩn đầu tiên khi có giảm thông khí tiến triển trong bệnh neuron vận động vì giúp cải thiện cả chất lượng cuộc sống và tỷ lệ sống còn ở những bệnh nhân không có tổn thương đáng kể tại hành não [20]. NIV có thể điều trị thành công cả suy hô hấp giảm thông khí cấp trong ALS, bên cạnh các trường hợp diễn tiến chậm và mạn tính [21]. Tuy nhiên, liệt các dây thần kinh từ hành não làm tăng nguy cơ hít sặc, do đó thông khí xâm lấn nên được ưu tiên chọn lựa đầu tiên ở các trường hợp này.

### **2.3.3. Bệnh lý thần kinh do miễn dịch**

Hội chứng Guillain - Barré, còn gọi là bệnh viêm đa rễ dây thần kinh hủy myelin cấp tính (AIDP) cùng với bệnh nhược cơ là nguyên nhân chủ yếu dẫn tới nhập viện vì giảm thông khí do yếu thần kinh cơ trong nhóm bệnh đa dây thần

kinh tự miễn [22]. Hội chứng Guillain - Barré biểu hiện với tình trạng liệt vận động và mất phản xạ đi kèm hoặc không kèm với rối loạn cảm giác. Tình trạng yếu liệt thường diễn tiến từ dưới lên, tiến triển trong vài giờ tới vài ngày, chi dưới thường bị ảnh hưởng nhiều hơn chi trên. Các dây thần kinh sọ từ hành não thường bị ảnh hưởng, dẫn đến khó làm sạch chất tiết và bảo vệ đường thở [23]. Điều trị với globulin miễn dịch và thay huyết tương cải thiện kết cục AIDP, dù vậy tử vong gặp trong 2 - 10%, và tỷ lệ tàn phế lên tới 20% trong nhóm bệnh nhân sống còn [24].

Nhược cơ là bệnh lý rối loạn bản thân kinh cơ đặc trưng bởi sự yếu và mỏi các cơ xương, do sự tấn công từ các kháng thể tự miễn làm giảm số lượng thụ thể acetylcholine [25]. Nhược cơ thường ít gây giảm thông khí cấp hơn AIDP, với khoảng 15 - 20% bệnh nhân nhược cơ có thể mắc phải một lần trong đời. Các biến cố này thường gặp trên các bệnh nhân đã được chẩn đoán nhược cơ. Khi được điều trị thích hợp với thay huyết tương và globulin miễn dịch tĩnh mạch, và hỗ trợ hô hấp với thở máy không xâm lấn hoặc xâm lấn, tỷ lệ tử vong là 5 - 10% [26].

Bệnh nhân suy hô hấp do bệnh lý tự miễn nên được thở máy xâm lấn với chế độ kiểm soát thể tích, mục tiêu thể tích khí lưu thông trong khoảng 6 tới 8 ml/kg, tần số thở chậm hơn nhịp thở tự nhiên, và PEEP trong khoảng 5 tới 10 cmH<sub>2</sub>O [20] để tránh xẹp phổi.

#### **2.4. Bất thường thành ngực**

Hạn chế cử động lồng ngực và rối loạn chức năng cơ hô hấp do gù vẹo cột sống nặng thường dẫn tới giảm thông khí tiến triển. Những bệnh nhân này thường có tình trạng suy hô hấp giảm thông khí cấp hay cấp trên nền mạn và cần được chăm sóc tích cực. Chấn thương ngực, đặc biệt khi có mảng sườn di động do gãy xương sườn có thể gây suy hô hấp tăng CO<sub>2</sub> cấp tính [1].

Bệnh nguyên phát ở màng phổi, như dày dính màng phổi lan tỏa liên quan amiăng hay xơ hóa màng phổi sau viêm có thể biểu hiện tương tự như trong biến dạng thành ngực, nhưng khó thở và tăng thông khí thường gặp hơn giảm thông khí. Tràn dịch màng phổi hay tràn khí màng phổi có thể thúc đẩy một đợt suy hô hấp giảm thông khí cấp nếu lượng dịch hay khí đủ

lớn hoặc hình thành đủ nhanh và thường đi kèm bệnh lý nhu mô phổi hạn chế hoặc tắc nghẽn.

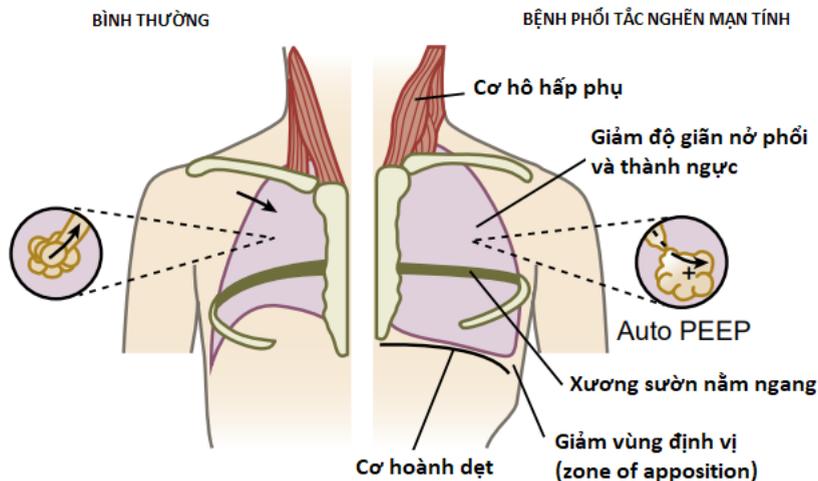
NIV được chứng minh có lợi ích trong bệnh lý hạn chế của thành ngực [27] như gù vẹo cột sống nặng và các bệnh lý thành ngực khác cả trong suy hô hấp giảm thông khí cấp hay cấp trên nền mạn [28].

#### **2.5. Tắc nghẽn đường thở**

##### **2.5.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT)**

Tình trạng ứ khí quá mức liên quan đến BPTNMT là cơ chế chính ảnh hưởng đến tình trạng hô hấp (Hình 1). Ngoài ra, hiệu quả thông khí giảm do cơ hoành dẹt và hoạt động ở vị trí không thuận lợi, khung xương sườn hạ thấp di chuyển nghịch thường trong quá trình hít vào (dấu hiệu Hoover). Điều này đòi hỏi phải huy động các cơ hô hấp phụ để duy trì thông khí ở thể tích phổi cao hơn, làm tăng tiêu thụ oxy. Cuối cùng, sự xẹp lại của các đường thở nhỏ dẫn đến việc thoát khí không hoàn toàn và tạo áp lực dương trong lồng ngực khi thở ra (PEEP nội sinh hoặc auto - PEEP). Auto - PEEP làm cho thì hít vào khó khăn và đòi hỏi cơ hô hấp phải tăng công để bắt đầu cho lần thở tiếp theo [29].

Trong đợt cấp BPTNMT, sự kết hợp của phù nề đường thở, dịch tiết và co thắt phế quản do viêm cấp tính làm tăng sức cản đường thở, hơn nữa làm nặng hơn giới hạn lưu lượng thở ra và tăng thể tích phổi cuối kỳ thở ra. Bệnh nhân BPTNMT thích nghi bằng cách thở với thể tích phổi thậm chí còn cao hơn. Ngoài ra, họ áp dụng kiểu thở nhanh, nông để rút ngắn thời gian thở ra, làm nặng thêm PEEP nội sinh và gia tăng công thở. Cơ hoành dẹt và tăng trương lực tiếp tục cản trở lưu lượng máu cơ hoành, gây ra tình trạng giảm thông khí ngày càng trầm trọng và mất cân bằng V/Q. Như vậy, khi nhu cầu hô hấp tăng lên, khả năng để cung cấp công hô hấp giảm đi, trung khu hô hấp tăng nỗ lực vô ích để đảo ngược tình trạng giảm thông khí phế nang ngày càng xấu, hoạt động cơ hô hấp giảm và sự mệt mỏi của cơ hoành [30]. Một vòng luân chuyển xảy ra sau đó, dẫn đến tình trạng mệt mỏi cơ hô hấp ngày càng nhiều hơn, suy hô hấp và tử vong trừ khi can thiệp điều trị làm gián đoạn vòng xoắn này.



**Hình 1.** Sơ đồ mô tả cấu hình thành ngực của một người bình thường (trái) và một bệnh nhân BPTNMT nặng (phải)  
(Nguồn: Hill N.S et al. *Acute Ventilatory Failure, Murray & Nadel's Textbook Of Respiratory Medicine, 2021*)

Điều trị bao gồm thuốc giãn phế quản, corticosteroid và kháng sinh, nên được bắt đầu ngay lập tức ở bệnh nhân đợt cấp nặng. Thở oxy để cải thiện giảm oxy máu, độ bão hòa oxy mục tiêu là 88 - 92%. Khi cung cấp oxy quá mức sẽ làm nặng thêm tình trạng tăng CO<sub>2</sub> do mất cơ chế bù trừ tăng thông khí khi thiếu oxy, tăng khoảng chết sinh lý (có thể do giãn phế quản khi thiếu oxy), hoặc cả hai [31].

Các hướng dẫn hiện tại [32 - 34], bao gồm Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS)/ Hướng dẫn của Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) từ năm 2017 [35], đã khuyến cáo sử dụng NIV cho bệnh nhân đợt cấp BPTNMT và suy hô hấp cấp hoặc cấp trên nền mạn (pH < 7,35) và nên được bắt đầu sớm trong đợt cấp BPTNMT trung bình đến nặng. Bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có viêm phổi sẽ nặng hơn những người không bị viêm phổi [36] nhưng vẫn đáp ứng với NIV, giảm tỷ lệ đặt nội khí quản và tỷ lệ tử vong và thời gian nằm ICU so với liệu pháp thông thường [37].

### 2.5.2. Hen phế quản

Suy hô cấp cấp do cơn hen cấp tính ít gặp nếu bệnh nhân tuân thủ chế độ điều trị bao gồm corticosteroid dạng hít, theo dõi lưu lượng đỉnh và điều chỉnh điều trị sớm. Các yếu tố nguy cơ tử vong hen, bao gồm tiền căn đã có cơn hen dọa tử vong cần đặt nội khí quản thở máy, không tuân thủ điều trị, lạm dụng corticosteroid uống, tiếp cận kém với chăm sóc sức khỏe, lạm dụng chất gây nghiện và dị ứng thức ăn đã được xác định [38].

Bệnh nhân có biểu hiện cơn hen nặng nên được cấp cứu kịp thời, điều trị bằng corticosteroid toàn thân, và thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh. Thuốc chủ vận  $\beta_2$  tác dụng nhanh được sử dụng bằng đường hít, mặc dù không có phương pháp hoặc liều lượng thuốc tối ưu nào được khuyến cáo. Sử dụng bình xịt định liều qua đệm hoặc máy phun khí dung, lặp lại mỗi 20 phút trong giờ đầu tiên. Magie tiêm tĩnh mạch hoặc hít, hỗ trợ điều trị cho thuốc kích thích  $\beta_2$ , đặc biệt ở những bệnh nhân hen nặng [39]. Bệnh nhân vào cơn hen suy hô hấp thường tăng thông khí, nên nếu khí máu động mạch PaCO<sub>2</sub> bình thường ở bệnh nhân bị suy hô hấp nặng là dấu hiệu báo động. Vai trò của NIV trong điều trị cơn hen cấp chưa được xác định rõ ràng [40].

## III. HỘI CHỨNG NGUY KỊCH HÔ HẤP CẤP

### 3.1. Định nghĩa

Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (ARDS) được mô tả là tình trạng phù phổi không do tim kèm theo viêm phổi nặng, giảm oxy máu và giảm độ giãn nở của phổi dẫn đến suy hô hấp. Hiện tại chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán ARDS.

Năm 2012, định nghĩa ARDS theo Berlin [41]: mức độ thiếu oxy máu được phân tầng thành nhẹ, trung bình và nặng dựa trên tỷ lệ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> với mức PEEP là  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O (đối với bệnh nhân được đặt nội khí quản

hay thông khí không xâm lấn). Thuật ngữ tổn thương phổi cấp (ALI) đã bị loại bỏ. “Cấp tính” được định nghĩa là ARDS tiến triển trong vòng 1 tuần sau khi xác định yếu tố nguy cơ. (Bảng 2)

Mặc dù ARDS khác với phù phổi cấp do tim, nhiều bệnh nhân ARDS có tình trạng tăng áp lực nhĩ trái [42], và trên thực tế, sự hiện diện

của tăng áp lực nhĩ trái không loại trừ chẩn đoán ARDS [43].

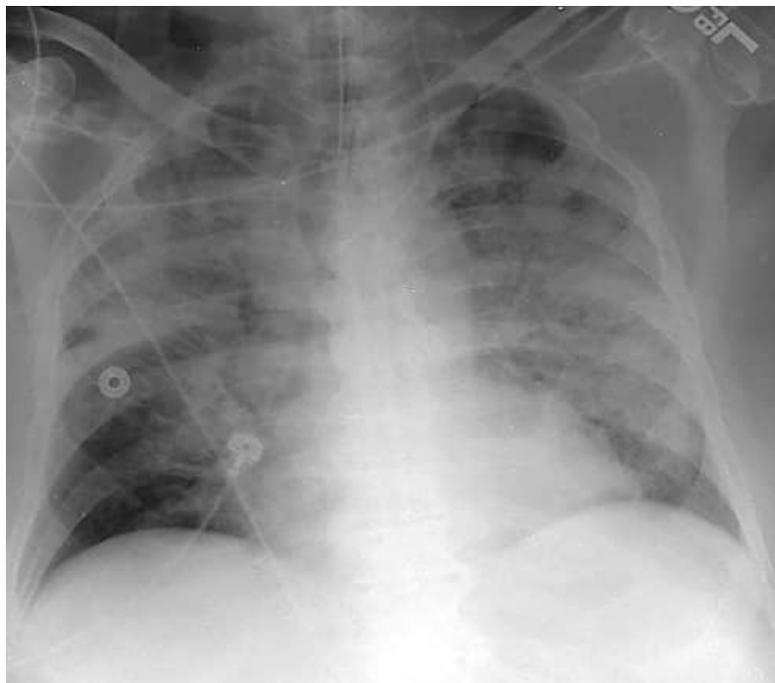
Nghiên cứu LUNGSAFE thực hiện tại 459 đơn vị ICUs trên 50 quốc gia [44] ghi nhận tỷ lệ mắc ARDS trong ICU (nhẹ, trung bình và nặng, theo định nghĩa của Berlin) được ước tính là 10.4% số ca nhập ICU và 23,4% bệnh nhân thở máy, tỷ lệ tử vong nội viện trung bình là 40%.

**Bảng 2.** Định nghĩa ARDS theo Berlin [41]

Tiêu chuẩn	Định nghĩa
Thời gian	Khởi phát trong vòng 1 tuần hoặc có các triệu chứng về hô hấp mới hoặc trầm trọng hơn
Hình ảnh học (*)	Đám mờ 2 bên phế trường, không giải thích được hoàn toàn bằng tràn dịch, xẹp phổi hoặc xẹp thùy phổi, hoặc nốt.
Nguyên nhân	Suy hô hấp không được giải thích đầy đủ do suy tim hoặc do quá tải dịch. Nếu không rõ, cần đánh giá khách quan (ví dụ: siêu âm tim) để loại trừ nguyên nhân do tăng áp lực thùy tĩnh
<b>Oxy hóa máu</b>	
Nhẹ	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ với PEEP hoặc CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
Trung bình	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ với PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
Nặng	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ với PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$

(\*)X-quang ngực hoặc chụp cắt lớp vi tính.

ARDS: hội chứng nguy kịch hô hấp cấp; CPAP: thở áp lực dương liên tục; PaO<sub>2</sub>: phân áp riêng phần oxy trong máu động mạch; PEEP: áp lực dương cuối thì thở ra.



**Hình 2.** Xquang ngực ở bệnh nhân hội chứng nguy kịch hô hấp cấp  
(Nguồn: Binnie.A et al. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, Murray & Nadel's *Textbook Of Respiratory Medicine*, 2021)

### 3.3. Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ thường gặp bao gồm: nhiễm khuẩn huyết, chấn thương, truyền máu nhiều lần, hít dịch dạ dày, đập phổi, viêm phổi và hít khí độc [45]. Bệnh lý nền cũng có thể ảnh hưởng đến khả năng mắc ARDS. Một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất là tiền sử nghiện rượu. Bệnh nhân mắc ARDS có tiền sử nghiện rượu cũng có tỷ lệ tử vong cao hơn so với những người không nghiện rượu (OR 6.3; KTC 95%, 2.2 - 20.4) [46].

### 3.4. Cơ chế bệnh sinh

Diễn tiến của ARDS được mô tả bằng ba giai đoạn chồng lấp và tuần tự [47]. Đầu tiên là giai đoạn xuất tiết, màng hyaline (bao gồm các mảnh vụn tế bào, protein và surfactant) và dịch tiết giàu protein lấp đầy các phế nang. Có sự đứt gãy biểu mô lan rộng cũng như sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính vào mô kẽ và phế nang. Những rối loạn này được gọi là tổn thương phế nang lan tỏa (diffuse alveolar damage - DAD). Giai đoạn xuất tiết kéo dài từ 5 đến 7 ngày và kế tiếp là giai đoạn tăng sinh. Tại thời điểm này, màng hyaline được tổ chức lại và sự xơ hóa xuất hiện đi kèm với sự phá hủy các mao mạch phổi và lắng đọng của collagen vào mô kẽ và phế nang, cùng với sự giảm bạch cầu đa nhân trung tính và mức độ của phù phổi. Giai đoạn cuối cùng của ARDS là giai đoạn xơ hóa, được gọi như vậy là vì sự xuất hiện xơ phổi ở một nhóm bệnh nhân mắc ARDS dai dẳng (hơn 2 tuần). Xơ hóa có thể xuất hiện sớm; nồng độ N-terminalprocollagen peptide III cao, được xem là biểu hiện của sự tổng hợp collagen, có thể được phát hiện sớm nhất là 24 giờ sau khởi phát bệnh trong dịch rửa phế quản (BAL) của bệnh nhân ARDS.

### 3.5. Biến chứng

Viêm phổi thở máy là biến chứng gặp trong 30 đến 65% trường hợp ARDS. Viêm phổi thở máy thường xuất hiện sau 5 tới 7 ngày từ thời điểm bắt đầu thông khí cơ học và thường diễn tiến sau sự thường trú tại đường hô hấp dưới của các tác nhân gây bệnh [48]. Vi khuẩn thường gặp nhất là trực khuẩn gram âm không lên men, *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, và *Enterobacteriaceae* [49]. Chẩn đoán xác định viêm phổi thở máy trên bệnh nhân ARDS là một thách thức vì bệnh nhân đã có sẵn tổn thương

dạng đám mờ trên hình ảnh học, thường có sốt và tăng bạch cầu máu.

Một biến chứng khác của ARDS là chấn thương phổi do áp lực (tràn khí màng phổi, tràn khí trung thất, tràn khí dưới da), là kết quả của thông khí áp lực dương lên các vùng phổi giảm giãn nở không đồng nhất. Chẩn đoán tràn khí màng phổi cần phải rất chú ý, tránh bỏ sót vì đa số bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa. Do đó, tràn khí màng phổi rất khó phát hiện trên hình ảnh học (khí ở góc sườn hoành, dấu hiệu vòm hoành sâu), và siêu âm phổi ngày càng được sử dụng nhiều để phát hiện tràn khí màng phổi [50].

### 3.6. Điều trị

#### 3.6.1. Mục tiêu

Một trong những mục tiêu điều trị ARDS là điều trị nguyên nhân. Đặc biệt, bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có thể đáp ứng với điều trị kháng sinh tích cực và có thể kết hợp với phẫu thuật và dẫn lưu khi có chỉ định. Với bệnh nhân ARDS và nhiễm khuẩn huyết chưa xác định được đường vào, nên đánh giá và loại trừ ổ nhiễm khuẩn ở phổi và ổ bụng [51, 52]. Các mục tiêu khác bao gồm phòng ngừa biến chứng và chăm sóc hỗ trợ (dinh dưỡng, thông khí) để cho phép cơ thể có thời gian phục hồi.

#### 3.6.2. Kiểm soát huyết động

Phương pháp quản lý huyết động tối ưu trong ARDS hiện tại đã ít tranh cãi hơn từ sau nghiên cứu ARDSNet so sánh chiến lược bù dịch tự do và thận trọng [53]. Bệnh nhân trong nhóm bù dịch thận trọng có cải thiện oxy hóa máu, có số ngày thở máy và điều trị tại ICU thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại. Quan trọng hơn, số lượng bệnh nhân sốc hay phải điều trị thay thế thận trong nhóm bù dịch thận trọng không cao hơn nhóm tự do, và tỷ lệ tử vong tương tự giữa 2 nhóm. Do đó kết quả nghiên cứu gợi ý chiến lược bù dịch thận trọng an toàn và có lợi cho bệnh nhân ARDS. Hiện tại, biện pháp quản lý dịch thận trọng được khuyến cáo cho bệnh nhân không trong tình trạng sốc, cần chú ý tránh dùng lợi tiểu quá mức và giảm thể tích tuần hoàn. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy đặt ống thông động mạch phổi không cải thiện kết cục trên hầu hết bệnh nhân [54]. Do đó, đặt ống thông động mạch phổi thường quy không được khuyến cáo trên bệnh nhân ARDS. Các nghiên cứu cho thấy

dùng dịch tinh thể cân bằng (Ringer Lactate, hay Plasma - Lyte - A) làm giảm biến cố suy thận và cải thiện tử vong ít so với nước muối sinh lý trên bệnh nhân nguy kịch và bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [55].

### 3.6.3. Điều trị thuốc

Nỗ lực nhằm phát triển các biện pháp điều trị bằng thuốc trong ARDS như: chất giãn mạch, surfactant, catechoamine, các chất chống oxy hóa... vẫn chưa thành công, vì không có thuốc nào cho thấy có thể giảm tử vong do ARDS dù đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên các thuốc tiềm năng [56].

Liều thấp methylprednisolone được khuyến cáo sử dụng trong giai đoạn sớm của ARDS, sau đó giảm liều dần trong 28 ngày để phòng ngừa bùng phát viêm [57, 58]. Khuyến cáo này cũng được đưa vào hướng dẫn điều trị năm 2017 của Hội chăm sóc tích cực Châu Âu [59].

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm trên bệnh nhân chẩn đoán ARDS sớm được phân nhóm điều trị với 10 ngày dexamethasone tĩnh mạch (20mg mỗi ngày trong năm ngày, sau đó 10mg mỗi ngày trong 5 ngày tiếp theo) hoặc giả dược [60]. Nhóm điều trị với dexamethasone có số ngày thở máy ít hơn đáng kể (7,5 ngày so với 12,3 ngày) và có tử vong thấp hơn ở ngày 60 (21% so với 36%) so với nhóm chứng. Nhiễm khuẩn không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Nghiên cứu này là bằng chứng mạnh nhất tới hiện tại gợi ý việc dùng steroid sớm trong điều trị ARDS. Nhiều nghiên cứu cần được thực hiện hơn để xác định chính xác liều và thời gian sử dụng. Việc sử dụng corticosteroids trong ARDS giai đoạn muộn còn tranh cãi và chờ kết quả từ các nghiên cứu tương lai.

Các tế bào gốc trung mô có nhiều lợi ích trong ARDS như giảm viêm, phục hồi toàn vẹn nội mô, tăng làm sạch phế nang, huy động tế bào T điều hòa và kích thích đại thực bào phế nang tăng bắt giữ vi khuẩn. Tế bào gốc trung mô đã cho thấy nhiều hiệu quả có lợi trên các mô hình tổn thương phổi do nội độc tố, viêm phổi, tổn thương do thông khí và tăng oxy trên động vật [61, 62]. Hơn nữa, chúng có thể được truyền qua đường tĩnh mạch hoặc qua nội khí quản với hiệu quả tương đương. Các thử nghiệm lâm sàng pha II trong ARDS đang được thực hiện.

Nghiên cứu pha I trên 9 bệnh nhân ARDS nhẹ tới trung bình cho thấy liệu pháp tế bào gốc có thể được dung nạp tốt [63]. Gần đây, giai đoạn đầu của thử nghiệm pha IIa cho thấy có cải thiện tỷ số oxy hóa máu trong 48 giờ sau truyền tế bào gốc trung mô, gợi ý hiệu quả có lợi trên chức năng phổi [64].

Dù còn nhiều thử thách, nhiều chiến lược điều trị ARDS mới đã được đề nghị và có thể sẽ được thử nghiệm lâm sàng trong nhiều năm tới. Những phương pháp này bao gồm: truyền tế bào gốc trung mô và các chế phẩm của chúng qua đường tĩnh mạch và nội khí quản, các liệu pháp nhắm đích vào neutrophils, tăng cường làm sạch dịch phế nang qua kênh Natri, và bảo vệ sự toàn vẹn tế bào nội mô và biểu mô.

### 3.7. Thông khí cơ học trong ARDS

Thông khí cơ học là biện pháp điều trị chuẩn và mang tính cứu mạng trong ARDS. Quản lý thông khí trong ARDS đã có sự thay đổi đáng kể trong vòng 20 năm qua, phần lớn nhờ vào việc tăng sử dụng chụp cắt lớp điện toán (CT) khảo sát hình ảnh của phổi và những tiến bộ trong việc hiểu rõ tổn thương phổi do thông khí (VILI).

Phương pháp tiếp cận thông khí cơ học hiện đại trên bệnh nhân ARDS dựa trên 2 quy tắc: ARDS gây tổn thương phổi không đồng nhất, và bản thân thở máy có thể gây tổn thương phổi. Hiện tại, chiến lược thông khí bảo vệ phổi rút ra được từ nghiên cứu ARDSNet là phương pháp điều trị tiêu chuẩn nhờ lợi ích trên các kết cục ngắn và dài hạn [65]. Áp lực bình nguyên nên được duy trì dưới 30 cmH<sub>2</sub>O, và thể tích khí lưu thông nên được giới hạn tối đa 6ml/kg cân nặng ước tính khi có thể. Xem xét cho bệnh nhân thông khí nằm sấp khi tỷ số oxy hóa máu thấp hơn 150mmHg trong điều kiện cơ sở có thể theo dõi và chăm sóc bệnh nhân nằm sấp. Mức PEEP tối ưu trong ARDS vẫn chưa được xác định rõ, mặc dù các nghiên cứu ngẫu nhiên ghi nhận sử dụng PEEP cao có thể an toàn và cải thiện oxy hóa máu ở bệnh nhân ARDS nặng. Nghiệm pháp huy động phế nang không được khuyến cáo sử dụng thường quy. FiO<sub>2</sub> nên được điều chỉnh thấp nhất có thể để duy trì độ bão hòa oxy trên 90%, và cố gắng đạt mục tiêu giảm FiO<sub>2</sub> thấp hơn 0,6. Thuốc chẹn thần kinh cơ không được khuyến

cáo dúng thường quy trên bệnh nhân ARDS nhưng có thể có lợi ích với một số bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp mất đồng bộ với máy thở và/hoặc có nhu cầu hô hấp lớn dẫn đến tăng VILI [66]. Việc sử dụng thể tích khí lưu thông thấp để tránh VILI thường dẫn đến toan hô hấp, cần được điều trị tích cực.

### 3.8. Oxy hóa máu qua màng ngoài cơ thể

Oxy hóa máu qua màng ngoài cơ thể (ECMO), còn được gọi là hỗ trợ sự sống ngoài cơ thể hay hỗ trợ phổi ngoài cơ thể, là quá trình đưa máu của bệnh nhân ra ngoài cơ thể qua một hệ thống máy thực hiện nhiệm vụ oxy hóa máu và loại bỏ CO<sub>2</sub> [67]. Về mặt lý thuyết, ECMO có thể giúp oxy hóa máu cho bệnh nhân ARDS với sự hỗ trợ thông khí tối thiểu, nhờ vậy tránh được VILI và ngộ độc oxy đồng thời cho phép phổi có thời gian hồi phục. Một trong những biến chứng chính của ECMO là chảy máu, trong các nghiên cứu trước đây, bệnh nhân ECMO có thể được truyền trung bình 1,7L máu mỗi ngày. Tuy nhiên, theo các dữ liệu gần đây, ECMO có thể được thực hiện an toàn ở các trung tâm can thiệp chuyên sâu mà không ghi nhận tỷ lệ truyền máu cao tương tự. Nghiên cứu CESAR [68] cho thấy nhóm bệnh nhân ECMO có lợi ích về sống còn ý nghĩa thống kê so với nhóm thở máy tại chỗ.

## IV. KẾT LUẬN

Suy hô hấp giảm thông khí cấp là hậu quả của giảm thông khí phế nang, thường do các nguyên nhân như: tổn thương tại trung khu hô hấp, bệnh lý thần kinh cơ, bệnh lý của nhu mô phổi hoặc thành ngực, hoặc kết hợp nhiều nguyên nhân. Thở NIV làm giảm công hô hấp bằng cách tạo ra PEEP ngoại sinh để chống lại PEEP nội sinh và tạo áp lực hỗ trợ hít vào, đặc biệt hữu ích trong đợt cấp BPTNMT - nguyên nhân gây giảm thông khí cấp thường gặp nhất. ARDS là hội chứng đặc trưng bởi tổn thương phổi hai bên, gây giảm oxy máu nặng nề và đi kèm tỷ lệ tử vong còn cao. Chiến lược thông khí bảo vệ phổi là biện pháp điều trị giúp giảm tử vong và các biến chứng trong ARDS. ECMO giúp duy trì oxy và CO<sub>2</sub> máu bình thường trong khi cung cấp cho phổi thời gian nghỉ, là phương tiện điều trị hiệu quả trong suy hô hấp cấp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hill NS, Garpestad E, Schumaker GL. Acute Ventilatory Failure. In: Broaddus VC, Ernst JD, King TE, et al, Murray & Nadel's Textbook Of Respiratory Medicine. 7th ed. Elsevier; 2021.
2. Behrendt CE. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest*. Oct 2000;118(4):1100-1105. doi:10.1378/chest.118.4.1100
3. Vincent JL, Akça S, De Mendonça A, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients(\*). *Chest*. May 2002;121(5):1602-1609. doi:10.1378/chest.121.5.1602
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648 %J JAMA
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. May 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/s2213 - 2600(20)30079-5
6. Sarda C, Palma P, Rello J. Severe influenza: overview in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. Oct 2019;25(5):449-457. doi:10.1097/mcc.0000000000000638
7. Grippi MA. Respiratory Failure: An Overview. In: Grippi MA, Antin-Ozerkis DE, Dela Cruz CS, et al, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Sixth ed. McGraw - Hill Education; 2023.
8. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *European Respiratory Journal*. 2003; 22(47 suppl):3s-14s.
9. Demartini Z, Maranha Gatto LA, Koppe GL, et al. Ondine's curse: myth meets reality. *Sleep Med X*. Dec 2020;2:100012. doi:10.1016/j.sleepx.2020.100012
10. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome.

- Orphanet J Rare Dis. Sep 21 2020;15(1):252. doi:10.1186/s13023-020-01460-2
11. Weese - Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol.* Jun 2009;44(6):521-535. doi:10.1002/ppul.21045
  12. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Critical care medicine.* 2003;31(12):2794-2801.
  13. Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D, et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Critical care medicine.* 2014;42(1):74-82.
  14. Behnia M, Clay AS, Farber MO. Management of myxedematous respiratory failure: review of ventilation and weaning principles. *The American journal of the medical sciences.* 2000;320(6):368-373.
  15. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* Mar 31 2019;28(151)doi: 10.1183/16000617.0097-2018
  16. Bach JR, Hunt D, Horton III JA. Traumatic tetraplegia: noninvasive respiratory management in the acute setting. *American Journal Of Physical Medicine Rehabilitation.* 2002;81(10):792-797.
  17. Berney S, Bragge P, Granger C, et al. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review. *Spinal cord.* 2011;49(1):17-29.
  18. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disorders.* 2002;3(1):5-13.
  19. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, et al. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine.* 2004;29(1):5-27.
  20. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non - invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2006;5(2):140-147.
  21. Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G, et al. Non - invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive care medicine.* 2000;26:384-390.
  22. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, et al. Diagnosis and management of Guillain - Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology.* 2019;15(11):671-683.
  23. Hauser SL, Amato AA. Guillain - Barré Syndrome and Other Immune-Mediated Neuropathies. In: Loscalzo J, Kasper DL, Fauci AS, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21 ed. Mc Graw Hill; 2022.
  24. Alsheklee A, Hussain Z, Sultan B, et al. Guillain - Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology.* 2008;70(18):1608-1613.
  25. Amato AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. In: Loscalzo J, Kasper DL, Fauci AS, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21 ed. Mc Graw Hill; 2022.
  26. Alsheklee A, Miles J, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology.* 2009;72(18):1548-1554.
  27. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* Dec 13 2014; 2014(12): Cd001941. doi:10.1002/14651858.CD001941.pub3
  28. Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Short - term and long - term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity - hypoventilation syndrome. *Chest.* Aug 2005;128(2):587-594. doi:10.1378/chest.128.2.587
  29. Marini JJ. Dynamic hyperinflation and auto-positive end - expiratory pressure: lessons

- learned over 30 years. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 1 2011;184(7):756-762. doi:10.1164/rccm.201102-0226PP
30. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations pathophysiology. *Thorax.* Apr 2006;61(4):354-361. doi:10.1136/thx.2005.041830
31. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care.* Oct 29 2012;16(5):323. doi:10.1186/cc11475
32. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. Non - invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta - analysis. *Bmj.* Jan 25 2003;326(7382):185. doi:10.1136/bmj.326.7382.185
33. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive - pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.* Jun 3 2003;138(11):861-870. doi:10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00007
34. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* Dec 2014;174(12):1982-1993. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5430
35. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* Aug 2017;50(2) doi:10.1183/13993003.02426-2016
36. Liapikou A, Polverino E, Ewig S, et al. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J.* Apr 2012;39(4):855-861. doi:10.1183/09031936.00067111
37. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 1999;160(5 Pt 1):1585-1591. doi:10.1164/ajrccm.160.5.9903015
38. McFadden ER, Jr. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 1 2003;168(7):740-759. doi:10.1164/rccm.200208-902SO
39. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med.* Sep 2000;36(3):181-190. doi:10.1067/mem.2000.105659
40. Green E, Jain P, Bernoth M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of asthma: A systematic review of the literature. *Aust Crit Care.* Nov 2017;30(6):289-297. doi:10.1016/j.aucc.2017.01.003
41. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama.* Jun 20 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
42. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, et al. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* Aug 2002;28(8):1073-1077. doi:10.1007/s00134-002-1354-y
43. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* Oct 2012;38(10):1573-1582. doi:10.1007/s00134-012-2682-1
44. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama.* Feb 23 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
45. Garber BG, Hébert PC, Yelle JD, et al. Adult respiratory distress syndrome: a systemic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med.* Apr 1996;24(4):687-695. doi:10.1097/00003246-199604000-00023
46. Moss M, Bucher B, Moore FA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in

- adults. *Jama*. Jan 3 1996;275(1):50-54.
47. Tomashefski JF, Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. Dec 1990;11(4):593-619.
48. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 1997;156(4 Pt 1):1092-1098. doi:10.1164/ajrccm.156.4.9701065
49. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1998;157(4 Pt 1):1165-1172. doi:10.1164/ajrccm.157.4.9708057
50. Cereda M, Xin Y, Goffi A, et al. Imaging the Injured Lung: Mechanisms of Action and Clinical Use. *Anesthesiology*. Sep 2019;131(3):716-749. doi:10.1097/aln.0000000000002583
51. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1985;132(3):485-489. doi:10.1164/arrd.1985.132.3.485
52. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. Sep 1983;99(3):293-298. doi:10.7326/0003-4819-99-3-293
53. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. Jun 15 2006;354(24):2564-2575. doi:10.1056/NEJMoa062200
54. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary - artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. May 25 2006;354(21):2213-2224. doi:10.1056/NEJMoa061895
55. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. Mar 1 2018;378(9):829-839. doi:10.1056/NEJMoa1711584
56. Bosma KJ, Taneja R, Lewis JF. Pharmacotherapy for prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome: current and experimental approaches. *Drugs*. Jul 9 2010;70(10):1255-1282. doi:10.2165/10898570-000000000-00000
57. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial - level meta - analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*. May 2016;42(5):829-840. doi:10.1007/s00134-015-4095-4
58. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care*. 2018;6:53. doi:10.1186/s40560-018-0321-9
59. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. Dec 2017;45(12):2078-2088. doi:10.1097/ccm.0000000000002737
60. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. Mar 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/s2213-2600(19)30417-5
61. Matthay MA, Goolaerts A, Howard JP, et al. Mesenchymal stem cells for acute lung injury: preclinical evidence. *Crit Care Med*. Oct 2010;38(10 Suppl):S569-573. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f1ff1d
62. Curley GF, Hayes M, Ansari B, et al. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat. *Thorax*. Jun 2012;67(6):496-501. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201059
63. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for

- treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med.* Jan 2015;3(1):24-32. doi:10.1016/s2213-2600(14)70291-7
64. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med.* Feb 2019;7(2):154-162. doi:10.1016/s2213-2600(18)30418-1
65. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *Bmj.* Apr 5 2012;344:e2124. doi:10.1136/bmj.e2124
66. Slutsky AS, Villar J. Early Paralytic Agents for ARDS? Yes, No, and Sometimes. *N Engl J Med.* May 23 2019;380(21):2061-2063. doi:10.1056/NEJMe1905627
67. Lafç G, Budak AB, Yener A, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart Lung Circ.* Jan 2014;23(1):10-23. doi:10.1016/j.hlc.2013.08.009
68. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* Oct 17 2009;374(9698):1351-1363. doi:10.1016/s0140-6736(09)61069-2