

TỔN THƯƠNG PHỔI LIÊN QUAN ĐẾN THỞ MÁY

(VALI: Ventilator associated lung injury)

BS CKII NGÔ DŨNG CƯỜNG

I. ĐẠI CƯƠNG

◆ Thông khí cơ học đã được xem là một phương pháp cần thiết trong hồi sinh cơ bản, và tạo thuận lợi cho gây mê toàn thân. Tuy nhiên khi sử dụng không thể không tránh những tác dụng phụ bao gồm: tăng nguy cơ viêm phổi, suy giảm hoạt động của tim, và những vấn đề liên quan đến thuốc an thần và dẫn cơ khi thở máy. Tổn thương phổi do thở máy (VILI: ventilator-induced lung injury) cũng là một biến chứng được thừa nhận trên thực nghiệm ở động vật và trên lâm sàng, là một biến chứng do điều trị làm tăng bệnh suất và tử suất kết hợp với hội chứng nguy ngập hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome).

◆ Về thuật ngữ: **VILI** được định nghĩa là tổn thương phổi cấp do **tác động trực tiếp của máy thở** trên thực nghiệm ở động vật; ở người thường khó phân biệt với những thay đổi về hình thái học với bệnh lý cơ bản có thông khí cơ học như ARDS. **Để diễn tả sự nặng lên của tổn thương phổi cơ bản do thở máy**, thuật ngữ “tổn thương phổi kết hợp với thở máy” (**VALI**: ventilator associated lung injury) được sử dụng là thích hợp hơn.

◆ Về mặt cơ chế sinh bệnh: tổn thương phổi do thở máy là do: (1) **tổn thương cơ học trực tiếp**: liên quan đến áp suất tác động lên phổi và tình trạng căng dẫn phổi quá mức (overdistension), (2) **tình trạng phù phổi**: liên quan đến tính thấm màng phế nang-mao mạch, (3) **có hay không kết hợp với bệnh lý cơ bản của phổi**.

◆ **Điều trị chủ yếu là dự phòng** tổn thương phổi với chiến lược thông khí bảo vệ phổi.

II. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA TỔN THƯƠNG PHỔI DO THỞ MÁY

1. Các thông số thông khí cơ học gây tổn thương:

(“Injurious” mechanical ventilation parameters)

Thuật ngữ “tổn thương phổi do áp suất” (barotrauma) được đặt ra là hậu quả của sự kết hợp giữa rò rỉ khí (gây tràn khí màng phổi, tràn khí trung thất, tràn khí sau phúc mạc, khí thủng mô kẽ phổi...) và áp suất đường thở khi thông khí. Tuy nhiên, những nghiên cứu sau này cho thấy: tăng thể tích phổi thay vì áp suất là yếu tố chính cho phần lớn những tổn thương phổi do thở máy gọi là tổn thương do thể tích (volutrauma). Những thông số thể tích khi thông khí có thể gây tổn thương phổi được minh họa trong bảng 1, trong đó ngộ độc Oxy không được bàn luận ở đây vì cơ chế tổn thương liên quan đến khí sử dụng thay vì do chính chiến lược thông khí.

Có 03 thể tích phổi liên quan đến bệnh sinh của tổn thương phổi do thở máy (VILI):

1.1. Thể tích phổi cuối thì thở vào (End-inspiratory lung volume):

Trên một loạt những nghiên cứu thực nghiệm ở chuột, Dreyfuss và cộng sự đã khảo sát về thể tích phổi cuối thì thở vào, thể tích khí lưu thông (Vt), hoặc dung tích cặn chức năng (FRC: functional residual capacity) có là yếu tố quyết định về những thay đổi tính thấm màng phế nang-mao mạch gây ra do thông khí cơ học hay không?. Họ tìm thấy: khí gấp đôi Vt không dẫn đến phù phổi trừ áp suất cuối kỳ thở ra (PEEP: positive end-expiratory pressure) đủ để làm tăng thể tích phổi cuối thì thở vào. Tuy nhiên, Vt thấp có thể gây phù phổi nếu phối hợp với PEEP cao. Vì thế, thể tích phổi cuối thì thở vào thay vì Vt hoặc FRC có vẻ là yếu tố quyết định phù phổi do thông khí cơ học. Một số những nghiên cứu khác đã xác định chứng cứ của tăng cả hai tính thấm mao mạch và sự lọc dịch qua mao mạch khi thể tích phổi cuối thì thở vào cao.

Những chứng cứ về mô học khi thông khí với thể tích phổi cuối thì thở vào: xuất huyết phế nang, thâm nhiễm Neutrophils ở phế nang, tăng sinh tế bào biểu mô typ II và đại thực bào, sung huyết và dây mô kẽ, thâm nhiễm lymphô bào mô kẽ, xuất hiện khí thủng và màng trong.

Những hậu quả khác trình bày trong bảng 1. Chứng cứ về tăng tính thấm biểu mô phế nang khi tăng thể tích phổi cuối thì thở vào đã được thông báo ở người.

Bảng 1. Những thông số thông khí gây tổn thương phổi

THÔNG SỐ	TÁC DỤNG
<i>FiO₂ cao</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tổn thương do gốc Oxy tự do ▪ phù phổi. ▪ kích hoạt dòng thác viêm.
<i>Thể tích phổi cuối thì thở vào cao</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rò rỉ khí. ▪ tăng tính thấm màng phế nang-mao mạch và lọc dịch. ▪ suy giảm chức năng tim mạch: <ul style="list-style-type: none"> - giảm lượng máu về tim. - tăng hậu tải thất phải. - tăng shunt. ▪ hoạt hóa những tế bào viêm qua màng đáy bọc lộ ▪ tăng ứ đọng bạch cầu trong mạch máu phổi. ▪ tổn thương mô trên mô học. ▪ rối loạn chức năng surfactant và xẹp phổi. ▪ tăng sản xuất những chất trung gian gây viêm.
<i>Thể tích khí lưu thông cao</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tác dụng là do tăng thể tích phổi cuối thì thở vào. ▪ rối loạn chức năng surfactant. ▪ "bơm" dịch lưu thông.
<i>Thể tích phổi cuối thì thở ra thấp</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tạo thuận lợi cho lọc dịch qua mao mạch. ▪ xẹp phổi. ▪ tổn thương do khí dịch chuyển từ sự đóng mở lặp lại của khí đạo và phế nang. ▪ rối loạn chức năng surfactant. ▪ tăng những chất trung gian gây viêm.
<i>Tốc độ dòng cao</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tổn thương khí đạo do khí dịch chuyển gây xé, cắt. ▪ khí đạo khô/lạnh.

1.2. Thể tích khí lưu thông (tidal volume):

- Khó nghiên cứu để tách biệt hiệu quả của Vt đơn độc, độc lập với thể tích phổi cuối thì thở vào.

- Corbridge và cs so sánh (qua thông khí trên chó sau khi gây tổn thương phổi bằng HCl) **Vt cao -PEEP thấp và Vt thấp -PEEP cao** và giữ áp suất mao mạch phổi bất 8mmHg ở cả 02 nhóm. Phù phổi tăng ở nhóm Vt cao; từ đó kết luận rằng: sự tiến triển của giảm áp suất mô kẽ quanh mao mạch ngoài phế nang kèm với Vt cao tạo khuynh áp thủy tĩnh để dịch dịch chuyển từ mao mạch vào mô kẽ. Vt cao cũng khởi phát sự khiếm khuyết Surfactant.

- Thông khí cơ học với Vt cao có thể gây tăng căng dẫn phế nang và tổn thương phổi. Những nghiên cứu thực nghiệm thừa nhận áp suất xuyên phổi (transpulmonary pressure) hay áp suất xuyên phế nang cao (do thể tích phổi lớn và căng dẫn quá mức), thay vì áp suất gây dẫn nở phổi (inflation pressure) cao đơn độc, sẽ gây tổn thương phổi. Những bất thường khi thông khí với Vt cao giống như trong ARDS, ngay cả sử dụng máy thở áp suất âm. Từ đó có thuật ngữ “tổn thương phổi do thể tích” (volutrauma). Cơ chế chính xác thể tích cao gây tổn thương phổi chưa rõ ràng nhưng ***có lẽ liên quan đến sức căng thành phế nang, phá vỡ siêu cấu trúc phổi do lý học [tác dụng của các lực tác động lên phổi (stress failure)], và liên quan đến sự phóng thích những chất trung gian gây viêm do sự chuyển từ kích thích cơ học sang đáp ứng sinh hoá (cellular mechanotransduction).***

1.3. Thể tích phổi cuối thì thở ra (end-expiratory lung volume):

- Một số nghiên cứu cho thấy: ***những tác dụng bất lợi của Vt cao hoặc thể tích phổi cuối thì thở vào giảm bởi bảo đảm thể tích phổi cuối thì thở ra “đủ” (nhưng không quá mức).*** Ngược lại, sử dụng áp suất cuối thì thở ra không đủ gây tổn thương phổi.

- Nghiên cứu thông khí trên chuột với áp suất đỉnh hít vào cao (PIP = 45cmH₂O) có sử dụng PEEP = 10cmH₂O làm giảm tiến triển phù phổi. Dreyfuss và cs tìm thấy: với một mức thể tích phổi cuối thì thở vào, thêm PEEP làm chậm tiến triển của phổi và giảm độ nặng của tổn thương. Trong khi tổn thương tế bào biểu mô typ I lan toả xảy ra khi thông khí áp suất cao với áp suất cuối thì thở ra = 0 (ZEEP), nhưng không thấy biến đổi ở phổi được thông khí có PEEP. Tuy nhiên, PEEP đưa đến tăng nhiều thể tích phổi cuối thì thở vào gây phù phổi.

- Tổn thương phổi do xẹp (atelectrauma) *xảy ra khi thể tích phổi cuối thì thở ra không đủ để duy trì sự căng dẫn đơn vị phổi suốt chu kỳ hô hấp*. Trong tình huống này, đơn vị phổi xẹp lúc cuối thở ra chỉ dẫn ra lúc thì thở vào. *Những lực gây xé lúc dịch chuyển (shear forces) sinh ra trong lúc xẹp để làm dẫn nở trở lại sẽ gây tổn thương thành phế nang, góp phần vào VILI*. Mặc dù xẹp có chu kỳ có thể dung nạp trong thời gian ngắn trên phổi lành, những lực xé này tăng lên khi cơ học phổi thay đổi do khiếm khuyết surfactant và do tổn thương phổi trước đó.

Như vậy, tổn thương phổi liên quan đến thể tích là do: tăng thể tích phổi cuối thì thở vào hay tăng Vt gây tăng áp suất xuyên phế nang (áp suất phế nang – áp suất màng phổi) và căng dẫn phế nang quá mức; cũng như giảm thể tích phổi cuối thì thở ra gây xẹp phổi và tăng lực xé. Sử dụng Vt thấp và PEEP thích hợp để giải quyết những ảnh hưởng này (tăng thể tích phổi cuối thì thở ra, nhưng không gây tăng thể tích phổi cuối thì thở vào).

1.4. Tốc độ dòng khí (gas flow rate):

- Nghiên cứu của Peevy và cs trên phổi thỏ tách biệt thừa nhận rằng: lưu lượng khí cao, tốc độ thở vào cao, và thời gian thở vào ngắn có thể tổn thương mao mạch phổi. Trong nghiên cứu này, thông khí với cùng áp suất đỉnh đường thở (53cmH₂O), Vt thấp và tốc độ dòng cao (8L/phút) dẫn đến tăng hệ số lọc 06 lần giống như thông khí với Vt cao (25-35 mL/kg) và tốc độ dòng thấp (2L/phút).

- Vai trò của tốc độ dòng trong VILI ít được nhấn mạnh, có lẽ là do hiệu quả xé của dòng khí và làm khô đường thở nếu không làm ẩm đầy đủ (gây viêm khí-phế quản hoại tử).

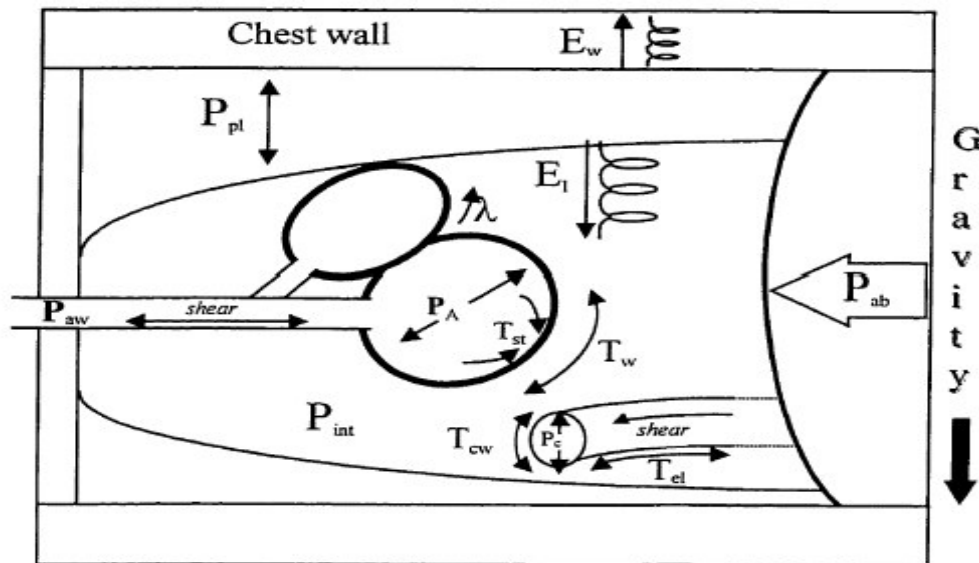
2. Những lực tác động trên phổi khi thông khí: (Hình 1)

2.1. Lực trực tiếp (direct force):

Thuật ngữ “lực trực tiếp” để chỉ những lực sinh ra do thông khí trực tiếp gây tổn thương mô. Như trong nghiên cứu của Macklin và Macklin cho thấy: chênh áp thoáng qua giữa phế nang và bao mạch phế quản cạnh bên (adjacent bronchovascular sheath) gây phá vỡ biểu mô hô hấp ở giao diện giữa màng đáy phế nang và bao mao mạch, và cho phép khí rò rỉ theo những bao mao mạch phế quản: vào mô kẽ gây

khí thũng mô kẽ phổi (pulmonary interstitial emphysema), vào khoang màng phổi gây tràn khí màng phổi, vào khoang màng ngoài tim gây tràn khí màng ngoài tim (pneumopericardium)...

West và cs khảo sát những lực tác động lên giao diện phế nang-mao mạch dẫn đến tổn thương phổi và đưa ra 03 lực chính tác động lên màng mao mạch phổi: (1) *sức căng theo chu vi mao mạch* (circumferential tension) *gây ra bởi áp suất xuyên thành mao mạch* (transmural pressure), (2) *sức căng theo chiều dọc* (longitudinal tension) *tùy thuộc vào sự căng dẫn phổi*, (3) và *sức căng bề mặt* (surface tension) *của lớp lót phế nang*.



- *Chú thích: - P_{aw} : áp suất đường thở ; P_{pl} : áp suất màng phổi..
 - P_{ab} : áp suất trong ổ bụng; P_{int} : áp suất mô kẽ.
 - E_w : lực đàn hồi thành ngực; E_l : lực đàn hồi phổi.
 - P_A : áp suất phế nang; P_c : áp suất mao mạch.
 - T_{st} : sức căng bề mặt; T_{cl} sức căng theo chiều dọc mao mạch máu.
 - T_{cw} : sức căng thành mạch theo chu vi.
 - T_w : sức căng thành phế nang theo chu vi.
 - λ : lực kéo dẫn phế nang do phế nang bên cạnh.
 (hiện tượng tương thuộc)

HÌNH 1. NHỮNG LỰC TÁC ĐỘNG TRÊN PHỔI

2.1.1. *Sức căng theo chu vi mao mạch:*

- Khảo sát trên kính hiển vi điện tử ở phổi thỏ được tách biệt chứng tỏ có hình thành những bóng nước (bleb) trong mao mạch, phá vỡ những tế bào biểu mô typ I, kèm với phù do thủy tĩnh (hydrostatic edema) khi tăng vừa áp suất trong mao mạch (14-29mmHg). Với áp suất > 40mmHg, có sự phá vỡ cả hai biểu mô phế nang và nội mạc mạch máu với cả số lượng và chiều dài tùy vào áp suất trong mao mạch. Phá vỡ màng phế nang-mao mạch xảy ra nhanh (khoảng 01 phút) khi áp lực tăng và có thể hồi phục khi giảm áp lực.

- Sức căng theo chu vi gây ra bởi áp suất xuyên thành khi thông khí (theo định luật Laplace: $P = 4.T/r$; P là áp suất xuyên thành, T là sức căng thành theo chu vi, r là bán kính lòng mạch). Khi phổi căng dần lúc thông khí, lực kéo dẫn phế nang tỏa vòng hướng ra ngoài (outward radial traction) tác động lên mạch máu ngoài phế nang gây tăng áp suất xuyên thành mao mạch tạo thuận lợi cho lọc dịch (fluid filtration) từ mao mạch vào mô kẽ.

- Khi có sự không đồng bộ trong thông khí phổi (xẹp phổi), lực căng dẫn phế nang xẹp tác động bởi phế nang bên cạnh rất lớn (hiện tượng tương thuộc- interdependence phenomenon). ***Lực này không chỉ có hiệu quả cắt xé trên phế nang cạnh vùng xẹp, mà còn làm tăng áp suất xuyên thành trong mao mạch ngoài phế nang.***

- Khi thông khí cơ học tăng sức căng bề mặt do mất hoặc bất hoạt surfactant, dẫn đến áp suất mô kẽ âm tính bao quanh những mạch máu phế nang, một lần nữa lọc dịch dễ dàng hơn. Những hiệu quả này hồi phục với PEEP.

2.1.2. *Sức căng theo chiều dọc:*

- Như trong trường hợp tổn thương mao mạch khi áp suất mao mạch cao, thông khí gây những bất thường mao mạch sẽ hồi phục nếu ngừng thông khí với thể tích cao.

- Tần suất tổn thương mao mạch ảnh hưởng bởi thể tích phổi. Thí dụ: khi tăng thể tích phổi qua tăng áp suất xuyên phổi (transpulmonary pressure) từ 5-20 cmH₂O trong khi duy trì áp suất xuyên thành mao mạch 32,5 cmH₂O gây tăng phá vỡ số lượng tế bào biểu mô typ I và nội mạc mạch máu.

- Khi thể tích phổi tăng do thông khí:

+ tăng lực kéo theo tiếp tuyến và chiều dọc trên tế bào nội mạc mạch máu (tăng sức căng theo chiều dọc), làm chỗ nối liên tế bào nội mạc rộng ra, nên tăng tính thấm.

+ làm thay đổi chức năng surfactant → tăng sức căng bề mặt → tăng lực kéo dẫn phế nang → tăng áp suất xuyên thành → tăng lọc dịch.

Như vậy, tăng thể tích phổi gây tăng tính thấm mao mạch là sự phối hợp của sự tăng cả hai: lực kéo dẫn phế nang và sức căng theo chiều dọc trên giao diện mao mạch- phế nang.

2.1.3. Sức căng bề mặt (surface tension):

Mặc dù thông khí cơ học làm tăng phóng thích surfactant, sự bất hoạt surfactant do chèn ép khi thông khí, và gây vỡ lớp surfactant. Bất hoạt surfactant có vai trò chính trong tăng tính thấm cả hai: biểu mô phế nang và tế bào nội mạc mạch máu. Tăng sức căng bề mặt gây phân bố khí không đồng đều và sự căng dẫn phế nang từng vùng dẫn đến tổn thương tế bào biểu mô phế nang. Tăng tính thấm nội mạc mạch máu là do lực kéo dẫn phế nang tác động lên mao mạch.

2.2. Những lực do tính không đồng nhất của phổi và sự tương thuộc của phế nang (forces due to heterogeneity and interdependence):

- Những phế nang và tiểu phế quản tận cạnh nhau tạo thành vách chung để lực tác động trên một đơn vị phổi được truyền đến đơn vị phổi bao quanh nó. Hiện tượng này, gọi là sự tương thuộc (interdependence), được thừa nhận là quan trọng trong duy trì kích thước phế nang đồng dạng và chức năng surfactant. Khi sự căng dẫn đồng bộ, ***tất cả đơn vị phổi cùng có áp suất xuyên phế nang (hay xuyên phổi) giống nhau*** (Áp suất xuyên phế nang = áp suất phế nang – áp suất màng phổi).

- Khi có sự không đồng bộ trong thông khí (xẹp phổi), lực căng dẫn phổi thay đổi đáng kể: khi một phế nang xẹp, lực kéo dẫn tác động trên vách của nó bởi những phế nang bên cạnh gia tăng. Mead và cs đã tính toán: với một áp suất xuyên phổi 30 cmH₂O, áp suất để dẫn nở phổi trở lại phải đạt 140 cmH₂O.

2.3. Lực cắt do khí dịch chuyển và tổn thương phổi:

(Shear forces and lung injury)

- Tổn thương phổi gặp trong trẻ em ARDS có thông khí cơ học do tác dụng cắt xé bởi sự đóng mở lặp lại của khí đạo nhỏ và ống phế nang.

- Schweiler và cs nghiên cứu trên phổi xẹp cho thấy: **giao diện dịch-khí gặp trong những khí đạo tận cùng thay vì ở phế nang.**

Trong *invitro*, sự đóng khí đạo xảy ra bởi 01 trong 02 cơ chế: (1) sự phát triển của mặt khum dịch (fluid meniscus) làm tắc tiểu phế quản khác, (2) hoặc xẹp khí đạo nhỏ do các vách đối diện áp chặt vào nhau do “lực dính” của dịch lót khí đạo và do áp suất quanh tiểu phế quản. Để tái mở khí đạo, lực tác động phải: hoặc làm vỡ mặt khum dịch hoặc tách những vách đối nhau áp chặt và đẩy giao diện dịch về phía phế nang. Lúc đó, lực cắt xé (shear forces) đủ để gây phá vỡ biểu mô phế nang.

- Vài yếu tố có khuynh hướng làm xẹp khí đạo cũng như những lực để mở và giữ khí đạo không xẹp:

(1) Tăng sức căng bề mặt làm tăng khuynh hướng khí đạo xẹp lại cũng như làm tăng những lực cần để tái mở và giữ cho khí đạo luôn mở. Nếu áp suất khí đạo < 10 cmH₂O, tiểu phế quản hô hấp xẹp, nhưng không xảy ra trong trường hợp điều trị bằng surfactant.

(2) Đường kính khí đạo và thể tích phổi:

+ Áp lực cần để tái mở khí đạo tỉ lệ nghịch với đường kính.

+ Thể tích phổi thấp cũng khởi phát xẹp khí đạo.

Trong điều trị, để dự phòng xẹp khí đạo- phế nang: sử dụng surfactant và chiến lược thông khí duy trì dung tích cặn chức năng (FRC: functional residual capacity) như: PEEP cao, thông khí với tần số cao (HFV: high frequency ventilation).

2.4. Lực liên quan đến tiến triển phù phổi:

2.4.1. Lực tạo thuận lợi cho lọc dịch (fluid filtration):

- Webb và Tierney thừa nhận rằng: thông khí dẫn đến rối loạn chức năng surfactant → tăng sức căng bề mặt ở giao diện dịch-khí → giảm áp suất xung quanh mao mạch phế nang, tăng áp suất xuyên thành mao mạch, vì thế tăng lọc dịch từ mao mạch vào phế nang.

- Thông khí cơ học cũng làm tăng lọc dịch qua mạch máu ngoài phế nang (extraalveolar vessels) là do giảm áp suất khoảng quanh mao

mạch khi phổi dẫn nở (hậu quả của sự tương trợ phổi: kéo dẫn mô kẽ phổi), từ đó tăng chênh áp xuyên thành mao mạch.

- Ngoài việc tạo chênh áp thuận lợi cho lọc dịch (tăng áp suất xuyên thành), thông khí cũng có thể giảm lọc dịch: PEEP làm giảm áp suất mao mạch phế nang và vì thế làm giảm lọc dịch.

Như vậy, sự phối hợp giảm áp suất quanh mao mạch, thay đổi về surfactant, và tăng áp suất trong mao mạch làm tăng lọc dịch; PEEP làm giảm lọc dịch qua làm giảm áp suất trong mao mạch. Sự lọc dịch có vẻ có vai trò *ít quan trọng* hơn tăng tính thấm trong bệnh sinh của VILI. Parker thấy rằng thông khí không ảnh hưởng đến hệ số lọc mao mạch khi áp suất đỉnh khí đạo giữ < 30cmH₂O. *Tuy nhiên, khi có sự thay đổi tính thấm màng phế nang- mao mạch, gia tăng áp suất xuyên thành chắc chắn làm tăng lọc dịch.*

2.4.2. *Lực ảnh hưởng tính thấm phế nang-mao mạch:*

- Các lực tác động gây tổn thương trên mao mạch phế nang đã được trình bày: *sức căng theo chu vi mao mạch dưới tác dụng của áp suất xuyên thành, sức căng theo chiều dọc do căng dẫn phổi quá mức, và sức căng bề mặt quyết định bởi chức năng surfactant.*

- Tính thấm phế nang-mao mạch còn phụ thuộc vào thời gian thông khí, cũng như dưới tác dụng của những tế bào viêm (Neutrophils, đại thực bào phế nang), những Cytokines và những chất trung gian tiết ra từ những tế bào viêm dưới tác dụng của những kích thích cơ học (mechanotransduction).

3. Cơ chế tổn thương phổi do thở máy: (Hình 2)

*Từ lâu, tổn thương phổi do áp suất (barotrauma) khi thông khí cơ học được định nghĩa là sự hiện diện khí ngoài phổi trên lâm sàng (tràn khí màng phổi, tràn khí trung thất, khí thủng da) và gần đây được biết là liên quan trực tiếp với áp suất đường thở và PEEP. Năm 1939, Macklin đưa ra giả thiết: chênh áp giữa phế nang và bao mạch phế quản cho phép khí rò rỉ, và Bouhuys thừa nhận tầm quan trọng của áp suất xuyên phổi (áp suất phế nang – áp suất màng phổi) thay vì áp suất làm dẫn nở phổi trong bệnh sinh của tổn thương phổi do áp suất.

*Ngoài tổn thương phổi do áp suất, tổn thương mao mạch và phế nang lan toả (phù phổi) hậu quả từ thông khí cơ học trên thực nghiệm dẫn đến những nghiên cứu sau này. Những cơ chế sinh bệnh về phù

phổi không liên quan đến cơ chế sinh bệnh của tổn thương phổi do áp suất. Năm 1974, Webb và Tierney mô tả khởi phát phù phổi ở chuột khi thông khí cơ học. Đến năm 1980, Parker chứng tỏ có sự tăng hệ số lọc mao mạch (capillary filtration coefficient) ở phổi chó được biệt lập khi thông khí với áp suất đỉnh đường thở > 20cmH₂O. Dreyfuss tìm thấy sự căng dẫn phổi quá mức (overdistension) thay vì áp suất làm dẫn nở là thông số chính gây VILI và đặt tên là ***tổn thương phổi do thể tích*** (volutrauma). Từ đó tạo thêm sự hiểu biết về sinh lý bệnh của VILI.

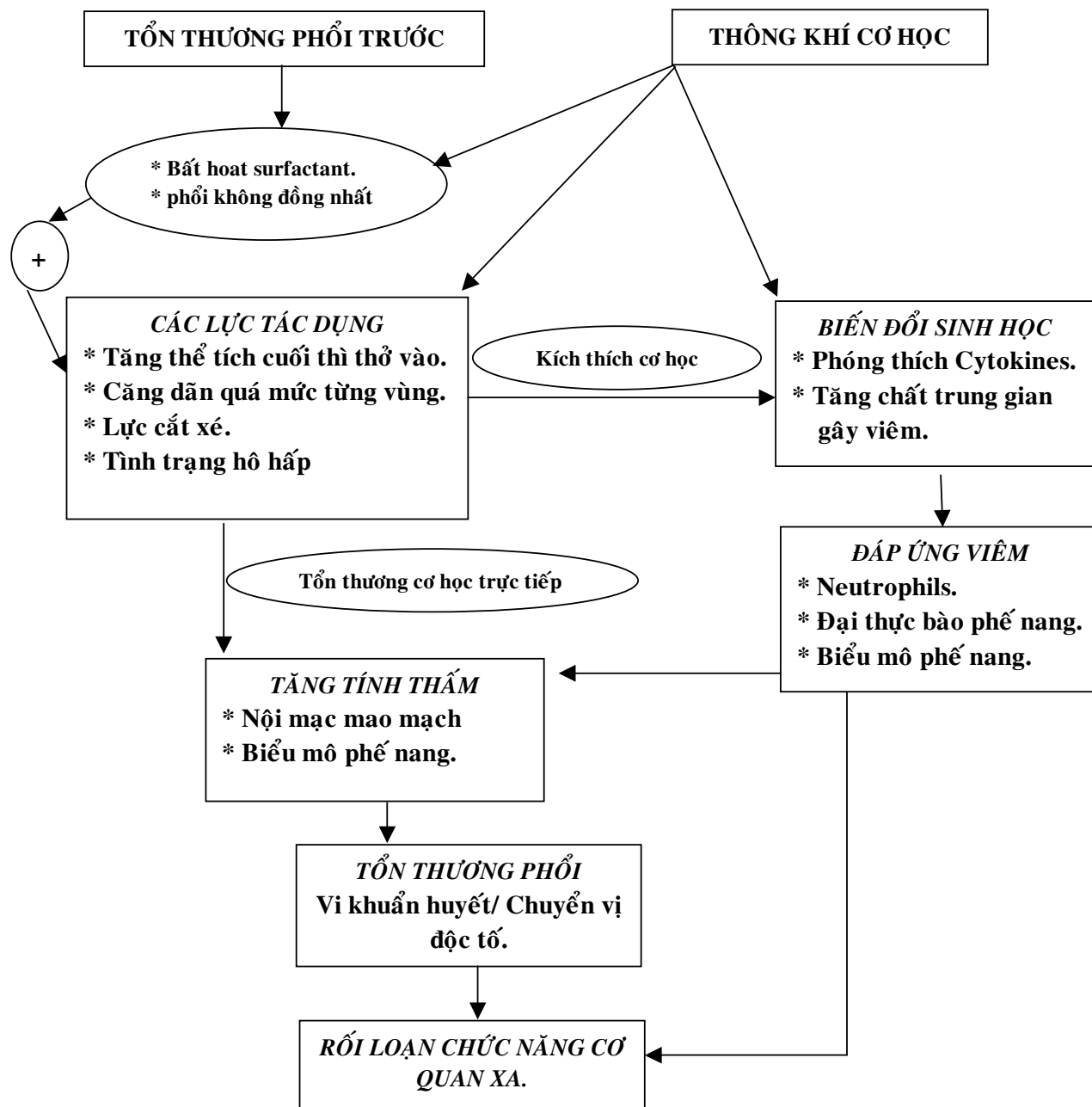
Hầu hết những quan niệm quan trọng về sinh lý bệnh của VILI bao gồm:

(1) ***Tổn thương phổi trước đó***: là yếu tố khởi phát chính của VILI. Quan niệm “phổi em bé” (“baby lung”) và sự căng dẫn phổi từng vùng hoặc tổn thương phổi do thể tích dẫn đến sử dụng chiến lược bảo vệ phổi với Vt giảm và tăng thán cho phép (permissive hypercapnia).

(2) ***Xẹp phổi*** khởi phát sự đóng mở của những đơn vị phổi tận tạo ra một lực xé gây tổn thương phổi, gọi là ***tổn thương phổi do xẹp*** (atelectrauma) hay ***“tổn thương phổi thể tích thấp”*** (“low-volume long injury”). Một mức PEEP thích hợp ngăn ngừa tổn thương này.

(3) ***Đáp ứng viêm theo sau kích thích cơ học phổi***, gọi là sự truyền cơ học (mechanotransduction), gây ra và kéo dài VILI góp phần vào rối loạn chức năng cơ quan xa, gọi là ***tổn thương sinh học*** (biotrauma).

Như vậy, VILI bao gồm các dạng: (1) *do áp lực* (barotrauma), (2) *do thể tích* (volutrauma), (3) *do xẹp* (atelectrauma), và (4) *do sinh học* (biotrauma).



Hình 2. Bệnh sinh của tổn thương phổi do thở máy.

Cơ chế chung của VILI liên quan đến : (1) tổn thương cơ học trực tiếp, (2) cơ chế phù phổi, và (3) và các yếu tố khởi phát (như bệnh lý phổi trước đó).

3.1. **Tổn thương cơ học trực tiếp** (direct mechanical injury):

Tổn thương phổi trên thực nghiệm động vật xảy ra nhanh (trong vòng vài phút) với ít chứng cứ về hoạt tính viêm, chứng tỏ tổn thương cơ học trực tiếp là yếu tố chính.

3.1.1. Tổn thương phổi do thể tích hay tổn thương phổi thể tích lớn:

(“Volutrauma” or “high volume lung injury”)

Deyfuss chứng tỏ rằng thể tích phổi (**chính xác hơn là thể tích phổi cuối thì thở vào**) là yếu tố chủ yếu trong bệnh sinh VILI: chuột **thông khí** với **áp suất đường thở cao** với băng dính ngực-bụng không bị phù phổi so với chuột **thông khí thể tích cao với áp suất dương hoặc áp suất âm**. Hernander chứng tỏ điều này một lần nữa ở thỏ nhưng giới hạn lồng ngực với khung thạch cao. Chính vì vậy, độ căng dẫn lồng ngực quyết định mức độ tổn thương do căng dẫn. Gattinoni nghiên cứu chụp cắt lớp điện toán (CT scan) trong tổn thương phổi cấp và đưa ra khái niệm “phổi em bé” trong đó có những vùng phổi xẹp không dẫn nở và những vùng phổi bình thường. Lúc đó, sự căng dẫn quá mức và tổn thương phổi do thể tích đối với vùng phổi bình thường xảy ra nếu Vt không giảm đồng thời. Những tác dụng của thể tích phổi trong VILI đã trình bày trong bảng 1.

3.1.2. Tổn thương phổi do thể tích phổi thấp:

(low- volume lung injury):

Thông khí lúc thể tích phổi thấp dẫn đến xẹp phổi là do ức chế surfactant hoặc mất surfactant từ phế nang vào khí đạo. Lực cần để tái mở những đơn vị phổi này lớn: Mead đưa ra rằng vùng phổi xẹp hoàn toàn bao quanh bởi những vùng phổi đã căng dẫn, phải chịu một lực gấp 05 lần áp lực xuyên phổi. Roberson cũng cho là lực xé lớn gây ra bởi sự đóng mở có chu kỳ của khí đạo tận làm nặng thêm tổn thương phổi ở trẻ sơ sinh có hội chứng nguy ngập hô hấp. Muscedere thực nghiệm trên chuột và Argias trên thỏ thiếu surfactant chứng tỏ rằng dùng PEEP với mức trên điểm chuyển tiếp dưới của đường cong áp suất -thể tích tĩnh (static pressure-volume curve) làm giảm và mất đi độ nặng của tổn thương phổi. Những nghiên cứu khác cũng chứng tỏ

tâm quan trọng thông khí duy trì sự mở phổi, gọi là chiến lược thông khí phổi mở (Vt thấp kèm PEEP, hoặc thông khí tần số cao).

3.1.3. Vai trò của PEEP:

- Tác dụng trực tiếp của PEEP là **tăng thể tích cuối thì thở ra**, do đó làm tăng dung tích cặn chức năng (functional residual capacity) và giữ phổi mở, từ đó làm tăng sự trao đổi khí.

- **Tăng thể tích cuối thì thở vào** (nếu Vt không giảm), điều này gây bất lợi khi sử dụng PEEP, làm nặng thêm phù phổi do làm căng dẫn phế nang quá mức cuối thì thở vào.

- PEEP làm **tăng áp suất trung bình trong lồng ngực sẽ ức chế lưu lượng máu phổi và diện tích bề mặt mao mạch phổi** nên làm giảm sự lọc dịch và nước phổi cũng như tăng sản xuất surfactant. Tuy nhiên hầu hết những nghiên cứu trên thực nghiệm chứng tỏ không thay đổi hoặc chỉ thay đổi nhẹ nước phổi ngoài mao mạch.

Vì vậy, hiệu quả toàn bộ của PEEP trên tổn thương phổi là sự thăng bằng giữa tác dụng bất lợi của **tăng thể tích cuối thì thở vào** và có lợi của **giảm sự lọc mao mạch và tính chất mở phổi**.

Khó khăn trên lâm sàng là cài đặt mức PEEP tối ưu.

3.1.4. Vai trò của áp lực đường thở (airway pressure):

Broccard chứng tỏ rằng với lưu lượng mao mạch phổi hằng định, thông khí phổi thở với áp suất đường thở trung bình (P_{mean}) cao làm tăng tính thấm và xuất huyết phổi, không phụ thuộc vào Vt. Giả thiết cho rằng P_{mean} cao làm tăng đề kháng mao mạch phổi và tăng áp suất mao mạch. Tác dụng của P_{mean} trên áp suất mao mạch không thấy trên động vật có phổi lành. Cần nghiên cứu thêm.

3.1.5. Vai trò của nhịp thở máy:

Vai trò của nhịp thở máy ít được nhấn mạnh trong bệnh sinh của tổn thương phổi. Có khả năng là nhịp thông khí càng cao thì tổn thương phổi tích tụ càng lớn. Công trình nghiên cứu gần đây của Hotchkiss kết luận giảm nhịp thông khí cải thiện tần suất tổn thương phổi với cùng Vt và P_{mean} .

3.2. Cơ chế phù phổi (Mechanism of lung oedema):

Chứng cứ trên thực nghiệm thừa nhận thông khí cơ học gây tăng tính thấm qua hàng rào phế nang- mao mạch. Tăng áp suất xuyên thành mao mạch có vai trò thứ yếu trong bệnh sinh VILI vì những tổn thương mao mạch khi thở máy không khác gì máy so với tổn thương đơn thuần do tăng áp suất mao mạch.

3. 2.1. Tăng tính thấm màng phế nang- mao mạch:

Chứng cứ trên thực nghiệm chứng tỏ tăng tính thấm màng phế nang- mao mạch là yếu tố chính trong bệnh sinh VILI.

3. 2.1.1. Vai trò của Surfactant:

- Mặc dù thông khí cơ học tăng phóng thích surfactant, sự nén ép do thông khí gây bất hoạt và vỡ surfactant. Ngoài ra, surfactant cũng có thể mất vào khí đạo.

- Bất hoạt surfactant có vai trò chính trong tăng tính thấm cả hai : biểu mô phế nang và tế bào nội mạc mạch máu. Bất thường Surfactant gây tăng sức căng bề mặt góp phần vào VILI qua:

+ Phế nang và đường thở dễ bị xẹp hơn, gây tăng lực xé để tái mở phế nang xẹp.

+ Sự căng dẫn những đơn vị phổi không đồng đều làm tăng lực do hiện tượng tương thuộc.

+ Tăng áp lực lọc qua mao mạch do tăng áp suất xuyên thành khởi phát phù.

Ngoài ra, surfactant còn có chức năng điều hòa miễn dịch.

Từ đó, chiến lược điều trị là tăng chức năng surfactant. Điều trị bằng surfactant giảm tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh có bệnh màng trong và giảm tổn thương phổi. Tuy nhiên, vai trò của điều trị surfactant trong ARDS chưa được chứng minh vì khó để cung cấp đủ số lượng surfactant cho vùng phổi tổn thương và xẹp.

3.2.1.2. Vai trò của tế bào viêm, cytokines và chất trung gian trong VILI

- Woo và Hedley-White sau đó là Halmilton đã chứng tỏ có sự gia tăng số lượng Neutrophils trong những mẫu dịch rửa phế nang khi sử dụng chiến lược thông khí cơ học gây tổn thương (V_t cao \pm PEEP thấp). Vai trò của Neutrophil trong VILI được minh họa bởi nghiên cứu của Kawano : chức năng phổi tốt hơn và ít chứng cứ tổn thương phổi

trên mô học ở động vật khiếm khuyết Neutrophil so với động vật chứng khi thông khí cơ học. Những tế bào khác (tế bào nội mạc mao mạch, đại thực bào phế nang) được kích hoạt, phóng thích cytokines và những chất trung gian (cyclo/lipo-oxygenase, Nitric Oxide) khi có tác động cơ học khi thông khí và vì thế góp phần vào VILI.

- Sự hiện diện những chất trung gian trong tuần hoàn dẫn đến giả thiết rằng những chất trung gian có thể gây và kéo dài rối loạn chức năng cơ quan xa. Sự chuyển endotoxin từ phổi vào tuần hoàn có thể là hậu quả của thông khí cơ học và vi khuẩn huyết (bacteraemia) giảm với chiến lược thông khí bảo vệ phổi. Vi khuẩn từ phổi vào máu khi có tổn thương biểu mô phế quản và phế nang nặng.

- Sự chuyển từ kích thích cơ học (biến dạng tế bào) sang đáp ứng sinh học (mechanotransduction) qua kích thích những kênh ion nhạy với căng dẫn (stretch-sensitive ion channels), và qua trực tiếp tổn thương hoặc thay đổi hình thể màng tế bào. Parker ngừa sự tăng hệ số lọc mao mạch phổi ở phổi chuột thông khí áp lực cao bằng Gadonium (một chất chặn kênh cation hoạt hoá bởi căng dẫn). Biểu hiện sớm của những gènes đáp ứng hay yếu tố sao chép có thể do căng dẫn. Những nghiên cứu thừa nhận rằng yếu tố sao chép (transcription factor) đáp ứng với căng dẫn như yếu tố nhân $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$: Nuclear Factor $\kappa\beta$) gây sinh ra và tăng đáp ứng cytokine trong VILI, như trong ARDS và nhiễm trùng huyết.

3.2.2. Vai trò của tăng áp suất xuyên thành mao mạch :

Tăng áp suất xuyên thành mao mạch tạo thuận lợi cho lọc dịch qua mao mạch. Tăng áp lực là do :

- Khi phổi giãn nở lực kéo dẫn phế nang tác động lên mao mạch ngoài phế nang.

- Lực xé trong thông khí không đồng bộ (xẹp phổi từng vùng) tác động lên phế nang cạnh vùng xẹp cũng gây tăng áp suất xuyên thành mao mạch.

- Tăng sức căng bề mặt (do mất hoặc bất hoạt surfactant khi thông khí) tạo áp lực âm ở mô kẽ quanh những mao mạch.

Những hiệu quả trên cải thiện khi sử dụng PEEP.

3.3. Các yếu tố khởi phát VILI:

Bảng 2 cho thấy những yếu tố làm phổi dễ tổn thương hơn khi thông khí cơ học.

Bảng 2. Những yếu tố khởi phát VILI.

YẾU TỐ	SINH LÝ BỆNH
<i>Tuổi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Thay đổi chức năng Surfactant. • Độ dẫn nở thành ngực. • Bệnh cơ bản. • Thay đổi về đáp ứng viêm và sự phục hồi.
<i>Tính không đồng bộ vùng phổi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Căng dẫn quá mức vùng phổi. • Xẹp phổi từng vùng. • Lực xé từ sự đóng mở có chu kỳ. • Tăng lực kéo dẫn phế nang do hiện tượng tương thuộc.
<i>Phù phổi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Giảm Oxy từng vùng. • Giảm thể tích phổi thông khí. • Suy giảm chức năng surfactant.
<i>Rối loạn chức năng Surfactant.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng sức căng bề mặt khởi phát xuất tiết dịch. • Tăng xẹp khí đạo và phế nang. • Tăng áp lực để tái mở và giữ khí đạo mở. • Tác dụng điều hòa miễn dịch.
<i>Bệnh phổi cơ bản :</i> * Hít. * Nhiễm trùng. * COPD...	<ul style="list-style-type: none"> • Thông khí không đồng bộ. • Giảm hồi phục mô. • Giảm Surfactant. • Thay đổi độ dẫn nở phổi.
<i>Dinh dưỡng</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Giảm hồi phục mô. • Giảm đáp ứng và hồi phục của cá thể.
<i>Chủng loại</i> (Species)	<ul style="list-style-type: none"> • Kích thước phổi, bề dày màng phế nang-mao mạch, độ dãn nở thành ngực. • Sự đáp ứng và hồi phục từng cá thể.

- Sự phá huỷ cấu trúc phổi vượt quá sự hồi phục của nhu mô phổi, do đó khi có những yếu tố làm suy giảm mô như suy dinh dưỡng, ngộ độc oxy, nhiễm trùng, tuổi, sẽ làm tăng tổn thương phổi khi thông khí cơ học.

- **VILI và tổn thương phổi trước đó có tác dụng hiệp lực** (synergic). Dreyfuss chứng tỏ phổi chuột gây tổn thương bằng α -naphthylthiourea (ANTU), tổn thương phổi do thở máy cao hơn là thông khí phổi chuột chưa gây tổn thương. **Tính không đồng bộ của phổi và giảm hoạt tính Surfactant ở bất kỳ tổn thương phổi cơ bản nào** (như trong ARDS) **đều gây sự căng dẫn từng vùng quá mức và sự đóng mở chu kỳ của những đơn vị phổi tận.**

III. NHỮNG THAY ĐỔI VỀ HÌNH THÁI HỌC TRONG VILI : (*Morphological changes in VILI*)

◆ Trên thực nghiệm động vật :

- Đại thể : Những vùng phổi phù, xẹp, sung huyết thường thấy rõ. Có thể có những bướu khí (pneumatocoeles), và luôn có sự mất cấu trúc của phế nang với khí thủng khu trú.

- Vi thể :

+ Biểu hiện phù mô kẽ và phế nang. Trong trường hợp nặng : tổn thương phế nang lan toả, xuất huyết phế nang với thâm nhiễm bạch cầu đa nhân, thành lập màng hyaline. Tất cả biểu hiện này xảy ra trong giai đoạn sớm (cấp) của ARDS.

+ Bóc tách màng đáy nội mạc mạch máu, những tế bào nội mạc tách biệt với màng đáy tạo thành những bóng nước trong mao mạch (intracapillary blebs). Biểu hiện này không gặp trong phù do thuỷ tĩnh.

+ Phá huỷ tế bào phế nang typ I, sau đó là tăng sinh nguyên bào sợi và tế bào phổi typ II.

Những tổn thương thường trội ở vùng phụ thuộc của phổi có khả năng là do tăng áp lực mao mạch tại chỗ và do xẹp phổi.

◆ Trên những bệnh nhân ARDS được thông khí, những thay đổi sinh lý, X quang, và giải phẫu bệnh học giống như VILI trên thực nghiệm động vật.

Vì những tổn thương dẫn đến ARDS thường được hỗ trợ thông khí trước nên những thay đổi này : hoặc là do diễn tiến của ARDS nặng

hơn, hoặc do tổn thương phổi kết hợp với thở máy (VALI : ventilator-associated lung ventilation) hoặc phổi hợp cả hai.

IV. TIẾP CẬN PHÁT HIỆN VÀ THEO DÕI VALI TRÊN LÂM SÀNG

- Không có triệu chứng, dấu hiệu, những thông số sinh lý, hoặc những thăm dò tại giường nào là đặc hiệu để phát hiện VALI. Những biểu hiện vi thể của VALI không thể phát hiện trên lâm sàng. Trong khi rò rỉ khí (tràn khí màng phổi) có thể phát hiện trên lâm sàng hoặc X quang ngực, nhưng có thể là không phải biểu hiện của VALI.

Những vấn đề về giá cả, hậu cần, khó khăn trong di chuyển bệnh nhân, và thiếu những chứng cứ biểu hiện cải thiện trên chụp cắt lớp điện toán (CT scan) ngực lặp lại, nên CT scan không được khuyến cáo là phương pháp thường quy để phát hiện và theo dõi VALI. **Tuy nhiên, những tổn thương như: tràn khí màng phổi, kén khí trong nhu mô phổi hoặc biểu hiện những vùng phổi căng dẫn có thể thấy trên CT scan có độ ly giải cao (high-resolution CT scan) khi lâm sàng và X quang không phát hiện được. Ngoài ra, CT scan có thể cho thấy diễn tiến phổi nở khi tăng PEEP.**

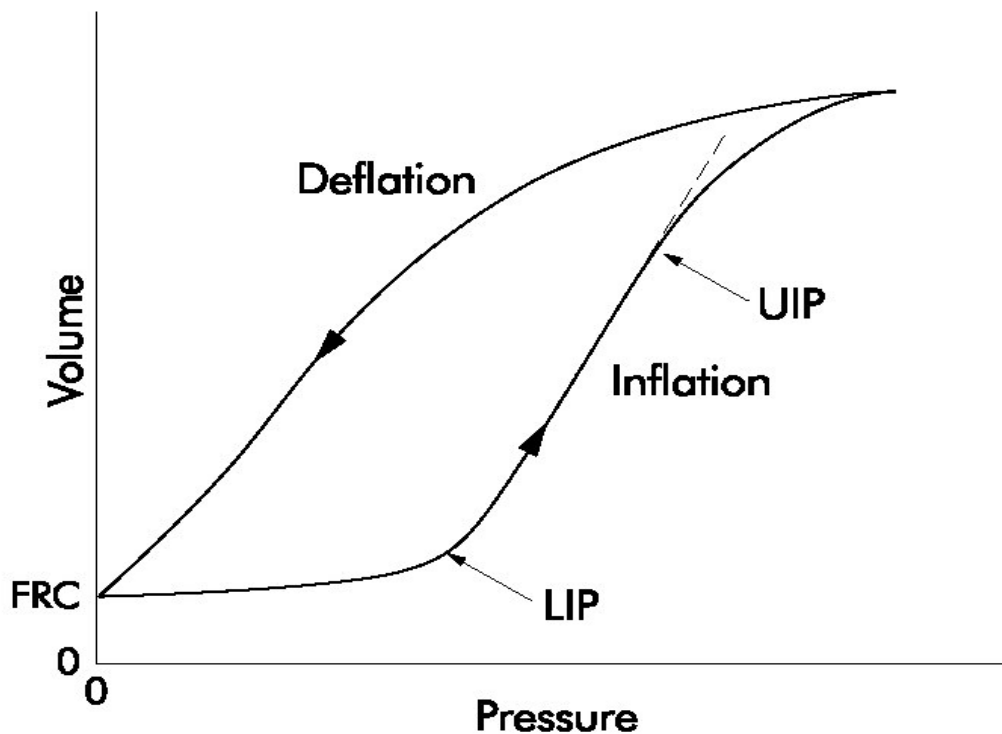
- X quang ngực với tư thế trước sau, và bệnh nhân với tư thế nằm làm giảm độ nhạy của X quang đối với bệnh nhân nằm tại đơn vị săn sóc tích cực (ICU: intensive care unit). Ngoài ra những dấu hiệu khí thủng mô kẽ phổi trên X quang thì không đặc hiệu.

- VALI là một trong những nguyên nhân của tổn thương phổi cấp/ARDS (ALI/ARDS) nặng lên **cần chẩn đoán phân biệt những nguyên nhân khác gây ARDS (nhiễm trùng tại phổi và ngoài phổi, quá tải dịch...)**. ARDS là một rối loạn phức tạp với những thay đổi về hình thái học và cơ học phổi theo thời gian. Giai đoạn sớm của hội chứng thường đặc trưng bởi phù phổi, trong khi giai đoạn muộn hoặc tăng sinh đặc trưng bởi viêm, xơ hoá, và hồi phục. Mối quan hệ của VALI với những giai đoạn này- **hoặc với thuật ngữ là tính nhạy của phổi với tổn thương hoặc thuật ngữ VALI-** vẫn chưa rõ. Cơ học của phổi thay đổi theo nguyên nhân, đặc biệt giữa nguyên nhân tại phổi và ngoài phổi của ARDS. Chính vì vậy, **vấn đề chính khi thông khí cơ học là đánh giá bệnh nhân để theo dõi những yếu tố nguy cơ khởi phát VALI và lượng giá sự đáp ứng khi thay đổi những thông số cài đặt.**

Những nghiên cứu trên thực nghiệm của VILI và những thử nghiệm lâm sàng để giảm những ảnh hưởng của VALI qua sử dụng đường cong áp suất-thể tích (Pressure-volume curve) của hệ thống hô hấp để lượng giá cơ học phổi và cài đặt máy thở (Hình 3):

+ Cài đặt PEEP trên điểm chuyển tiếp dưới (LIP: lower inflection point) của đường cong là điểm tương ứng với áp suất để mở những phế nang bị xẹp hoặc chèn ép trước đó.

+ Cài đặt áp suất bình nguyên (plateau pressure) dưới điểm chuyển tiếp trên (UIP: Upper inflection point) để tránh sự căng dẫn phế nang quá mức.



*Chú thích: - Pressure: áp suất; Volume: thể tích.

- FRC (functional residual capacity): dung tích cặn chức năng.

- Nhánh dưới: phổi dẫn nở (Inflation).

- Nhánh trên: phổi xẹp (deflation).

- LIP: điểm chuyển tiếp dưới phản ánh sự gia tăng độ dẫn nở phổi khi các phế nang xẹp mở ra

- UIP: điểm chuyển tiếp trên phản ánh nơi độ dẫn nở giảm đi khi phổi đã nở căng.

Hình 3. Đường cong áp suất-thể tích

Tuy nhiên, trên lâm sàng khó định những điểm chuyển tiếp của đường cong và không hẳn chỉ phản ánh độ dẫn nở của phổi mà còn là độ dẫn nở của thành ngực nên không chính xác trong đánh giá độ dẫn nở phổi và sự căng dẫn phổi quá mức. Trong những tình huống có phẫu thuật gây tăng áp suất trong ổ bụng và kèm có tổn thương phổi cấp, những điểm chuyển tiếp của đường cong áp suất-thể tích phản ánh thành ngực thay vì cơ học phổi.

Một vài phương pháp để xác định đường cong áp suất-thể tích nhưng chưa có thống nhất về một phương pháp tốt nhất. Ngoài ra, vài phương pháp thực hiện mang đến nguy cơ: giảm Oxy máu khi thể tích phổi thấp và phổi xẹp khi PEEP thấp. Những vấn đề khác liên quan đến xác định đường cong: giảm máu về tim và những biến chứng của an thần, liệt cơ. Vì những lý do đó, đường cong áp suất-thể tích không được xem là phương pháp đánh giá lâm sàng thường quy và thường được sử dụng trong nghiên cứu.

Những thông số quan trọng sử dụng trên lâm sàng: áp suất đỉnh thở vào (PIP: peak inspiratory pressure), áp suất xuyên phổi và áp suất phế nang, Vt, PEEP, auto-PEEP (PEEP nội sinh). ***Tăng PIP và áp suất bình nguyên khi thông khí kiểm soát thể tích hoặc giảm Vt khi thông khí kiểm soát áp suất chứng tỏ sự nặng lên của cơ học hô hấp có khả năng liên quan đến VALI. Tương tự, giảm PaO₂ (hoặc PaO₂/ FiO₂) và hoặc tăng PaCO₂ đơn độc hoặc kết hợp những thay đổi thông số trên máy thở có thể là hậu quả của VALI. Tuy nhiên, những thay đổi này luôn tìm nguyên nhân giải thích khác.***

V. ĐIỀU TRỊ

Điều trị chủ yếu là điều trị dự phòng VALI

Thông khí cơ học với FiO₂ cao, áp suất cao, và thể tích cao được thừa nhận là gây hại. Bệnh sinh của tổn thương phổi do thở máy thì phức tạp và chưa hoàn toàn được sáng tỏ, mặc dù những dữ liệu cho thấy liên quan đến 04 cơ chế:

- (1) ***Tổn thương phổi do áp lực*** (barotrauma).
- (2) ***Tổn thương phổi do thể tích lớn*** (volutrauma) do tăng thể tích cuối thì thở vào.

(3) **Tổn thương phổi do xẹp** (atelectrauma) do thông khí thể tích phổi thấp hay thể tích cuối thì thở ra thấp.

(4) **Tổn thương phổi do sinh học** (biotrauma): góp phần của VILI vào đáp ứng viêm toàn thân.

Chiến lược thông khí cơ học để giảm VALI gọi là chiến lược thông khí “bảo vệ phổi” (“protective lung” ventilation). Mục tiêu của bảo vệ phổi bao gồm:

(1) Dự phòng sự căng dẫn quá mức phế nang qua giảm Vt và tránh áp lực xuyên phổi (hay áp lực xuyên phế nang) cao.

(2) Tái mở phế nang xẹp và duy trì thể tích phổi (chiến lược phổi mở) với mục tiêu ngăn cản xẹp có chu kỳ và tổn thương phổi do xẹp do tác dụng của lực xé (shear force).

(3) Giảm FiO₂, vì thế giảm độc tính của Oxy.

Những mục tiêu của chiến lược thông khí “bảo vệ phổi” đã được áp dụng thành công trên lâm sàng với thông khí cơ học quy ước (Vt thấp + PEEP) và một số chiến lược thay thế khác (thông khí tần số cao HFV, thông khí tư thế nằm sấp, sử dụng surfactant).

1. **Thông khí bảo vệ phổi quy ước:**

(Lung-protective conventional mechanical ventilation)

* Lợi ích:

- Vt thấp ngăn ngừa tổn thương do thể tích và PEEP để duy trì thể tích cuối thì thở ra để dự phòng xẹp có chu kỳ.

- Giảm nồng độ những chất trung gian gây viêm trong tuần hoàn (do giảm lực xé) do đó giảm tổn thương do sinh học và suy đa cơ quan.

* Bất lợi:

- Vt thấp có thể giảm thông khí phế nang mặc dù có tăng nhịp thở máy.

- Toan hô hấp do giảm thông khí phế nang: đa số được chấp nhận để duy trì Vt thấp gọi là tăng thán cho phép (permissive hypercapnia).

- Áp dụng Vt thấp (4-6mL/kg) để tổn thương phổi do xẹp ở những đơn vị phổi bệnh, không dẫn nở, trong khi những đơn vị phổi bên cạnh tổn thương do căng dẫn quá mức. Vấn đề khó khăn là điều chỉnh PEEP thích hợp.

Có 05 thử nghiệm lâm sàng (*bảng 3*) trên người lớn ARDS (có hoặc không có yếu tố nguy cơ ARDS) để dự phòng hoặc giảm VALI. Trong đó có 04 thử nghiệm so sánh hiệu quả của thông khí với Vt thấp và Vt cao (12mL/kg) mà không sử dụng đường cong áp suất- thể tích để cài

đặt PEEP hoặc Vt (Brochard, Brower, Stewart, NIH). Thiết kế nghiên cứu của 04 thử nghiệm này với mức PEEP giống nhau giữa các nhóm nghiên cứu trong khi PaCO₂ thì cao (nhưng trong giới hạn chấp nhận: 60mmHg) và áp lực bình nguyên thấp hơn. Ba trong 04 thử nghiệm này cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa Vt thấp và Vt cao (Brochard, Brower, Stewart). Tuy nhiên, trong thử nghiệm lớn nhất của NIH ARDS Network đã công bố trên w.w.w ở Hội thảo quốc gia của ATS (American thoracic society) ở San Diego, tháng 04-1999 với 861 bệnh nhân chứng tỏ giảm tỉ lệ tử vong 22%.

Một trong 05 nghiên cứu này (của Amato) so sánh hiệu quả của phối hợp chiến lược: Vt thấp, PEEP cao được điều chỉnh dựa vào đường cong áp suất- thể tích + áp suất dương đường thở liên tục (CPAP: continuous positive airway pressure) so sánh với thông khí giới hạn PIP và PaCO₂ bình thường. Chiến lược này giảm tỉ lệ tử vong đến ngày 28 (nhưng không đến lúc xuất viện), cải thiện Oxy hóa máu, giảm tần suất tổn thương do áp suất và tăng tỉ lệ cai máy.

Tóm lại, những kết quả nghiên cứu trên thừa nhận rằng:

(1) Sử dụng Vt cao gây tăng áp suất xuyên phổi và áp suất bình nguyên > 30-35cmH₂O gây tăng nguy cơ tổn thương do áp suất và tử vong.

(2) Vt thấp (4-6mL/kg) để giảm áp suất bình nguyên < 30cmH₂O cải thiện kết quả.

(3) Tăng PEEP (dựa trên đường cong áp suất- thể tích) có thể có tác dụng bảo vệ chống VALI nhưng điều này không được khuyến cáo là thường quy trên lâm sàng.

Trong các thử nghiệm trên, hiện tại chỉ có thử nghiệm của NIH ARDS Network là thử nghiệm lớn đa trung tâm chứng tỏ giảm tỉ lệ tử vong (22%) . Bảng 04 trình bày chiến lược thông khí của NIH ARDS Network.

BẢNG 3. TÓM LƯỢC NHỮNG THỬ NGHIỆM VỀ CHIẾN LƯỢC THÔNG KHÍ TRONG ĐIỀU TRỊ ALI/ARDS Ở NGƯỜI LỚN

	AMATO VÀ CS	BROCHARD VÀ CS	BROWER VÀ CS	STEWART VÀ CS	NIH
Tiêu chuẩn chọn bệnh	LIS >2,5; Pw<16; MV <7d	LIS >2,5; MV < 3d	PaO ₂ /FiO ₂ < 200. MV < 1d.	PaO ₂ /FiO ₂ < 250. MV < 1d.	PaO ₂ /FiO ₂ <200. MV < 36 h
Tiêu chuẩn loại trừ	Suy mạch vành Bệnh phổi trước Toan chuyển hóa khó kiểm soát. Tăng áp lực nội sọ	Suy tim trái. Suy cơ quan cấp hoặc mạn. Bất thường thành ngực. Tăng áp lực nội sọ. Chấn thương đầu.	Tuổi <18. Suy tim trái. Bệnh lý thần kinh cấp. Bệnh phổi mạn. Phẫu thuật lồng ngực.	Tuổi <18. Suy tim trái. Thiếu máu cơ tim cục bộ. Bệnh thần kinh cấp hoặc mạn. PIP > 30 trong 2h.	Tuổi <18. Suy tim trái. Bệnh thần kinh cấp hoặc mạn. Hy vọng sống <6tháng. Suy gan.
Đặc điểm: * <i>APACHE II</i> * <i>PaO₂/FiO₂</i> * <i>LIS</i>	28 so với 27. 112 so với 134. 3,4 so với 3,2	18 so với 17. 144 so với 155. 3,0 so với 3,0	90 so với 85 (III) 129 so với 150. 2,7 so với 2,8.	22 so với 21 123 so với 145 –	
Mục tiêu cài đặt * <i>Nhóm can thiệp.</i> * <i>Nhóm chứng</i>	Vt < 6mL/kg. PIP < 40cmH ₂ O Pdriv<40cmH ₂ O CPAP. Vt = 12ml/kg. PaCO ₂ = 35-38 PIP không giới hạn.	Pplat ≤ 25-30 Vt = 6-10ml/kg PIP <60cmH ₂ O Vt = 10-15ml/kg.	Pplat ≤ 30cmH ₂ O Vt ≤ 8ml/ kg IBW. Pplat ≤ 45-55cmH ₂ O. Vt = 10-12 ml/kg IBW.	PIP < 30cmH ₂ O Vt ≤ 8ml/ kg IBW. PIP ≤ 50cmH ₂ O. Vt = 10-15 ml/kg IBW.	Vt ≤ 8ml/ kg IBW. Giảm Vt nếu Pplat > 30cmH ₂ O. Vt = 12ml/kg IBW. Giảm Vt nếu Pplat > 50cmH ₂ O.
PEEP: * <i>Nhóm can thiệp.</i> * <i>Nhóm chứng</i>	Pflex + 2 Điều chỉnh theo PaO ₂ /FiO ₂	0-15, điều chỉnh theo PaO ₂ /FiO ₂ . Tương tự	5-20, điều chỉnh theo PaO ₂ /FiO ₂ . Tương tự	5-20, điều chỉnh theo PaO ₂ /FiO ₂ . Tương tự	Điều chỉnh theo trao đổi khí. Điều chỉnh theo trao đổi khí.

Kết quả cài đặt: <i>*Pplat cmH₂O.</i> <i>*PEEP cmH₂O.</i> <i>*Vt ml hoặc ml/kg.</i> <i>* PaCO₂ mmHg.</i>	30 so với 37. 16 so với 7. 350 so với 770. 55so với 32.	26 so với 32. 11 so với 11. 7 so với 10ml/kg. 60 so với 41.	25 so với 32. 10 so với 9. 7 so với 10ml/kg. 50 so với 40.	22 so với 28. 9 so với 7. 7 so với 11ml/kg. 54 so với 46.	25 so với 32-34. 8-9, cả 2 nhóm. 6,2 so với 11,8ml/kg.
Kết quả: <i>* Tử vong</i> <i>*Tổn thương do áp lực</i>	13/29(45%) so với 17/24 (71%). 2 (7%) so với 10 (42%).	47% so với 38%. 8 (14%) so với 7 (12%).	13/26(50%) so với 12/26 (46%). 1 (4%) so với 2(8%).	30/60(50%) so với 28/60 (47%). 6 (10%) so với 4 (7%).	31% so với 39%. Không khác biệt.

***Chú thích:**

- **ALI** (Acute lung injury): tổn thương phổi cấp.
- **ARDS** (Acute respiratory distress syndrome): hội chứng nguy ngập hô hấp cấp.
- **CPAP** (Continuous positive airway pressure): áp suất dương đường thở liên tục.
- **IBW** (Ideal body weight): cân nặng lý tưởng.
- **LIS** (lung injury score): thang điểm tổn thương phổi.
- **MV** (mechanical ventilation): thông khí cơ học.
- **Pdriv** (driving pressure): lực truyền.
- **Pflex**: áp suất tại điểm chuyển tiếp dưới của đường cong áp suất-thể tích.
- **PIP** (peak inspiratory pressure): áp suất đỉnh thở vào.
- **Pplat** (plateau pressure): áp suất bình nguyên.
- **PEEP** (positive end-expiratory pressure): áp suất dương cuối thì thở ra.
- **Vt** (tidal volume): thể tích khí lưu thông.
- **d**: ngày, h: giờ.

**BẢNG 4. BẢNG TÓM TẮT CHIẾN LƯỢC THÔNG KHÍ BẢO VỆ
PHỔI VỚI THỂ TÍCH KHÍ LƯU THÔNG THẤP**
(THEO NIH ARDS NETWORK)

<p><u>Cân nặng tiên đoán (Predicted Body Weight = PBW):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Nam (Kg) = $50 + 0,91 [\text{chiều cao (cm)} - 152,4]$. * Nữ (Kg) = $45,5 + 0,91 [\text{chiều cao (cm)} - 152,4]$. 																										
<p><u>Phương thức thông khí: Hỗ trợ / kiểm soát thể tích cho đến khi cai máy.</u></p>																										
<p><u>Thể tích khí lưu thông (Vt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Vt ban đầu: điều chỉnh mỗi lần 1mL/ Kg / mỗi 1-2 giờ cho đến 6mL/ Kg. * Đo áp lực thở vào bình nguyên (Pplat, đo lúc ngưng thở vào 0,5 giây) mỗi 04 giờ và sau mỗi khi thay đổi PEEP hoặc Vt. * Nếu Pplat > 30 cmH₂ O, giảm Vt đến 5mL/Kg hoặc 4mL/Kg. * Nếu Pplat < 25 cmH₂ O, và Vt < 6mL/Kg, tăng Vt mỗi 1mL/ Kg. 																										
<p><u>Nhịp thở máy (respiratory rate = RR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Với thay đổi ban đầu của Vt, điều chỉnh RR để duy trì thông khí phút. * Điều chỉnh RR sau đó để duy trì pH = 7,30 - 7,45; nhưng không vượt quá 35 lần/ phút; và không tăng tốc độ cài đặt lên thêm nếu PaCO₂ < 25mmHg. 																										
<p><u>Tỉ lệ I/E : thay đổi chấp nhận: 1/1 đến 1/3 (không dùng tỉ lệ đảo ngược).</u></p>																										
<p><u>FiO₂, PEEP: Duy trì PaO₂ = 55 → 80 mmHg hoặc SpO₂ = 88 → 95% với sự phối hợp PEEP/ FiO₂:</u></p> <table border="0"> <tr> <td>FiO₂:</td> <td>0,3-0,4</td> <td>0,4</td> <td>0,5</td> <td>0,5</td> <td>0,6</td> <td>0,7</td> <td>0,7</td> <td>0,7</td> <td>0,8</td> <td>0,9</td> <td>0,9</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>PEEP:</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>16</td> <td>18</td> <td>18-25.</td> </tr> </table>	FiO₂:	0,3-0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1	PEEP:	5	8	8	10	10	10	12	14	14	16	18	18-25.
FiO₂:	0,3-0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1														
PEEP:	5	8	8	10	10	10	12	14	14	16	18	18-25.														
<p><u>Điều chỉnh toan máu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Nếu pH < 7,30; tăng RR cho đến khi pH ≥ 7,30 hoặc RR = 35 lần/ phút. * Nếu pH vẫn < 7,30 với RR = 35, chú ý truyền Bicarbonate. * Nếu pH < 7,15; có thể tăng Vt (Pplat có thể trên 30 mmHg). 																										
<p><u>Điều chỉnh kiềm máu: Nếu pH > 7,45 và bệnh nhân không kích hoạt được máy thở, giảm RR cài đặt nhưng không < 6 lần / phút.</u></p>																										

Cài máy : với hỗ trợ áp lực (Pressure Support) khi có các tiêu chuẩn sau:

* $FiO_2 < 0,40$ và $PEEP < 8 \text{ cmH}_2\text{O}$.

* Không có sử dụng thuốc dẫn cơ.

* Xuất hiện nhịp thở vào gắng sức của bệnh nhân (giảm nhịp máy thở xuống 50% để thấy nhịp thở vào gắng sức của bệnh nhân).

* Huyết áp tâm thu $> 90 \text{ mmHg}$ mà không có thuốc vận mạch.

@ Cân nặng tính theo tiên đoán để tránh tính Vt cao khi sử dụng cân nặng hiện tại.

@ Vt cài đặt đầu tiên là $6\text{mL}/\text{Kg}$ cân nặng tiên đoán (giống như Vt trong thở tự nhiên lúc ngủ người)

@ Nếu áp lực bình nguyên vẫn $> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ (đo lúc ngừng thở vào 0,5 giây), giảm Vt mỗi $1\text{mL}/\text{Kg}$ cho đến mức tối thiểu là $4\text{mL}/\text{Kg}$.

@ Trường hợp bệnh nhân thở không đồng bộ với máy thở: tăng tỉ lệ hít vào (không đảo ngược tỉ lệ I/E), có thể dùng thuốc an thần là đủ; đôi khi sử dụng thuốc dẫn cơ nhưng chỉ sử dụng khi giảm oxy máu kháng trị (sử dụng $FiO_2 = 1$ với $PEEP > 24 \text{ cmH}_2\text{O}$) vì tăng nguy cơ bệnh đa thần kinh (polyneuropathy) và bệnh cơ (myopathy) khi sử dụng thuốc dẫn cơ.

@ Toan hô hấp có thể xảy ra nhưng thường không có triệu chứng. Tăng nhịp thở máy thường đủ bù trừ cho giảm Vt (để duy trì thông khí phút) nhưng không vượt quá 35 lần/ phút. Có thể sử dụng Bicarbonate khi pH vẫn $< 7,30$ và nhịp thở máy đã tăng đến 35 lần/ phút.

@ Mức PEEP và FiO_2 được điều chỉnh tương ứng với giá trị cài đặt trước đó. ***Mức PEEP tối ưu trong ALI/ARDS còn bàn cãi.*** Nhiều chiến lược PEEP đã sử dụng, bao gồm cả PEEP dự phòng (***Bảng 5***). Vì sự đóng mở lập đi lập lại của những phế nang xẹp lúc cuối thì thở ra sẽ khởi phát dòng thác Cytokines và gây tổn thương phổi nên mục đích dùng PEEP là duy trì sự phục hồi các phế nang. Để trả lời cho ích lợi lâm sàng của mức PEEP cao, ARDS Network đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng lớn so sánh chiến lược thông khí Vt thấp đã công bố (***bảng 4***) với chiến lược tương tự nhưng với mức PEEP cao hơn đối với mỗi mức $FiO_2 \Rightarrow$ Không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng giữa 02 nhóm (***bảng 5***).

Bảng 5. Bảng tóm tắt những chiến lược thông khí trong ALI và ARDS.

CHIẾN LƯỢC THÔNG KHÍ	NĂM	SỐ BỆNH NHÂN	KẾT QUẢ	NHÓM NGHIÊN CỨU
<i>PEEP cao</i>	1975	28	Mức PEEP rất cao cải thiện sự oxy hoá nhưng tăng tần suất tràn khí màng phổi	Kirby và cs
<i>ECMO</i>	1979	90	Không có ích lợi khi sử dụng ECMO	Zapol và cs
<i>PEEP dự phòng (8cmH₂O)</i>	1984	92	PEEP dự phòng không giảm tần suất ARDS trên bệnh nhân nguy cơ	Pepe và cs
<i>ECCOR</i>	1994	40	Dạng mới của điều trị ngoài cơ thể không cải thiện tử vong trong ARDS	Morris và cs
<i>Tư thế nằm sấp</i>	2001	304	Mặc dù cải thiện oxy hoá nhưng không cải thiện tử vong	Gattinoni và cs
<i>Hút Nitric Oxide</i>	1998 1999	177 203	Mặc dù cải thiện oxy hoá nhưng không cải thiện tử vong.	Dellinger Payen
<i>Thể tích lưu thông thấp</i>	1999	861	Tử vong giảm 22% với Vt = 6mL/Kg cân nặng tiên đoán. Thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm có đối chứng đầu tiên chứng tỏ cải thiện tỉ lệ tử vong.	ARDS Network
<i>Thể tích lưu thông thấp với PEEP cao</i>	2002	549	Không cải thiện tỉ lệ tử vong với mức PEEP cao so với chiến lược Vt thấp của ARDS Network chuẩn.	ARDS Network.

2. Thông khí tần số cao (HFV: High-frequency ventilation):

Bao gồm những phương thức hỗ trợ thông khí với tần số cao hơn bình thường (≥ 60 /phút) và Vt thấp hơn bình thường (≤ 5 mL/kg).

Hơn 03 thập kỷ, HFV vẫn còn là một phương pháp thông khí cơ học “thay thế” trừ một số chỉ định đặc biệt: kiểm soát đường thở khi phẫu thuật thanh quản, thông khí bệnh nhân dò phế quản-màng phổi. *Tuy nhiên, những đặc tính cơ học của HFV làm cho HFV thích hợp cho sử dụng trên phổi bị tổn thương và được xem là một trong những phương pháp thêm hoặc thay thế trong những chiến lược thông khí bảo vệ phổi ở bệnh nhân tổn thương phổi nặng và ARDS nhất là ở trẻ em.*

Những phương thức của HFV được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Thông khí tần số cao

	HFPPV	HFJV	HFO
Tần số	60-150/phút	≤ 600/phút	300-3000/phút
Vt	3-5mL/kg	2-5mL/kg	1-3mL/kg
Tỷ lệ I:E	1:3 - 1:2	1:3 - 1:2	1:3 - 1:2
Ứng dụng kỹ thuật	Máy thở quy ước	Máy thở đặc biệt	Máy thở đặc biệt
FiO ₂	0,21 – 1,0	0,21 – 1,0	0,21 – 1,0
PEEP	0 – 20	0 – 20	0 – 20
Thở ra	Thụ động	Thụ động	Chủ động
Chuyển động khí	Khối lượng lớn lưu lượng	Khối lượng lớn lưu lượng	Khuếch tán
Áp suất đỉnh đường thở	< quy ước	< quy ước	< quy ước
Áp suất đường thở trung bình	< hoặc > quy ước	< hoặc > quy ước	< hoặc > quy ước.

***Chú thích:**

- *HFPPV* (high-frequency positive pressure ventilation): thông khí áp suất dương tần số cao.
- *HFJV* (high-frequency jet ventilation): thông khí phun tần số cao.
- *HFO* (high-frequency oscillation): thông khí dao động tần số cao.

* **Ích lợi:**

- Vt thấp nên giảm nguy cơ tổn thương do căng dẫn phế nang quá mức.

- Vì Vt được cung cấp với áp suất lưu thông tương đối nhỏ ở tốc độ cao, nên áp suất đường thở trung bình có thể duy trì ở mức độ cao hơn thông khí cơ học quy ước, vì vậy làm tối ưu thể tích cuối thì thở ra (tăng PEEP nội sinh) nên cải thiện sự oxy hoá và dự phòng xẹp có chu kỳ, vì thế dự phòng tổn thương do xẹp (atelectrauma).

Trên thực nghiệm, so sánh thông khí dao động tần số cao (HFO) với thông khí cơ học bảo vệ phổi quy ước tìm thấy giảm tình trạng viêm của phổi và giảm sự gia tăng những chất trung gian gây viêm.

Nghiên cứu HFO và HFJV so sánh với thông khí quy ước ở trẻ sơ sinh ARDS : kết quả nghiên cứu có trái ngược nhau vì một phần có ảnh hưởng của điều trị surfactant. Vì Surfactant được sử dụng rộng rãi và là điều trị thường quy làm giảm tỉ lệ tử vong, nhu cầu oxy lúc 30 ngày hoặc tần suất loạn sản phế quản phổi (bronchopulmonary dysplasia), nên những phương pháp thông khí này có vẻ cải thiện kết quả.

Thử nghiệm trên người lớn chưa có dữ liệu đầy đủ.

* **Bất lợi:**

- Tốc độ dòng khí cao làm cho đường thở không được làm ẩm đầy đủ, và có thể gây tổn thương đường thở do tác dụng lý học trực tiếp, từ đó có thể gây viêm phế quản-phế nang hoại tử.

- Sự ứ đọng khí (air trapping) khi HFV do tăng áp suất đường thở trung bình và thời gian thở ra ngắn là một trong những cơ chế tái mở phế nang khi HFV (một hậu quả của PEEP nội sinh); tuy nhiên, nếu quá mức có thể gây hậu quả không mong muốn của PEEP nội sinh: tăng phình dẫn, tăng áp lực trong lồng ngực, giảm cung lượng tim.

Thử nghiệm trên người lớn chưa có dữ liệu đầy đủ, nên chưa trở thành là điều trị chuẩn so với thông khí quy ước trừ ở trẻ em. Vì những đặc tính cơ học của HFV trong giảm tổn thương phổi do thở máy, nên trong tương lai vẫn tiếp tục nghiên cứu thêm.

3.Thông khí cơ học tư thế nằm sấp (prone positioning):

Thông khí cơ học tư thế nằm sấp (mặt úp) có thể cải thiện oxy hoá > 50% bệnh nhân ARDS tùy thuộc vào thời gian và sự phân bố tổn thương phổi và cũng góp phần vào giảm tổn thương phổi do thở máy.

Cơ chế:

- + Giảm khuynh áp (gradient) màng phổi.
- + Phế nang được thông khí đồng đều hơn.
- + Dẫn lưu tư thế những chất tiết.
- + Giảm áp lực trong bụng.
- + Phục hồi những phế nang bị xẹp ở vùng lưng.

Tư thế này được thực hiện 24 giờ để đánh giá sự đáp ứng. Nếu không cải thiện sự oxy hoá và trao đổi khí, dùng phương pháp thông khí khác.

Cải thiện được duy trì khi bệnh nhân trở về tư thế nằm ngửa; tuy nhiên, phương pháp này có khó khăn trong chăm sóc và theo dõi (chăm sóc miệng) nhất là bệnh nhân đa chấn thương.

4.Surfactant:

- Surfactant được sản xuất bởi tế bào typ II phế nang và **giảm công thở qua giảm sức căng bề mặt của dịch lót phế nang**. Trên *invitro*, Surfactant giảm sản xuất những Cytokines gây viêm của đại thực bào. Trong ARDS, tăng phá vỡ và giảm sản xuất surfactant góp phần gây xẹp phế nang.

- Rối loạn chức năng hoặc thiếu surfactant rất quan trọng trong tiến triển của ARDS. Giả thuyết dùng surfactant ngoại sinh để điều trị có hiệu quả ALI/ARDS là: (1) Có sự bất thường về thành phần và chức năng của surfactant trong ALI/ARDS; (2) hiệu quả của surfactant ngoại sinh trên tổn thương phổi thực nghiệm; (3) hiệu quả của surfactant ngoại sinh ở trẻ em ARDS trên những thử nghiệm lâm sàng; (4) một số kết quả của những thử nghiệm lâm sàng của surfactant trên bệnh nhân ARDS.

- Sử dụng Surfactant ngoại sinh bằng nhiều phương pháp: khí dung qua máy thở, nhỏ giọt vào phế quản hoặc rửa phế quản qua nội soi phế quản. Vài thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về sử dụng Surfactant. Một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên thực hiện trong 725 bệnh nhân ARDS do nhiễm trùng huyết. Bệnh nhân được điều trị bằng Surfactant nhân tạo (Exosurf) hoặc Saline qua phun khí dung trong 05 ngày; *kết quả là không có sự khác biệt về sự sống còn sau 30 ngày*, thời gian nằm viện hoặc thời gian thông khí cơ học. Có khả năng là do chức năng của Exosurf và thời điểm sử dụng:

+ Điều trị thay thế bằng Surfactant được sử dụng trong giai đoạn sớm của ARDS hoặc nhóm bệnh nhân có nguy cơ.

+ Ở bệnh nhân ARDS, sự ngập lụt phế nang với dịch nhiều proteine làm bất hoạt Surfactant đã cho. Exosurf không hiệu quả là do thiếu apoprotein giúp cho Surfactant chống lại sự bất hoạt của protein phế nang.

Vì vậy, tiếp theo đó có một nghiên cứu pilot với cho bolus surfactant của bò được biến đổi (như Survanta) có apoprotein chứng tỏ có cải thiện trong sự oxy hoá và sự sống còn. Tuy nhiên có bất lợi là giá cả và nguồn cung cấp của những thuốc từ nguồn động vật này.

Vì thành phần protein làm tăng hoạt tính của surfactant nên lý tưởng là có sản phẩm surfactant chứa apoprotein nhân tạo dễ dàng sản xuất với số lượng lớn. KL4-surfactant (Surfaxin) là sản phẩm nhân tạo chứa peptide 21 acid-amin chứng tỏ có hoạt tính trên trẻ sơ sinh ARDS và nghiên cứu trên thỏ chứng tỏ rằng điều trị bằng cách rửa phế quản phế nang (bronchoalveolar lavage) với Surfaxin tạo ra sự căng dẫn phổi đồng đều và giảm những chất viêm xuất tiết hiệu quả hơn là dùng bolus tĩnh mạch. Wiswell và cs thông báo rửa phế quản phế nang từng phân thùy với Surfaxin pha loãng cải thiện sự oxy hoá và không có phản ứng phụ nào. Vì những chất viêm xuất tiết ảnh hưởng đến diễn tiến và sự sống còn của bệnh nhân ARDS nên phương pháp rửa phế quản phế nang với surfactant có nhiều ích lợi hơn bolus tĩnh mạch.

Tóm lại, liều lượng lý tưởng, phương pháp sử dụng, thời điểm sử dụng và loại thuốc vẫn còn được xác định.

VI. KẾT LUẬN

- Thông khí cơ học đã được xem là một phương pháp cần thiết trong hồi sinh cơ bản. Tổn thương phổi do thở máy (VILI: ventilator- induced lung injury) hay tổn thương phổi liên quan đến thở máy (VALI: ventilator associated lung injury) cũng là một biến chứng được thừa nhận trên thực nghiệm ở động vật và trên lâm sàng, là một biến chứng do điều trị làm tăng bệnh suất và tử suất kết hợp với hội chứng nguy ngập hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome).

- Cơ chế bệnh sinh của VILI hay VALI liên quan đến 04 cơ chế: **tổn thương phổi do áp lực** (barotrauma), **tổn thương phổi do thể tích lớn** (volutrauma) do tăng thể tích cuối thì thở vào, **tổn thương phổi do xẹp** (atelectrauma) do thông khí thể tích phổi thấp hay thể tích cuối thì thở ra thấp, và **tổn thương phổi do sinh học** (biotrauma), cũng như những yếu tố khởi phát làm phổi dễ tổn thương hơn khi thông khí: tuổi, nhiễm trùng tại phổi và ngoài phổi, ngộ độc Oxy... .

- Điều trị chủ yếu vẫn là dự phòng với chiến lược thông khí bảo vệ phổi trong đó chủ yếu là **Vt thấp kèm PEEP thích hợp**.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J-D. Ricard, D. Dreyfuss, G. Saumon-“*Ventilator-induced lung injury*”- Eur Respir J 2003; 22: Suppl. 42, 2s–9s. Copyright by ERS Journals Ltd 2003.
2. T Whitehead, A S Slutsky- “*The pulmonary physician in critical care c 7: Ventilator induced lung injury*”- Thorax 2002;57:635–642.
3. C. C. Dossantos and A. S. Slutsky-“*Cellular Responses to Mechanical Stress Invited Review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective*”- J Appl Physiol 89: 1645–1655, 2000. Copyright © 2000 the American Physiological Society.
4. S V Baudouin – “*Ventilator induced lung injury and infection in the critically ill*”- Thorax 2001;56;50-57.
5. Michael A. Matthay, Sunita Bhattacharya – “*Ventilator-induced lung injury: in vivo and in vitro mechanisms*”- Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283: L678–L682, 2002. Copyright © 2002 the American Physiological Society.
6. Lorraine N. Tremblay-“*Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury: "Biotrauma"* - Copyright by L.N. Tremblay 1998.
7. Mitchell M. Levy, M.D- “*PEEP in ARDS - How Much Is Enough?*” -N Engl J.med 351;4, www.nejm.org july 22, 2004. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.
8. Stefan Uhlig and Ulrike Uhlig- “*Pharmacological interventions in ventilator-induced lung injury*”- TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.25 No.11 November 2004.
9. C. EDIBAM Ventilator-“*Induced Lung Injury and Implications for Clinical Management*”- Critical Care and Resuscitation 2000; 2: 269-277.
10. Lewis J Kaplan, MD- “*Barotrauma*”- eMedecine 2003.

11. Arthur S. Slutsky, MD- "*Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation*"- *Chest*. 1999;116:9S-15S. Copyright ©1999 American College of Chest Physicians.
12. James A Frank and Michael A Matthay- "*Science review: Mechanisms of ventilator-induced injury*"- *Critical Care* 2003, 7:233-241. Copyright © 2002 BioMed Central Ltd.
13. Gaëtane Michaud and Pierre Cardinal – "*Mechanisms of ventilator-induced lung injury: the clinician's perspective*"- *Crit Care*. 2003; 7(3): 209–210. Copyright © 2003 BioMed Central Ltd.
14. Lorraine N. Tremblay, and Arthur S. Slutsky- "*Pathogenesis of ventilator-induced lung injury: trials and tribulations*"- *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L596-L598, 2005.
15. L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Cadringer- "*Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention*"- *Eur Respir J* 2003; 22:15S-25S. Copyright ©ERS Journals Ltd 2003.
16. Steve Haskins – "*IPPV: Minimizing Ventilator Induced Injury*"- Copyright ©ERS Journals Ltd 2003.
17. Lorraine B. Ware and Gordon R. Bernard- "*Acute lung injury and acute Respiratory Distress Syndrome*"- *Textbook of critical care* (2005);Chapt. 75,pp: 571-579.
18. Jeffrey M. Singh, Thomas E. Stewart "*High-frequency ventilation*"- *Textbook of critical care* (2005);Chapt. 69,pp: 527-533.
19. Lê Hồng Hà- "*Những vấn đề thiết yếu trong thông khí cơ học*"- Nhà xuất bản Đà Nẵng 2002.