

Thay đổi trong định nghĩa và sinh bệnh học của loạn sản phế quản phổi ở trẻ sơ sinh non tháng: Tổng quan

Nguyễn Thanh Trí¹, Dương Ngọc Mai², Nguyễn Thị Hoàng Yến^{3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Khoa Y, Bộ môn Nhi, Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Bộ môn Dược Lý, Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Nguyễn Thị Hoàng Yến, Bộ môn Dược Lý, Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: nthyen@medvnu.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 18-01-2022
- Ngày chấp nhận: 24-5-2022
- Ngày đăng: 30-6-2022

DOI: 10.32508/stdjhs.v3i1.505



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



TÓM TẮT

Bệnh phổi mạn (bronchopulmonary dysplasia, BPD) là bệnh thường gặp ở trẻ sinh non nhưng chưa có phương pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả. Mặc dù khái niệm BPD đã xuất hiện rất lâu, nhưng đến nay một định nghĩa thống nhất vẫn chưa được xác lập. Thuật ngữ BPD được giới thiệu bởi Northway năm 1967. Năm 1979, Tooley lần đầu tiên xây dựng tiêu chuẩn rõ ràng để xác định BPD dựa theo thay đổi X-quang và sự lệ thuộc oxy của trẻ lúc 28-30 ngày tuổi. Để tăng khả năng dự đoán tổn thương phổi mạn tính, năm 1988 Shennan đã đề nghị mốc đánh giá nhu cầu oxy là 36 tuần tuổi hiệu chỉnh. Theo thời gian, cùng sự tiến bộ của chăm sóc chu sinh và thay đổi trong hiểu biết về sinh bệnh học BPD, các định nghĩa khác dần xuất hiện. Năm 2001, Viện Sức khỏe Trẻ em và Phát triển Con người Hoa Kỳ (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) đề nghị định nghĩa và bảng phân độ BPD dựa trên mức độ hỗ trợ hô hấp và nhu cầu oxy của trẻ. Sau đó, để khắc phục sự chủ quan khi xác định nhu cầu oxy của những trẻ nghi ngờ BPD, các định nghĩa sinh lý học được tác giả Walsh và gần đây là Svedenkrans phát triển, giúp tăng độ khách quan và đồng nhất trong chẩn đoán BPD giữa các bệnh viện. Việc thống nhất tiêu chuẩn chẩn đoán, phân độ nặng của bệnh là hết sức cần thiết để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất, giúp giảm gánh nặng do BPD gây ra. Bên cạnh đó, kiến thức về sinh bệnh học BPD cung cấp cơ sở để hình thành các giả thuyết về con đường phát triển bệnh từ các yếu tố nguy cơ trước sinh như yếu tố di truyền, tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung, tiền sản giật, viêm nhiễm trước sinh, hút thuốc lá trong thai kỳ; và các yếu tố sau sinh như ngộ độc oxy, viêm nhiễm sau sinh, còn ống động mạch. Từ các yếu tố nguy cơ này, những liệu pháp phòng ngừa điều trị mới hiệu quả hơn được đề xuất. Bài tổng quan này mô tả quá trình thay đổi và phát triển của các định nghĩa BPD, sự ảnh hưởng của quá trình phát triển của phổi đến BPD và các yếu tố sinh bệnh học liên quan đến BPD.

Từ khóa: Bệnh phổi mạn, loạn sản phế quản phổi, sơ sinh non tháng

GIỚI THIỆU

Với tiến bộ trong chăm sóc chu sinh, khả năng sống sót của trẻ sinh cực non ngày càng tăng¹. Chức năng phổi ở những trẻ này thường bị rối loạn kéo dài dẫn đến bệnh phổi mạn. Mặc dù sự phát triển của y học đã đạt được nhiều tiến bộ rõ rệt trong chăm sóc sơ sinh, nhưng tỷ lệ mắc bệnh phổi mạn (bronchopulmonary dysplasia, BPD) lại không giảm trong 10 năm (2009-2018)¹. Dựa trên nhu cầu oxy của trẻ sinh non ở tuần thứ 36 sau kinh chót (postmenstrual age, PMA), tỷ lệ BPD được ghi nhận trên toàn cầu là 10-89%². Tỷ lệ này có sự chênh lệch giữa các khu vực: châu Âu 10-73%, Bắc Mỹ 18-89%, châu Á 18-82% và châu Đại Dương 30-62%², có thể do sử dụng các tiêu chuẩn khác nhau trong chẩn đoán và điều trị. BPD làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý hô hấp, thần kinh, hen suyễn, dị dạng thành ngực, chậm phát triển thần kinh, tăng tỷ lệ tái nhập viện và tăng chi phí điều trị³. Mặc dù BPD dẫn đến nhiều tác động tiêu cực lâu dài lên sức khỏe

trẻ sinh non, hiện tại vẫn chưa có một định nghĩa nào được sử dụng thống nhất trên toàn cầu và vẫn chưa có một liệu pháp điều trị chính thức nào được giới thiệu chuyên môn chấp nhận. Các định nghĩa không thống nhất gây khó khăn trong việc đưa ra các tiêu chuẩn để xác định ca bệnh. Việc cải tiến định nghĩa là cần thiết để xác định chính xác trẻ mắc bệnh, dự đoán được kết quả lâu dài cho trẻ để có những can thiệp kịp thời và phù hợp. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của BPD đã được đề cập nhiều nhưng ứng dụng những phát hiện này lại tác động rất nhỏ đến việc giảm tỷ lệ mắc bệnh⁴. Các liệu pháp phòng ngừa và điều trị BPD hiện tại có kết quả còn khiêm tốn và thiếu thống nhất. Hiện tại Việt Nam có rất ít nghiên cứu thực hiện mô tả độc lập bệnh BPD, BPD đa số chỉ được nhắc đến như một biến chứng của sinh non trong các nghiên cứu trên đối tượng trẻ sinh non. Bài tổng quan này sẽ tổng hợp, tóm tắt những thay đổi trong định nghĩa và những yếu tố sinh bệnh học chính của BPD, cung cấp cái nhìn tổng quan về hai chủ đề này giúp nâng cao

Trích dẫn bài báo này: Trí N T, Mai D N, Yến N T H. **Thay đổi trong định nghĩa và sinh bệnh học của loạn sản phế quản phổi ở trẻ sơ sinh non tháng: Tổng quan.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci*; 3(1):378-392.

hiểu biết về bệnh và tiền đề cho các nghiên cứu sau.

PHƯƠNG PHÁP

Tất cả thông tin sử dụng trong bài báo được thu thập từ các nguồn khác nhau bao gồm: Pubmed (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>), Google Scholar (<https://www.google.com/scholar>). Nguồn dữ liệu là các bài báo, tạp chí, sách, hướng dẫn được bình duyệt chứa các thông tin về định nghĩa và cơ chế sinh bệnh học BPD. Tìm kiếm với các từ khóa “BPD”, “*bronchopulmonary dysplasia*”, “*chronic lung disease*”, “*bệnh phổi mạn*”, “*loạn sản phế quản phổi*”. Các bài báo được lựa chọn là các bài tổng quan mô tả, tổng quan hệ thống và các nghiên cứu cung cấp những thông tin về định nghĩa BPD, sinh bệnh học, sinh lý bệnh BPD. Các bài báo có nội dung về phòng ngừa và điều trị nhưng không cung cấp thông tin liên quan đến định nghĩa, sinh bệnh học, sinh lý bệnh BPD thì bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

TỔNG QUAN

Định nghĩa

Thuật ngữ BPD lần đầu tiên được đề cập năm 1967 bởi Northway để mô tả hội chứng với các đặc điểm lâm sàng, bệnh lý và X-quang phổi đặc trưng trên 32 trẻ sinh non mắc hội chứng suy hô hấp nặng cần thở máy ≥ 24 giờ với nồng độ oxy 80-100%, so sánh với những trẻ không có bệnh ở phổi⁵. Northway nhận thấy bệnh bắt đầu bởi hội chứng suy hô hấp cấp, sau đó dần tiến triển thành BPD sau 28 ngày tuổi⁵ qua các giai đoạn sau: khởi đầu là giai đoạn viêm cấp tính, tiến triển thành giai đoạn viêm mạn tính và cuối cùng là sự xơ hóa ở phổi⁵. Để dễ theo dõi trong quá trình điều trị, Northway đã mô tả bệnh theo 4 giai đoạn⁶: (1) hội chứng suy hô hấp cấp tính kéo dài từ 2 - 3 ngày, (2) giai đoạn tái tạo kéo dài từ 4 - 10 ngày, (3) bệnh chuyển sang mạn tính kéo dài 10 - 20 ngày, và (4) bệnh mạn tính xuất hiện sau hơn 1 tháng. Northway đưa ra 2 giả thuyết cho nguyên nhân của bệnh BPD là sự kéo dài quá trình hồi phục từ hội chứng suy hô hấp cấp⁵ và nhiễm độc oxy trong quá trình thở máy FiO_2 cao⁵⁻⁷. Năm 1985, kết quả nghiên cứu của O’Brodivich và Mellins thực hiện trên mô hình động vật để tìm hiểu sinh lý bệnh BPD cũng hỗ trợ giả thuyết của Northway. Nghiên cứu kết luận rằng thở máy với nồng độ oxy cao ức chế sự phát triển của phế nang và mạch máu phổi, khiến phổi giảm thể tích và khó hoàn thành quá trình phát triển bình thường của nó, hậu quả cuối cùng là BPD⁷. Northway đã có công lớn là người đầu tiên mô tả và đề xuất nguyên nhân, cũng như chiến lược điều trị BPD. Thuật ngữ BPD do Northway đề

xuất vẫn được sử dụng cho đến ngày nay vì vẫn mô tả được tình trạng của bệnh⁷.

Tuy nhiên, nghiên cứu hồi cứu của Tooley từ năm 1969 - 1979 trên 279 trẻ bị bệnh màng trong, ít khi quan sát thấy những tổn thương đặc trưng trên X-quang ngực và 4 giai đoạn được mô tả bởi Northway (chỉ có 5 trẻ có các đặc điểm này). Tác giả Tooley đề xuất định nghĩa BPD dựa theo tình trạng chức năng phổi, chẩn đoán trẻ có BPD nếu X-quang phổi tại thời điểm 30 ngày tuổi có tổn thương nhu mô kèm theo một trong các tiêu chuẩn: (1) pO_2 trong máu động mạch khi trẻ thở khí trời ≤ 60 mmHg, (2) $pCO_2 \geq 45$ mmHg, (3) lệ thuộc oxy (cần $FiO_2 \geq 21\%$).

Mặc dù Tooley đã bước đầu đã giải quyết được nhu cầu rất cần thiết có một định nghĩa khả thi để xác định ca bệnh thống nhất giữa các trung tâm, tuy nhiên định nghĩa BPD ghi nhận dựa vào nhu cầu oxy lúc 28 ngày tuổi chỉ dự đoán chính xác diễn tiến mạn tính tổn thương phổi ở những trẻ sinh non ≥ 30 tuần. Mức độ chính xác của tiêu chuẩn xác định BPD theo Tooley giảm dần khi tuổi thai lúc sinh giảm⁶. Do đó, các nghiên cứu khác lần lượt ra đời. Nghiên cứu có giá trị và gần với Tooley nhất là của Shennan vào năm 1988. Đây là một nghiên cứu tiến cứu theo dõi 605 trẻ có cân nặng ≤ 1500 gram tới lúc 2 tuổi, so sánh nhu cầu oxy ở những trẻ có triệu chứng hô hấp bất thường với những trẻ chức năng phổi bình thường⁸. Để tăng độ chính xác trong tiên lượng BPD ở những trẻ rất non và cực non, Shennan đề nghị mốc đánh giá sự lệ thuộc oxy là tuần 36 PMA⁸. Bên cạnh đó, hình ảnh X-quang không còn được sử dụng để chẩn đoán bệnh vì thiếu tương thích với mức độ của bệnh⁶.

Cùng với sự phổ biến của glucocorticoid trước sinh, liệu pháp surfactant, và các biện pháp hỗ trợ thông khí ít xâm lấn hơn, BPD thường chỉ gặp ở những trẻ non tháng có cân nặng lúc sinh < 1000 gram⁶. Năm 1999, Jobe giới thiệu thuật ngữ “BPD mới”, với ngụ ý vai trò của oxygen và tổn thương áp lực ở phổi không còn là những yếu tố chính khởi phát tổn thương phổi ở trẻ sinh non, mà nguyên nhân chủ yếu có thể là sự dừng phát triển của phổi⁶. Trước khi surfactant được đưa vào điều trị BPD, các đặc điểm thường thấy ở phổi bệnh nhân BPD từ vong bao gồm chấn thương đường thở, tình trạng viêm và xơ hóa nhu mô lan tỏa⁶. Khi surfactant được ứng dụng vào dự phòng BPD, tình trạng xơ hóa phổi giảm và các đường dẫn khí không có dấu hiệu của chuyển sản biểu mô, phì đại cơ trơn⁶. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bị BPD, phế nang giãn lớn hơn và có số lượng ít hơn so với người khỏe mạnh, tỷ lệ thuận với mức độ trầm trọng của bệnh và thời gian bị bệnh⁷.

Bệnh cảnh lâm sàng ở trẻ mắc BPD thay đổi rất khác nhau về mức độ nặng nhẹ. Các định nghĩa đề cập ở

trên (Northway 1967, Tooley 1979, và Shennan 1988) chưa chú trọng phân loại mức độ nặng bệnh phổi mạn. Nhược điểm này đã được đề cập và khắc phục trong đồng thuận về định nghĩa BPD được xây dựng năm 2001 bởi Viện Sức khỏe Trẻ em và Phát triển Con người Hoa Kỳ (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) dựa trên nghiên cứu ở tất cả trẻ sinh non ≤ 32 tuần, cân nặng ≤ 1 kg trên cơ sở dữ liệu của viện⁷. Từ kết quả so sánh nhu cầu oxy tại 2 thời điểm khác nhau: (1) kéo dài trên 28 ngày, (2) tại tuần thứ 36 PMA. NICHD 2001 đã công bố đồng thuận định nghĩa BPD và lần đầu tiên phân độ BPD thành các mức độ nhẹ, trung bình, nặng dựa trên nhu cầu oxy và phương pháp hỗ trợ hô hấp, xem Bảng 1⁷⁻⁹.

Bên cạnh tiêu chuẩn cần được hỗ trợ oxy lúc tuần 36 PMA như Shennan 1988, định nghĩa của NICHD 2001 mở rộng và bao gồm cả những trẻ được hỗ trợ thông khí áp lực dương với FiO_2 thấp và do đó đánh giá chính xác hơn mức độ ảnh hưởng của BPD về lâu dài, tiên lượng tốt hơn nhu cầu oxy khi xuất viện của trẻ⁷. Những trẻ được xác định không có BPD theo Shennan 1988 cần oxy khi xuất viện cao gấp 4,5 lần so với những trẻ được xác định không có BPD theo NICHD 2001¹⁰.

Tại Việt Nam, theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y Tế, phác đồ bệnh viện Nhi Đồng 1, bệnh viện Nhi Đồng 2 đều đang sử dụng định nghĩa của NICHD 2001¹¹⁻¹³. Dù ra đời đã lâu, định nghĩa và phân loại của NICHD 2001 vẫn còn giá trị trong dự đoán suy giảm chức năng phổi về lâu dài. Nghiên cứu gần đây cho thấy phân độ nặng BPD theo NICHD 2001 có thể giúp tiên đoán chức năng phổi (đo bằng hô hấp ký) khi trẻ 4 - 6 tuổi¹⁴. Trẻ được xác định mắc BPD có chức năng phổi suy giảm rõ rệt so với trẻ không mắc BPD khi đánh giá dựa trên sự thay đổi thể tích thở ra gắng sức trong 0,75 giây đầu tiên¹⁴. BPD mức độ trung bình - nặng cũng là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất dự đoán giảm dung tích sống gắng sức về sau¹⁴. Với bằng chứng này, có thể thấy định nghĩa NICHD 2001 vẫn còn hữu ích trong chẩn đoán và phân loại BPD.

Đến năm 2016, NICHD 2001 có một cập nhật nhỏ, phân loại BPD mức độ nặng được chia thành 2 nhóm nhỏ: loại 1 và loại 2. Hướng xử trí và tiên lượng của các trẻ trong cùng nhóm phân loại BPD không hoàn toàn giống nhau, việc phân chia thành hai loại nhỏ giúp tối ưu hóa và tạo thuận lợi cho bác sĩ lâm sàng trong chọn lựa biện pháp điều trị theo định nghĩa và phân loại bệnh¹⁵⁻¹⁷. Loại 1 gồm những trẻ cần $FiO_2 \geq 30\%$ hoặc thở NCPAP (nasal continuous positive airway pressure)/HFNC (high-flow nasal cannula) tại tuần thứ ≥ 36 , loại 2 gồm những trẻ thở máy xâm lấn.

Định nghĩa BPD dựa trên nhu cầu oxy mang tính chủ quan vì phụ thuộc vào quyết định cho trẻ thở oxy của bác sĩ lâm sàng^{6,15}. Việc thiếu hướng dẫn thống nhất trong y văn khiến các bác sĩ bất đồng quan điểm về mức độ SpO_2 cần duy trì ở trẻ sinh non. Để khắc phục điều này, năm 2004, Walsh đề xuất định nghĩa sinh lý học khi tiến hành một nghiên cứu đánh giá 199 trẻ sinh non với cân nặng lúc sinh rất thấp (501-1500 gram)¹⁸ tại thời điểm tuần 36 PMA với nhóm chứng gồm 10 trẻ không mắc bệnh về phổi và không điều trị oxy ít nhất 48 giờ tại thời điểm nghiên cứu. Trong định nghĩa này, những trẻ cần hỗ trợ thông khí áp lực dương và $FiO_2 \geq 30\%$ vẫn được xác định là có bệnh phổi mạn, nhưng trẻ đang thở oxy nồng độ thấp ($FiO_2 < 30\%$) sẽ được kiểm tra xem có thật sự cần oxy hay không bằng test giảm dần nồng độ oxy về 21% và lưu lượng khí về 0 lít/phút trong 60 phút. Nếu trong thời gian thực hiện nghiệm pháp cai oxy, SpO_2 trẻ luôn $\geq 88\%$ thì trẻ được xem là không mắc BPD. Xác định BPD theo định nghĩa trên, tỷ lệ bệnh giảm từ 36% còn 24%¹⁹. Thử nghiệm có độ an toàn cao (không có trẻ gặp biến cố bất lợi khi thực hiện nghiệm pháp cai oxy), độ tin cậy cao (thông qua 2 cách đánh giá: inter-rater và test-retest) và có tính xác thực cao khi kết quả của định nghĩa tương quan cao với tỷ lệ xuất viện, thời gian nằm viện và tái nhập viện trong 1 năm đầu tiên. Định nghĩa sinh lý học này giúp giảm bớt sự khác biệt trong chẩn đoán BPD giữa các trung tâm. Nhược điểm lớn nhất trong định nghĩa của Walsh 2004 là kết quả chẩn đoán chỉ là “có mắc BPD” hoặc “không mắc BPD”²⁰.

Cho đến năm 2018, các định nghĩa tại thời điểm đó vẫn chưa có khả năng dự đoán tốt tiên lượng bệnh và bắt đầu không phù hợp với các biện pháp điều trị hiện tại. Chẳng hạn như, các bác sĩ không thể phân loại độ nặng của BPD ở bệnh nhân được hỗ trợ thở lưu lượng cao với FiO_2 21% hoặc lưu lượng thấp với FiO_2 100%⁹. Do đó, sự cần thiết có một định nghĩa mới phù hợp hơn với điều kiện hiện tại và có khả năng dự đoán tốt hơn là cấp bách. NICHD 2018 đã tổng hợp các kết quả nghiên cứu từ NICHD, Vermont-Oxford, Canadian Neonatal Network, The Prematurity and Respiratory Outcomes Program với mục đích so sánh các định nghĩa để xác định định nghĩa nào có thể dự đoán chính xác hơn chức năng phổi trong tương lai⁹. Từ đó, NICHD 2018 đã đề xuất sửa đổi cách phân độ mức độ nặng của BPD thành các cấp độ I, II, III và bổ sung thêm mức độ IIIA dành cho trẻ tử vong do nguyên nhân hô hấp trước tuần thứ 36 PMA, xem Bảng 2⁹.

Bảng phân độ này dựa trên lượng oxy mà trẻ nhận ít nhất trong 3 ngày liên tiếp vào khoảng tuần thứ 36 PMA, phương pháp hỗ trợ hô hấp và lưu lượng khí.

Bảng 1: Bảng phân độ theo NICHD 2001⁷

	Tuổi thai lúc sinh <32 tuần	Tuổi thai lúc sinh ≥32 tuần
Thời điểm đánh giá	Tuần 36 PMA hoặc trước xuất viện	Ngày thứ >28 - <56 sau sinh hoặc trước xuất viện
Có BPD	Điều trị oxy FiO ₂ >21% ít nhất 28 ngày (cộng dồn)	
BPD nhẹ	Thở khí trời	
BPD trung bình	FiO ₂ <30%	
BPD nặng	Cần ≥30% oxy và/hoặc thông khí áp lực dương	

Bảng 2: Bảng phân độ theo NICHD 2018⁹

Cấp độ	IPPV* xâm nhập	NCPAP**, NIPPV*** hoặc cannula ≥3 lít/phút	Cannula 1 - <3 lít/phút	Hood O ₂	Cannula <1 lít/phút
I	-	21%	22-29%	22-29%	22-70%
II	21%	22-29%	≥30%	≥30%	>70%
III	>21%	≥30%			
IIIA	Trẻ tử vong sớm (từ ngày thứ 14 đến trước tuần 36 sau kỳ kinh cuối) vì tổn thương nhu mô phổi và suy hô hấp dai dẳng, không thể giải thích bởi các bệnh lý khác (viêm ruột hoại tử, xuất huyết não, nhiễm trùng, ...)				

* IPPV (intermittent positive pressure ventilation): thông khí áp lực dương ngắt quãng; ** NCPAP (nasal continuous positive airway pressure): thở áp lực dương liên tục qua mũi; *** NIPPV (noninvasive positive pressure ventilation): thông khí áp lực dương không xâm lấn

Đặc biệt, X-quang ngực được sử dụng trở lại có thể nhằm mục đích loại trừ nguyên nhân tăng thông khí và thở oxy do các yếu tố ngoài phổi, như bất thường ở tim^{6,9}. Thở oxy 28 ngày bị loại bỏ vì thiếu chính xác trong dự đoán kết quả lâu dài²⁰. NICHD 2018 có độ nhạy cao trong chẩn đoán các kết quả ngắn hạn²⁰, bao gồm: (1) 36-62% trẻ BPD xuất viện cần tiếp tục thở oxy trong khoảng 3 tuần đến 2,5 tháng, (2) >60% trẻ cần tái nhập viện nhiều hơn 3 lần (trong 2 năm đầu đời) vì các bệnh về phổi. Trẻ cần hỗ trợ oxy khi xuất viện có xu hướng phải tái nhập viện nhiều hơn so với những trẻ không cần hỗ trợ oxy²¹. Đồng thời, những trẻ này cũng có nguy cơ suy giảm chức năng thần kinh cao hơn²¹. So với NICHD 2001 và Shenan 1988, định nghĩa NICHD 2018 được mở rộng bao gồm các đối tượng sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông khí mới, trẻ tử vong do nguyên nhân hô hấp trước tuần 36 PMA²². Nhược điểm của NICHD 2018 là vẫn phụ thuộc vào đánh giá chủ quan của bác sĩ, các thuốc lợi tiểu và giãn mạch có thể ảnh hưởng đến chức năng hô hấp và kết quả chẩn đoán²⁰.

Năm 2019, Jensen đã thực hiện một đánh giá trên 2677 trẻ sinh non <32 tuần, chủ yếu <27 tuần, để tìm một cách phân loại BPD có khả năng dự đoán tốt hơn tỷ lệ tử vong và bệnh lý hô hấp về lâu dài²³. Jensen ghi nhận khi chẩn đoán BPD dựa vào phương pháp hỗ trợ hô hấp lúc tuần 36 PMA, có 81% trẻ có biến

chứng tử vong hoặc bệnh nặng ở phổi khi theo dõi đến 18-26 tháng tuổi hiệu chỉnh. Tác giả cũng ghi nhận thời gian và mức độ lệ thuộc oxy tại tuần ≤36 PMA không cải thiện độ chính xác trong dự đoán các biến cố bất lợi. Từ đó, Jensen đề xuất xác định trẻ không có BPD là trẻ không cần hỗ trợ hô hấp tại thời điểm tuần 36 PMA, BPD độ 1 khi thở cannula mũi ≤2 lít/phút, độ 2 khi thở cannula mũi >2 lít/phút hoặc thông khí áp lực dương không xâm lấn, độ 3 khi thở máy xâm lấn. Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của Jensen 2019 đa số là trẻ sinh non <27 tuần nên kém nhạy và kém đặc hiệu với trẻ sinh non >27 tuần tuổi. Cũng như NICHD 2018, định nghĩa của Jensen 2019 đã đề cập đến các biện pháp hỗ trợ hô hấp không xâm lấn mới trong phân độ BPD. Tuy nhiên, Jensen 2019 có khả năng tiên lượng biến chứng lâu dài (tử vong hoặc bệnh nặng ở phổi lúc trẻ 18-26 tháng tuổi hiệu chỉnh)²³.

Để xây dựng một định nghĩa dựa trên các đánh giá chức năng hoặc sinh lý học thay vì dựa trên phương pháp điều trị, Svedenkran 2019 đã thực hiện một nghiên cứu tiến cứu trên 219 trẻ sinh non <32 tuần²⁴, đánh giá chức năng trao đổi khí của phổi ở trẻ được xác định mắc BPD và không mắc BPD (xác định theo NICHD 2001). Việc đánh giá được thực hiện tại tuần thứ 36 PMA hoặc khi xuất viện nếu trẻ xuất viện trước đó. Đối với trẻ thở máy hoặc tình trạng lâm sàng

không ổn định thì được đánh giá ngay sau khi trẻ ổn định, trong vòng 3 tuần kể từ tuần 36 PMA. Tác giả đo SpO₂ trên trẻ mắc và không mắc BPD tương ứng với các mức PiO₂ khác nhau, sau đó so sánh đường cong phân ly oxy-hemoglobin của trẻ mắc BPD với trẻ không mắc BPD, và với đường cong phân ly oxy-hemoglobin chuẩn ở trẻ sơ sinh. Tác giả nhận thấy ở trẻ mắc BPD càng nặng, mức độ dịch chuyển sang phải của đường cong phân ly oxy-hemoglobin càng nhiều, nghĩa là để đạt được cùng mức SpO₂, những trẻ mắc BPD càng nặng cần PiO₂ cao hơn so với trẻ mắc BPD nhẹ và trẻ không mắc BPD¹⁶. Độ dịch chuyển sang phải của đường cong phân ly oxy-hemoglobin khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm không BPD với nhóm BPD nhẹ, trung bình, và nặng ($p < 0,0001$); giữa nhóm BPD nhẹ với nhóm BPD trung bình ($p = 0,005$) và BPD nặng ($p < 0,0001$). Từ đó, Svedenkrans 2019 đề xuất định nghĩa và phân loại BPD dựa trên mức độ chuyển dịch phải của đường cong phân ly oxyhemoglobin¹⁶, giúp đánh giá “định lượng” mức suy giảm chức năng trao đổi khí ở phổi một cách đơn giản và hiệu quả. Mức độ dịch chuyển của đường cong phân ly oxy-hemoglobin ở nhóm trẻ mắc BPD trung bình và nặng theo NICHD 2001 có sự trùng lặp, gợi ý phân độ NICHD 2001 còn hạn chế trong việc nhận ra những trẻ có chức năng trao đổi khí ở phổi giảm nặng. Bên cạnh đó, kết quả của Svedenkrans cũng chỉ ra hạn chế trong định nghĩa của Walsh 2004. Những trẻ không cần thở oxy tại thời điểm tuần 36 PMA được xác định là không mắc BPD theo Walsh 2004 (nhưng được phân loại BPD nhẹ theo NICHD 2001 nếu trẻ được thở oxy ≥ 28 ngày trước đó) có giảm chức năng thông khí ở phổi có ý nghĩa thống kê so với trẻ được xác định không mắc BPD theo NICHD 2001. Điều này đồng nghĩa Svedenkrans 2019 giúp tránh việc xác định nhầm những trẻ có suy giảm chức năng phổi (BPD nhẹ theo định nghĩa NICHD 2001) thành không mắc BPD như Walsh 2004²⁴. Việc đánh giá được thực hiện bằng cách đo SpO₂ không xâm lấn và thông tin phân áp oxy trong khí hít vào PiO₂ mà không cần đến thử nghiệm cai oxy. Tuy nhiên, nghiên cứu thiếu so sánh với nhóm trẻ sinh đủ tháng khỏe mạnh. Thời điểm thực hiện tại tuần thứ 36 PMA là khá sớm, các trẻ sinh non hơn tại thời điểm này có tình trạng lâm sàng chưa ổn định. Bên cạnh đó, nghiên cứu không đưa ra một giá trị cụ thể về mức độ lệch phải của đường cong phân ly oxy-hemoglobin để chẩn đoán, phân độ BPD. Các nghiên cứu trong tương lai cần đánh giá thêm độ lặp (repeatability) và độ tái lập (reproducibility) của các phép đo được đề cập trong nghiên cứu và thực hiện trên cỡ mẫu lớn hơn. Bên cạnh đó, việc đánh giá tốn thời gian 25-30 phút cho mỗi lần thực hiện, và cần máy phân tích oxy

(oxygen analyzer) để xác định chính xác nồng độ oxy trong khí hít vào.

Hiện nay, hiểu biết về các dấu ấn sinh học và khả năng định lượng các dấu ấn này khá dễ dàng với chi phí vừa phải thúc đẩy các nghiên cứu tìm cách bổ sung thêm các phép đo khách quan đánh giá các dấu ấn này khi phổi bị tổn thương. Đồng thời, thời điểm chẩn đoán bệnh tốt nhất vẫn chưa được thống nhất (tuần 36 PMA hay tuần 40 PMA sẽ tối ưu hơn)⁶, nhưng kể cả chẩn đoán ở tuần thứ 36 PMA vẫn tương đối trẻ để đưa ra các chiến lược phòng ngừa và điều trị bệnh. Do đó, điều cần thiết trong phòng ngừa và điều trị BPD là có được các yếu tố dự đoán, sàng lọc để sớm xác định được trẻ có nguy cơ cao mắc BPD, kịp thời đưa ra chiến lược phòng ngừa có thể giúp làm giảm tỷ lệ mắc bệnh mức độ nặng. Nghiên cứu về các dấu ấn sinh học IL-6, IL-1 β , IP10, acid uric, HGF, endothelin-1, VEGF, CCL5 và miRNA có thể sẽ giúp ích cho dự đoán BPD²⁵, xem Bảng 3. Một số chất như KL-6, CC16, NGAL, và eTCO được xác định có khả năng dự đoán cao nguy cơ mắc BPD nhưng thiếu bằng chứng trên thực hành lâm sàng²⁶, xem Bảng 3. Xác định các dấu ấn sớm của tổn thương nội mô hoặc mạch máu giúp các nhà lâm sàng có thể đưa ra các can thiệp để hỗ trợ sự phát triển bình thường của mạch máu, phế nang và ngăn ngừa BPD, hạn chế sử dụng các can thiệp không phù hợp và giúp xác định kiểu hình BPD¹⁶. Mặc dù, dùng các dấu ấn sinh học để sàng lọc, dự đoán kiểu hình bệnh BPD hứa hẹn mở ra kỷ nguyên mới trong chiến lược phòng bệnh, tuy nhiên các yếu tố để cập ở trên vẫn chưa được sử dụng hiệu quả trong thực tế và vẫn cần nghiên cứu thêm²⁵.

Bàn luận

Tại thời điểm của bài tổng quan này, định nghĩa BPD vẫn là thách thức cho các nhà lâm sàng, xem Hình 1. Đầu tiên, tỷ lệ mắc bệnh BPD rất khác nhau trong các nghiên cứu trên thế giới, từ 10-89%. Điều này có thể do hầu hết các định nghĩa được xây dựng dựa trên đánh giá lâm sàng (nhu cầu oxy) và chưa thật sự dựa trên các yếu tố sinh bệnh học và sinh lý bệnh^{5,7-9,23,24,36}. Hơn nữa, các trung tâm khác nhau chọn lựa tiêu chuẩn định nghĩa và phân loại BPD khác nhau dẫn đến chưa thể thống nhất được hướng dẫn điều trị. Sự không thống nhất này có thể vì hiện tại chưa có một định nghĩa hoàn thiện, và điều kiện cơ sở vật chất khác nhau của mỗi bệnh viện ở mỗi quốc gia. Chẳng hạn, trong khi Việt Nam vẫn còn đang sử dụng định nghĩa NICHD 2001 (đánh giá dựa theo nhu cầu oxy), thì ở phương Tây có xu hướng áp dụng các định nghĩa mới hơn của Svedenkrans 2019 và Jensen 2019 (đánh giá chức năng phổi). Thứ hai, định nghĩa được

Bảng 3: Một số dấu ấn sinh học đang được nghiên cứu trong sàng lọc và dự đoán nguy cơ BPD

Dấu ấn sinh học	Tên đầy đủ	Vai trò, chức năng
IL-6, IL-1 β	Interleukin 6, 1 β	Interleukin liên quan đến phản ứng viêm, thúc đẩy quá trình phá hủy mô ²⁵
IP-10	Interferon-inducible protein of 10 kDa	IP-10 là một protein cảm ứng bởi INF- γ , đây là những chất trung gian gây viêm mạnh và góp phần gây tổn thương phổi cấp tính ở người lớn. Mức IP-10 thường cao hơn ở trẻ mắc BPD ²⁷
Acid uric		Khi thở máy, phổi bị tổn thương, các mô tổn thương sản xuất ra acid uric. Acid uric gây khởi phát quá trình viêm và xơ hóa phổi, đồng thời gây rối loạn chức năng các tế bào nội mô mạch máu phổi. Nồng độ acid uric tăng trong dịch hút phế quản có liên quan đến tỷ lệ mắc BPD ²⁵ .
ET-1	Endothelin-1	Là một peptide gây co mạch được tiết ra bởi tế bào nội mô mạch máu, đóng vai trò quan trọng trong tiến trình xơ hóa của phổi ²⁸ .
HGF	Hepatocyte growth factor	Yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF) kích thích phát triển tế bào biểu mô ở nhiều cơ quan. Ở phổi, HGF hoạt động như một mitogen và motogen (các chất kích thích nguyên phân) lên các tế bào phế nang loại II và tiểu phế quản ²⁹ . Nồng độ HGF huyết thanh cao trong vòng 2 tuần sau sinh có liên quan đến sự gia tăng đáng kể nguy cơ bị BPD nặng ³⁰ .
CCL5	Chemokine C-C Motif Ligand 5	Cytokine sản xuất bởi tế bào lympho T ²⁵ .
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Được sinh ra từ tế bào phế nang loại II ở phổi để phản ứng lại với tình trạng giảm oxy máu. VEGF đóng vai trò quan trọng trong phát triển phế nang và mạch máu phổi ³¹ , giảm ở trẻ tử vong do BPD ³² .
etCO	End-tidal carbon monoxide	Carbon monoxide CO ở cuối kì thở ra (etCO) tăng rõ rệt ở trẻ mắc BPD. Các chất trung gian gây viêm có thể kích thích tạo ra một dạng đồng phân của enzyme hemoxygenase dẫn đến gia tăng CO cuối kỳ thở ra ³³ .
KL-6, CC16	Krebs von den Lungen-6, Clara Cell Secretory Protein 16	Các protein được sinh ra sau khi phế nang bị tổn thương, thu hút các tế bào miễn dịch (bạch cầu trung tính, đại thực bào, ...) ^{25,34} .
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	NGAL là một protein ở người được mã hóa bởi gen lipocalin-2, tham gia vào quá trình miễn dịch bẩm sinh, có biểu hiện trong biểu mô của đường hô hấp. NGAL hoạt hóa tế bào bạch cầu trung tính và đại thực bào trong quá trình viêm. Nồng độ NGAL cao có liên quan đến nguy cơ BPD ³⁵ .

hiểu theo nhiều cách khác nhau dẫn đến khác biệt trong chẩn đoán. Ví dụ điển hình là NICHD 2001, xác định trẻ có bị BPD dựa trên nhu cầu oxy ≥ 28 ngày có thể được hiểu như sau: (1) tổng thời gian thở oxy là 28 ngày, hoặc (2) nhu cầu oxy vào ngày thứ 28³⁷. Để tránh sự nhầm lẫn, NICHD 2018 đã thay thế tiêu chuẩn nhu cầu oxy của 28 ngày thành lượng oxy mà trẻ nhận ít nhất trong 3 ngày liên tiếp vào tuần 36 PMA⁹. Thứ ba, ứng dụng của X-quang trong chẩn đoán BPD vẫn chưa rõ ràng³⁷, có thể do yếu tố chủ quan (kinh nghiệm lâm sàng của người đọc X-quang) hoặc do nhầm lẫn với các bệnh khác (BPD dễ bị nhầm lẫn với bệnh viêm phổi). Kế tiếp, yếu tố địa lý cũng là một trong những yếu tố góp phần trong sự khác biệt vì lượng oxy thở vào phụ thuộc vào độ cao, PiO_2 giảm khi độ cao tăng³⁷. Đây là các yếu tố góp phần vào sự

đa dạng trong đánh giá lâm sàng và chiến lược điều trị bệnh. Thay đổi trong đánh giá lâm sàng và chiến lược điều trị có thể dẫn đến khác biệt trong phục hồi BPD, nghiên cứu của Tooley 1979 là một ví dụ điển hình. Tooley đã chỉ ra một số thay đổi trong đánh giá lâm sàng và điều trị giúp tăng tỷ lệ sống ở những trẻ sinh non nhẹ cân hơn <1500 gram, như: (1) cải thiện chăm sóc trước sinh, (2) liệu pháp steroid trước sinh, (3) các thay đổi trong điều trị, chẳng hạn như mục tiêu $PaCO_2$ từ 30-40 mmHg, hạn chế tổng lượng dịch nhập, (4) Tooley cho rằng nếu trẻ được hỗ trợ thở máy càng sớm thì càng tốt vì có thể ngăn ngừa tình trạng toan chuyển hóa, giảm oxy máu và ứ CO_2 ; sau khi phục hồi pH và nồng độ CO_2 sinh lý bình thường, cơ thể sẽ tự điều chỉnh thể tích tuần hoàn và áp lực hệ thống mạch máu. Các yếu tố này giúp rút

ngắn thời gian phục hồi bệnh màng trong tăng tỷ lệ sống ở những trẻ sinh non nhẹ cân hơn <1500 gram. Tuy nhiên, tác giả cũng ghi nhận các bệnh về phổi sau điều trị BPD vẫn thường xảy ra, mức độ có thể nhẹ đến trung bình. Nguyên nhân có thể do phổi bị tổn thương do phù phổi, sự chậm trễ trong hỗ trợ thở máy, sử dụng áp lực thở vào cao³⁶.

Nhiều nghiên cứu lâm sàng có mục đích đưa ra phương pháp dự đoán sức khỏe bệnh nhân sau điều trị vì trẻ được xác định mắc BPD thì khả năng cao phát triển các bệnh đường hô hấp, chậm phát triển thần kinh hơn là trẻ được xác định không mắc BPD²². Vì vậy cần có định nghĩa có khả năng dự đoán sức khỏe trẻ trong tương lai nhằm đưa ra các bệnh pháp phòng ngừa và điều trị tốt nhất. Đáng tiếc, hầu hết khả năng dự đoán của các định nghĩa vẫn chưa được tốt hoặc chưa phù hợp để áp dụng vào thực hành lâm sàng. Nghiên cứu Isayama 2017 cho thấy nếu thời điểm chẩn đoán bệnh vào tuần 40 PMA có khả năng dự đoán cao hơn so với chẩn đoán bệnh vào tuần 36 PMA, nhưng hầu hết các bệnh nhân đã xuất viện trước tuần 40 PMA^{9,38}.

Vậy một định nghĩa như thế nào là hoàn hảo? Một định nghĩa hoàn hảo là một định nghĩa gồm các tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất trên toàn cầu, dễ hiểu, dễ áp dụng, dự đoán tốt các biến cố có thể xảy ra trong tương lai để đưa ra các chiến lược phòng ngừa, điều trị phù hợp cho bệnh nhân. Một định nghĩa tốt sẽ giúp giảm gánh nặng do BPD gây ra. Định nghĩa trong tương lai cần dựa trên các đánh giá khách quan, không dựa trên phương pháp điều trị (như thở oxy), đưa ra được các dự đoán về chức năng phổi và bệnh khác lâu dài^{6,15,16}. Vì vậy, nghiên cứu về định nghĩa BPD vẫn cần được tiếp tục để cải thiện và thống nhất thành một phiên bản tốt nhất có thể.

Như đã trình bày, tại Việt Nam hiện nay đa số các bệnh viện lớn vẫn đang dùng định nghĩa NICHD 2001¹¹⁻¹³, định nghĩa này không còn phù hợp với những chăm sóc sơ sinh hiện đại, chẳng hạn như HFNC và kém dự đoán chức năng phổi trong tương lai của trẻ. Tuy nhiên, các phương pháp hỗ trợ thông khí mới chưa phổ biến ở các đơn vị sơ sinh tại Việt Nam. Cho đến nay Việt Nam có rất ít nghiên cứu thực hiện mô tả độc lập bệnh BPD, BPD đa số được mô tả như một biến chứng của trẻ sinh non, nhẹ cân trong một số nghiên cứu thực hiện trên đối tượng trẻ sinh non. Theo các nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ BPD ở đối tượng trẻ sinh non từ tuần 26-34 PMA là khoảng 9,3-13,5% (dựa trên định nghĩa của phác đồ điều trị nhi khoa của bệnh viện Nhi đồng 1 và Nhi đồng 2)³⁹⁻⁴³. Bài báo này có thể là tiền đề giúp các nhóm nghiên cứu trong nước phát triển các dự án xoay quanh BPD vì rõ ràng nước ta cần thêm dữ liệu lâm sàng về bệnh để nâng cao hiệu quả phòng bệnh và điều trị bệnh.

Quá trình phát triển phổi

Hiểu rõ quá trình phát triển phổi bình thường rất quan trọng trước khi muốn thấu hiểu cơ chế bệnh sinh của BPD. Quá trình phát triển phổi được mô tả trong **Hình 2**, gồm các giai đoạn chính⁴⁴.

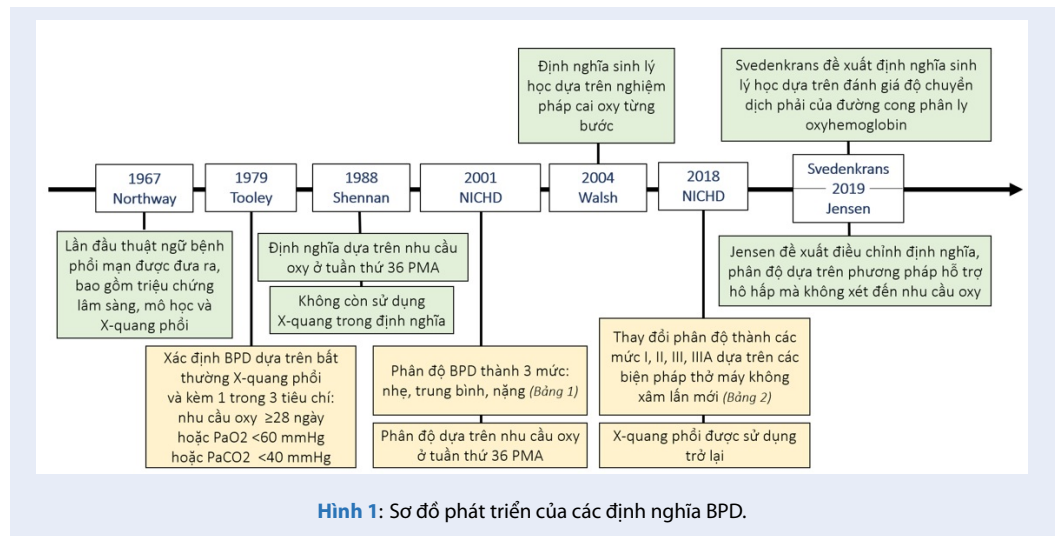
Trong giai đoạn phôi (embryonic phase) từ tuần 4 đến tuần thứ 7, nụ phổi xuất hiện, từ đó hình thành khí quản và hai phế quản chính.

Tuần 5-16, đường dẫn khí hình thành trong giai đoạn giả tuyến (pseudoglandular phase), phân nhánh đến các tiểu phế quản tận, chưa có chức năng hô hấp. Các trẻ sinh ra ở giai đoạn này không thể sống sót do phổi chưa có khả năng trao đổi khí.

Tuần 16-26 là giai đoạn biệt hóa thành lập ống phế nang (canalicular phase), các tiểu phế quản tận tiếp tục phân chia, hình thành các tiểu phế quản hô hấp và ống phế nang; đồng thời màng phế nang mao mạch mỏng dần, mạng lưới mao mạch tăng sinh, tế bào biểu mô bắt đầu biệt hóa thành các tế bào phế nang loại I và tế bào phế nang loại II. Tế bào phế nang loại II có vai trò sản xuất surfactant, trong khi các tế bào phế nang loại I sẽ kết hợp với tế bào nội mô để thực hiện chức năng trao đổi khí. Surfactant bắt đầu được tổng hợp từ tuần thứ 24, trẻ sinh càng non thì lượng surfactant càng thấp, khiến phổi có xu hướng xẹp lại do tăng sức căng bề mặt và có nguy cơ vỡ phế nang do áp suất không ổn định³. Trẻ sinh non ở ranh giới tuần thứ 22-23 có thể sống sót nếu được hỗ trợ hô hấp do hoạt động trao đổi khí ở phổi đã bắt đầu hình thành, tuy nhiên nguy cơ tử vong của những trẻ này cao do diện tích trao đổi khí thấp và sự tổng hợp surfactant còn rất hạn chế¹⁶.

Từ tuần 26 trở đi, phổi bước vào giai đoạn trưởng thành và hoàn thiện – giai đoạn túi phế nang (saccular phase): các túi phế nang hình thành ở cuối các ống phế nang, mao mạch phổi cũng phát triển mạnh tạo nên bề mặt trao đổi khí rộng lớn. Tuần thứ 28 là dấu mốc quan trọng của quá trình phát triển hệ hô hấp, số lượng các phế nang trưởng thành và lượng surfactant được tổng hợp đủ giúp các trẻ sinh ra ở giai đoạn thường có thể tự thở¹⁶.

Sau sinh, phế nang tiếp tục phát triển và trưởng thành trong giai đoạn phế nang (alveolar phase), số lượng thường đạt tối đa khi trẻ được 8 tuổi. Trẻ sinh non trước 30 tuần (vào cuối giai đoạn túi phế nang) có nguy cơ cao nhất tiến triển thành BPD vì trẻ cần hỗ trợ thở oxy khi phổi còn chưa phát triển hoàn thiện⁹. Bên cạnh đó, phổi của trẻ non lúc này thiếu surfactant, hệ thống enzyme chống oxy hóa còn yếu, khi gặp các biện pháp chăm sóc hỗ trợ hô hấp thường bị tổn thương và ngừng phát triển phế nang, suy giảm chức năng mạn tính và cuối cùng phát triển thành BPD^{16,45}.



Sinh bệnh học

Cơ chế bệnh sinh của BPD phức tạp chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố và qua nhiều con đường khác nhau. Trước hết, trẻ mắc BPD thường được sinh trước giai đoạn túi phôi nang được hình thành (saccular phase), vào thời điểm này bề mặt trao đổi khí chưa được phát triển đầy đủ biểu hiện ở số lượng phế nang ít, diện tích giường mao mạch nhỏ và màng phế nang mao mạch chưa mỏng tối ưu. Trẻ sinh càng non khả năng mắc BPD càng cao⁴⁵. Phổi chưa trưởng thành nên trao đổi khí không hiệu quả, các phương pháp hỗ trợ hô hấp gây tổn thương, làm chậm hoặc ngừng quá trình phát triển của phổi, chẳng hạn như thay đổi cấu trúc phế nang (giãn lớn với số lượng ít hơn), giảm diện tích giường mao mạch và tăng sản tế bào cơ trơn⁴⁵. Các yếu tố trước sinh như thai chậm tăng trưởng trong tử cung, tiền sản giật, viêm màng ối và các yếu tố sau sinh như tăng oxy máu, nhiễm trùng sau sinh có thể là nguyên nhân dẫn đến giảm phát triển phế nang và hệ thống mạch máu phổi, hậu quả làm giảm khả năng hoạt động của phổi và có khả năng dẫn đến BPD^{16,45}.

Yếu tố nguy cơ trước sinh

Yếu tố di truyền

Một số nghiên cứu đã xác định mối liên quan giữa một số yếu tố gen và con đường phát triển bệnh BPD. Ví dụ, một nghiên cứu phân tích gen cho thấy sự tăng biểu hiện gen *miR-219* (liên quan đến quá trình viêm cấp) và gen *CD44* (liên quan đến quá trình bạch cầu thoát mạch, di chuyển tới ổ viêm) ở trẻ mắc BPD⁴⁶. Những nghiên cứu gần đây cho thấy yếu tố di truyền có thể góp phần gây ra BPD^{16,45,47}. Để xác định mối liên hệ giữa di truyền và nguy cơ mắc BPD, một nghiên cứu đã so sánh tỷ lệ mắc BPD ở những cặp sinh

đôi cùng trứng và khác trứng. Kết quả cho thấy những cặp sinh đôi cùng trứng có tỷ lệ mắc BPD trung bình và nặng cao hơn hẳn cặp khác trứng^{45,48}. Tuy nhiên, việc ứng dụng di truyền vào chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa vẫn còn khó thực hiện ở thời điểm hiện tại⁴⁷.

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung (intrauterine growth restriction, IUGR)

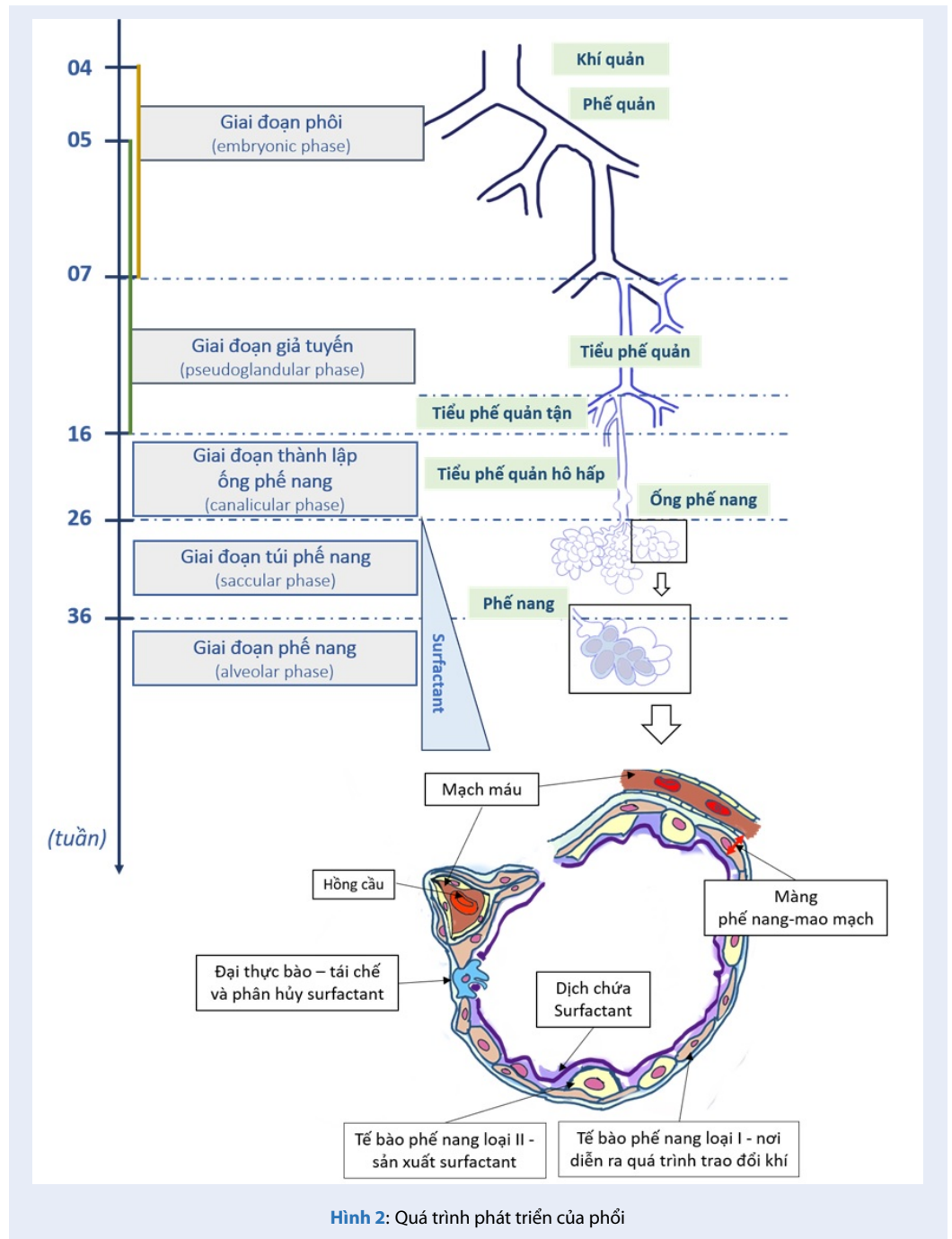
IUGR được xác định là một yếu tố độc lập làm tăng tỷ lệ mắc BPD ở trẻ sinh non, đặc biệt tăng gấp 3 lần ở trẻ sinh trước tuần thứ 29⁴⁹. IUGR liên quan đến tình trạng thiếu dinh dưỡng của bánh nhau, thiếu yếu tố tăng trưởng nội mạch (vascular endothelial growth factor, VEGF) và thiếu thụ thể VEGF^{45,49,50}. Các nghiên cứu của Bhatt 2001 và Lassus 2001 cho thấy dịch khí quản ở trẻ mắc BPD có VEGF giảm, ở trẻ tử vong do BPD có VEGF và thụ thể VEGF ở phổi giảm³².

Tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật

Tiền sản giật và IUGR thường đi kèm nhau. Tuy cơ chế chưa được chứng minh rõ ràng, nguyên nhân gây ra hai tình trạng này có thể trùng lặp nhau. Các nghiên cứu chỉ ra rằng nếu không có IUGR thì tiền sản giật cũng như tăng huyết áp thai kỳ không là yếu tố nguy cơ độc lập của BPD^{45,50,51}. Mặc dù những trẻ sinh non từ những thai phụ có tăng huyết áp thai kỳ thường có phổi và mạch máu phổi kém phát triển⁴⁵.

Viêm màng ối

Tình trạng viêm thường xuyên xảy ra ở trẻ sinh non, xuất hiện ở cả trước và sau sinh, có thể gây ảnh hưởng xấu lên quá trình phát triển của phổi^{49,52}. Viêm màng



ối trước sinh thường làm chậm quá trình phát triển của phổi, góp phần gây tổn thương phổi và dẫn đến nhiễm trùng máu và viêm ruột hoại tử sau sinh¹⁶. Khoảng 50% trẻ sinh <28 tuần có bằng chứng mô học liên quan đến viêm màng ối⁵³. Câu hỏi liệu viêm màng ối có làm tăng tỷ lệ BPD hay không vẫn chưa có một câu trả lời thống nhất giữa các kết quả nghiên cứu⁴⁵. Các nghiên cứu phát hiện mức tăng các cytokine hoạt hóa quá trình viêm (IL-1 β , IL-6 và IL-8, IL-1, CRP, TNF α ...) trong máu cuống rốn của mẹ bị viêm màng ối có tương quan với tỷ lệ mắc BPD³². Tuy nhiên, một nghiên cứu khác lại không thể xác định viêm màng ối là một yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng nguy cơ BPD⁵⁴. Điều này có thể là do thiếu đồng nhất trong chẩn đoán viêm màng ối¹⁶. Tuy nhiên, biến chứng nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh có mẹ bị viêm màng ối đã được chứng minh làm tăng nguy cơ phát triển BPD^{55,56}.

Hút thuốc lá trong thai kỳ

Hút thuốc lá trong thai kỳ gây ra tác động tiêu cực lên hệ hô hấp của thai nhi. Phổi của thai nhi rất nhạy cảm với các sản phẩm của thuốc lá, thuốc lá có thể gây cản trở sự phát triển của phổi, khiến phổi dễ bị lão hóa và giảm chức năng⁵⁷. Nicotin qua nhau thai tương tác với các thụ thể nicotinic biểu hiện ở phổi thai nhi góp phần quan trọng dẫn đến BPD^{57,58}. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy thai phụ hút thuốc lá trong thai kỳ làm tăng nguy cơ mắc BPD ở trẻ⁴⁵.

Yếu tố nguy cơ sau sinh

Stress oxy hóa do tăng oxy máu

Một con đường phổ biến dẫn đến BPD là stress oxy hóa do tăng oxy máu ở trẻ sinh non. Tăng oxy máu có thể xảy ra ngay trẻ sinh non thở khí trời (nồng độ oxy 21%), vì trẻ đang trong tử cung mẹ chỉ tiếp xúc với môi trường thiếu oxy (nồng độ oxy chỉ 4%)⁵⁹. Oxy được sử dụng thường xuyên như một liệu pháp để cứu sống trẻ sinh non suy hô hấp, nhưng phơi nhiễm với một lượng quá nhiều và trong thời gian dài dẫn đến tăng các gốc oxy hóa hoạt động và cytokine gây viêm, chemokine, gây chết tế bào, phá hủy mô và gián đoạn các con đường phát triển phổi (như các dòng tín hiệu của VEGF), ngưng tăng sinh tế bào và mạch máu, chết tế bào theo chương trình, phù phổi nang, giảm trao đổi khí và cuối cùng là dẫn đến BPD^{32,45,60}. Một nguyên nhân gây tăng stress oxy hóa nữa là hệ thống enzyme chống oxy hóa ở trẻ sinh non chưa trưởng thành³². Mạch máu phổi thiếu thụ thể aryl hydrocarbon (AhR, một protein kiểm soát biểu hiện của các enzyme chống oxy hóa) gây giảm đáng kể nồng độ enzyme chống oxy hóa và tăng tổn thương do tăng oxy

máu⁶¹. Cuối cùng là vai trò của ty thể trong stress oxy hóa. Ty thể đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa oxy. Ở trẻ sinh non, ty thể thường chưa trưởng thành và chức năng không ổn định⁴⁹, gây ra tình trạng căng thẳng lưới nội chất ảnh hưởng đến sự phát triển phế nang⁶².

Tổn thương phổi do thở máy

Trẻ sinh rất non (<28 tuần) ở ranh giới sinh và tử, một trong những điều trị quan trọng nhất là thở máy. Tổn thương phổi do thở máy phức tạp, gồm các tổn thương chính là tổn thương phổi do áp lực (barotrauma), do thể tích (volutrauma), do xẹp phổi (atelectrauma) và tổn thương sinh học (biotrauma). Thở máy kiểm soát thể tích và thở máy kiểm soát áp lực là hai phương pháp thường được sử dụng nhất. Thở máy kiểm soát thể tích giúp giảm tỷ lệ tử vong, tràn khí màng phổi, số ngày thở máy và giảm CO₂ máu nhiều hơn so với thở máy kiểm soát áp lực³². Trẻ sinh non thiếu surfactant có xu hướng dễ bị xẹp phổi, khi đó không khí đi vào vùng phổi không xẹp nhiều hơn vùng phổi xẹp. Vì vậy, mặc dù với thể tích khí lưu thông bình thường nhưng vùng phổi không bị xẹp vẫn nhận lượng khí nhiều hơn, gây căng giãn phế nang quá mức, gây ra tổn thương phổi do thể tích⁴⁵. Tổn thương phổi do thể tích, do áp lực và các tổn thương khác làm tăng cytokine, chemokine dẫn đến kích hoạt các phản ứng miễn dịch, gây ra các tổn thương sinh học gọi là biotrauma. Trẻ sinh non thường có các tổn thương liên quan đến thở máy do cấu trúc phổi và chức năng hô hấp chưa trưởng thành, quá trình sửa chữa và phát triển phổi bị rối loạn, cuối cùng có thể dẫn đến BPD⁴⁵.

Viêm sau sinh

Các phản ứng viêm tác động mạnh đến quá trình phát triển phổi, tổn thương phổi¹⁶, stress oxy hóa và tổn thương tế bào nội mô⁶³. Nhiễm trùng máu và viêm ruột hoại tử được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng tỷ lệ BPD và là yếu tố dự đoán BPD quan trọng hơn yếu tố viêm trước sinh^{45,47}.

Còn ống động mạch

Còn ống động mạch (patent ductus arteriosus, PDA) là một biến chứng thường xuất hiện ở trẻ sinh non, chiếm 50% trẻ sinh non <28 tuần⁶⁴. Ở trẻ sinh non còn ống động mạch, máu từ động mạch chủ qua động mạch phổi làm tăng lưu lượng máu đến phổi, tăng áp lực thủy tĩnh, gây phù mô kẽ và thay đổi cấu trúc phổi⁶⁵. Những trẻ sinh non có PDA >1,5 mm, nồng độ NT-proBNP huyết thanh lúc 24-48 giờ sau sinh có thể là chỉ dấu đáng tin cậy để dự đoán khả năng mắc

BPD⁶⁵. Trẻ sơ sinh non tháng mắc PDA có thể bị suy hô hấp và đòi hỏi phải thở máy – là yếu tố góp phần dẫn đến BPD⁶⁵. Kết quả ảnh hưởng của điều trị đóng PDA lên nguy cơ mắc và tử vong do BPD đang còn tranh cãi và thiếu thống nhất giữa các nghiên cứu. Các bài tổng quan hệ thống (Ohlsson 2019⁶⁶, Farooqui 2019⁶⁷) qua các nghiên cứu từ 1966 – 2018 cho thấy dự phòng hoặc điều trị PDA không làm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do BPD. Thậm chí nghiên cứu của Edstedt Bonamy 2017⁶⁸ và Sung 2016⁶⁴ còn cho thấy điều trị PDA có thể làm tăng nguy cơ mắc và tử vong do BPD, đặc biệt là điều trị PDA bằng phẫu thuật. Nguyên nhân làm tăng nguy cơ mắc BPD khi điều trị PDA chưa được giải thích rõ nhưng có thể do các biến chứng sau điều trị PDA như rối loạn chức năng cơ tim, viêm phổi và phù phổi, tuy nhiên cũng không loại trừ khả năng do các yếu tố khác (không liên quan điều trị PDA) tác động lên kết quả^{45,68}. Một nghiên cứu năm 2021 so sánh hiệu quả điều trị PDA tại hai giai đoạn 2005-2007 và 2011-2015 lại cho thấy kết quả ngược lại. Nhóm trẻ ở giai đoạn 2005-2007 (90% trẻ có PDA được điều trị đóng PDA, ngày tuổi trung bình tại thời điểm can thiệp là 4 ngày tuổi) có tỷ lệ mắc và tử vong do BPD thấp hơn so với nhóm trẻ ở giai đoạn 2011-2015 (54% trẻ có PDA được điều trị đóng PDA, ngày tuổi trung bình tại thời điểm can thiệp là 6 ngày tuổi)⁶⁹. Nghiên cứu chỉ ra rằng điều trị PDA tích cực hơn (sớm hơn với tỷ lệ điều trị cao hơn) có tỷ lệ mắc và tử vong do BPD thấp hơn. Những kết quả khác biệt này có thể do đối tượng và thời điểm can thiệp đóng PDA khác nhau trong các nghiên cứu. Quyết định đóng PDA ở từng trẻ và thời điểm tối ưu để can thiệp sẽ là những câu hỏi cần được nghiên cứu thêm trong tương lai.

Rối loạn hệ vi sinh vật

Hệ vi sinh vật phổi bắt đầu xuất hiện ngay sau sinh, thay đổi và ổn định trong tháng đầu tiên⁴⁹. Tương tác giữa cơ thể người và vi sinh vật đóng vai trò quan trọng trong sự trưởng thành và cân bằng hệ miễn dịch ở trẻ sơ sinh⁷⁰. Vì vậy, rối loạn hệ vi sinh vật đường hô hấp gây ra các tổn thương góp phần gây phát triển BPD tương tự như trong viêm màng ối⁷¹. Cơ chế dự đoán là hệ vi sinh vật phổi giúp tạo ra hệ thống miễn dịch lúc phổi đang phát triển, việc mất đi vi sinh vật này khiến phổi đang phát triển bị tổn thương¹⁶. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống kết luận rằng loạn khuẩn liên quan đến sự tiến triển và mức độ nặng của BPD⁷². Các yếu tố tác động lên hệ vi sinh vật hô hấp như tình trạng viêm màng ối, sử dụng kháng sinh kéo dài, ... làm giảm lợi khuẩn, tăng vi khuẩn gây bệnh, dẫn đến viêm phổi và BPD^{73,74}. Một nghiên cứu trên

chuột cho thấy hệ vi sinh vật càng đa dạng thì càng tạo điều kiện cho phổi phát triển⁷⁵.

Cơ chế bệnh sinh của BPD rất phức tạp và do nhiều con đường phối hợp gây ra. Cho đến nay, các nghiên cứu chỉ mới đề cập bề nổi của mối liên hệ giữa BPD và hầu hết các yếu tố sinh bệnh học. Các yếu tố này được cho thúc đẩy phản ứng viêm và tổn thương phổi dẫn đến tăng sinh tế bào cơ trơn, giảm diện tích giường phế nang mao mạch, thay đổi cấu trúc phế nang, hậu quả là giảm trao đổi khí dẫn đến BPD. Tuy nhiên hiện nay các cơ chế chỉ là giả thuyết, còn ở mức độ phân tử, con đường sinh bệnh vẫn chưa được xác định rõ ràng và có thể đan xen nhau. Vì vậy, đây sẽ là mảnh đất trù phú cho các nhà khoa học thực hiện các nghiên cứu tiếp theo. Xác định được cơ chế bệnh sinh ở mức độ phân tử giúp xác định rõ vai trò của các dấu ấn sinh học, giúp đưa ra được các chẩn đoán rõ ràng hơn vì các dấu ấn sinh học này có thể dễ dàng định lượng được. Từ đây hứa hẹn sẽ cung cấp tiền đề để xây dựng các liệu pháp điều trị nhắm trúng đích, ví dụ một nghiên cứu gần đây đánh giá lợi ích của việc sử dụng dấu ấn sinh học (LRP1 và S100A8) để quyết định và đánh giá hiệu quả của liệu pháp dexamethasone⁷⁶.

KẾT LUẬN

Mặc dù có nhiều cố gắng trong việc thống nhất một định nghĩa BPD trên toàn cầu, nhưng đến nay việc này vẫn là một thách thức với các nhà chuyên môn. Trong tương lai, các định nghĩa sẽ dần dựa trên các đánh giá sinh lý, các thử nghiệm dấu ấn sinh học hơn là dựa trên điều trị như các định nghĩa hiện tại^{6,15,16}. Bên cạnh một số yếu tố đã được chứng minh làm tăng nguy cơ phát triển thành BPD (như sinh non, nhẹ cân lúc sinh, yếu tố di truyền, thai chậm phát triển trong tử cung, hút thuốc lá thai kỳ, stress oxy hóa, tổn thương phổi do thở máy, viêm sau sinh), thì vẫn còn một số yếu tố cần nghiên cứu thêm về mức độ tác động và cơ chế ảnh hưởng lên tỷ lệ mắc BPD (như tăng huyết áp thai kỳ, viêm màng ối, điều trị còn ống động mạch và rối loạn hệ vi sinh vật). Hiểu rõ cơ chế sinh bệnh dưới góc nhìn phân tử, dấu ấn sinh học có thể sẽ là phương tiện giúp trả lời được các câu hỏi trên. Đồng thời, xác định cơ chế bệnh sinh ở mức độ phân tử, hiểu rõ các yếu tố sinh bệnh học và áp dụng chúng cho từng trường hợp bệnh nhân hứa hẹn mang đến những phương pháp điều trị trúng đích giúp nâng cao hiệu quả điều trị bệnh BPD.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

BPD: Bronchopulmonary dysplasia - Bệnh phổi mạn/Loạn sản phế quản phổi

NCPAP: Nasal continuous positive airway pressure - Thở áp lực dương liên tục qua mũi

IUGR: Intrauterine growth restriction - Thai chậm tăng trưởng trong tử cung

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development - Viện Sức khỏe Trẻ em và Phát triển Con người Hoa Kỳ

NIPPV: Nasal intermittent positive pressure ventilation - Thở áp lực dương ngắt quãng qua mũi

PDA: Patent ductus arteriosus - Còn ống động mạch

PMA: Postmenstrual age - Tuổi sau kinh chót

VEGF: Vascular endothelial growth factor - Yếu tố tăng trưởng nội mạch

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết không mâu thuẫn quyền lợi, không xung đột lợi ích liên quan đến bài tổng quan này.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Tác giả Nguyễn Thanh Trí: soạn thảo bài tổng quan.

Tác giả Nguyễn Thị Hoàng Yến, Dương Ngọc Mai: cố vấn chuyên môn và chịu trách nhiệm nội dung. Tác giả Nguyễn Thị Hoàng Yến, Dương Ngọc Mai có đóng góp như nhau trong bài báo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jeon GW. Changes in the incidence of bronchopulmonary dysplasia among preterm infants in a single center over 10 years. *Neonatal Med.* 2020;27(1):1-7; Available from: <https://doi.org/10.5385/nm.2020.27.1.1>.
2. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1721-31; PMID: 31397199. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>.
3. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An update on the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:405; PMID: 34408533. Available from: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S287693>.
4. Jeon GW, Oh M, Chang YS. Definitions of bronchopulmonary dysplasia and long-term outcomes of extremely preterm infants in Korean Neonatal Network. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-10; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03644-7>.
5. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357-68; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>.
6. Stoecklin B, Simpson SJ, Pillow JJ. Bronchopulmonary dysplasia: Rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019;32:91-7; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prv.2018.12.002>.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9; PMID: 11401896. Available from: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.
8. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4):527-32; Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.82.4.527>.
9. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-8; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>.
10. Gomez Pomar E, Concina VA, Samide A, Westgate PM, Bada HS. Bronchopulmonary dysplasia: comparison between the two most used diagnostic criteria. *Front Pediatr.* 2018;6:397; Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00397>.
11. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em. Hà Nội: Bộ Y Tế; 2015;.
12. Tâm PTT. Bệnh phổi mạn. In: Hùng NT, editor. Phác đồ điều trị Nhi khoa 2020. TP Hồ Chí Minh: NXB Y học; 2020;.
13. Bệnh viện Nhi đồng 2. Loạn sản phế quản phổi. In: Bệnh viện Nhi đồng 2, editor. Phác đồ điều trị Nhi khoa 2016. TP Hồ Chí Minh: NXB Y học; 2016;.
14. Rite S, Martín de Vicente C, García-Iñiguez JP, Couce ML, Samper MP, Montaner A, et al. The consensus definition of bronchopulmonary dysplasia is an adequate predictor of lung function at preschool age. *Front Pediatr.* 2022;10:830035; Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.830035>.
15. Ibrahim J, Bhandari V. The definition of bronchopulmonary dysplasia: an evolving dilemma. *Pediatr Res.* 2018;84(5):586-8; PMID: 30188504. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0167-9>.
16. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78; PMID: 31727986. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>.
17. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12-28.e1; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.082>.
18. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003;23(6):451-6; Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210963>.
19. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114(5):1305-11; Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0204>.
20. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari VJB. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021;375; PMID: 34670756. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>.
21. Baker EK, Cheong JL, Doyle LW. Short-and long-term outcomes after bronchopulmonary dysplasia. In: Kallapur SG, Pryhuber GS, editors. Updates on neonatal chronic lung disease: Elsevier; 2020. p. 291-305; Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68353-1.00020-8>.
22. Kim F, Bateman DA, Goldshtrom N, Sahni R, Wung JT, Wallman-Stokes A. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia in premature infants at a single center quaternary neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2021;41(4):756-63; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00980-4>.
23. Jensen EA. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: a summary of evidence-based strategies. *Neoreviews.* 2019;20(4):e189-e201; PMID: 31261060. Available from: <https://doi.org/10.1542/neo.20-4-e189>.
24. Svedenkrans J, Stoecklin B, Jones JG, Doherty DA, Pillow JJ. Physiology and predictors of impaired gas exchange in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(4):471-80; Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-2037OC>.
25. Alvarez-Fuente M, Moreno L, Lopez-Ortega P, Arruza L, Avila-Alvarez A, Muro M, et al. Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213210; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213210>.

26. Zhang Z-Q, Huang X-M, Lu H. Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2014;173(1):15-23; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2148-7>.
27. Aghai ZH, Saslow JG, Mody K, Eydelman R, Bhat V, Stahl G, et al. IFN- γ and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: Relationship with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(1):8-13; Available from: <https://doi.org/10.1002/ppul.22540>.
28. Niu JO, Munshi UK, Siddiq MM, Parton LA. Early increase in endothelin-1 in tracheal aspirates of preterm infants: correlation with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1998;132(6):965-70; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70392-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70392-0).
29. Lassus P, Janer J, Haglund C, Karikoski R, Andersson LC, Andersson SJN. Consistent expression of HGF and c-met in the perinatal lung. *Biol Neonate*. 2006;90(1):28-33; Available from: <https://doi.org/10.1159/000091663>.
30. Hokuto I, Arimitsu T, Miwa M, Matsuzaki Y, Ikeda K. Association between severe bronchopulmonary dysplasia and serum HGF levels in premature infants during early postnatal life. *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl 55):p4317.
31. Meller S, Bhandari V. VEGF levels in humans and animal models with RDS and BPD: temporal relationships. *Exp Lung Res*. 2012;38(4):192-203; PMID: 22394267. Available from: <https://doi.org/10.3109/01902148.2012.663454>.
32. Pasha AB, Chen X-Q, Zhou GP. Bronchopulmonary dysplasia: Pathogenesis and treatment. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):4315-21; PMID: 30542380. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6780>.
33. May C, Patel S, Kennedy C, Pollina E, Rafferty GF, Peacock JL, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F410-F6; Available from: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.189597>.
34. Wang K, Huang X, Lu H, Zhang Z. A comparison of KL-6 and Clara cell protein as markers for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Dis Markers*. 2014;2014:736536; Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/736536>.
35. Capoluongo E, Vento G, Lulli P, Di Stasio E, Porzio S, Vendettuoli V, et al. Epithelial lining fluid neutrophil-gelatinase-associated lipocalin levels in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia and patency of ductus arteriosus. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(1):173-9; Available from: <https://doi.org/10.1177/039463200802100119>.
36. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95(5):851-5; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80451-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80451-5).
37. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med*. 2009;360(2):140-9; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801581>.
38. Isayama T, Lee S, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M. Canadian neonatal network and canadian neonatal follow-up network investigators. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):271-9; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4141>.
39. Phượng CN. 07 bước đầu sử dụng liệu pháp surfactant ít xâm lấn. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2017;21(4);.
40. Văn VT, Luân NH, Mỹ LT. Kết quả sử dụng surfactant ở trẻ sơ sinh non tháng bệnh màng trong tại khoa Hối sức sơ sinh bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/06/2014 đến 30/04/2015. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2016;20(1):58-62.
41. Bình HTT. Trẻ sơ sinh sanh rất non suy hô hấp cấp: kết quả và chỉ phí điều trị. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2015;19(3);.
42. Trung LNN, Dung LTT, Trù TTP, Xuân NM. Kết quả điều trị trẻ sơ sinh sinh non 26 - 34 tuần tuổi thai tại bệnh viện Nhi Đồng 2. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2016;20(2):30-6;.
43. Tâm PTT, Tinh NT. Tử vong, biến chứng và chi phí điều trị trẻ sơ sinh tuổi thai cực thấp tại khoa hồi sức sơ sinh bệnh viện Nhi đồng 1. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2019;23(4):59-66;.
44. Sadler TW. *Langman's medical embryology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2018;.
45. Thekkevedu RK, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017;132:170-7; PMID: 29229093. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.014>.
46. Ambalavanan N, Cotten CM, Page GP, Carlo WA, Murray JC, Bhattacharya S, et al. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(3):531-7.e13; PMID: 25449221. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.052>.
47. Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment. *Lung*. 2018;196(2):129-38; PMID: 29374791. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0084-z>.
48. Lavoie PM, Pham C, Jang KLJP. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008;122(3):479-85; PMID: 18762515. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2313>.
49. Collins JJP, Tibboel D, de Kleer IM, Reiss IKM, Rottier RJ. The future of bronchopulmonary dysplasia: emerging pathophysiological concepts and potential new avenues of treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4(61); PMID: 28589122. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00061>.
50. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-e8; PMID: 19706590. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3249>.
51. Torchin H, Ancel P-Y, Goffinet F, Hascoët J-M, Truffert P, Tran D, et al. Placental complications and bronchopulmonary dysplasia: EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatrics*. 2016;137(3); PMID: 26908662. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2163>.
52. Gantert M, Been J, Gavilanes A, Garnier Y, Zimmermann L, Kramer B. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol*. 2010;30(1):S21-S30; PMID: 20877404. Available from: <https://doi.org/10.1038/jp.2010.96>.
53. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):S29-S52; PMID: 26428501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>.
54. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F8; PMID: 21697236. Available from: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.210187>.
55. Ballard A, Mallett L, Pruszynski J, Cantej J. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol*. 2016;36(12):1045-8; PMID: 27583395. Available from: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.138>.
56. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5):1314-9; PMID: 19403497. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0656>.
57. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:27-33; PMID: 27639458. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.08.005>.
58. Singh SP, Gundavarapu S, Smith KR, Chand HS, Saeed AI, Mishra NC, et al. Gestational exposure of mice to secondhand cigarette smoke causes bronchopulmonary dysplasia blocked by the nicotinic receptor antagonist mecamylamine. *Environ Health Perspect*. 2013;121(8):957-64; PMID: 23757602. Available from: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306611>.
59. Maltepe E, Saugstad OD. Oxygen in health and disease: reg-

- ulation of oxygen homeostasis-clinical implications. *Pediatr Res.* 2009;65(3):261-8;PMID: 18852690. Available from: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31818fc83f>.
60. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology.* 2008;94(3):190-6;PMID: 18832854. Available from: <https://doi.org/10.1159/000143721>.
 61. Zhang S, Patel A, Chu C, Jiang W, Wang L, Welty SE, et al. Aryl hydrocarbon receptor is necessary to protect fetal human pulmonary microvascular endothelial cells against hyperoxic injury: Mechanistic roles of antioxidant enzymes and RelB. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;286(2):92-101; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.03.023>.
 62. Teng R-J, Jing X, Michalkiewicz T, Afolayan AJ, Wu T-J, Konduri GG. Biomarkers in lung diseases: from pathogenesis to prediction to new therapies: attenuation of endoplasmic reticulum stress by caffeine ameliorates hyperoxia-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312(5):L586-L98;PMID: 28213471. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00405.2016>.
 63. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(3):145-57;PMID: 24639412. Available from: <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>.
 64. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr.* 2016;177:66-71.e1; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.046>.
 65. Potsiurko S, Dobryansky D, Sekretar L. Patent ductus arteriosus, systemic NT-proBNP concentrations and development of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: retrospective data analysis from a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1-10; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02750-9>.
 66. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD003481; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004213.pub5>.
 67. Farooqui M, Elsayed Y, Jeyaraman M, Dingwall O, Tagin M, Zarychanski R, et al. Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: a systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(1):1-7; Available from: <https://doi.org/10.3233/NPM-17130>.
 68. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a European population-based cohort study (EPICE) on variation and outcomes. *Neonatology.* 2017;111(4):367-75; Available from: <https://doi.org/10.1159/000454798>.
 69. Relangi D, Somashekar S, Jain D, Vanbuskirk S, Bancalari E, Sosenko I, et al. Changes in patent ductus arteriosus treatment strategy and respiratory outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2021;235:58-62; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.04.030>.
 70. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4197-203;PMID: 25036709. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI72332>.
 71. Lal CV, Travers C, Aghai ZH, Eipers P, Jilling T, Halloran B, et al. The airway microbiome at birth. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-13;PMID: 27488092. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep31023>.
 72. Pammi M, Lal CV, Wagner BD, Mourani PM, Lohmann P, Luna RA, et al. Airway microbiome and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *J Pediatr.* 2019;204:126-33. e2;PMID: 30297287. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.042>.
 73. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(12):827-35;PMID: 25421702. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri3769>.
 74. Gallacher DJ, Kotecha S. Respiratory microbiome of new-born infants. *Front Pediatr.* 2016;4:10;PMID: 26942168. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00010>.
 75. Yun Y, Srinivas G, Kuenzel S, Linnenbrink M, Alnahas S, Bruce KD, et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and their relation to alveolar architecture. 2014;9(12):e113466;PMID: 25470730. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113466>.
 76. Zhu H, Tian Y, Cheng H, Zheng Y, Wang W, Bao T, et al. A clinical study on plasma biomarkers for deciding the use of adjuvant corticosteroid therapy in bronchopulmonary dysplasia of premature infants. *Int J Med Sci.* 2021;18(12):2581-8;PMID: 34104089. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.58650>.

Changes in definition and pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A review

Nguyen Thanh Tri¹, Duong Ngoc Mai², Nguyen Thi Hoang Yen^{3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common complication in preterm neonates, especially extremely preterm. However, effective prevention strategies and treatment methods are still being explored. Although the concept of BPD emerged a few decades ago, a consensus definition has not been established globally yet. The syndrome of BPD was introduced by Northway in 1967. With constant changes and improvements in newborn care and understanding about its pathogenesis, the definition of BPD has been changing and updated accordingly. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) first published the classification of BPD severity based on the level of required oxygen in 2001. Seventeen years later, in 2018, a new grading system was proposed to include new ventilation support methods. Unified diagnosis criteria and severity classification are important to facilitate consistent diagnosis between centers. Besides, understanding of BPD pathogenesis suggests antenatal risk factors such as genetic factors, intrauterine growth restriction, pre-eclampsia, inflammation, smoking during pregnancy; as well as postnatal risk factors such as oxygen toxicity, inflammation, moderate to large patent ductus arteriosus. Identification of these risk factors provides evidence for more effective treatment methods. This review describes the evolution of definitions, influence of lung development on BPD, and pathogenesis factors associated with BPD.

Key words: chronic lung disease, bronchopulmonary dysplasia, prematurity

¹School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

²Department of Neonatology, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

³Department of Pharmacology, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Nguyen Thi Hoang Yen, Department of Pharmacology, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: nthyen@medvnu.edu.vn

History

- Received: 18-01-2022
- Accepted: 24-5-2022
- Published: 30-6-2022

DOI : 10.32508/stdjhs.v3i1.505



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Tri N T, Mai D N, Yen N T H. **Changes in definition and pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A review.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2022, 3(1):378-392.