

ISSN 0866 - 790X

Tạp chí

Tháng 10/2015

NỘI KHOA

Internal Medicine Journal of Vietnam VIỆT NAM

SỐ ĐẶC BIỆT

Chào mừng

HỘI NGHỊ KHOA HỌC NỘI KHOA
TOÀN QUỐC LẦN IX
The 9th Scientific Congress of
VietNam Internal Medicine Association



NỘI KHOA: CƠ SỞ CỦA Y HỌC - HƯỚNG TỚI CỘNG ĐỒNG

HỘI NỘI KHOA VIỆT NAM
<http://thaythuocvietnam.vn>



HỘI NỘI KHOA VIỆT NAM

HỘI NGHỊ KHOA HỌC NỘI KHOA TOÀN QUỐC LẦN IX - NĂM 2015

**The 9th Scientific Congress of
VietNam Internal Medicine Association**

HÀ NỘI - 2015



HỘI NỘI KHOA VIỆT NAM



HỌC VIỆN QUÂN Y

HỘI NỘI KHOA VIỆT NAM

THƯ CẢM ƠN

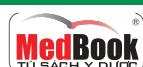
HỘI NGHỊ KHOA HỌC NỘI KHOA TOÀN QUỐC LẦN IX - NĂM 2015 The 9th Scientific Congress of VietNam Internal Medicine Association

Ban tổ chức trân trọng cảm ơn các cơ quan đơn vị đã tạo điều kiện giúp đỡ, các đại biểu, hội viên nhiệt tình tham dự. Đặc biệt là các doanh nghiệp, hãng đã tham gia tài trợ và trưng bày giới thiệu sản phẩm tại hội nghị.

ĐƠN VỊ TÀI TRỢ

Tài trợ Kim cương	
Tài trợ Vàng	CVI PHARMA Connecting to be stronger MedBook TỦ SÁCH Y DƯỢC
Tài trợ Đồng	
Đồng tài trợ	Eisai BAYER PHARMA Boehringer Ingelheim GSK TRÁCH NHÉM TRON VEN DKSH
	IPSEN Innovation for patient care TL NOVARTIS PHARMACEUTICALS M+ MediTech VIETNAM
	Cipla OMRON All for Healthcare 3M DKSH

Bảo trợ thông tin



N K V N

TỔNG BIÊN TẬP

GS.TSKH. Nguyễn Khánh Trạch

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

GS.TS Ngô Quý Châu

GS.TS Đỗ Quyết

GS.TS Huỳnh Văn Minh

ỦY VIÊN BAN BIÊN TẬP

GS.TS Nguyễn Hải Thủy

GS.TS Hoàng Trọng Tháng

GS.TS Trần Đức Thọ

GS.TS Nguyễn Đức Công

PGS.TS Nguyễn Thị Bạch Tuyết

BSCKII. Phan Nam Hùng

HỘI ĐỒNG KHOA HỌC

GS.TS Trần Ngọc Ân

GS.TS Trần Đức Thọ

GS.TS Thái Hồng Quang

GS.TS Đăng Văn Phước

GS.TS Mai Hồng Bàng

GS.TS Nguyễn Hải Thủy

GS.TS Hoàng Trọng Tháng

GS.TS Đỗ Quyết

GS.TS Nguyễn Đức Công

GS.TS Đinh Ngọc Sỹ

PGS. TS Thy Khuê

PGS.TS Nguyễn Văn Quynh

PGS. TS Lê Anh Thư

PGS.TS Vũ Đình Hùng

PGS.TS Nguyễn Minh Hà

PGS.TS Vũ Văn Khiêm

PGS.TS Phạm Thắng

PGS. TS Phạm Mạnh Hùng

PGS.TS Đỗ Doãn Lợi

PGS.TS Nguyễn Duy Thắng

PGS.TS Lê Thị Kim Dung

PGS.TS Lê Thu Hà

PGS.TS Ngô Văn Truyền

TS. Bùi Thị Thanh Hà

TS. Nguyễn Phục Quốc

BSCKII. La Văn Phuong

BSCKII. Nguyễn Hữu Tùng

BSCKII. Trần Văn Trung

THƯ KÍ BAN BIÊN TẬP

Trưởng ban:

TS. Nguyễn Thanh Hồi

TS. Tống Văn Lược

Phó trưởng ban:

TS. Bùi Nguyên Kiêm

TS. Nguyễn Văn Hùng

GIÁM ĐỐC KINH DOANH

Nguyễn Nghĩa Hòà

ĐT: 0913 322 944

Tạp chí

NỘI KHOA

Internal Medicine Journal of Vietnam VIỆT NAM

TRỤ SỞ TÒA SOẠN:

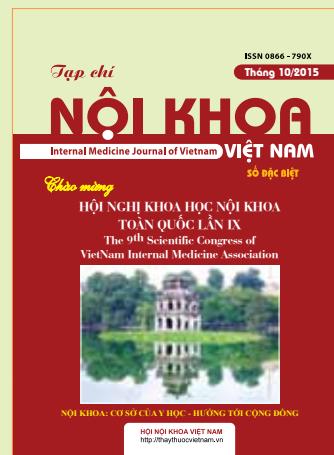
Khoa Khám bệnh theo yêu cầu - Bệnh viện Bạch Mai,

78 đường Giải Phóng, Đông Đa, Hà Nội

Điện thoại: 090 323 9988 (GS.TS Nguyễn Khánh Trạch)

Liên hệ: Lê Thu; Tel: 0989 394 920

Email: bientap1@thaythuocvietnam.vn



NƠI TIẾP NHẬN QUẢNG CÁO, TÀI TRỢ, PHÁT HÀNH THIẾT KẾ VÀ TỔ CHỨC IN



Công ty cổ phần Xuất bản Trẻ

Nhà số 9, ngõ 260 Kim Ngưu, Quỳnh Mai,
quận Hai Bà Trưng, thành phố Hà Nội

Điện thoại: 04.35575568/ Fax: 04.35575569

Hotline: 0974 145 140 (Mrs Quy)

Email: kinhdoanh@thaythuocvietnam.vn

Giấy phép xuất bản số: 1009/GP-BTTTT ngày 11 tháng 6 năm 2012.
In tại Xưởng in Tổng cục Kỹ thuật

MỤC LỤC

Diễn đàn y học/Medical forum	Trang
1. Lịch sử hội nội khoa Việt Nam	7
2. Cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo Gold	<i>Ngô Quý Châu</i> 12
3. Các tiến bộ trong loãng xương và ứng dụng trong thực tế lâm sàng tại Việt Nam	<i>Lê Anh Thư</i> 17
4. Vai trò của Interleukin 6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp và hiệu quả của thuốc ức chế Interleukin 6-Tocilizumab trong điều trị bệnh	<i>Nguyễn Thị Ngọc Lan</i> 21
5. Cập nhật chẩn đoán và điều trị Gút	<i>Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Thu Giang</i> 26
6. Đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ và tình hình dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ tại các khu vực trên thế giới	<i>Nguyễn Đức Công</i> 30
7. Cập nhật liệu pháp insulin theo ADA/EASD 2015 trong điều trị đái tháo đường type 2	<i>Nguyễn Hải Thủy</i> 35
8. Cơ chế kháng Insulin	<i>Nguyễn Kim Lương</i> 43
9. Viêm gan nhiễm độc: Một số vấn đề về cơ chế bệnh sinh, chẩn đoán và điều trị	<i>Lê Quang Thuận, Phạm Duệ, Vũ Văn Khiêm, Ngô Đức Ngọc</i> 49
10. Cập nhật điều trị viêm gan virút mạn tính kháng thuốc	<i>Nguyễn Khánh Trạch</i> 61
11. Vai trò Curcumin - Nano Curcumin trong hỗ trợ điều trị ung thư, viêm loét dạ dày	<i>Đào Văn Phan</i> 72
12. Báo cáo ca lâm sàng: Hẹp tĩnh mạch chủ gốc phải ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo	<i>Đỗ Thị Ái</i> 79
13. Cập nhật chẩn đoán và điều trị viêm gan virus C	<i>Hoàng Trọng Thắng</i> 83
14. Ứng dụng phương pháp đo luồng bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn SVO ₂ trong hồi sức huyết động bệnh nhân phẫu thuật tim	<i>Huỳnh Văn Minh, Hoàng Anh Tiến, Đoàn Đức Hoằng, Lê Thị Ái Nghĩa, Nguyễn Thị Khánh Anh</i> 89
15. Thực phẩm chức năng với sức khỏe và bệnh tật	<i>Trần Đáng</i> 98
Nghiên cứu khoa học/Scientific research	
16. Nghiên cứu nồng độ troponin T độ nhạy cao ở bệnh nhân nam đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	<i>Hoàng Vĩnh Trung Hiếu</i> 108
17. Nghiên cứu giá trị của CEA, CYFRA21-1 trong chẩn đoán ung thư phổi tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên	<i>Phạm Kim Liên, Nguyễn Thu Hiền</i> 115
18. Đặc điểm vi khuẩn học của bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng điều trị tại Bệnh Viện Lao - Bệnh Phổi Thái Nguyên năm 2015	<i>Ma Thị Hường, Phạm Kim Liên</i> 119
19. Nghiên cứu sự thay đổi giá trị SUVmax với tình trạng đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III và IV tại Bệnh viện Bạch Mai	<i>Nguyễn Thị Lan Anh, Nguyễn Huy Bình, Đồng Khắc Hưng, Mai Trọng Khoa</i> 125
20. Kết quả nội soi phế quản sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm trong chẩn đoán u phổi	<i>Trần Tấn Cường, Mai Xuân Khẩn</i> 130
21. Sụt giảm khuếch tán phế nang mao mạch ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	<i>Phạm Thị Phương Nam, Đồng Khắc Hưng, Nguyễn Huy Lực</i> 140

22. Thay đổi nồng độ một số cytokine trong huyết thanh ở bệnh nhân lao phổi mới AFB (+) trước và sau điều trị	<i>Nguyễn Kiến Doanh, Đỗ Khắc Đại, Đỗ Quyết, Nguyễn Huy Lực</i>	145
23. Đặc điểm dì dạng nang phổi bẩm sinh ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/2011 đến tháng 7/2015	<i>Nguyễn Thị Mai Hoàn, Đào Minh Tuấn, Mai Xuân Khẩn, Phó Hồng Diệp</i>	149
24. Nghiên cứu và triển khai hệ thống quản lý điều trị bệnh đái tháo đường	<i>Chử Đức Hoàng</i>	154
25. Khảo sát tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân sau ghép thận	<i>Hà Phan Hải An, Lê Thị Hương Thủy</i>	158
26. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan với mô bệnh học của nhóm bệnh nhân bệnh thận iga tại khoa thận tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai	<i>Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyền, Đặng Thị Việt Hà, Phạm Hoàng Ngọc Hoa</i>	164
27. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số biến chứng của viêm thận bể thận cấp tại khoa Thận – Tiết niệu, Bệnh viện Bạch Mai	<i>Đặng Thị Việt Hà, Đỗ Gia Tuyền, Nguyễn Văn Thành, Nguyễn An Thủ, Mai Thị Hiền</i>	172
28. Đặc điểm mô bệnh học viêm cầu thận Lupus và mối liên quan với triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng	<i>Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyền, Đặng Thị Việt Hà</i>	179
29. Nghiên cứu vai trò của cystatin C trong đánh giá biến đổi chức năng thận sớm ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tồn thương thận	<i>Đoàn Văn Đệ, Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh</i>	191
30. Nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt	<i>Ngô Tuấn Minh, Lê Viết Thắng</i>	196
31. Thiếu máu ở bệnh nhân sau ghép thận và mối liên quan với một số yếu tố	<i>Phạm Tân Đạt, Bùi Văn Mạnh, Trương Quý Kiên</i>	201
32. Khảo sát mối liên quan giữa cấu trúc cơ thể và mật độ xương ở bệnh nhân nữ đái tháo đường type 2 đã mãn kinh	<i>Đặng Hồng Hoa, Bùi Văn Thụy, Bùi Mỹ Hạnh</i>	206
33. Xét nghiệm kháng thể ANTI-CCP huyết thanh và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp	<i>Lưu Thị Bình</i>	211
34. Nghiên cứu tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp	<i>Nguyễn Ngọc Châu, Võ Văn Nội, Trần Hồng Xinh</i>	218
35. Tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đau thắt lưng ở một số đối tượng lao động khám tại phòng khám nội - Bệnh Viện Bãi Cháy, Quảng Ninh	<i>Nguyễn Tường Vân, Đoàn Văn Đệ</i>	222
36. Tình hình nhiễm HBV và HCV ở đối tượng tiêm chích ma túy trên địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh	<i>Phạm Hữu Quốc, Trần Việt Tú</i>	226
37. Nghiên cứu tình trạng nhiễm human papilloma virus (HPV) ở bệnh nhân ung thư phế quản	<i>Phạm Thị Kim Nhung, Nguyễn Huy Lực, Nguyễn Linh Toàn</i>	230
38. Nghiên cứu ảnh hưởng bệnh Zona lên chất lượng cuộc sống của bệnh	<i>Ngô Văn Hòa, Lê Thị Hồng Thanh</i>	237
39. Đánh giá kết quả điều trị bệnh thuỷ đậu bằng acyclovir kết hợp bôi fucidin tại khoa Da liễu, Bệnh Viện Quân Y 103	<i>Tô Thị Thanh Nga, Lê Thị Hồng Thanh, Phạm Hoàng Khâm</i>	242
40. Nhận xét về lâm sàng và một số xét nghiệm của các bệnh nhân viêm nội tâm mạc vi khuẩn tại khoa tim mạch, Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí	<i>Đoàn Dư Đạt và cs</i>	247
41. Nghiên cứu chỉ số độ cứng động mạch bằng phương pháp đo HA 24 giờ ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát	<i>Thạch Thị Ngọc Khanh, Lương Công Thực</i>	252
42. Đánh giá phân số dự trữ lưu lượng vành (FFR) ở những bệnh nhân hẹp động mạch vành mức độ trung bình tại bệnh viện Hữu nghị	<i>Lê Tùng Lam</i>	259
43. Kiểm soát đường huyết và biến chứng tim mạch ở người bệnh đái tháo đường type 2	<i>Lê Tuyết Hoa</i>	265

44. Liên quan giữa nồng độ testosterone huyết tương với thời gian mắc bệnh, glucose máu và Hba1c ở bệnh nhân nam đái tháo đường type 2	<i>Nguyễn Thị Phi Nga, Hồ Thị Lê, Phạm Cao Kỳ</i>	272
45. Nghiên cứu nồng độ resistin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2	<i>Vũ Thị Minh Thu, Đoàn Văn Đệ</i>	278
46. Nghiên cứu nồng độ IGF-1 huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2	<i>Nguyễn Tiến Sơn, Nguyễn Thị Phi Nga</i>	282
47. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm gan tự miễn	<i>Đỗ Hồng Sơn, Nguyễn Thị Vân Hồng</i>	288
48. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và hóa mô ở bệnh nhân BARRETT thực quản	<i>Nguyễn Thị Khuyên, Nguyễn Thị Vân Hồng</i>	294
49. Nhận xét bước đầu đặc điểm lâm sàng, nội soi bệnh túi thừa đại trực tràng	<i>Nguyễn Duy Thắng, Đào Văn Long, Bùi Quốc Trung, Trần Thị Kim Huê</i>	301
50. Nghiên cứu mối liên quan giữa fibroscan và fibrotest của các giai đoạn xơ gan	<i>Lư Quốc Hùng, Trần Việt Tú</i>	310
51. Hiệu quả, tính an toàn của nội soi mật tụy ngược dòng điều trị sỏi ống mật chủ bằng ở người cao tuổi tại Bệnh viện Quân y 103	<i>Dương Xuân Nhượng, Đào Trường Giang, Lê Xuân Thắng, Trần Việt Tú, Nguyễn Quang Duật, Trần Hải Yến, Đặng Việt Dũng, Mai Hồng Bàng</i>	315
52. Giá trị của tỷ lệ bạch cầu đa nhânh trung tính/lympho bào, protein phản ứng C, procalcitonin trong tiên lượng viêm tụy cấp	<i>Thái Thị Thu, Trần Ngọc Ánh</i>	320
53. So sánh giá trị thang điểm Blatchford và Rockall so với mức độ xuất huyết trong bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên do bệnh lý dạ dày tá tràng	<i>Hoàng Phương Thủy, Hoàng Trọng Thắng</i>	325
54. Khảo sát tình trạng rối loạn cương dương ở bệnh nhân nam xơ gan	<i>Nguyễn Hải Ghi, Trần Việt Tú, Dương Quang Huy, Đặng Thành Phong</i>	332
55. Mối liên quan giữa biến đổi nồng độ hs-CRP, hs-TROPONIN T và NT-proBNP, trong tiên lượng tử vong 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp	<i>Nguyễn Thị Hồng Huệ, Vũ Điện Biên</i>	336
56. Tìm hiểu mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch đùi chung với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh bằng siêu âm Doppler	<i>Lương Thị Hương Loan, Nguyễn Văn Quỳnh</i>	343
57. Kết quả xác định helicobacter pylori bằng kỹ thuật real-time PCR, nhuộm soi và test urease ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang	<i>Đỗ Quốc Tuấn</i>	349
58. Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan virút C mạn tính điều trị tại Khoa nội Tiêu hóa - Bệnh viện Nhân dân 115	<i>Lê Thị Tuyết Phương, Hoàng Vũ Hùng, Nguyễn Thị Bạch Tuyết</i>	354
59. Nghiên cứu tỉ lệ đột biến gene k-ras và mối liên quan đột biến gene k-ras với một số đặc điểm mô bệnh họcung thư đại trực tràng	<i>Lê Văn Thiệu</i>	359
60. Sự thay đổi nồng độ protein micb hòa tan (soluble micb) trong huyết thanh ở bệnh nhân hcc liên quan đến hbv và đáp ứng trong điều trị HCC liên quan đến HBV	<i>Phạm Châu, Trần Việt Tú, Lê Hữu Song, Nguyễn Linh Toàn</i>	365
61. Khảo sát tình trạng sắt, ferritin huyết thanh và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ	<i>Vương Tuyết Mai, Nguyễn Hoài Nam, Đàm Quang Trung</i>	370
62. Khảo sát tình trạng hemoglobin ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ	<i>Vương Tuyết Mai, Hoàng Hà Phương, Vũ Thành Hiếu</i>	376

LỊCH SỬ HỘI NỘI KHOA VIỆT NAM

Hội Nội khoa Việt Nam (NKVN) là một trong 4 hội của tổng hội Y Dược hội Việt Nam được chính phủ Việt Nam cho phép hoạt động sớm nhất theo quyết định 66/NV do bộ trưởng bộ Nội Vụ Tô Quang Đầu ký ngày 6/02/1961, có hiệu lực từ 6/03/1961 (xem tư liệu gốc số 1), giáo sư Đặng Văn Chung chủ nhiệm bộ môn Nội kiêm phó hiệu trưởng trường Đại học Y Dược Hà Nội làm chủ tịch đầu tiên của hội. Ngoài ra còn có nhiều nhà khoa học ngành y có tên tuổi như Nguyễn Ngọc Doãn, Vũ Đình Hải, Nguyễn Xuân Huyên, Phạm Khuê.....

I. CÁC GIAI ĐOẠN HOẠT ĐỘNG CỦA HỘI NỘI KHOA VIỆT NAM

1. Hoạt động của hội giai đoạn 1961 - 1965

Hoạt động của hội rất sôi nổi và hiệu quả. Đặc biệt hàng tháng hội tổ chức các buổi sinh hoạt khoa học tại giảng đường C khu Nội - Bệnh viện Bạch Mai. Giảng đường C đã trở thành một địa chỉ tin cậy nổi tiếng để lại nhiều kỷ niệm khó quên của nhiều lớp thầy thuốc Nội khoa lúc bấy giờ và nhiều năm sau này, thu hút được sự tham gia đầy nhiệt tình của nhiều thầy thuốc Nội khoa của Hà Nội và nhiều tỉnh lân cận. Có thể nói khu Nội khoa - Bệnh viện Bạch Mai là mái nhà chung đầu tiên của ngành Nội khoa Việt sau giải phóng Thủ Đô 1954, giảng đường C là trung tâm trái tim của ngôi nhà ấy, không một người thầy thuốc Nội khoa nào lúc bấy giờ và nhiều năm sau này có thể quên được. (Trước 1954 trong cuộc kháng chiến chống Pháp, chúng ta không có Hội Nội khoa).

2. Hoạt động của hội giai đoạn 1965 - 1975

Tháng 8/1965 đế Quốc Mỹ bắt đầu cuộc chiến tranh phá hoại bằng Không quân ra miền Bắc. Những ngày đầu của giai đoạn này, hội vẫn duy trì đều đặn các buổi sinh hoạt khoa học trước đây và còn mở rộng ra cả một vài bệnh viện khác của Hà Nội như Bệnh viện Việt Nam - Cu Ba. Chiến tranh ngày một khốc liệt, trường Đại học Y Dược Hà Nội, phải sơ tán về Thái Nguyên, Bệnh viện Bạch Mai sơ tán về Phú Thọ, Lương Sơn Hòa Bình, Bệnh viện Việt Nam Cu Ba cũng phải sơ tán về xã Tây Mỗ, Từ Liêm.... Các thầy thuốc Nội khoa cũng phải sơ tán theo cơ quan, người thì vào quân đội, người đi chiến trường B, C... Các buổi sinh hoạt khoa học sôi nổi, hấp dẫn trước đây không thể duy trì được

nữa. GS.TS. Đặng Văn Chung chủ tịch Hội cùng BS Nghị (thư ký riêng của giáo sư Chung) lại khẩn gối lặp lội về các địa phương mở các lớp học ngay tại địa phương, (ở huyện hoặc ngay tại các xã) như Hưng Yên, Hải Dương, Nam Định.... mỗi lớp học chỉ kéo dài 1 - 2 tuần, gồm 10 đến 15 học viên, bước chân của GS.TS. Đặng Văn Chung đã in sâu trên nhiều nẻo đường lầy lội của miền Bắc. Các lớp học này cũng chỉ duy trì được đến 1967. Từ giữa 1968 trở đi chiến tranh ngày một khốc liệt hơn nữa, việc đi lại, ăn ở, điện nước....ngày một khó khăn hơn, bệnh viện tĩnh, thậm chí bệnh viện huyện cũng phải đi sơ tán, các lớp học dành phải chấm dứt, sinh hoạt của hội gần như tê liệt hoàn toàn.

3. Hoạt động của Hội từ sau 30-4-1975 đến 1997

Đất nước được hòa bình, thống nhất hoàn toàn đất nước đã mở ra một cơ hội vô cùng thuận lợi cho mọi người, nhưng cũng có nhiều thử thách mới, xáo trộn mới ảnh hưởng đến hoạt động của Hội Nội khoa. Một năm sau ngày giải phóng miền Nam, GS.TS. Đặng Văn Chung vào làm việc và sinh sống tại thành phố Hồ Chí Minh, một số nhân vật cốt cán của Hội cũng có những thay đổi về vị trí công tác, địa điểm công tác, do đó công việc của Hội không ai lo. Hoạt động của hội rơi vào tình trạng "Ngủ đông". Trong khi đó một loạt các hội chuyên khoa tách ra thành lập các hội riêng như Hội Tim mạch học Quốc gia, Hội khoa học Tiêu hóa Việt Nam, Hội Huyết học và truyền máu Việt Nam v.v... đến 1997 một số nhà khoa học lão thành có tâm huyết với Hội như Nguyễn Thế Khánh, Trịnh Kim Ánh, Nguyễn Địch, Nguyễn Khánh Trạch... đã họp và tìm cách phục hồi hoạt động Hội Nội khoa Việt Nam.

4. Hoạt động của Hội giai đoạn từ 1997 đến nay

Năm 1995 bộ môn Nội - Trường Đại học Y Hà Nội và Bộ y tế mời GS.TS Đặng Văn Chung ra lại Hà Nội sống và làm việc. Nhiều học trò cũ của thầy đề nghị thầy đứng ra làm chủ tịch Hội Nội khoa Việt Nam như trước đây, thầy là nhà lâm sàng bậc nhất không ai sánh nổi, nhà sư phạm học, nhà đạo đức học đáng kính. Nhưng thầy kiên quyết từ chối vì lý do tuổi già.

Những thầy thuốc Nội khoa tâm huyết với Hội đã thành lập ban trù bị phục hồi hoạt động của Hội Nội khoa với quyết tâm rất cao, khắc phục nhiều khó khăn to lớn. Nhiều hội chuyên khoa đã ra đời, nhưng chỉ ở một vài thành phố lớn với các bệnh viện lớn, ở các bệnh viện tỉnh, huyện hoặc quận vẫn tồn tại khoa nội, nhiều bệnh không biết xếp vào chuyên khoa nào, hoặc một người mắc nhiều bệnh, hoặc nhiều người bệnh không chẩn đoán ra được bệnh gì, không biết thuộc chuyên khoa nào, mặc dù khám rất nhiều lần... Những bệnh nhân này gặp rất nhiều khó khăn và nguy hiểm đến tính mạng, có người chết oan và không tìm ra được bệnh. Sự chuyển hóa sớm đã góp phần chia cắt con người thành nhiều đoạn, nhiều khúc, góp phần tạo nên những khó khăn phi khoa học trên đây, trong khi cơ thể con người là một khối thống nhất. Trong thực tế lâm sàng hiện nay 90% thầy thuốc Nội khoa phải đổi mặt hàng ngày với bệnh Nội khoa, nhất là ở tuyến tỉnh, huyện hoặc xã, mà không phải là các thầy thuốc chuyên khoa. Chính vì những lý do đó mà nhiều thầy thuốc Nội khoa có tâm huyết vẫn khát khao phục hồi hoạt động của Hội Nội khoa Việt Nam.

Ngày 7/6/1996 tại trụ sở Tổng hội Y Dược học Việt Nam đã diễn ra cuộc họp bàn về phục hồi hoạt động Hội Nội khoa Việt Nam dưới sự chủ trì của GS.TS. Nguyễn Thế Khánh (phó chủ tịch Hội), PGS.TS. Nguyễn Khánh Trạch trình bày những công việc đã làm để phục hồi Hội Nội khoa Việt Nam. Cuộc họp thảo luận rất sôi nổi và thông qua một số quyết định quan trọng (xem tài liệu gốc số 2):

- Phục hồi hoạt động hội Nội khoa là rất cấp thiết.
- Tên hội không thay đổi.

- Hội Nội khoa không bao trùm các Hội chuyên khoa khác, nhưng có liên quan đến nhiều chuyên khoa.

- Soạn thảo điều lệ mới của Hội, tiến hành khẩn trương các công việc khác để triệu tập đại hội IV sắp tới (trích biên bản cuộc họp về phục hồi hoạt động Hội Nội khoa Việt Nam, xem tài liệu gốc số 2).

Hội nghị chuẩn y ban tổ chức trù bị cho đại hội sắp tới gồm 11 người, PGS.TS Nguyễn Khánh Trạch làm trưởng ban (xem tài liệu gốc số 3).

Ngày 15/7/1996 diễn ra cuộc họp ban chấp hành hội Nội khoa mở rộng, bao gồm đại biểu của cả 3 miền Bắc, Trung, Nam, với sự tham dự của GS.TS. Hoàng Đình Cầu - Chủ tịch, GS.TS. Hoàng Bảo Châu - Tổng thư ký tổng hội Y Dược học Việt Nam, GS.TS. Trịnh Kim Ánh và GS.TS. Nguyễn Thế Khánh - chủ trì hội nghị (xem tài liệu gốc số 4).

Hội nghị khẳng định lại sự cần thiết phục hồi hoạt động của Hội Nội khoa. 32 bệnh viện ở miền Bắc đã nhiệt liệt hoan nghênh việc phục hồi hoạt động của Hội Nội khoa qua các thư trả lời thăm dò. 10/12 bệnh viện quận của thành phố Hồ Chí Minh đều bày tỏ nguyện vọng tha thiết phục hồi hoạt động của Hội Nội khoa Việt Nam.

GS.TS. Hoàng Đình Cầu phát biểu ý kiến chỉ đạo: Nội khoa là cơ sở của y học, phát triển chuyên khoa phải dựa trên sự phát triển của Nội khoa. Tổng hội rất hoan nghênh và tạo mọi điều kiện để Hội Nội Khoa hoạt động trở lại. Chưa ai giải tán Hội Nội khoa cả (xem tài liệu gốc số 4).

Ban tổ chức trù bị cho đại hội IV sắp tới hoạt động khẩn trương dưới sự chỉ đạo trực tiếp của GS.TS. Nguyễn Thế Khánh và ban chấp hành trung ương hội cũ.

Ngày 28, 29/3/1997, sau khi đã được sự đồng ý của ban tổ chức cán bộ chính phủ do ông Tô Tử Hạ ký ngày 26/3/1997 số 42/TCCP - TC và của tổng hội Y Dược học Việt Nam do GS.TS. Hoàng Đình Cầu ký ngày 14/3/1997 số 120/THYDH), đại hội IV Hội Nội khoa Việt Nam đã được triệu tập tại bảo tàng Hồ Chí Minh với sự tham dự của 500 đại biểu trên toàn quốc Bắc Trung Nam (xem tài liệu gốc số 5 + 6).

Kết quả của đại hội là:

- Bầu ban chấp hành trung ương Hội nhiệm kỳ 1997 - 2002. Ban chấp hành mới đã được tổng hội YDHVN công nhận do GS.TS. Hoàng Đình Cầu ký ngày 7/5/1997, số 145/THYDH. Bên cạnh ban chấp hành, đại hội đã bầu ban cố vấn của hội gồm: GS.TS. Đặng Văn Chung, GS.TS. Nguyễn Thế Khanh, GS.TS. Trịnh Kim Ánh, GS.TS. Phạm Khuê (xem tài liệu gốc số 7).

- Thông qua điều lệ mới của Hội, bản điều lệ mới đã được ban tổ chức cán bộ chính phủ đóng dấu và ra quyết định công nhận do ông Tô Tử Hạ phó ban tổ chức cán bộ chính phủ ký ngày 19/6/1997, số 108/TCC – TC (xem tài liệu gốc số 8 + 9). Hội được khắc con dấu riêng (xem tài liệu gốc số 10)

Từ sau đại hội IV 1997, hoạt động của hội tương đối đều, cứ 2-3 năm họp hội nghị khoa học một lần, 5 năm họp đại Hội một lần, ngoài ra còn tổ chức nhiều cuộc hội thảo khoa học.

Từ 1914 hoạt động của hội mở ra một **hướng mới, hướng tới cộng đồng với chương trình truyền thông "Vì sức khỏe người Việt"**. Mục tiêu của chương trình là hướng tới cộng đồng, nội dung là tuyên truyền phổ cập các kiến thức cơ bản trong điều trị phòng bệnh cho người bị bệnh hay không bị bệnh, những kiến thức cơ bản để bảo vệ sức khỏe (xem tài liệu gốc số 11). Hội đã vận động một số Bác sĩ giáo sư viết cuốn Bệnh ung thư - nhận biết, dự phòng và chiến thắng. Hội cùng quỹ phòng chống ung thư Việt Nam vận động một số nhà tài trợ in 50.000 cuốn để tặng miễn phí cho bệnh nhân ung thư và những người không bị ung thư (xem tài liệu gốc số 12). Hội cũng vận động các hội bạn viết **cẩm nang bệnh**, mỗi quyển viết về một bệnh (xem tài liệu gốc số 13). Hội đã vận động một số hãng và công ty Dược phẩm tài trợ in các quyển cẩm nang đó, đến cuối 2015 sẽ in 3 triệu cuốn để tặng miễn phí cho toàn dân trên toàn quốc. Trước tết Ất mùi (tháng 2/2015) đã tổ chức lễ ra mắt và tặng cho bệnh nhân Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K một số quyển sách về ung thư và cẩm nang bệnh lý trên. Tổng kinh phí cho hai tài liệu trên là 5 tỷ đồng (xem tài liệu gốc số 12, 13, 14).

II. CÁC HOẠT ĐỘNG CHỦ YẾU CỦA HỘI

1. Tạp chí Nội khoa Việt Nam (trước đây là tạp san Nội khoa)

Tạp chí Nội khoa cũng được phục hồi cùng với tổ chức hội, tuy gấp phải nhiều khó khăn không phải nhỏ, chủ yếu là không có kinh phí để hoạt động.

Tổng biên tập: GS.TS. Nguyễn Thế Khanh

Phó tổng biên tập: PGS.TS. Nguyễn Khánh Trạch

Ủy viên: GS.TS. Vũ Đình Hải và GS.TS. Lê Huy Liệu

(Trích biên bản cuộc họp bàn về phục hồi hoạt động hội Nội khoa VN (xem tài liệu gốc số 3,4)

Trong những năm đầu tạp chí xuất bản không đều, một năm 2-3 số có năm không ra được số nào.

Nhưng từ năm 2012 tạp chí đã được giao cho Hội Nội khoa trực tiếp quản lý. Bộ thông tin và truyền thông cấp giấy phép hoạt động báo in số 1009 ký ngày 11-06-2012, cục thông tin và công nghệ quốc gia cấp mã số chuẩn quốc tế ISSN ngày 27-02-1913(xem tài liệu gốc số 15,16).

Tạp chí đã xuất bản đều mỗi năm 4 số với tên mới: **Tạp chí Nội khoa Việt Nam**, đáp ứng đầy đủ các yêu cầu xuất bản của báo chí, hình thức đẹp, nội dung tốt, phát hành đến tuyến tỉnh và tuyến huyên. Đi đôi với tạp chí là trang web thaythuocvietnam.vn, trang web này hoạt động rất tốt (xem tài liệu gốc số 17,18).

2. Các đại hội

Đại hội I: Không có tư liệu, chỉ biết chủ tịch là GS.TS. Đặng Văn Chung

Đại hội II: Không có tư liệu, chỉ biết họp tại Nha Trang

Đại hội III: Họp ngày 7/8/1982 tại thành phố Hồ Chí Minh. Ban chấp hành trung ương gồm: chủ tịch: GS.TS.Đặng Văn Chung, phó chủ tịch: GS.TS.Trịnh Kim Ánh, GS.TS. Nguyễn Ngọc Doãn, GS.TS.Phạm Khuê, GS.TS.Nguyễn Thiện Thành (xem tài liệu gốc số 19).

Ban thường vụ gồm 9 người, các ban khác là: ban tổ chức, đối ngoại, tài chính, xuất bản báo chí, ban khoa học kỹ thuật, không có ban thư ký.

Có lẽ con dấu lúc đó cũng không có nên đóng dấu Bệnh viện Chợ Rẫy.

(Trích biên bản phân công ban chấp hành hội Nội khoa tại Đại hội III do bác sĩ Đoàn Thuý Ba ký và đóng dấu Bệnh viện Chợ Rẫy (xem tài liệu gốc số 19).

Đại hội IV: họp ngày 28/3/1997 tại bảo tàng Hồ Chí Minh - Hà Nội ban chấp hành trung ương mới của Hội gồm 49 người.

Chủ tịch Hội: GS.TS Nguyễn Khánh Trạch.

Phó chủ tịch Hội: GS.TS. Nguyễn Địch, PGS, PTS Phạm Như Thế, PGS.TS.Trần Đức Thọ, PGS.TS Tạ Long kiêm Tổng thư ký.

Ban cố vấn: GS.TS. Đặng Văn Chung, GS.TS. Nguyễn Thế Khanh, GS.TS. Trịnh Kim Ánh, GS.TS. Phạm Khuê.

(Trích biên bản đại hội, trích báo cáo kết quả đại hội, xem tài liệu gốc số 20,21,22,23,24)

Đại hội V: Họp ngày 26 + 27/3/2003 tại bảo tàng HCM Hà Nội, ban chấp hành Trung Ương gồm có 51 người.

Chủ tịch: GS.TS. Nguyễn Khánh Trạch.

Phó chủ tịch: GS.TS.Nguyễn Địch, GS.TS. Trần Đức Thọ, PGS.TS.Tạ Long, kiêm Tổng thư ký (xem tài liệu gốc số 25,26).

Đại hội VI: Họp ngày 19+20+21/4/2009 tại Thành phố Quy Nhơn tỉnh Bình Định.

Ban chấp hành Trung ương Hội mới gồm 74 người.

Chủ tịch Hội: GS.TS. Nguyễn Khánh Trạch.

Chủ tịch danh dự: GS.TS.Nguyễn Địch.

Phó chủ tịch Hội gồm 11 người.

GS.TS. Tạ Long, PGS.TS. Huỳnh Văn Minh, PGS.TS. Nguyễn Đức Công,

GS.TS. Đặng Vạn Phước, GS.TS. Trần Đức Thọ, PGS.TS. Ngô Quý Châu, BSCKII. Trần Văn Trung, PGS.TS. Vũ Đình Hùng, PGS.TS. Đỗ Quyết, PGS.TS. Nguyễn Thị Bạch Tuyết, PGS.TS. Nguyễn Minh Hà.

Một đại hội đông người dự nhất (1100 người), số người trong ban chấp hành và phó chủ tịch cũng đông nhất (xem tài liệu gốc số 27,28).

Đại hội VII: Họp ngày 3/8/2013 tại Thành phố Tuy Hòa, tỉnh Phú Yên (đã được Bộ Nội vụ phê duyệt ngày 29/7/2013, số 2703/BNV - TCPCP, Bộ Y tế phê duyệt ngày 29/7/2013 số 4614/BYT - TCCB (xem tài liệu gốc số 29).

Ban chấp hành trung ương gồm 62 người.

Chủ tịch: GS.TS.Nguyễn Khánh Trạch.

Phó chủ tịch gồm 7 người: GS.TS.Huỳnh Văn Minh; PGS.TS. Nguyễn Đức Công; GS.TS.Ngô Quý Châu; PGS.TS.Vũ Đình Hùng; PGS.TS. Đỗ Quyết; PGS.TS.Nguyễn Thị Bạch Tuyết; GS.TS. Nguyễn Hải Thủy.

Đại hội thông qua điều lệ sửa đổi Hội Nội khoa Việt Nam. Bản điều lệ đã được Bộ nội vụ phê duyệt ngày 30/12/2013 số 2357/QĐ-BNV, Bộ y tế có ý ngày 23/11/2013 số 7747/BYT-TCCB. Đại hội lần này có bầu ban kiểm tra của hội (xem tài liệu gốc số 30,31,32,33,34).

3. Các hội nghị, hội thảo khoa học

Trước 1997 các tư liệu về hội nghị Khoa học không còn lưu giữ.

Hội nghị khoa học lần thứ nhất: Theo trí nhớ của một số người ; năm 1982 nhân dịp đại hội III Hội Nội khoa Việt Nam có tổ chức hội nghị khoa học tại Thành phố Hồ Chí Minh.

Hội nghị khoa học Nội khoa lần 2: họp ngày 28-29/3/1997 tại Bảo tàng Hồ Chí Minh

Hội nghị Khoa học Nội khoa lần 3: họp ngày 29-30/10/1999 tại Khách sạn La Thành - Hà Nội

Hội nghị Khoa học Nội khoa lần 4: họp ngày 26+27/6/2001 tại bảo tàng Hồ Chí Minh - Hà Nội.

Hội nghị Khoa học Nội khoa lần 5: họp ngày 26-27/3/2003 tại bảo tàng Hồ Chí Minh (xem tài liệu gốc số 25,26).

Hội nghị Khoa học Nội khoa lần 6: họp ngày 19-20-21/4/2009 tại thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định (xem tài liệu gốc số 27,28).

Hội nghị Khoa học Nội khoa lần 7: họp ngày 28-29-30/7/2011 họp tại Bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh (xem tài liệu gốc số 29).

Hội nghị Khoa học Nội khoa lần 8: họp ngày 3-4/8/2013 tại Thành phố Tuy Hòa, Tỉnh Phú Yên (xem tài liệu gốc số 30,31,32,33,34,35)

Hội thảo về suy thận họp ngày 23/9/1997 tại Dinh Độc Lập Thành phố Hồ Chí Minh.

Hội thảo về suy thận họp ngày 25/4/1997 tại nhà khách bộ quốc phòng Hà Nội (xem tài liệu gốc số 36).

Hội thảo chuyên đề về khám chữa bệnh tại Đà Nẵng, họp ngày 29/4/2011 với gần 1000 người tham dự (xem tài liệu gốc số 37).

Hội thảo đa chuyên ngành về chăm sóc sức khỏe toàn diện, họp ngày 17/3/2012 tại Trung tâm Hội nghị quốc gia Mỹ Đình và khách sạn Melia Hà Nội với 1300 người tham dự, với sự tài trợ của các hãng dược phẩm Novartis và hãng dược phẩm Sanofi - hai hãng này đã tặng hội một số sách quý trị giá hơn 4 tỷ VNĐ. Mỗi người tham dự đều được nhận các tặng phẩm sách quý này (xem tài liệu gốc số 38a,38b,39,12).

4. Hợp tác khoa học với các hội bạn

Hội Nội khoa Việt Nam hợp tác với **Hội thực phẩm chức năng Việt Nam**, hai hội hỗ trợ cho nhau về chuyên môn và đã ký với nhau biên bản

hợp tác nêu rõ mục tiêu, nội dung, chương trình hợp tác (xem tài liệu gốc số 40).

5. Phát triển các Hội Nội khoa ở địa phương

Hội Nội khoa Hà Nội: hoạt động rất đều và rất có hiệu quả (xem tài liệu gốc số 41).

Hội Nội khoa tỉnh Ninh Bình: Hoạt động rất đều, phát triển rộng đến tận các huyện.

Hội Nội khoa Hải Phòng: hoạt động đều.

Hội Nội khoa tỉnh Quảng Ngãi.

Hội Nội khoa tỉnh Thái Bình.

6. Khen thưởng

Tổng Hội Y học Việt Nam cấp bằng khen nhân dịp Hội nghị Masean 1999

(xem tài liệu gốc số 42)

7. Nguồn kinh phí hoạt động của hội

Từ khi tái thành lập Hội đến nay, Hội phải tự lo hoàn toàn về kinh phí nhờ sự tài trợ của các hãng thuốc.

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH THEO GOLD 2015

Ngô Quý Châu*

*Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là căn nguyên có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong hàng đầu và những tổn thất về kinh tế, xã hội do bệnh gây ra ngày một gia tăng. Cần hướng đến chẩn đoán lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở tất cả những bệnh nhân khó thở, ho khạc đờm mạn tính và có tiền sử phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ của bệnh. Độ chức năng thông khí phổi là cần thiết để chẩn đoán, FEV1/FVC < 0,70 xác định tình trạng rối loạn thông khí tắc nghẽn khẳng định bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Điều trị các thuốc thích hợp có thể giảm triệu chứng, tần suất và mức độ nặng, nâng cao sức khỏe và cải thiện khả năng gắng sức.

Từ khóa: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

1. Tổng quan

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là bệnh lý hô hấp mạn tính có thể dự phòng và điều trị được. Bệnh đặc trưng bởi sự tắc nghẽn luồng khí thở ra không có khả năng hồi phục hoàn toàn, sự cản trở thông khí này thường tiến triển từ từ và liên quan đến phản ứng viêm bất thường của phổi với các hạt bụi hoặc khí độc hại mà trong đó khói thuốc lá, thuốc lá đóng vai trò hàng đầu.

Tỷ lệ bệnh được ghi nhận khác nhau giữa các nước do sự khác nhau về phương pháp điều tra, tiêu chuẩn chẩn đoán và cách phân tích kết quả. Ở Mỹ theo kết quả nghiên cứu NHANES III, tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT là 13,9% tương đương với 23,6 triệu người. 1,4% trong số đó có tắc nghẽn đường thở mức độ nặng và 63% chưa từng được chẩn đoán BPTNMT từ trước.

BPTNMT là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu về bệnh tật. Năm 1990, ước tính có 2.211.000 trường hợp tử vong do BPTNMT, tương ứng 4,4% các nguyên nhân tử vong và đứng hàng thứ 6 trong các nguyên nhân tử vong trên thế giới. Dự đoán đến năm 2020, tử vong do BPTNMT là 4,5 triệu người và sẽ đứng hàng thứ 3 trong số nguyên nhân tử vong bệnh tật. Nguyên nhân bắt nguồn từ tăng tỷ lệ hút thuốc lá, giảm tử vong do

các nguyên nhân thông thường khác (thiểu máu cơ tim, các bệnh nhiễm trùng) và sự già hóa dân số. Các bệnh lý đi kèm đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân tử vong BPTNMT.

Cùng với gánh nặng về bệnh tật và tử vong của BPTNMT là gánh nặng về kinh tế. Chi phí cho một bệnh nhân sẽ bao gồm chi phí cho phòng bệnh, chẩn đoán bệnh, điều trị bệnh, phục hồi chức năng và những thiệt hại về vật chất do mức độ tàn phế và tử vong của bệnh. Ở Châu Âu, tổng chi phí trực tiếp cho bệnh hô hấp khoảng 6% tổng ngân sách cho chăm sóc sức khỏe, trong đó BPTNMT chiếm 65% (38,8 tỷ EURO). Ở Mỹ ước tính chi phí trực tiếp cho BPTNMT là 29,5 tỷ USD, trong đó chi phí trực tiếp là 20,4 tỷ USD. Đợt cấp BPTNMT có chi phí lớn nhất trong tổng gánh nặng chung về Y tế, và chi phí tăng theo mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên mọi ước tính đều là dưới mức chi phí thực tế của gia đình và xã hội. Để đo lường gánh nặng của BPTNMT đối với xã hội, người ta dùng chỉ số DALY (Disability Adjusted Life Year). DALY là một tình trạng bệnh, là tổng số năm mất đi do tử vong sớm hoặc sống chung với tình trạng tàn phế có điều chỉnh theo mức độ nặng tàn phế. Vào năm 1990, BPTNMT là nguyên nhân đứng hàng thứ 12 của DALY trên thế giới, tương ứng 2,1% của toàn bộ bệnh tật. Theo dự đoán BPTNMT sẽ là nguyên

nhân đứng hàng thứ 5 của DALY trên thế giới vào năm 2030.

2. Chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Chẩn đoán BPTNMT cần được đặt ra trên bất kỳ người nào có biểu hiện khó thở, ho khạc đàm mạn tính và có tiền sử phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ gây BPTNMT. Khám lâm sàng tìm các triệu chứng thực thể là rất quan trọng trong thăm khám toàn diện bệnh nhân, song lại không có giá trị cao trong chẩn đoán xác định BPTNMT do các triệu chứng thực thể này không đủ nhạy cảm và chuyên biệt. Những bệnh nhân có tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ, có các dấu hiệu lâm sàng lâm sàng nghi ngờ mắc BPTNMT như đã mô tả ở trên cần được làm các xét nghiệm sau:

- Đo chức năng thông khí: bằng máy đo phế dung kế

- Đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định và đánh giá mức độ nặng BPTNMT.
- Biểu hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn sau nghiệm pháp giãn phế quản (400 mg salbutamol hoặc 80mg ipratropium hoặc 400 mg salbutamol và 80mg ipratropium khí dung hoặc phun hít với buồng đệm): chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC) < 70%; FEV1 không tăng hoặc tăng dưới 12% (<200ml) sau test phục hồi

phế quản...)

- Dựa vào chỉ số FEV1 để đánh giá mức độ tắc nghẽn của bệnh nhân.

- X-quang phổi:

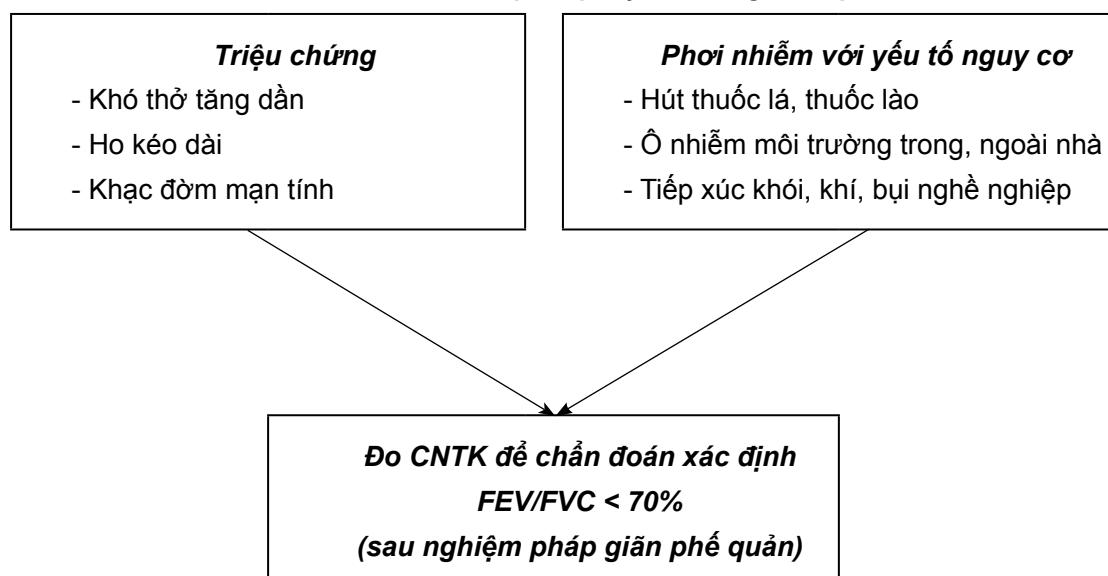
- BPTNMT giai đoạn sớm của bệnh hoặc không có giãn phế nang lúc đó có thể có hình ảnh X-quang phổi bình thường.

- Giai đoạn muộn và điển hình có hội chứng phế quản và hình ảnh khí phế thũng. X-quang phổi có thể gợi ý chẩn đoán BPTNMT với hình ảnh trướng phổi 2 bên quá sáng, cơ hoành hạ thấp, có thể thấy cơ hoành hình bậc thang, khoang liên sườn giãn rộng, các bóng khí; hoặc có thể thấy nhánh động mạch thùy dưới phổi phải có đường kính > 16mm.

- X-quang phổi cho phép loại trừ một số bệnh phổi khác có biểu hiện lâm sàng tương tự BPTNMT như: u phổi, giãn phế quản, lao phổi, xo phổi... Ngoài ra X-quang phổi có thể phát hiện các bệnh lý đồng mắc với BPTNMT như: tràn dịch, tràn khí màng phổi, suy tim, bất thường khung xương lồng ngực, cột sống...

- Điện tâm đồ:** ở giai đoạn muộn có thể thấy các dấu hiệu của tăng áp động mạch phổi và suy tim phải: sóng P cao (>2,5mm) nhọn đổi xứng (P phế), trực phải (>110°), dày thất phải (R/S ở V6 <1).

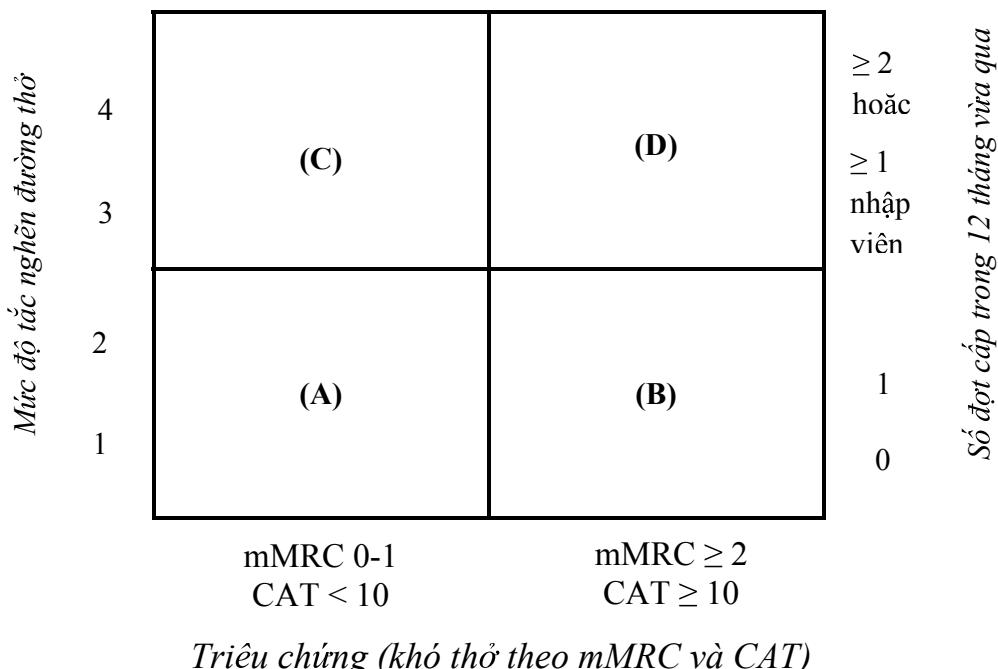
Sơ đồ 1. Chẩn đoán xác định bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính



Chẩn đoán mức độ nặng của BPTNMT được chia thành các nhóm A, B, C, D. GOLD 2015 vẫn dựa trên các tiêu chí đánh giá triệu chứng hiện tại và tiêu chí đánh giá nguy cơ tương lai (**Bảng 2**):

Bảng 1: Mức độ nặng BPTNMT theo chức năng thông khí, triệu chứng lâm sàng theo GOLD 2015

Khi đánh giá nguy cơ chọn nhóm nguy cơ cao nhất theo tiêu chuẩn của GOLD hoặc tiền sử đợt cấp FEV1



- **Bệnh nhân thuộc nhóm (A)- Nguy cơ thấp, ít triệu chứng:** Mức độ tắc nghẽn đường thở nhẹ, trung bình và/hoặc có 0- 1 đợt cấp trong vòng 12 tháng và khó thở giai đoạn 0 hoặc 1 (theo phân loại mMRC) hoặc điểm CAT<10.

- **Bệnh nhân thuộc nhóm (B)- Nguy cơ thấp, nhiều triệu chứng:** Mức độ tắc nghẽn đường thở nhẹ, trung bình và/hoặc có 0- 1 đợt cấp trong vòng 12 tháng và mức độ khó thở từ giai đoạn 2 trở lên (theo phân loại mMRC) hoặc điểm CAT ≥ 10 .

- **Bệnh nhân thuộc nhóm (C) - Nguy cơ cao, ít triệu chứng:** Mức độ tắc nghẽn đường thở nặng, rất nặng và/hoặc có ≥ 2 đợt cấp trong vòng 12 tháng (hoặc 1 đợt cấp nặng phải nhập viện hoặc phải đặt nội khí quản) và mức độ khó thở từ giai đoạn 0 - 1 (theo phân loại mMRC) hoặc điểm CAT < 10.

- **Bệnh nhân thuộc nhóm (D) - Nguy cơ cao,**

nhiều triệu chứng: Mức độ tắc nghẽn đường thở nặng, rất nặng và/hoặc có ≥ 2 đợt cấp trong vòng 12 tháng (hoặc 1 đợt cấp nặng phải nhập viện hoặc phải đặt nội khí quản) và mức độ khó thở từ giai đoạn 2 trở lên (theo phân loại mMRC) hoặc chỉ số CAT ≥ 10 .

1. Lựa chọn thuốc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định theo GOLD 2105

Các lựa chọn dưới đây dựa trên cơ sở: hiệu quả cao, tác dụng phụ ít, sự sẵn có trên thị trường của mỗi quốc gia và khả năng chi trả cho bệnh nhân của bảo hiểm y tế. Do vậy tùy thuộc vào điều kiện cụ thể mà lựa chọn thuốc điều trị cho bệnh nhân BPTNMT phù hợp nhất.

- **Lựa chọn 1:** là lựa chọn ưu tiên hàng đầu.
- **Lựa chọn 2:** là lựa chọn thay thế.
- **Lựa chọn 3:** là các lựa chọn khác có thể.

Bảng 2. Chọn thuốc điều trị BPTNMT theo GOLD 2015

Mức độ nặng	Lựa chọn ưu tiên	Lựa chọn thay thế	Lựa chọn khác có thể
A	SAMA khi cần hoặc SABA khi cần	LAMA Hoặc LABA Hoặc SABA + SAMA	Theophylline
B	LAMA hoặc LABA	LAMA + LABA	SABA và/ hoặc SAMA Theophylline
C	ICS + LABA hoặc LAMA	LAMA + LABA	Úc chế phosphodiesterase 4 SABA và/ hoặc SAMA Theophylline
D	ICS + LABA và/hoặc LAMA	ICS + LAMA Hoặc ICS + LABA + LAMA Hoặc ICS + LABA + Úc chế phosphodiesterase 4 Hoặc LAMA + LABA Hoặc LAMA + Úc chế phosphodiesterase 4	Carbocysteine SABA và/ hoặc SAMA Theophylline

Bảng 3. Một số thuốc điều trị BPTNMT

Tên viết tắt	Tác dụng	Tên thuốc có ở Việt Nam
SAMA	Kháng cholinergic tác dụng ngắn	Atrovent
LAMA	Kháng cholinergic tác dụng dài	Spiriva Respimat
SABA	Cường beta 2 adrenergic tác dụng ngắn	Ventolin, Asthalin, Salbutamol
LABA	Cường beta 2 adrenergic tác dụng kéo dài	Onbrez
SABA+SAMA	Kháng cholinergic tác dụng ngắn cường beta 2 adrenergic tác dụng kéo dài	Berodual Combivent
ICS+LABA	Corticosteroid dạng phun hít cường beta 2 adrenergic tác dụng kéo dài	Symbicort, Seretide Seroflo, Esiflo

3. Tóm tắt một số khuyến cáo của GOLD 2015

- **Khuyến cáo 1:** đánh giá bệnh nhân toàn diện, dựa trên nhiều yếu tố: triệu chứng, mức độ tắc nghẽn đường thở, nguy cơ các đợt cấp và các bệnh lý đồng mắc.

- **Khuyến cáo 2:** các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (LABA, LAMA) được ưu tiên dùng hơn các thuốc tác dụng ngắn. Các thuốc giãn phế quản dạng phun hít được khuyến cáo nhiều hơn

các thuốc uống vì do có hiệu quả cao hơn và ít tác dụng phụ hơn. Những tác dụng phụ này có thể có liên quan rõ ràng khi có các bệnh đồng mắc với COPD như rối loạn nhịp tim, bệnh nhân có bệnh mạch vành...

- **Khuyến cáo 3:** Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn có tác dụng cải thiện các triệu chứng ở bệnh nhân COPD ổn định. Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn được khuyên bệnh nhân dùng khi có triệu chứng khó thở.

- Khuyến cáo 4: Theophylline: khuyến cáo dùng theophylline phóng thích chậm liều thấp ($\leq 10\text{mg/kg}/24\text{h}$) để điều trị duy trì ở những nơi nguồn lực y tế thấp. Nên khuyến cáo bệnh nhân ngừng điều trị và đi khám ngay nếu có tác dụng phụ.

- Khuyến cáo 5: Corticosteroids đường uống (prednisolone) không hiệu quả trong COPD ổn định ngoại trừ trường hợp liều cao, khi đó sẽ có những tác dụng phụ quan trọng. Trên cơ sở cân bằng giữa các lợi ích và nguy cơ, steroids đường uống không được khuyến cáo dùng cho COPD ổn định.

- Khuyến cáo 6: Steroids dạng hít (ICS): Theo khuyến cáo của GOLD ICS/LABA được chỉ định khi bệnh nhân có từ 2 đợt cấp/năm trở lên và hoặc $\text{FEV}_1 < 50\%$ trị số lý thuyết. ICS không được khuyến cáo ở dạng đơn trị liệu.

- Khuyến cáo 7: các thuốc kháng cholinergic: Ipratropium bromide dạng phổi hợp tác dụng ngắn được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân khi cần hoặc trong đợt cấp. Thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài (LAMA – tiotropium) được khuyến cáo sử dụng điều trị duy trì cho bệnh nhân COPD (Từ giai đoạn II theo phân loại của GOLD 2006 hoặc từ nhóm B theo phân loại GOLD 2011). LAMA đã được chứng minh trong một số nghiên cứu có thể giảm triệu chứng và cải thiện chức năng phổi. Tuy nhiên do giá thành đắt nên thuốc được khuyến cáo ở những nơi có nguồn lực y tế tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GOLD (2015). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, update 2015.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide and results in an economic and social burden that is both substantial and increasing. A clinical diagnosis of COPD should be considered in any patient who has dyspnea, chronic cough or sputum production, and a history of exposure to risk factors for the disease. Spirometry is required to make the diagnosis in this clinical context; the presence of a post-bronchodilator $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.70$ confirms the presence of persistent airflow limitation and thus of COPD. Appropriate pharmacologic therapy can reduce COPD symptoms, reduce the frequency and severity of exacerbations, and improve health status and exercise tolerance.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD

- Khuyến cáo 8: Cần kiểm tra việc sử dụng thuốc của bệnh nhân mỗi lần tái khám đặc biệt cách sử dụng các dụng cụ cấp thuốc giãn phế quản dạng phun xịt, hít khí dung.

- Khuyến cáo 9: Hút thuốc lá, thuốc lá đã được chứng minh là nguyên nhân hàng đầu gây COPD, ngừng hút cho dù là muộn vẫn có hiệu quả giảm tốc độ suy giảm chức năng hô hấp. Do vậy nên tư vấn cai nghiện thuốc lá cho bệnh nhân.

- Khuyến cáo 10: Ở những nơi nguồn lực y tế tốt cần khuyến cáo bệnh nhân tiêm vắc xin phòng cúm mỗi năm 1 lần và vắc xin phòng phế cầu 5 năm 1 lần. Mục tiêu giảm đợt cấp gây ra bởi virus cúm, phế cầu.

- Khuyến cáo 11: phục hồi chức năng hô hấp là biện pháp điều trị không thuốc rất hữu hiệu cho bệnh nhân BPTNMT. Tập phục hồi chức năng hô hấp giúp cải thiện khả năng gắng sức, thích nghi với hoạt động hàng ngày và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

- Khuyến cáo 12: Roflumilast được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân BPTNMT type B mức độ nặng và rất nặng hoặc thường xuyên có đợt cấp.

Hiện nay nhiều nghiên cứu quan tâm đến các kiểu gen, kiểu hình của các bệnh nhân BPTNMT và cá thể hóa điều trị với hy vọng đạt kết quả tốt hơn. Có một số nghiên cứu dùng tế bào gốc mô mỡ tự thân trên bệnh nhân BPTNMT, hy vọng sẽ có những bước đột phá trong những năm tới.

CÁC TIẾN BỘ TRONG LOĂNG XƯƠNG VÀ ỨNG DỤNG TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI VIỆT NAM

Lê Anh Thư*

*Bệnh viện Chợ Rẫy - Hội Loãng xương TP Hồ Chí Minh

Trong vòng hai thập niên vừa qua, chúng ta đã có những tiến bộ mang tính cách mạng trong loãng xương. Các tiến bộ bao gồm những hiểu biết về sinh học cơ bản của xương, nhận diện hậu quả nặng nề của gãy xương trong nhóm có nguy cơ bị bệnh, nguy cơ tái gãy xương và nguy cơ tử vong và tim được các nguy cơ lâm sàng quan trọng, mật độ xương, các thuốc điều trị mới và các yếu tố gây loãng xương thứ phát. Thuốc điều trị để làm giảm nguy cơ gãy xương (bao gồm các thuốc ức chế huy xương và kích thích tạo xương) và calcium & vitamin D). Các hướng điều trị mới nhằm vào cơ chế phân tử trong chuyển hóa xương đang hứa hẹn hiệu quả cao hơn.

1. Phát triển thuốc điều trị loãng xương mới dựa trên cơ sở các thành tựu về sinh học

- **Denosumab**, kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody) kháng RANKL có tác dụng ức chế hủy xương đã được ứng dụng trên thực tế lâm sàng với nhiều hứa hẹn về hiệu quả và an toàn.

Trên cơ sở khám phá vai trò của hệ thống RANKL/RANK/OPG, hệ thống này đóng vai trò quan trọng trong việc điều phối quy trình chu chuyển xương (bone remodelling). Vai trò chủ đạo OPG là ức chế tế bào hủy xương, còn vai trò của RANKL là kích thích sự biệt hóa (differentiation) của tế bào hủy xương. Do đó, OPG và RANKL kết hợp thành một hệ thống kiểm soát quá trình tạo nên các tế bào hủy xương, kích hoạt quá trình chu chuyển xương.

- **Kháng nguyên sclerostin**, đã được nghiên cứu thực nghiệm (trên chuột) và lâm sàng (trên các phụ nữ mãn kinh) cho thấy làm tăng mật độ xương rõ rệt ở các đối tượng nghiên cứu. Những hiểu biết này dẫn đến một thời đại mới trong điều trị loãng xương, bằng cách phát triển thuốc như kháng nguyên sclerostin để tăng tạo xương song

song với các liệu pháp ức chế hủy xương có thể dẫn đến việc điều trị loãng xương có hiệu quả hơn.

Trên cơ sở:

- + Khám phá sclerostin, một protein bài tiết bởi các tế bào xương (osteocyte), là một "sản phẩm" của SOST (một gene nằm ở nhiễm sắc thể 17), nên phát triển kháng nguyên có khả năng ức chế chức năng sinh học của sclerostin sẽ làm gia tăng khối lượng xương.

- + Khám phá vai trò, nguồn gốc và chức năng của tế bào xương (osteocyte - OCT). Tế bào xương có vai trò rất quan trọng trong chu chuyển xương. Chính các tế bào xương nhận tín hiệu từ stress (có thể qua cơ lực hoặc glucocorticosteroid), từ các thay đổi nội môi (hormon, cytokines...) và gửi tín hiệu đến các tế bào tạo xương và tế bào hủy xương trên bề mặt của xương và khởi động chu trình chuyển hóa xương.

- + Một điều hết sức quan trọng là chính tế bào xương sản sinh ra sclerostin và sclerostin chỉ tìm thấy trong tế bào xương. Sclerostin di chuyển trên bề mặt của xương và liên kết với thụ thể LRP5/LRP6 (những thụ thể kiểm soát lipid) trong hệ thống tín hiệu đạo Wnt (Wnt signalling pathway) và ức chế tạo xương.

- + Hệ thống tín hiệu đạo Wnt thực chất là glycoproteins đóng vai trò điều phối các mô, kể cả mô xương, kiểm soát sự phát triển của tế bào tạo xương. Thiếu sclerostin dẫn đến hội chứng sclerosteosis (với đặc điểm xương đặc một cách bất bình thường) vì Wnt sẽ sản sinh ra nhiều tế bào tạo xương làm tăng mật độ xương. Hội chứng sclerosteosis là do đột biến của gen SOST. sclerostin là chất ức chế WNT.

- **Odanacatib** là chất ức chế cathepsin K (là men cysteine protease, chịu trách nhiệm làm thoái biến chất cơ bản của xương - bone matrix),

qua đó ức chế hoạt động của tế bào hủy xương (osteoclast). Thuốc đã được nghiên cứu phase III cho thấy an toàn và hiệu quả tăng BMD tương đương với các thuốc nhóm bisphosphonates và denosumab, mặc dù các marker hủy xương giảm ít hơn một chút so với 2 thuốc này.

- **Vitamin D** không phải là một “vitamin” bình thường mà thực chất là một loại hormone với các tác dụng tới mô xương và ngoài mô xương. Khi phơi nắng, da chúng ta tiếp xúc với tia tử ngoại (UVB), một lượng cholecalciferol được sản sinh dưới da. Các tế bào mỡ tiếp tục vận chuyển cholecalciferol vào hệ thống tuần hoàn và sẽ trải qua hai giai đoạn chuyển hóa. Giai đoạn thứ nhất, cholecalciferol trải qua một quy trình chuyển hóa và sản sinh ra 25-hydroxyvitamin D, thường hay viết tắt là 25(OH)D3. Trong giai đoạn hai, 25(OH)D3 được vận chuyển đến thận và chuyển hóa thành 1,25-hydroxy vitamin D (thường viết tắt là 1,25(OH)2D3).

Ngoài việc tham gia duy trì sức khỏe xương, phòng chống té ngã và điều trị loãng xương, các khám phá mới đây khẳng định chức năng quan trọng của vitamin D trong việc duy trì sức khỏe chung. Thiếu hụt vitamin D còn làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư, bệnh tim mạch, cao huyết áp, tai biến mạch máu não, đái tháo đường, vẩy nến, viêm đường ruột, viêm khớp, viêm gan, nhiễm trùng, lao phổi, v.v...

- Một loạt thuốc mới có thể trở thành những liệu pháp điều trị loãng xương như: insulin DDK1 antagonist, GLP 2, PTH, Ronacaleret...

+ Insulin còn có tác động đến quy trình chuyển xương thông qua một marker tạo xương (osteocalcin). Thiếu insulin trong thụ thể của tế bào tạo xương có thể dẫn đến giảm tạo xương và tăng nguy cơ béo phì. Khám phá mới nhất về mối liên hệ giữa insulin và osteocalcin là một bước ngoặt quan trọng trong việc tìm hiểu mối liên quan giữa 2 bệnh đái tháo đường và loãng xương.

+ Các thuốc nhóm raloxifene (lasofoxifene, bazedoxifene, arzoxifene...).

+ Glucagon like peptide 2 (GLP2) là hormone do ruột phóng thích ra khi có thức ăn. Sự hủy xương xảy ra tối đa vào buổi tối có liên quan với việc nhịn đói cả đêm và sử dụng GLP2 tiêm buổi tối có thể làm giảm sự hủy xương. Nghiên cứu

phase I và II trên phụ nữ mãn kinh cho thấy GLP2 tiêm dưới da buổi tối có tác dụng làm tăng BMD, giảm các marker hủy xương nhưng không làm tăng các marker tạo xương.

+ Hormone cận giáp (PTH) dạng xịt vào niêm mạc mũi.

+ Ronacaleret là một chất ức chế các thụ thể nhạy cảm calcium (calcium sensing receptor) trên bề mặt các tế bào cận giáp và thận, làm phóng thích PTH dạng xung thụ thể nhạy cảm canxi, đóng vai trò điều hòa nồng độ canxi máu. Kích thích các thụ thể này làm giảm tiết PTH, ức chế các thụ thể này làm tăng tiết PTH.

+ Kháng thể kháng Dkk1: Dkk1 là một chất ức chế WNT tự nhiên, nghĩa là ức chế quá trình tạo xương. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy cải thiện BMD cũng như tăng các marker tạo xương ở chuột cắt buồng trứng.

- Các yếu tố tăng trưởng và cytokines (gọi chung là peptides) làm nên hệ cơ và các yếu tố có nguồn gốc như cơ như insulin-like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor (FGF), interleukin-15 (IL-15), myostatin và osteonectin đóng vai trò tích cực trong việc chuyển hóa xương. Tuy nhiên, cơ chế ảnh hưởng của các yếu tố trên đến các tế bào xương (như osteoblasts, osteoclasts và osteocytes) vẫn đang cần được làm rõ. Những khám phá gần đây cho thấy có mối tương tác phức tạp giữa xương và cơ, khả năng giữ thăng bằng của cơ thể (through qua hệ thần kinh-cơ) và quá trình lão hóa của hệ thống vận động (hệ thống cơ xương khớp). Những kết quả nghiên cứu gần đây chỉ ra có mối liên quan chặt chẽ giữa yếu cơ và loãng xương. Yếu cơ được coi là một hội chứng “loãng xương mới”. Yếu cơ và loãng xương có một số yếu tố nguy cơ chung như suy giảm hormone sinh dục, cao tuổi và thiếu vận động thể lực. Loãng xương và yếu cơ là hai yếu tố đóng góp vào hội chứng “già yếu”. Già yếu dẫn đến tăng nguy cơ té ngã, gãy xương, bệnh mãn tính và tử vong.

2. Vấn đề chẩn đoán loãng xương

- Mặc dù khối lượng xương chỉ phản ánh khoảng 50% sức mạnh của xương (bone strength), tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại, đánh giá khối lượng xương bằng DXA vẫn là một test quan trọng để chẩn đoán loãng xương (bone

density test). Từ tháng 8 năm 2013, máy Hologic thế hệ mới Hologic Horizon đã được ứng dụng, giúp chẩn đoán loãng xương tốt hơn (tên lượng gãy xương, phát hiện các gãy xương không điển hình) đồng thời phát hiện các bệnh lý thường đi kèm (bệnh lý tim mạch và béo phì).

- Nhiều nghiên cứu cho thấy, các markers chuyển xương cũng có thể được sử dụng để tiên lượng gãy xương và theo dõi kết quả điều trị.

- Một số kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hỗ trợ như:

+ Thăm dò độ vững chắc của xương: công cụ để đo độ dày của vỏ xương bằng kỹ thuật chụp cắt lớp nhiều mặt cắt (MSCT scanner), phương pháp BIT (Bone Investigational Toolkit).

+ Sử dụng CT scan để tái tạo cấu trúc 3D của xương, qua đó đánh giá được chất lượng xương, (thay vì DEXA chỉ đánh giá được khối lượng xương).

+ Đánh giá chất lượng xương, qua cấu trúc xương bằng phương pháp – Micro MRI. Micro MRI được coi là biện pháp Sinh thiết xương sống (Virtual Bone Biopsy), phương tiện để chẩn đoán và theo dõi loãng xương trong tương lai (The Future of Osteoporosis Diagnosis and Monitoring).

Tuy nhiên các phương pháp này chưa thể áp dụng rộng rãi vì giá thành cao, bệnh nhân phải chịu một lượng tia X lớn (nếu dùng CT hoặc MSCT).

3. Các thuốc loãng xương có mặt tại Việt Nam

a) Calcium và vitamin D: rất cần thiết phải bổ sung hàng ngày, đặc biệt trong suốt thời gian sử dụng các thuốc điều trị loãng xương.

- Calcium 500 - 1500mg (tùy mức độ thiếu hụt, lứa tuổi, tình trạng sức khỏe và bệnh lý).

Nguồn cung cấp: thực phẩm (đặc biệt là sữa & các sản phẩm chế biến từ sữa, dược phẩm (các chế phẩm chứa Calcium và vitamin D).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Winkler DG, et al. *Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist*. The EMBO Journal (2003) 22, 6267–6276.

2. Papapoulos SE. *Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis*. Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70 Suppl 1:i119-22.

3. Gaudio A, et al. *Increased sclerostin*

- Vitamin D3: 800 - 2.000 UI.

Nguồn cung cấp: dược phẩm, ánh nắng mặt trời, thực phẩm.

b) Các thuốc đang được sử dụng trên thị trường:

- Chủ yếu là nhóm bisphosphonates:

+ Đường uống:

Hàng tuần: Alendronate 70mg, Alendronate 70mg + Vitamine D3.

Hàng tháng: Ibandronate 150mg.

+ Đường truyền Tĩnh mạch hàng năm: Zoledronic Acid (Aclasta). Góp phần tích cực vào việc cải thiện sự tuân thủ điều trị.

- Strontium Ranelate (Protelos) được sử dụng cho một số bệnh nhân không dung nạp với nhóm bisphosphonate.

- Raloxifene được sử dụng phòng ngừa và điều trị loãng xương sau mãn kinh.

4. Kết luận

Các nghiên cứu cơ bản, các thử nghiệm lâm sàng đã làm sáng tỏ hơn cơ chế mất xương, các yếu tố ảnh hưởng đến hệ thống chu chuyển xương và phát triển và khẳng định vai trò của các thuốc mới giúp điều trị loãng xương ngày càng hiệu quả và phù hợp hơn với từng người bệnh. Chúng ta cũng biết khả năng chinh phục loãng xương qua phục hồi xương bị mất vẫn còn là một thách thức lớn, vì vậy vẫn đề tạo dựng ngay từ đầu một khung xương thật tốt của mỗi người vẫn là điều quan trọng nhất để phòng ngừa loãng xương và gãy xương sau này. Khoa học lúc nào cũng đặt ra nhiều vấn đề mới, những phát hiện trong thời gian qua sẽ là tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo, nhưng những khám phá gần đây và sắp tới cho chúng ta hy vọng về khả năng chế ngự tốt nhất các bệnh lý liên quan đến tuổi, trong đó có loãng xương.

serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2248-53. Epub 2010 Mar 19.

4. Kawai M, et al. *Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration*. Nature Review Drug Discovery 2011;10:141-156.

5. Frost SA, Nguyen ND, Black DA, Eisman JA, Nguyen TV. *Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality*. Bone. 2011 Jun 13. [Epub ahead of print].
6. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. *Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men*. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr; 96(4):1006-14. Epub 2011 Feb 2.
7. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W et al.: *Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women*. J. Bone Miner. Res. 24, 744–752 (2009).
8. Fajardo RJ, Manoharan RK, Pearsall RS et al.: *Treatment with a soluble receptor for activin improves bone mass and structure in the axial and appendicular skeleton of female cynomolgus macaques (Macaca fascicularis)*. Bone 46, 64–71 (2010).
9. Gauthier JY, Chauret N, Cromlish W et al.: *The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 923–928 (2008).
10. Stoch SA, Zajic S, Stone J et al.: *Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I studies*. Clin. Pharmacol. Ther. 86, 175–182 (2009).
11. Bone HG, McClung MR, Roux C et al.: *Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density*. J. Bone Miner. Res. 25, 937–947 (2010).
12. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ et al.: *Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect*. J. Bone Miner. Res. 26(2), 242–251 (2011).
13. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.: *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. N. Engl. J. Med. 361, 756–765 (2009).
14. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al.: *Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis*. J. Bone Miner. Res. 26(3), 530–537 (2011).
15. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al.: *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. N. Engl. J. Med. 356, 1809–1822 (2007).
16. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I et al.: *Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2*. Bone 34, 140–147 (2004).
17. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B et al.: *Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD*. a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. Bone 45, 833–842 (2009).
18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E: *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. Osteoporos. Int. 19, 385–397 (2008).

ABSTRACT

In the past two decades, we have witnessed a revolution in osteoporosis. This includes enhanced understanding of basic bone biology, recognizing the severe consequences of fractures in terms of morbidity and short-term re-fracture and mortality risk and case finding based on clinical risks, bone mineral density, new imaging approaches, and contributors to secondary osteoporosis. Medical interventions that reduce fracture risk include a wide spectrum of drug therapies (with antiresorptive, anabolic, or mixed effects) and calcium and vitamin D together. Emerging therapeutic options that target molecules of bone metabolism indicate that the next decade should offer even greater promise for further improving our treatment approaches.

VAI TRÒ CỦA INTERLEUKIN 6 TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP VÀ HIỆU QUẢ CỦA THUỐC ÚC CHẾ INTERLEUKIN 6-TOCILIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH

Nguyễn Thị Ngọc Lan*

*Trường Đại học Y Hà Nội - Hội Thấp khớp học Việt Nam

TÓM TẮT

Viêm khớp dạng thấp - một bệnh viêm mạn tính có biểu hiện không chỉ tại màng hoạt dịch, toàn bộ khớp mà còn có biểu hiện tại nhiều cơ quan, có tính chất hệ thống. Interleukin 6 (IL-6) là một cytokine đa chức năng có tác động sinh học rộng lớn điều hòa nhiều quá trình bao gồm các đáp ứng viêm cấp tại gan, chuyển hóa sắt, tạo máu, chuyển hóa xương và các bệnh lý tim mạch. IL-6 là nguồn gốc chính gây nhiều triệu chứng của bệnh. Hiểu biết về IL-6 mang lại tiến bộ lớn trong điều trị: thuốc úc chế Interleukin 6-Tocilizumab kiểm soát được quá trình viêm khớp, bảo tồn cấu trúc khớp, tránh tàn phế, cải thiện được các triệu chứng toàn thân, cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc được chứng minh qua các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp, Interleukin 6 (IL-6), thuốc úc chế Interleukin 6, Tocilizumab

Khoảng 0,1-1% dân số thế giới mắc bệnh viêm khớp dạng thấp (VKDT) tùy theo quốc gia. Tỷ lệ này ở Việt Nam là 0,28% dân số. Bệnh diễn biến mạn tính và bệnh nhân nhanh chóng trở thành tàn phế, giảm tuổi thọ. Tồn thương biểu hiện không chỉ tại màng hoạt dịch, toàn bộ khớp mà còn có biểu hiện tại nhiều cơ quan, có tính chất hệ thống: thiếu máu, loãng xương, rối loạn mỡ máu, tăng nguy cơ tim mạch đột quy... Trên cơ sở hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của bệnh, điều trị nhắm đích là bước tiến mới của Y học hiện đại.

1. Vai trò của Interleukin 6 trong bệnh viêm khớp dạng thấp

- *Sơ lược về IL-6*

IL-6 là một cytokine đa chức năng có tác động sinh học rộng lớn điều hòa nhiều quá trình bao gồm các đáp ứng viêm cấp tại gan, chuyển hóa sắt, tạo máu, chuyển hóa xương và các bệnh lý tim mạch. IL-6 ảnh hưởng tới khớp thông qua sản xuất yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (vascular endothelial growth factor- VEGF) góp phần hình thành màng máu màng hoạt dịch Pannus, kích thích hủy cốt bào trưởng thành và tăng hoạt hóa và là chất trung gian trong quá trình viêm mạn tính (tập hợp bạch cầu). IL-6 gây các triệu chứng toàn thân do IL-6 là tác nhân kích thích chính trong tổng hợp protein viêm giai đoạn cấp; có mối liên quan giữa IL-6 và tình trạng thiếu máu trong bệnh lý viêm; IL-6 kích thích tổng hợp cản

acid béo của gan và ly giải mô mỡ gây rối loạn lipid máu và tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. IL-6 tác động trên hệ miễn dịch do đóng vai trò chính trong điều hòa các tác nhân tham gia vào quá trình miễn dịch dịch thể (tế bào B), miễn dịch tế bào (tế bào T), hủy cốt bào. IL-6 có thể duy trì đáp ứng tự kháng thể trong VKDT thông qua hoạt hóa TH17.

IL-6 một cytokine được tìm thấy nhiều nhất trong dịch ổ khớp, là nguyên nhân chính gây ra các triệu chứng mạn tính toàn thân và tại chỗ trong bệnh VKDT. IL-6 là một loại cytokine tiền viêm tạo ra bởi nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm tế bào T và tế bào B, tế bào bạch cầu, bạch cầu đơn nhân và nguyên bào sợi. IL-6 kết hợp trực tiếp với phức hợp thụ thể màng IL-6 và glycoprotein-130 dẫn tới hoạt hóa tế bào viêm như đại thực bào và bạch cầu trung tính từ đó kích hoạt các phản ứng viêm, gây hủy hoại sụn khớp, xương. IL-6 cũng

có khả năng hoạt hóa các tế bào không có thụ thể màng IL-6 miễn là chúng có chứa thụ thể gp-130 phẳng biến. Cơ chế này liên quan tới thụ thể dạng hòa tan của IL-6. Sự gia tăng nồng độ IL-6 cũng như nồng độ thụ thể IL-6 dạng hòa tan có liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh và sự tiến triển của bệnh.

Trong khớp các tế bào hoạt dịch có thể tự tạo ra IL-6 tại chỗ gây ra tình trạng viêm tiến triển tại các khớp này. Dưới tác động của IL-6, các tế bào lympho B sẽ sản xuất ra yếu tố dạng thấp RF, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lỏng đọng trong khớp và gây tổn thương khớp. IL-6 cũng kích thích các tế bào màng hoạt dịch sản xuất ra yếu tố tăng trưởng mạch máu, từ đó hoạt hóa các tế bào nội mô mao mạch màng hoạt dịch sản xuất ra các phân tử kết dính, thu hút các loại tế bào viêm đến khoang khớp. Hậu quả của quá trình này là hình thành màng máu màng hoạt dịch gây hủy hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến xơ hóa, dinh và biến dạng khớp. IL-6 kích thích các tế bào hủy xương hoạt động làm tăng quá trình tiêu xương, từ đó dẫn đến tiêu xương và hủy khớp. Phần dưới đây trình bày chi tiết một số vai trò của IL-6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp.

- Vai trò của IL-6 trong đáp ứng miễn dịch

VKDT được đặc trưng bởi sự gia tăng yếu tố dạng thấp (kháng thể IgM và IgG RF) và kháng anti CCP trong cả huyết thanh và khớp. Tế bào B có vai trò trong sự tạo ra các kháng thể này và ức chế tế bào B sẽ là một phương pháp điều trị bệnh. IL-6 đã được xác định là một yếu tố biệt hóa tế bào B.

Ngoài việc phát triển tế bào B, IL-6 ảnh hưởng sự phát triển tế bào T. Khi được kích hoạt, các tế bào T ban đầu phát triển và tế bào T trưởng thành được chia tiếp thành có tính chất tiền viêm như Th1. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng các tế bào TH17 là những trung gian quan trọng trong các bệnh tự miễn dịch và bảo vệ vật chủ chống lại các mầm bệnh ngoại bào. Tế bào TH17 sản xuất IL-17, -12 và -22.

Tế bào TH17 cũng tham gia vào các phản ứng bảo vệ chủ chống lại vi khuẩn và nấm, cho thấy rằng IL-6 có thể đóng góp gián tiếp đến nhiễm trùng chiến đấu thông qua TH17 phát triển tế bào.

Nhìn chung, những phát hiện này chứng minh rằng IL-6 có vai trò quan trọng trong sự phát triển của các phản ứng miễn dịch thích ứng và có thể được tham gia vào cơ chế bệnh sinh của VKDT.

- Vai trò của IL-6 trong việc chuyển từ giai đoạn viêm cấp tính đến tình trạng viêm mạn tính

Bạch cầu trung tính có khả năng giải phóng các enzym phân giải protein và chất trung gian nên có vai trò quan trọng trong hiện tượng viêm và phá hủy khớp trong bệnh VKDT. IL-6 tác động trực tiếp trên bạch cầu trung tính qua receptor của IL-6 tại màng tế bào. Đã có bằng chứng chứng minh ức chế IL-6 sẽ ngăn chặn sự bám dính của bạch cầu trung tính. Tác động khác của IL-6 trên bạch cầu trung tính bao gồm duy trì sự tồn tại của bạch cầu trung tính, hoạt hóa tăng sinh bạch cầu thông qua qua các cytokine viêm, huy động tập trung bạch cầu trung tính từ tuần hoàn và từ tủy xương. Việc giải phóng các receptor IL-6 hòa tan cũng đóng một vai trò quan trọng trong quá trình viêm cấp cũng như mạn tính. Trong pha viêm cấp tính trong của bệnh VKDT, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và các tế bào nội mô giải phóng IL-6, kèm theo tăng bạch cầu trung tính tại dịch khớp. Khi bệnh tiến triển, IL-6 được cho là yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển đổi từ viêm cấp tính đến viêm mạn tính, do sự tác động đến bạch cầu đơn nhân.

- Vai trò của IL-6 trong các biểu hiện tại khớp của bệnh VKDT

Nồng độ IL-6 tăng cao trong màng hoạt dịch của bệnh nhân VKDT và tương quan thuận với mức độ viêm và tình trạng phá hủy khớp ở bệnh nhân. IL-6 có vai trò trên quá trình này thông qua tác động đối với yếu tố VEGF ở bệnh nhân VKDT. VEGF là một yếu tố tạo mạch mạnh làm tăng sự tập trung và sự phát triển của các tế bào nội mô, cũng như gây tăng tính thấm thành mạch và là chất trung gian viêm. Có mối tương quan thuận giữa sự tăng nồng độ VEGF ở bệnh nhân RA và mức độ hoạt động bệnh, cho thấy VEGF có vai trò đặc biệt trong việc hình thành pannus (màng máu màng hoạt dịch). IL-6, với sự có mặt của receptor IL-6 hòa tan gây tăng nồng độ VEGF trong nguyên bào sợi màng hoạt dịch nuôi cấy từ bệnh nhân VKD và khi sử dụng kháng thể kháng IL-6 hòa tan thấy giảm đáng kể nồng độ VEGF.

- Ảnh hưởng của IL-6 trên tổn thương bào mòn xương

Tổn thương khớp trong VKDT được đặc trưng bởi tổn thương bào mòn xương tại vị trí bám của màng hoạt dịch và hẹp khe khớp, biểu hiện của hiện tượng phá hủy của xương và sụn khớp. Trong nghiên cứu trên người và động vật, tổn thương này được xác định là do hủy cốt bào gây ra. IL-6 gây tăng số lượng hủy cốt bào bằng cách tác động vào các tế bào gốc tạo máu từ các bạch cầu hạt, đại thực bào dòng hạt.

Trong bệnh VKDT, IL-6 và receptor IL-6 hòa tan gây hiệu ứng tiêu xương ở các tế bào giống hủy cốt bào thu được từ dịch khớp của bệnh nhân VKDT. Quá trình này bị ức chế bởi các chất ức chế IL-6. IL-6 cũng gây ảnh hưởng đối với các thành phần của sụn khớp. Proteoglycan là thành phần chính của sụn khớp và sự sụt giảm chất này ở bệnh nhân VKDT góp phần vào sự suy thoái sụn. IL-6 hoặc receptor IL-6 hòa tan đơn độc sẽ ức chế chẽ trên tổng hợp proteoglycan, song sự kết hợp của cả 2 thành phần này làm gia tăng rõ rệt tác động này. Như vậy có thể thấy vai trò quan trọng đối với IL-6 trong việc gây ra tổn thương khớp.

- Vai trò của IL-6 trong sự phát triển của các triệu chứng toàn thân của VKDT

Các phản ứng ở giai đoạn cấp tính, một trong những phản ứng đầu tiên của cơ thể được đặc trưng bởi một số thay đổi mang tính hệ thống. Quá trình này bao gồm sự phóng thích các cytokine tiền viêm và tăng protein pha viêm cấp tính. Protein pha viêm cấp tính được sản xuất trong gan (ví dụ như CRP) và IL-6 là một chất chính kích thích gan thực hiện quá trình này. Ở bệnh nhân VKDT, nồng độ IL-6 huyết thanh tương quan với nồng độ CRP và hiện nay IL-6 được dễ dàng định lượng được các trong dịch sinh học và được sử dụng như một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm và đánh giá mức độ hoạt động bệnh.

- Tình trạng thiếu máu do viêm mạn tính

Thiếu máu là biểu hiện hệ thống phổi biến nhất của VKDT, được định nghĩa là hemoglobin (Hb) mức <13 g/dl ở nam giới và < 12 g/dl ở phụ nữ. Hơn một phần ba số bệnh nhân VKDT và trong một phần tư số bệnh nhân trong năm đầu tiên của bệnh có biểu hiện này. Bệnh nhân VKDT

thiếu máu bị ảnh hưởng về thể chất nghiêm trọng hơn so với những bệnh nhân không bị thiếu máu.

Các hepcidin peptide được sản xuất bởi các tế bào gan và điều chỉnh sự trao đổi chất sắt bằng cách ngăn chặn vận chuyển sắt và giải phóng sắt từ đại thực bào. Trên thực nghiệm, IL-6 kích thích các tế bào gan người sản xuất hepcidi. Hơn nữa, IL-6 gây tăng tiết hepcidin gấp 7,5 lần ở người tình nguyện khỏe mạnh. Như vậy, mối liên quan giữ IL-6 và hepcidin đóng một vai trò quan trọng trong sự thiếu máu trong quá trình viêm ở nhiều bệnh nhân VKDT.

- Loãng xương toàn thân

Loãng xương là một biểu hiện hệ thống chung ở bệnh nhân VKDT. Bình thường, cơ thể có sự cân bằng giữa hoạt động của hủy cốt bào và tạo cốt bào. Sự mất cân bằng của quá trình này có thể dẫn đến mất xương toàn thể và thực nghiệm cho thấy IL-6 gây hiện tượng này.

- Mệt mỏi và trực dưới đồi - tuyển yên - tuyển thượng thận

Có 41% số bệnh nhân VKDT than phiền về mệt mỏi ở các mức độ. Các nghiên cứu trên tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy có sự gia tăng mệt mỏi và ngủ, giảm mức độ hoạt động và thiếu tập trung sau dùng IL-6 so với giả dược. Đã chứng minh được những hiệu ứng IL-6 gây ra có liên quan tới hoạt động chức năng của trực dưới đồi - tuyển yên - tuyển thượng thận. Có mối liên quan giữa sự gia tăng nồng độ IL-6 huyết thanh với mức độ mệt mỏi ở bệnh nhân VKDT.

- IL-6, lipid và viêm

Bệnh nhân VKDT có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch. Có các biểu hiện của xơ vữa ở các cấp độ khác nhau, trong đó có rối loạn chức năng nội mô và rối loạn lipid máu. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP cao có liên quan với sự gia tăng nguy cơ bệnh tim mạch, tỷ lệ nhập viện và tử vong. Tình trạng viêm do các tác động của IL-6 làm giảm nồng độ lipid lưu hành. Khi các tình nguyện viên khỏe mạnh bình thường sử dụng IL-6 trong vòng 24h cho thấy nồng độ cholesterol, apolipoprotein B và triglyceride giảm. Cơ chế chính xác mà IL-6 gây ra những thay đổi này vẫn chưa được biết. Tuy nhiên, IL-6 ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lipid bằng cách kích thích sự tổng hợp acid béo ở gan và mô mỡ phân giải lipid. Tăng nồng độ

triglycerid do giảm hoạt tính của lipoprotein lipase trong mô mỡ; giảm cholesterol toàn phần do giảm cả HDL and LDL dẫn đến thay đổi tỷ lệ: ApoB/ApoA; Cholesterol toàn phần/ HDL; HDL/LDL và làm tăng nguy cơ tim mạch.

Độc lập với tác động trên lipid, IL-6 và CRP có liên quan với tăng nguy cơ tim mạch ở người bình thường khỏe mạnh cả 2 giới. Viêm nhiễm có thể đóng một vai trò trong sự phát triển của xơ vữa động mạch. Nồng độ protein ở giai đoạn viêm cấp tính, chẳng hạn như CRP được chứng minh là có mối liên quan tới các sự cố tim mạch. CRP- một protein pha cấp trong bệnh viêm khớp dạng thấp được cho là yếu tố góp phần tạo xơ vữa động mạch bằng cách kích thích các đại thực bào sản xuất yếu tố mô tiền đông được tìm thấy trong mảng xơ vữa động mạch). IL-6 làm gia tăng sản xuất CRP do đó liên quan đến quá trình này. IL-6 cũng có thể làm tăng số lượng tiểu cầu trong máu có thể dẫn đến sự hình thành các cục máu đông và do đó làm tăng nguy cơ bệnh động mạch vành. Hơn nữa, một nghiên cứu mới đây cho rằng nồng độ IL-6 có giá trị tiên lượng biến cố mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. Hơn nữa, IL-6 có mối quan với tỷ lệ tử vong tăng ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tính. Những bệnh nhân có biến chứng tim mạch thường có nồng độ IL-6 huyết thanh cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân không có biến chứng. Ngoài ra, giảm trong IL-6 trong vòng 48h cho thấy giảm tỷ lệ biến chứng trong khi khi tăng IL-6 được cho là nguyên nhân gây tăng các biến chứng của bệnh động mạch vành.

2. Hiệu quả của thuốc ức chế Interleukin 6-Tocilizumab trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp

- Cơ chế tác dụng của tocilizumab

Tocilizumab là một loại kháng thể đơn dòng được tái tổ hợp nhân bản hóa, nhằm đến cả các thụ thể màng và các thụ thể hòa tan của IL-6. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy, tocilizumab có thể ức chế cả hai con đường truyền tín hiệu qua màng tế bào của IL-6. Tocilizumab ngăn chặn con đường truyền tín hiệu thông thường bằng cách kết hợp với các thụ thể màng của IL-6 và làm giảm hoạt động của IL-6 trên các tế bào có chứa thụ thể tiếp nhận IL-6. Tương tự tocilizumab có thể ngăn chặn

việc truyền tín hiệu trực tiếp qua IL-6 trên nhiều loại tế bào khác bằng cách can thiệp vào sự kết hợp IL-6 với các thụ thể dạng hòa tan của IL-6.

- Hiệu quả của thuốc ức chế Interleukin 6-Tocilizumab trong một số nghiên cứu

Các nghiên cứu về hiệu quả của thuốc ức chế IL-6 trong điều trị VKDT cho thấy các kết quả ngoạn mục. Nghiên cứu LITHE theo dõi sau 2 năm điều trị ở những bệnh nhân VKDT đáp ứng không đầy đủ với Methotrexate cho thấy Tocilizumab có cải thiện hoạt tính bệnh về lâm sàng, ức chế hủy khớp (qua đánh giá tổng điểm Sharp Genant) và cải thiện chức năng thể chất và thuốc có tính an toàn. Trong 12 tháng đầu, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược-MTX, 4mg/kg tocilizumab-MTX, hoặc 8mg/kg tocilizumab-MTX. Trong năm thứ 2, bệnh nhân tiếp tục điều trị mù đôi ban đầu hoặc chuyển sang mở nhãn 8mg/kg tocilizumab-MTX. Các tiêu chí chính để đánh giá ở tuần 104 là thay đổi trung bình của tổng điểm Sharp Genant được điều chỉnh (GmTSS) so với ban đầu và giá trị trung bình được điều chỉnh của diện tích dưới đường cong (AUC) cho sự thay đổi của chỉ số tàn phế - bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe (HAQ-DI) so với trước điều trị. Các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp và tính an toàn cũng được đánh giá. Kết quả cho thấy: Tại tuần 104, trung bình thay đổi so với ban đầu của GmTSS thấp hơn đáng kể ở nhóm dùng tocilizumab-MTX 4 mg/kg (0,58; p = 0,0025) hoặc 8 mg/kg (0,37; p <0,0001) so với bệnh nhân dùng giả dược-MTX (1,96). Thay đổi trung bình AUC của HAQ-DI so với trước điều trị cũng thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân ban đầu được chọn ngẫu nhiên để dùng tocilizumab-MTX 4 mg/kg (-287,5; p <0,0001) hoặc 8 mg/kg (-320,8; p <0,0001) so với bệnh nhân ban đầu ngẫu nhiên dùng giả dược-MTX (-139,4). Các triệu chứng của viêm khớp dạng thấp được cải thiện. Không có các tác dụng không mong muốn.

Có nhiều nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân người Việt, song chúng tôi chỉ trích dẫn kết quả của một nghiên cứu đã được xuất bản năm 2014. Mặc dù với thời gian ngắn (03 tháng) cũng mang lại kết quả khả quan. Đối tượng gồm 60 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn của Hội Tháp khớp học Hoa Kỳ 1987, điều trị tại Khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai, thời gian

từ tháng 3/2012 đến tháng 8/2013. 60 bệnh nhân này được chia làm 2 nhóm một cách ngẫu nhiên. Nhóm 1: được điều trị 04 liều tocilizumab (Actemra) 8mg/kg/liều truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần phối hợp với methotrexat. Nhóm 2, chỉ điều trị methotrexat đơn độc. Đánh giá kết quả sau điều trị mỗi 04 tuần. Kết quả cho thấy sau 12 tuần điều trị, phác đồ Tocilizumab phối hợp với methotrexat đạt kết quả cao hơn methotrexat đơn độc trong cải thiện mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp: nhóm bệnh nhân dùng tocilizumab (04 liều) phối hợp với methotrexat có tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng theo ACR 20, 50 và điểm hoạt động bệnh DAS28 khác biệt

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thượng Vũ, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2014). *Đánh giá kết quả của tocilizumab (Actemra) phối hợp với methotrexat trong điều trị viêm khớp dạng thấp*, Tạp chí Nội Khoa Việt Nam, số đặc biệt (tháng 12/2014). Trang 97-105.
2. Cronstein BN (2007), “*Interleukin-6-a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis*”, Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65 Suppl 1:S11-5.
3. Dayer JM and E Choy, (2010), “*Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor*”. Rheumatology (Oxford), 49(1): p. 15-24.
4. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M et al, (2011), Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized

có ý nghĩa so với nhóm dùng methotrexat đơn độc, với lần lượt là $p<0,05$ và $<0,001$. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn tương đương ở cả hai nhóm (26,7%) bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, triệu chứng tiêu hóa, viêm miệng, tăng huyết áp, tăng men gan mức độ nhẹ.

3. Kết luận

Interleukin 6 (IL-6) là một cytokin đa chức năng có vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp. IL-6 ảnh hưởng tới cả triệu chứng tại khớp và toàn thân. Thuốc ức chế Interleukin 6-Tocilizumab đạt hiệu quả cao và an toàn trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year (LITHE study), Arthritis Rheum, 63(3), p. 609-21.

5. McInnes IB, Schett G (2007) “*Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*”. Nat Rev Immunol 2007;7:429-42.
6. Sarwar N, et al. (2012) “*Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies*”. Lancet. 2012 Mar 31;379(9822):1205-13
7. Scheller, J., et al.(2011), *The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6*. Biochim Biophys Acta, 2011. 1813(5): p. 878-88.
8. Yoshitake F, et al (2008) “*Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-κappaB signaling pathways*” . J Biol Chem 2008;283:11535-40.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis - a chronic inflammatory joint disease has manifestation not only in the synovial membrane, the whole joint but also expressed in many organs, systemically. Interleukin 6 (IL-6) is a multi-functional cytokine which has broadly biological impact to regulate various processes including acute phase response in the liver, iron metabolism, hematopoietic, bone metabolism and cardiovascular diseases. IL-6 is the main cause of many symptoms of the disease. Understanding about IL-6 brings major advances in treatment: Interleukin 6 inhibitor -Tocilizumab controls the arthritis process, preserves joint structure, prevents disability, improves the systemic symptoms, improves quality of patients' life. Efficacy and safety of the drug were proven by studies in local country and abroad.

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ GÚT (UPDATE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GOUT)

Nguyễn Vĩnh Ngọc*, Trần Thu Giang**

*Khoa Cơ Xương Khớp BV Bạch Mai; ** Đại học Y Hà Nội

1. Cơ chế bệnh sinh

Hội nghị EULAR 2013 đã đề cập tới cơ chế tạo hình tinh thể urat nhẫn mạnh đến vai trò của khuôn đúc, có vai trò quyết định tính chất của tinh thể (kích thước, hình thái, hướng). Các tổn thương sụn khớp dạng loét làm bộc lộ các sợi collagen tạo điều kiện cho việc lắng đọng các tinh thể urat. Đầu tiên có sự tích luỹ vô triệu chứng tinh thể urat trong các mô không có mạch máu, đặc biệt là sụn khớp. Các vi hạt tophi (microtophus) ở trong khớp bị vỡ giải phóng các tinh thể urat, khi tiếp xúc với mạch máu màng hoạt dịch thì khởi động viêm. Acid uric là yếu tố kích thích rất mạnh hệ miễn dịch bẩm sinh. Tinh thể urate có vai trò khởi động đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với phản ứng viêm cấp. Tinh thể urat khởi động quá trình giải phóng IL-1 thông qua đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và phức hợp gây viêm. Khi xét nghiệm dịch khớp thấy dịch khớp chứa nhiều tế bào, khoảng 1/5 tế bào bạch cầu thực bào tinh thể urat và Colchicine làm giảm số lượng các tế bào này.

2. Phân loại gút theo nguyên nhân

Hiện nay có 3 nhóm nguyên nhân gút. Gút nguyên phát: nguyên nhân chưa rõ, tính chất gia đình, khởi phát thường do ăn uống. 30% tăng tạo AU, 70% giảm bài tiết AU. Gút thứ phát: có nguyên nhân, suy thận mạn; do thuốc (corticoid, tiêu te bào quá mức, Gút có các bất thường về enzym: di truyền, thiếu hụt HGPRT (ở nam giới), tăng hoạt tính của PRPP (hiếm hơn).

Đặc biệt người ta đã phát hiện ra hơn 20 loại thuốc có thể gây nên gút thứ phát. Các thuốc gây gút thứ phát: thuốc lợi tiểu, Aspirin, thuốc chống lao (Ethambutol, Pyrazinamid), thuốc điều trị ung thư, Corticoid (prednisolon, dexamethason, K-cort...). Tại Việt Nam gút do dùng corticoid rất phổ biến, có tới hơn 60% bệnh nhân gút lạm dụng corticoid. Các nghiên cứu ở Việt Nam đã xác định các đối tượng có nguy cơ mắc bệnh gút cao đó

là nam giới, nữ giới: sau mãn kinh, độ tuổi 40-60, Béo phì: tăng nguy cơ bị gút gấp 5 lần, uống bia, rượu, 75% bệnh nhân gút mạn tính lạm dụng bia rượu, chế độ ăn nhiều thịt, di truyền: 1/3 BN gút có người thân bị gút. Bệnh: thận (suy thận mạn, thận đa nang), máu (bệnh bạch cầu thể tuỷ mạn tính, thiếu máu huyết tán), nhiễm độc chì.

3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Lâm sàng:

Khởi phát của gút cấp thường biểu hiện viêm một khớp (dao động từ 80 - 90%), 55% tổn thương tại ngón chân cái, 45 - 55% tổn thương khớp bàn ngón chân I - IV. XQ có hình ảnh hốc xương 62%, hẹp khe khớp 72%, gai xương tân tạo 44%. Đợt cấp gút mạn thường biểu hiện bằng viêm đa khớp (92% - theo Dương Thị Phương Anh), Nghiên cứu Việt Nam cho thấy rằng 47% có viêm hạt tophi, 21% có loét. Vị trí hạt tophi: đa số là tại cổ chân và ngón chân cái.

- Các xét nghiệm cần làm trong cơn gút cấp:

Acid uric máu tăng cao. AU niệu 24h (>600 mg/24h: tăng). Dịch khớp: dịch khớp viêm, 50.000 bạch cầu/ mm3, bạch cầu đa nhân, tinh thể urat.

Phân tích dịch khớp hay hạt tophi bằng kính hiển vi phân cực hay hiển vi phân cực số hóa. Cần lưu ý formalin có thể hòa tan các tinh thể urate làm giảm khả năng phát hiện tinh thể urat.

Tổn thương thận, urê, creatinine máu, pH niệu, protéine niệu 24h, tế bào niệu, công thức máu, siêu âm thận -UIV. Tốc độ lắng máu: có thể cao (trên 100 mm). Bạch cầu (bạch cầu đa nhân).

Xác định các bệnh lý kết hợp: lipide, triglycerides, cholesterol, đường máu, đường niệu.

- Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh:

X quang khớp vẫn thường được sử dụng để chẩn đoán gút và mức độ tổn thương khớp trong

gút mạn. Xquang có hình ảnh hốc xương 62%, hẹp khe khớp 72%, gai xương tân tạo 44%.

Hiện nay siêu âm quy ước hay siêu âm Doppler có vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm bệnh gút, có thể phát hiện các dấu hiệu đường đốt hay hiện tượng viêm màng hoạt dịch tại vị trí tiếp xúc với hạt tophi vỡ trong khớp. Nội soi khớp gối thường được sử dụng để chẩn đoán phân biệt với một số bệnh lý khớp khác, có thể phát hiện được các đám lắng đọng tinh thể urat trên sụn khớp hay trên màng hoạt dịch khớp. Nội soi khớp còn có tác dụng điều trị khi các đám tinh thể urat ở trong bị loại bỏ và rửa sạch. Trong một số nghiên cứu mới đây người ta đã áp dụng phương pháp CT Scan nang lượng kép trong chẩn đoán gút.

- Cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán gút:

Trên thế giới hiện nay có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán gút khác nhau. Chúng tôi xin giới thiệu tiêu chuẩn Mexico 2010:

- + Tiền sử hoặc hiện tại có hơn một lần viêm khớp.
- + Viêm đau và sưng lên tối đa trong vòng một ngày.
- + Viêm một khớp.
- + Sưng đau khớp bàn ngón chân cái.
- + Đỏ khớp.
- + Viêm khớp cổ chân một bên.
- + Hạt tophi (nghi ngờ hoặc đã xác định).
- + Tăng acid uric máu (hơn 2 SD số trung bình của dân số bình thường).

Chẩn đoán xác định khi tìm thấy tinh thể urat hay sự có mặt của 4 trong 8 tiêu chuẩn.

4. Gút và bệnh kèm theo

Gút thường kết hợp với nhiều bệnh khác nhau: Hội chứng chuyển hóa, bệnh thận mạn tính, THA, bệnh tim mạch, làm gia tăng nguy cơ tử vong. Gút có thể là nguyên nhân các bệnh lý kèm theo này, kiểm soát gút cần tính đến điều trị các bệnh kèm theo.

Người ta đã xác định gút là yếu tố nguy cơ tim mạch. Tăng acid uric máu là yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập. Nguy cơ nhồi máu cơ tim tăng lên ở BN gút: Tỷ suất chênh nhồi máu cơ tim gây tử vong: 1.55 (CI 1.24-1.93). Tỷ suất chênh nhồi máu cơ tim ở BN gút là nữ giới cao tuổi: OR 1.41 (CI 1.19-1.67). Nhồi máu cơ tim /gút: OR 1.098 (CI

1.014-1.188). Nhồi máu cơ tim/ gút có hạt tophi: OR 2.49 (CI 1.159 - 5.366). Điều trị bằng thuốc ức chế XO, các thuốc hạ acid uric máu khác, và colchicin làm giảm nguy cơ tim mạch.

Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở BN gút dao động từ 50 - 85%. Có mối liên quan giữa nồng độ acid uric máu và trăng triglycerid máu, $r = 0,41$. Ở nhóm BN tăng lipid máu thì có gia tăng số đợt gút cấp. Nhóm BN gút có tăng lipid máu thì có nồng độ acid uric máu cao hơn và có số khớp viêm cao hơn so với nhóm không tăng lipid máu.

5. Điều trị

5.1. Nguyên tắc điều trị

Cần phải chẩn đoán bệnh sớm và chính xác; điều trị nguyên nhân gút thứ phát; điều trị các triệu chứng bệnh; chống viêm khớp khi có cơn gút cấp; phòng cơn gút cấp tái phát; điều trị các tổn thương ở giai đoạn mạn tính; theo dõi tác dụng phụ của thuốc; xử lý kịp thời các tai biến xảy ra.

5.2. Cập nhật chính về điều trị hạ acid uric máu

Giáo dục bệnh nhân về chế độ ăn uống, lối sống, điều trị và quản lý các bệnh đi kèm là một biện pháp điều trị cốt lõi. Thuốc ức chế Xanthine oxidase như allopurinol hoặc febuxostat được khuyến cáo là nhóm thuốc đầu tay trong điều trị hạ acid uric máu. Cần cố gắng tăng liều thuốc hạ acid uric lên liều điều trị tối đa và trong trường hợp không dung nạp thuốc hoặc sau thất bại tăng liều có thể thay thế allopurinol bằng febuxostat (hoặc ngược lại). Liều khởi đầu của allopurinol có thể nhỏ hơn hoặc bằng 100 mg/ngày và thấp hơn nữa ở BN suy thận, sau đó tăng dần liều, có thể vượt quá 300 mg /ngày, ngay cả ở những bệnh nhân suy thận. Mức acid uric máu để cải thiện lâu bền các triệu chứng của bệnh gút tối thiểu là 6 mg / dl và nên duy trì < 5 mg / dl. Nên lựa chọn Pegloticase cho bệnh nhân gút nặng không đáp ứng hoặc không dung nạp được với thuốc hạ acid uric máu. Có thể kết hợp thuốc hạ acid uric máu với một thuốc tiêu acid uric khi mục tiêu urat huyết thanh không đáp ứng được. Probenecid là lựa chọn đầu tay cho đơn trị liệu của thuốc tiêu acid uric, nhưng không nên dùng ở những bệnh nhân gout có độ thanh thải creatinin < 50 ml / phút và bệnh nhân sỏi thận. Đè cập để khả năng kết

hợp allopurinol và probenecid; nghiên cứu mở trên bệnh nhân gút, uống 100-400 mg allopurinol bổ sung probenecid 500 mg/ngày (maximum 2 gr/ngày) để đạt được mức AU máu < 6 mg/dl. Khi bổ sung thêm probenecid thì làm giảm AU máu 25%. Tăng độ thanh thải urat 60%. Giảm oxypurinol 26%. Tăng độ thanh thải oxypurinol thận 24%.

Sự tuân thủ điều trị là rất quan trọng cho điều trị thành công. Mỹ: 4166 BN dùng thuốc hạ AU máu. 56% BN không tuân thủ điều trị. Israel: 83% BN bỏ trị liệu.

Các khuyến cáo điều trị gút hiện nay trên thế giới

Tổ chức	Chỉ định	Hàng đầu/ hàng hai	Mục tiêu
BSR 2007	≥2 đợt cấp/năm. Suy thận. Sỏi thận. Tophi	Allopurinol (F) Uricosuric (S)	< 5 mg/dl
EULAR 2011	Quyết định của BS và BN	XOIs (F) Probenecid (s) Combination (s)	<6 mg/dl
ACR 2012	≥2 đợt cấp/năm. Suy thận (Ccr <90 cc/min). Sỏi thận. Tophi	XOIs (F) Probenecid (F) THuốc tăng thải AU khác (S) Kết hợp (S) Pegloticase (S)	< 6 mg/dl <5 trong các ca nặng

* Chú thích: BSR - Hội thấp khớp học Anh, EULAR - Hội thấp khớp học châu Âu, ACR - Hội thấp khớp học Mỹ, XOIS - Thuốc úc chế xanthine oxydase.

5.3. Cập nhật về điều trị chống viêm trong cơn gút cấp

ACR 2012 khuyến cáo điều trị cơn gút cấp càng sớm càng tốt, tốt nhất trong 24h đầu vì nghiên cứu đưa ra kết quả điều trị tốt hơn ở nhóm BN này. Không dừng thuốc hạ axit uric máu trong đợt gút cấp. Khuyến cáo chỉ dùng 1 thuốc chống viêm (NSAIDs hoặc colchicin hoặc corticoid) trong trường hợp cơn gút mức độ nhẹ đến trung bình (VAS < 6/10, sưng đau 1-3 khớp nhỏ, 1-2 khớp lớn). Có thể phối hợp 2 loại thuốc nếu cơn gút nặng.

NSAIDs

Trong cơn gút cấp FDA khuyến cáo vẫn có thể dùng các thuốc chống viêm cổ điển như naproxen, indomethacin, sulindac. Tuy nhiên FAD cũng thừa nhận rằng các loại thuốc thế hệ mới có hiệu quả hơn như etoricoxib. Các thuốc úc chế chọn lọc COX 2 đặc biệt khuyến cáo ở những BN có nguy cơ cao trên đường tiêu hóa. FAD cũng không chỉ

cần định lượng acid uric trong nước tiểu trước và trong khi điều trị. Nồng độ acid uric trong nước tiểu cao là chống chỉ định với nhóm thuốc này. Phòng sỏi tiết niệu bằng kiềm hóa nước tiểu.

Một số thuốc khác có tác dụng giảm acid uric là fenofibrate và losartan. Các thuốc khử gây giảm acid uric máu: Losartan, Fenofibrate, Amlodipine. Cả hai losartan và fenofibrate có tác dụng giảm acid uric máu trung bình và thoáng qua. Có thể dùng đồng thời để kiểm soát bệnh nhân gút, cần điều trị tăng huyết áp và tăng lipid máu.

ra được NSAIDs nào có hiệu quả nhất trong điều trị đợt cấp gút.

Colchicin

Colchicin được khuyến cáo là thuốc điều trị thích hợp nếu được dùng sớm trong 36h kể từ khi khởi phát bệnh. Liều ban đầu có thể là 1,2 mg sau đó 1h dùng tiếp 0,6 mg, cứ sau 12h dùng tiếp 0,6mg. Nếu không có viên 0,6 mg thì có thể dùng liều 1mg và 0,5 mg.

Cần giảm liều ở BN suy thận và thận trọng tương tác thuốc với clarithromycin, erythromycin, cyclosporin, disulfiram.

Corticoid

Nếu viêm 1-2 khớp lớn thì có thể dùng corticoid tiêm nội khớp phối hợp với chống viêm đường uống.

Các trường hợp không phù hợp dùng corticoid tiêm thì dùng đường uống với liều khởi đầu 0,5mg/kg/ngày trong 5-7 ngày, sau đó giảm liều dần trong 7-10 ngày.

Phối hợp thuốc

APLAR.2013 khuyến cáo:

- Arcoxia (Etoricoxib 120 mg) x 1 viên/ngày.
- Glucocorticoid: 30-40 mg prednisone trong 2-4 ngày rồi giảm liều nhanh.
- Dùng đồng thời với colchicine (0.5-1.5 mg/ngày).
- Tiêm nội khớp Diprospan, Depomedrol.

ACR 2012 khuyến cáo: trong những trường hợp viêm khớp cấp do gút nặng (VAS ≥ 7/10), ACR khuyến cáo phối hợp thuốc (colchicine và NSAIDs, corticosteroids đường uống và colchicine, corticoid tiêm nội khớp với bất kỳ thuốc chống viêm đường uống khác).

Thận trọng khi dùng thuốc với những BN có bệnh lý đi kèm suy thận (NSAIDs, ức chế COX-2, colchicin), suy tim (NSAIDs, ức chế COX-2), loét dạ dày (NSAIDs, corticosteroids), đái tháo đường (corticosteroids), nhiễm khuẩn hoạt động (corticosteroids), bệnh gan (NSAIDs. ức chế COX-2, colchicin).

5.4. Các thuốc mới trong điều trị gút

Các thuốc hạ acid uric máu đang nghiên cứu Lesinurad - thuốc ức chế URAT2 mạnh đang ở nghiên cứu pha III; U洛desine - Thuốc ức chế nucleoside phosphorilase, đang hoàn tất nghiên cứu pha IIb với kết quả tốt.

Nếu BN không đáp ứng với điều trị, có thể sử dụng thuốc kháng IL 1 như anakinra 100 mg trong 3 ngày hoặc canakinumab 150 mg.

Điều trị đợt tái phát gút kháng trị:

- Liều trung bình glucocorticoid toàn thân hay tiêm nội khớp glucocorticoid.

- Thuốc kháng TNF-alpha.
- Thuốc ức chế IL-1: annakinra, canakinumab, Rilonacef.

- + Anakinra (IL-1Ra) trong đợt gút cấp: tiêm dưới da 100 mg/ngày trong 3 ngày. Hiệu quả của anakinra sau 24-48h.

- + Canakinumab (Ac anti -IL-1 β) trong đợt gút cấp: 150 mg/ngày.

- + Canakinumab trong dự phòng gút tái phát: có thể đến 165 tuần (> 3 năm).

- + Rilonacept (IL-1Trap), trong dự phòng gút tái phát 80- 160 mg/tuần.

5.5. Dự phòng các đợt gút tái phát

- Colchicin 0.5-1.5 mg/ngày trong 3-6 tháng.

- Nếu không dung nạp colchicin.

- + Dùng colchicin uống cách ngày.

- + NSAID: naproxen: 250-500 mg/ngày, hay indomethacin 25 mg/ngày.

- Prednisone 5-7.5 mg/ngày trong 1-3 tháng.

- Canakinumab.

- Tránh sử dụng thuốc làm tăng acid uric máu.

- + Tỷ suất chênh đợt gút tái phát là 3.2 và 3.8 đối với sử dụng thiazid và lợi tiểu quai.

Một nghiên cứu đánh giá hiệu quả 3 phương pháp điều trị dự phòng tại Việt Nam (Lê Thị Viên 2007 đưa ra kết luận: Colchicin có hiệu quả điều trị dự phòng đợt gút cấp tái phát hơn so với sử dụng NSAIDs hoặc corticoid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pelaez-Ballestas I, *Diagnosis of chronic gout: evaluating the American College of Rheumatology proposal, European League against Rheumatism recommendations, and clinical judgment.* J Rheumatol 2010;37:1743-8.

2. DINESH KHANNA: 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia

3. JOHN D. FITZGERALD, PUJA P. KHANNA: 2012 American College of Rheumatology Guidelines

for Management of Gout Part II: Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis

4. Vazquez-Mellado J, . *The diagnostic value of the proposal for clinical gout diagnosis (CGD).* Clin Rheumatol 2012;31:429-34.

5. Singh JA, Furst DE, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:625-39.

ĐỘT QUY TRÊN BỆNH NHÂN RUNG NHĨ VÀ TÌNH HÌNH DỰ PHÒNG ĐỘT QUY Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ TẠI CÁC KHU VỰC TRÊN THẾ GIỚI

Nguyễn Đức Công*

* Bệnh viện Thống Nhất

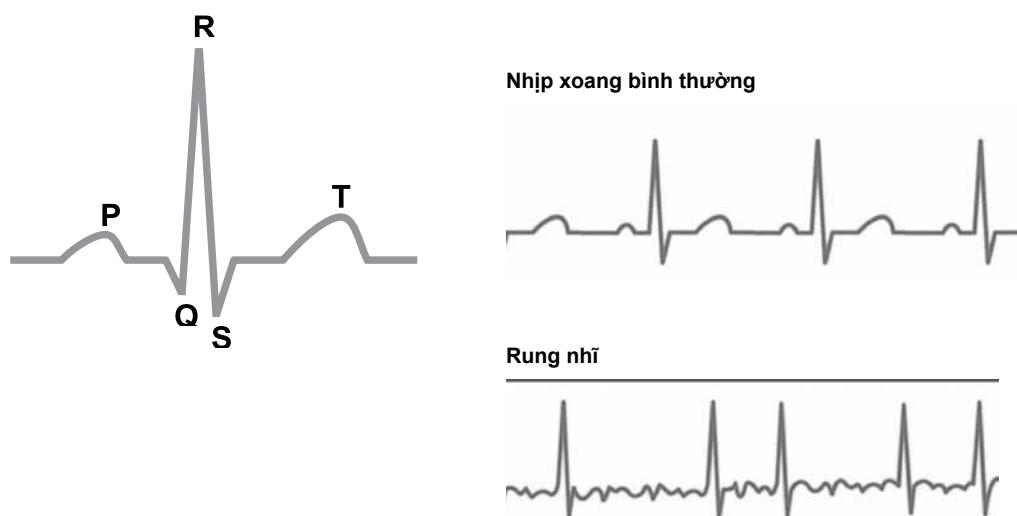
Đột quy là nỗi ám ảnh không chỉ cho người bệnh, người nhà bệnh nhân mà cả thày thuốc. Theo thống kê của tổ chức đột quy thế giới - Đại Học Melbourn, Úc, hàng năm, có khoảng 16 triệu trường hợp đột quy, với khoảng 6 triệu trường hợp tử vong. Hai thập kỷ qua, gánh nặng của đột quy đã tăng 20%. Trên 80% đột quy xảy ra tại các nước có thu nhập thấp của thế giới, trong đó có Việt Nam. Như vậy, liệu chúng ta có thể làm gì để dự phòng đột quy?

Theo Wolf và cộng sự, trong tạp chí Stroke 1991, nhóm nghiên cứu đã công bố 15% trường hợp đột quy là do rung nhĩ, nghĩa là cứ 6 trường hợp đột quy, sẽ có 1 trường hợp xảy ra trên bệnh nhân rung nhĩ. Thực vậy, một bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ đột quy xấp xỉ 5 lần cao hơn so với bệnh nhân không có rung nhĩ. Theo Fuster cộng sự (Circulation 2006); Lin và cộng sự (tạp chí Stroke 1996); cùng Friberg (tạp chí tim mạch Châu Âu Euro Heart Journal - 2010), khẳng định “Đột quy liên quan đến rung nhĩ thường nghiêm trọng hơn

đột quy do các nguyên nhân khác”. Vì thế, dự phòng đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ cũng là một trong những chiến lược để chúng ta giảm tải đột quy nói chung cho thế giới và nói riêng tại Việt Nam.

Tuy nhiên, trước khi nói đến dự phòng đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ, chúng ta cần nhắc lại “khái niệm rung nhĩ”. Rung nhĩ là sự bất thường kéo dài của nhịp tim thường gấp nhất (rối loạn nhịp tim). Rung nhĩ được đặc trưng bởi sự truyền các tín hiệu điện nhanh và rối loạn trong tâm nhĩ. Khi tâm nhĩ co thắt theo một kiểu nhanh, không đều và không hiệu quả, dẫn đến việc dòng máu đi khắp cơ thể thay đổi, ứ trệ, dồn máu lại tại tâm nhĩ và hình thành cục máu đông, cục máu đông từ buồng tim, theo dòng tuần hoàn lên não gây đột quy. Việc chẩn đoán rung nhĩ đơn giản, chỉ cần ECG:

ECG của bệnh nhân AF đặc trưng bởi hoạt tính điện bị rối loạn: Sóng P bình thường được thay thế bởi các sóng nhanh không đều và khoảng R-R không đều.



Các khuyến cáo về phát hiện và chẩn đoán rung nhĩ:

- Guideline của ACCF/AHA/HRS 2011:

Chẩn đoán AF nên dựa trên bệnh sử và khám lâm sàng, được xác định lại bằng ECG, đôi khi được đo từ xa ở cạnh giường bệnh hoặc đo Holter ngoại trú.

Tất cả bệnh nhân AF nên được siêu âm tim qua lồng ngực để xác định bệnh lý van tim.

Xét nghiệm máu để đo chức năng tuyến giáp, thận và gan cũng được thực hiện khi đánh giá một bệnh nhân rung nhĩ.

- Guideline của ESC 2010:

Điện tâm đồ là cần thiết để chẩn đoán AF.

Bất kì rối loạn nhịp nào trên ECG có các đặc điểm của AF và kéo dài đủ lâu trên 12 chuyển động của ECG, hoặc ít nhất 30 giây trên một dải nhịp, nên được xem như là rung nhĩ.

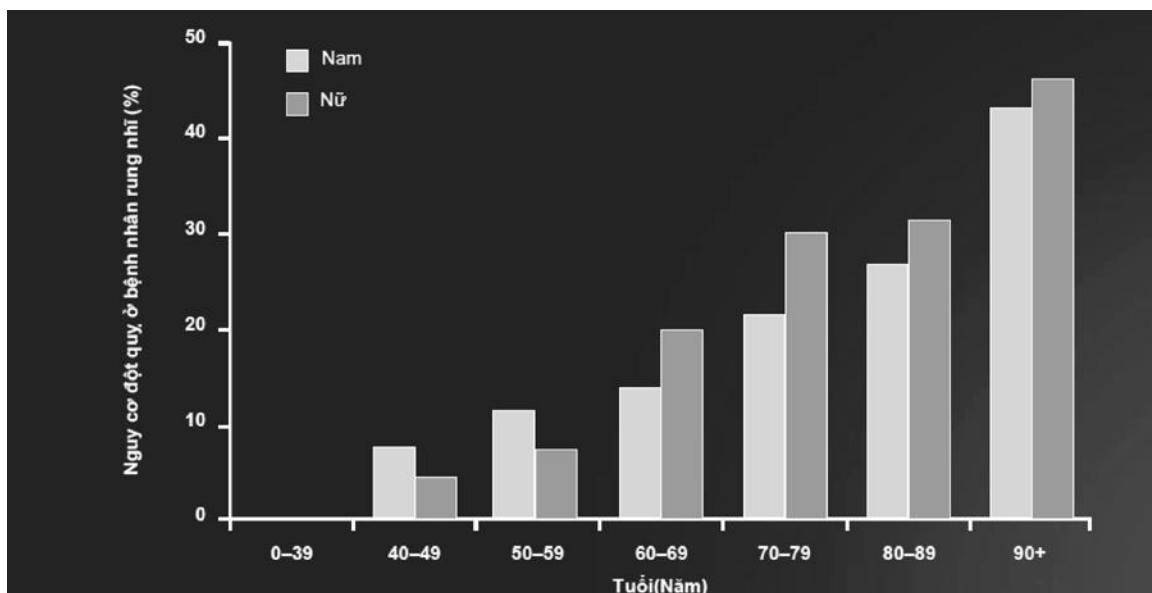
Theo tạp chí Y học 1987, (Med. 1987; 147: 1561-4): Tỉ lệ rung nhĩ trên dân số chung là 1.5-2% và gia tăng theo tuổi:

+ <60 tuổi : khoảng 1%.

+ 75 đến 84 tuổi 2: khoảng 12%.

+ Hơn 1/3 số lượng bệnh nhân rung nhĩ là trên 80 tuổi.

Biểu đồ rung nhĩ theo tuổi (tham khảo: Eur Heart J. 2010;31:2369-429).



Chiến lược phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ:

+ Điều trị các yếu tố nguy cơ đột quỵ khác ngoài AF v.d. Tăng huyết áp, đái tháo đường.

+ Điều trị chống huyết khối để phòng ngừa việc hình thành huyết khối trong tim.

Thuốc kháng đông: kháng vitamin K (VKA), kháng đông đường uống mới (NOACs hoặc non-VKA).

Điều trị kháng tiểu cầu: ASA, clopidogrel.

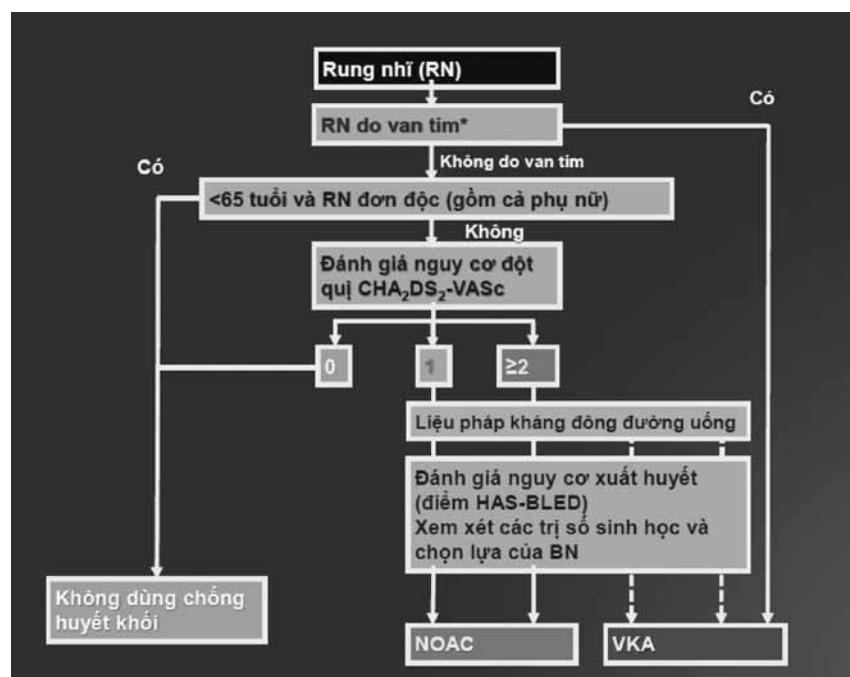
+ Các chiến lược khác: Các chiến lược này không thay thế cho điều trị chống huyết khối.

Chuyển nhịp?

Đốt rung nhĩ?

Thuyên tắc tiểu nhĩ trái (v.d. PROTECT AF1)?

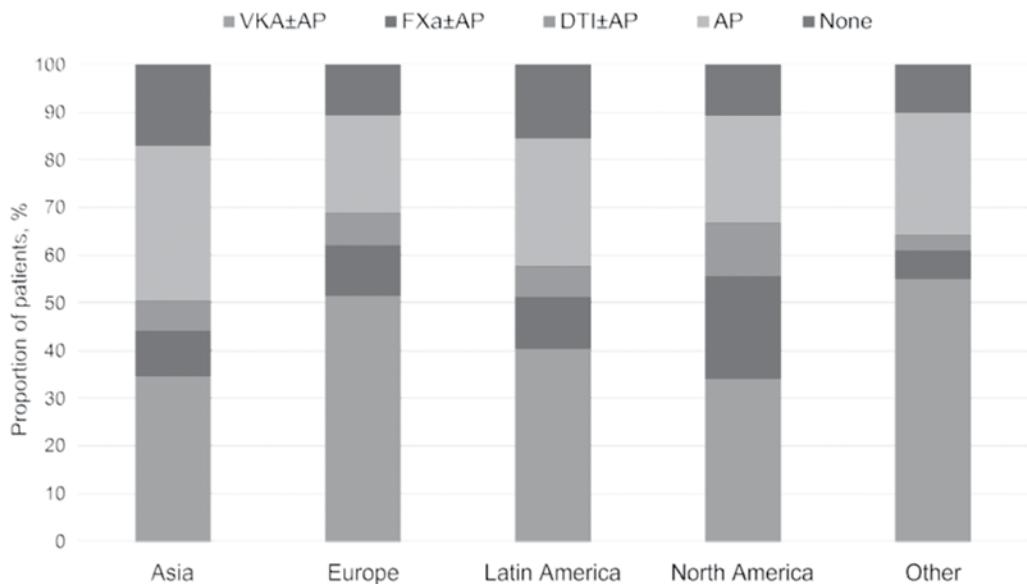
Nói riêng về việc dự phòng đột quỵ bằng kháng đông, năm 2012, Tổ chức Tim Mạch Châu Âu công bố khuyến cáo dự phòng đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ với thuốc kháng đông uống:



Tuy nhiên, liệu việc sử dụng phác đồ dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ đã được vận dụng trong lâm sàng như thế nào? Đặc biệt khi kháng Vitamin K còn nhiều bất cập dù tuổi thọ đã ngoài 60, trong khi kháng đông mới vừa ra đời thập kỷ này. Tại Hội nghị Tim mạch Châu Âu 2015, diễn ra hôm 28/8-3/9/2015 ở Luân Đôn, Hội nghiên cứu huyết khối (TRI) đã công bố kết quả bước đầu công trình nghiên cứu sổ bộ có tên GARFIELD, khảo sát tình hình sử dụng kháng đông trên 28,624 bệnh nhân tại 1048 trung tâm ngẫu nhiên, thuộc 32 quốc gia trong thời gian 3/2010-10/2014.

	Châu Á (N=7138)	Châu Âu (N=17,475)	Mỹ Latin (N=2503)	Bắc Mỹ (N=673)	Khác (N=835)
Tuổi trung bình (SD), tuổi	67.1 (11.8)	70.7 (10.9)	69.6 (12.1)	72.1 (11.7)	69.4 (12.1)
Tuổi 65-74, %	33.3	32.3	31.8	31.6	33.3
Tuổi ≥75, %	28.8	40.9	38.4	44.9	37.5
Nữ giới, %	40.8	45.5	47.7	45.8	41.9
Suy tim sung huyết, %	19.1	20.5	21.2	16.8	16.2
Tiền sử tăng huyết áp, %	69.0	80.7	81.1	75.6	75.7
Đái tháo đường, %	21.8	21.3	23.7	26.3	20.4
Đột quỵ, thiếu máu não thoáng qua, %	11.0	12.2	12.1	11.4	15.1
Bệnh mạch máu, %	11.3	16.2	15.5	19.2	20.4
Suy thận mạn, %	7.4	11.8	8.0	9.8	13.8
Điểm CHA2DS2-VASC (SD)	2.9 (1.6)	3.4 (1.6)	3.3 (1.6)	3.4(1.6)	3.3 (1.6)
Điểm HAS-BLED (SD)	1.4 (0.9)	1.4 (0.9)	1.5 (0.9)	1.7(0.9)	1.7(1.1)

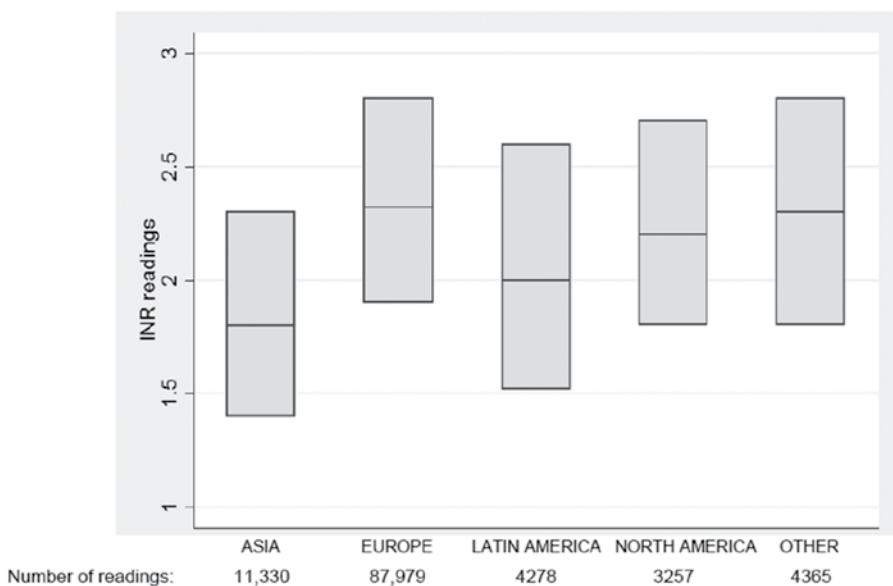
Kết quả cho thấy:



www.tri-london.ac.uk
Cohorts 1–3, N=28,624



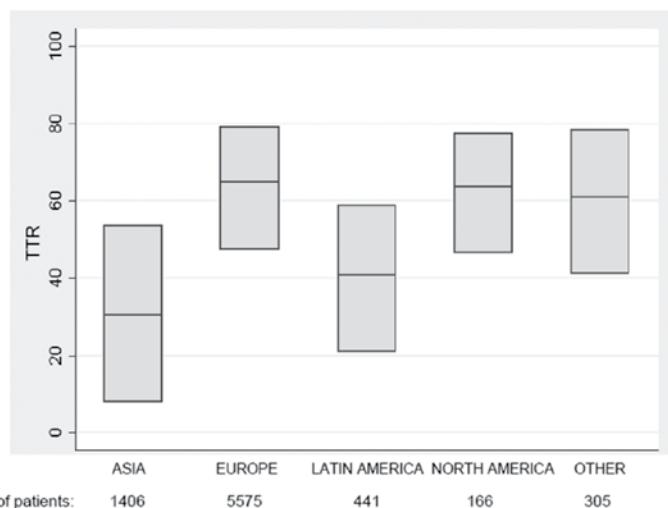
Với nhóm bệnh nhân được dự phòng đột quy bằng thuốc kháng vitamin K, khả năng kiểm soát INR thành công không cao:



www.tri-london.ac.uk
Cohorts 1–3, N=28,624



Thời gian đạt ngưỡng điều trị cũng khác nhau giữa các vùng (theo tiêu chuẩn quốc tế, việc kiểm soát TTR phải từ 70% trở lên mới được xếp vào đạt yêu cầu):



www.tri-london.ac.uk
Cohorts 1–3, N=28,624



Kết luận từ nghiên cứu GARFIELD - AF cho thấy:

- + Bệnh nhân rung nhĩ của Châu Á trẻ và có INR thấp hơn các vùng khác.
- + Tại Châu Á, tỷ lệ đột quy/thuyên tắc mạch hệ thống tương đương, tuy nhiên, tỷ lệ chảy máu/tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn các vùng khác.
- + Khác biệt về ích lợi của kháng đông trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ có thể được giải thích bằng tính chất các mẫu chọn trong nghiên cứu và mở rộng phạm vi kháng đông.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K Kimura, K Minematsu, T Yamaguchi, *Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:679-683 doi:10.1136/jnnp.2004.048827 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry jnnp.bmjjournals.com

2. Gattellari et al, *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke*: ... ; J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Sep-Oct;20(5):413-23. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.

3. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D,et al., *European Heart Survey*

Investigators: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26(22):2422–2434

4. Rosendaal FR, Cannegeertier SC, van der Meer FJM, Briët E. *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. Thromb Haemost 1993; 69:236-9.

5. Thrombosis research institute, GARFIELD-AF Registry: *All-cause death is most frequent major event in newly diagnosed AF patients*- Published on September 1, 2015 at 8:40 AM in ESC congress 2015.

CẬP NHẬT LIỆU PHÁP INSULIN THEO ADA/EASD 2015 TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Nguyễn Hải Thủy*

* Hội Nội Khoa và Nội Tiết - Đái Tháo Đường Việt Nam

1. Đặt vấn đề

Kiểm soát tốt đường huyết là một trong những mục tiêu điều trị chính của bệnh đái tháo đường (ĐTĐ). Phần lớn các phác đồ điều trị ĐTĐ typ 2 ngoài chế độ tiệt thực vận động thường phối hợp với các thuốc viên hạ đường huyết trong giai đoạn đầu. Tuy nhiên chức năng tế bào β bắt đầu suy giảm từ 10-12 năm trước khi được chẩn đoán ĐTĐ vào giai đoạn tiền đái tháo đường chính vì thế chỉ còn khoảng 50% tế bào beta còn hoạt động ngay thời điểm phát hiện ĐTĐ và tiếp tục suy giảm sau đó thông qua diễn tiến tự nhiên như do tuổi tác, kháng insulin kéo dài, không kiểm soát lipid máu, kiểm soát đường máu kém dẫn đến phụ thuộc vào insulin để kiểm soát đường huyết.

Nghiên cứu UKPDS cho thấy chức năng tế bào β tiếp tục giảm cùng với sự gia tăng glucose máu cho dù có điều trị. Thất bại với đơn trị liệu sau 5 năm là 15% với Rosiglitazone, 21% với Metformin và 34% với SU hạ đường huyết. Hiện tượng chét tế bào beta theo lập trình nguyên nhân do kháng insulin, tiếp đến hiện tượng ngộ độc glucose (glucotoxicity) và ngộ độc lipid (lipotoxicity) như đã nói trên cần đến biện pháp can thiệp đó là sử dụng insulin sớm ngay khi chẩn đoán ĐTĐ typ 2.

Khuyến cáo Trung tâm ĐTĐ quốc tế (International Diabetes Center) năm 2011 khi nồng độ HbA1c ≥ 11% và theo Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ (American Diabetes Asociation) và Hiệp hội nghiên

cứu ĐTĐ Châu Âu (EASD) 2015 việc sử dụng insulin sớm ở những bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có nồng độ glucose máu ≥ 250 mg/dl (14 mmol/l) hoặc ở những bệnh nhân thất bại trong kiểm soát glucose máu khi sử dụng phối hợp trên 2 thuốc uống hạ đường huyết. Mặc dù nhiều nghiên cứu trong nước cũng như nước ngoài tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường được kiểm soát tốt đường huyết dựa vào HbA1c (< 7%) chỉ đạt được từ 30-50%. Thời gian trì hoãn sử dụng insulin cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 tại nhiều trung tâm trung bình 7-8 năm. Chính vì những lý do trên các khuyến cáo của IDF 2012 và EASD và ADA 2015 cũng đã đề nghị sử dụng insulin sớm cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ngay từ giai đoạn 2 của phác đồ điều trị khi HbA1c không kiểm soát tốt.

2. Mục tiêu kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2

Trong các khuyến cáo của Hội Nội Tiết - Đái Tháo Đường Việt Nam (VADE) 2014, ADA 2015, IDF 2012, ADA/EASD 2015 (bảng 1) đều thống nhất mục tiêu kiểm soát đường máu dựa vào đường huyết lúc đói, mức đường huyết cao nhất sau ăn và HbA1c trong đó HbA1c là mục tiêu chính trong kiểm soát glucose máu do phản ứng đường máu hồi cứu trong nhiều ngày, nhiều tháng. HbA1c liên quan chặt chẽ đường máu sau ăn hơn là đường máu lúc đói và nhất là liên quan đến biến chứng mãn tính ĐTĐ.

Bảng 1. Mục tiêu kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2

Đường máu	VADE 2014	IDF 2012	ADA 2015	ADA/EASD 2015
Glucose đói mg/dl (mmol/l)	70-130 (3,9-7,2)	< 115 (< 6,5)	80-130 (4,5-7,2)	< 130 (< 7,2)
Glucose sau ăn 2 giờ hoặc mức cao nhất mg/dl (mmol/l)	< 180 (< 10)	< 160 (< 9,0)	< 180 (< 10)	< 180 (< 10)
HbA1c	< 7,0	< 7,0	< 7,0	< 7,0

Do tỷ lệ người cao tuổi mắc ĐTD týp 2 là phổ biến, thời gian mắc bệnh kéo dài, nhiều bệnh kèm, nguy cơ hạ đường huyết cao khi áp dụng khuyến cáo. Vì thế việc xác định mục tiêu kiểm soát đường máu cần “Cá nhân hóa” dựa trên một số yếu tố bao gồm công việc hàng ngày, tuổi tác người bệnh, thời gian sống, thời gian mắc ĐTD, sự minh mẫn, khả năng tự theo dõi glucose máu tại nhà; các bệnh lý kèm theo nhất biến chứng tim mạch (bệnh mạch vành, bệnh mạch máu não, suy tim..), bệnh thần kinh tự động các tạng (dạ dày, ruột), bệnh thận đái tháo đường, hạ glucose máu không nhận biết...

Nồng độ glucose máu lúc đói và sau ăn sẽ thay đổi ở ngưỡng trên hoặc dưới của mục tiêu tùy thuộc vào các yếu tố nói trên. Đặc biệt nhằm hạn chế hạ đường huyết ở đối tượng người cao tuổi xảy ra về đêm, bệnh nhân có biến chứng tim mạch và suy giảm nhận thức. Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ và Hội Lão khoa Hoa Kỳ năm 2012 đã đề xuất kiểm soát đường máu trước khi ngủ cho bệnh nhân như dưới đây (bảng 2).

Bảng 2. Mục tiêu kiểm soát HbA1c theo ADA/EASD 2015

HbA1c	Đối tượng ĐTD týp 2
< 7%	Phần lớn bệnh nhân.
6-6,5%	Bệnh nhân trẻ, mới mắc, thời gian sống dài, không có bệnh kèm nhất là tim mạch.
7,5-8 %	Bệnh nhân người cao tuổi, nguy cơ cao hạ đường huyết, thời gian mắc bệnh kéo dài, nhiều bệnh kèm nhất là bệnh tim mạch nặng, sử dụng nhiều thuốc.

Bảng 3. Đồng thuận kiểm soát đường máu cho bệnh nhân ĐTD người cao tuổi (≥ 65 tuổi) của Hội Đái Tháo Đường Hoa Kỳ và Hội Lão Khoa Hoa Kỳ năm 2015

Đặc điểm người bệnh ĐTD cao tuổi (≥ 65 tuổi)	Mức HbA1C cho phép	Đường máu đói hoặc trước ăn (mg/dL)	Đường máu trước khi đi ngủ (mg/dL)
Không bệnh phổi hợp, sống lâu, ít nguy cơ, minh mẫn	7.5%	90–130	90–150
Có bệnh phổi hợp và sa sút trí tuệ mức độ nhẹ	8.0%	90–150	100–180
Nhiều bệnh phổi hợp, bệnh tim mạch nặng, nguy cơ hạ đường huyết cao, sa sút trí tuệ nặng	8.5%	100–180	110–200

3. Các loại Insulin thường sử dụng trên lâm sàng

Bảng 4. Phân loại insulin

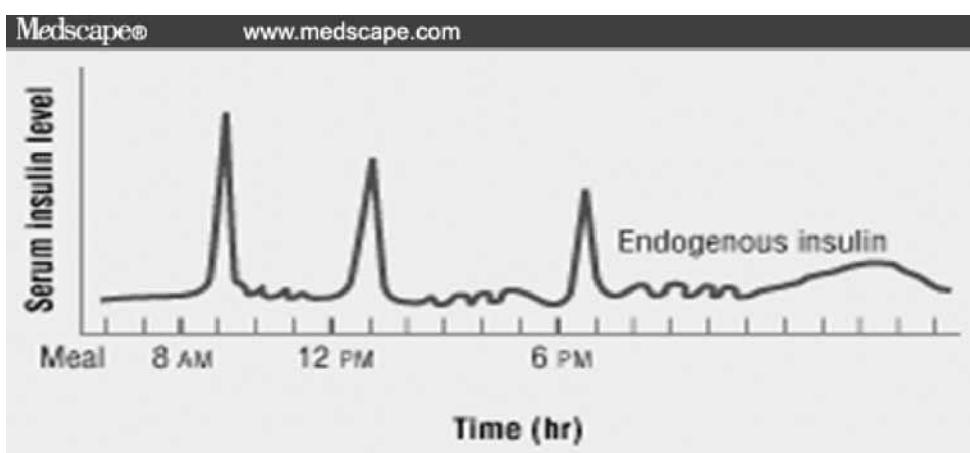
Các Loại insulin	Thời gian bắt đầu tác dụng	Đỉnh	Thời gian kéo dài	Biệt dược
Insulin tác dụng nhanh (Rapid – acting insulin)				
Insulin aspart analog	10 – 15 phút	1- 2 giờ	3 – 5 giờ	Novo Rapid
Insulin gluslisine analog	10 – 15 phút	1- 2 giờ	3 – 5 giờ	Apidra
Insulin lispro analog	10 – 15 phút	1-2 giờ	3 – 5 giờ	Humalog
Insulin tác dụng ngắn (short – acting insulin)				
Regular insulin	0.5 – 1 giờ	2-5 giờ	4 – 8 giờ	Actrapid Insuman

Các Loại insulin	Thời gian bắt đầu tác dụng	Định	Thời gian kéo dài	Biệt dược
Insulin tác dụng trung bình (intermediate - acting)				
NPH insulin	1 – 3 giờ	Định	10 – 18 giờ	Insulatard
Insulin tác dụng kéo dài (long – acting)				
Insulin detemir analog	1 giờ	Định thấp hoặc không định	24 giờ	Levemir
Insulin glargine analog	2 – 3 giờ		24 giờ	Lantus
Insulin Degludec	30-90 phút		40 giờ	Tresiba
Insulin hỗn hợp (Premixed insulin combinations)				
70% NPH;30% regular	0.5 – 1 giờ	2-10 giờ	10-18 giờ	Mixtard 30
70% protamine suspension aspart; 30% aspart	10 – 20 phút	1– 4 giờ	10-16 giờ	NovoMix 30
75% lispro protamine; 25% lispro	10 – 15 phút	1– 3 giờ	10-16 giờ	Humalog 75/25

4. Phân loại liệu pháp insulin trong đái tháo đường тип 2

Hiện nay có ra nhiều phác đồ điều trị insulin cho bệnh nhân ĐTD type 2 do nhiều hiệp hội ĐTD đề xuất. Do tính phổ biến và thông dụng chúng tôi đề xuất (1) Liệu pháp Insulin nền và (2) Liệu pháp Insulin tích cực hoặc tăng cường.

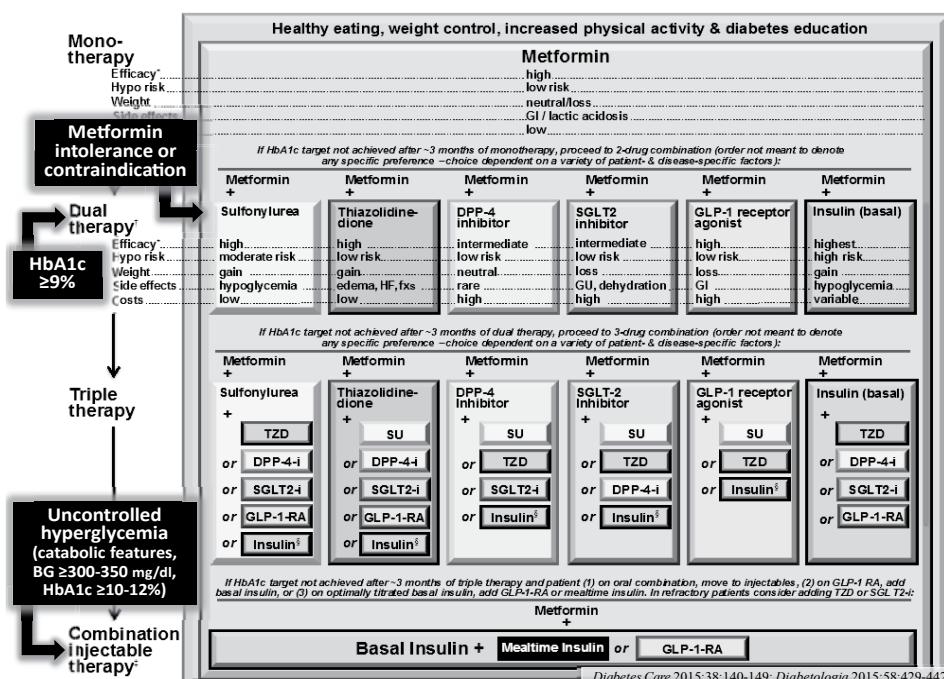
4.1. Liệu pháp Insulin nền (basal insulin therapy)



**Sơ đồ 1. Lượng insulin nền sinh lý (endogenous insulin) hàng ngày
khoảng 50% lượng insulin toàn thể**

Chỉ định: Bệnh nhân có đường máu trước ăn và sau ăn ở giới hạn bình thường hoặc hơi cao theo khuyến cáo nhưng HbA1c không đạt được mục tiêu khi đang điều trị phối hợp thuốc viên hạ đường huyết đường uống với liều tối đa.

Theo Hiệp hội các nhà Nội Tiết Lâm sàng Hoa Kỳ (AACE: American Association of Clinical Endocrinologists) và ADA/EASD 2015 chỉ định insulin nền cho các bệnh nhân ĐTD type 2 có nguy cơ nhiễm độc glucose, HbA1c ≥ 9% mặc dù đang dùng 2 loại thuốc viên hoặc không đạt mục tiêu sau một năm điều trị.



Sơ đồ 2. Hướng dẫn sử dụng thuốc hạ đường huyết trong đái tháo đường type 2

của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2015

Cách dùng:

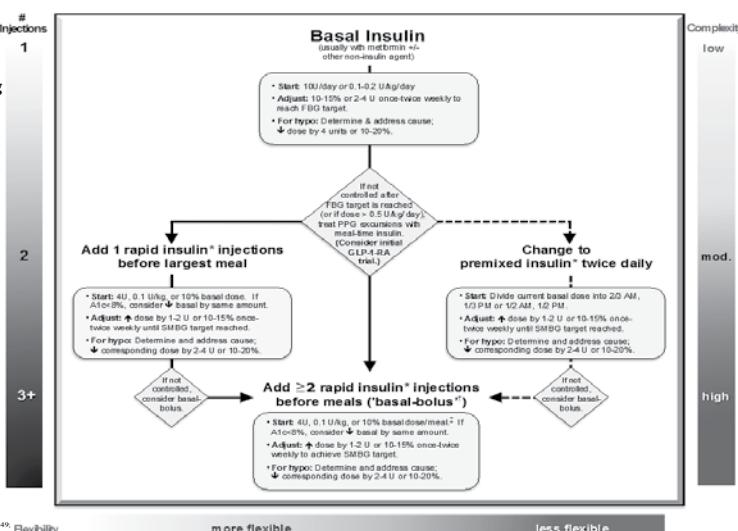
Insulin nền kết hợp thuốc viên uống trước đó (1 hoặc 2 hoặc 3 thuốc liều tối đa):

Thuốc uống hạ đường huyết như thường ngày + 1 mũi insulin chậm tiêm dưới da vào sau khi ăn tối trước khi đi ngủ loại insulin human NPH hoặc bất kỳ lúc nào trong ngày cùng thời điểm nếu dùng loại insulin chậm analogue (insulin detemir, insulin glargin...).

Liều dùng: Nên bắt đầu insulin liều thấp 0,1 U/kg rồi tăng dần tối đa 0,4 U/kg.

Hiệu chỉnh liều insulin nền theo hai cách sau (bảng 5) và (bảng 6).

Figure 3.
Approach
to starting
& adjusting
insulin in
T2DM



Diabetes Care 2015;38:140-149
Diabetologia 2015;58:429-442

Sơ đồ 3. Hướng dẫn liều pháp insulin trong đái tháo đường type 2 của

Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2015

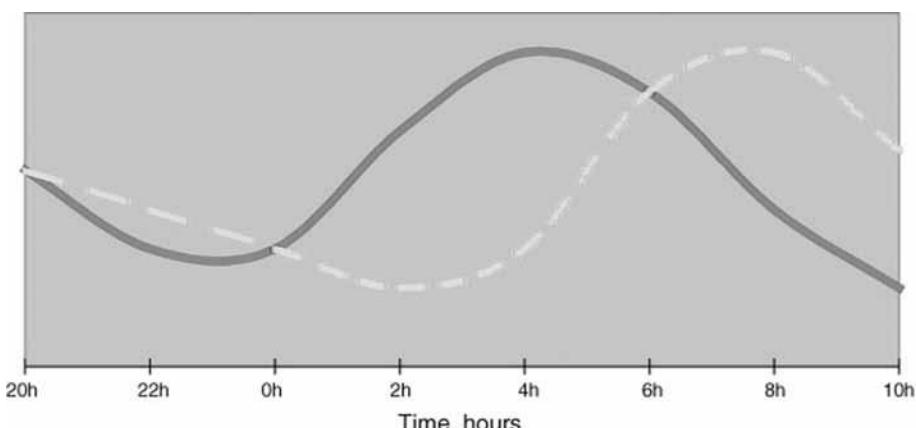
Lưu ý sơ đồ 4. Sử dụng 2 mũi chích insulin nhanh (thay vì 3 mũi chích) kết hợp insulin nền cũng được gọi liệu pháp basal bolus thay vì gọi basal plus trước đó.

Có sự thay đổi từ 2 mũi nhanh (thay vì 3) kèm một mũi nền cũng được gọi là Bolus basal.

Bảng 6. Hiệu chỉnh liều insulin nền theo AACE, ADA/EASD (2015)

	ADA/EASD	AACE
Liều bắt đầu khi:		
HbA1c: 7-< 8%	0,1-0,2 U/kg	0,1-0,2 U/kg
HbA1c: ≥ 8% (tăng đường huyết nặng)	0,3-0,4 U/kg	0,2-0,3 U/kg
Mục tiêu đường máu	Lúc đói/trước ăn:<130 mg/dl Trước khi đi ngủ <180 mg/dl	Lúc đói/trước bữa ăn <110 mg/dl
Lịch trình điều chỉnh liều	Tăng 1-2 U/2 lần mỗi tuần	Tăng 2 U/ 2-3 ngày

Khuyến cáo: điều chỉnh liều insulin trong liệu pháp insulin nền khi dựa vào đường huyết hồi cứu buổi sáng ít nhất trong 3 ngày liên tiếp. Bất kỳ cơn hạ đường huyết cần điều chỉnh liều.



Sơ đồ 4. Phân biệt tăng đường huyết buổi sáng do hạ đường huyết (màu xanh) hiệu ứng somogyi (somogyi effect) và tăng đường huyết do tăng các hormone chống điều hòa (màu đỏ) hiện tượng Bình Minh (Down phenomenon).

Khi sử dụng insulin NPH cần kiểm tra đường máu trước khi đi ngủ do loại insulin này có đỉnh cao vào buổi khuya gây hạ đường huyết trong khi ngủ. Tăng đường huyết buổi sáng khi sử dụng insulin nền nhất là NPH cần phân biệt hiệu ứng Somogyi và hiện tượng Down (sơ đồ 2). Vì vậy cần kiểm tra đường huyết lúc 4 giờ sáng hoặc đường nước tiểu đồng thời (glucose niệu âm tính) và Glucose máu buổi sáng vượt ngưỡng thận (≥ 200 mg/dl).

4.2. Liệu pháp insulin tích cực

Chỉ định: Liệu pháp insulin tích cực được chỉ định sau khi sử dụng liệu pháp insulin nền nhưng

đường huyết sau một hoặc nhiều bữa ăn không kiểm soát theo khuyến cáo cần tăng cường insulin nhanh hoặc insulin ngắn trước bữa ăn để kiểm soát tốt đường huyết sau ăn.

Cách dùng: Phối hợp insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn với insulin chậm (NPH) hoặc insulin analogue tác dụng kéo dài. Liệu pháp này chia làm 2 dạng.

Plus-basal insulin therapy: Insulin nền kèm 1 hoặc 2 mũi insulin nhanh hoặc ngắn cho 1 hoặc 2 bữa ăn mà không kiểm soát đường máu sau ăn. Chúng tôi đề xuất tên liệu pháp insulin bổ sung bán phần.

Bolus-basal insulin therapy: Insulin nền kèm 3 mũi nhanh hoặc ngắn cho ba bữa ăn không kiểm soát đường máu. Chúng tôi tạm gọi liệu pháp insulin bổ sung toàn phần.

4.2.1. Insulin nền và 1 hoặc 2 mũi phόng còn gọi liệu pháp insulin phόng nền bán phần (plus-basal insulin therapy)

Chỉ định: Khi đường huyết sau ăn không kiểm soát trong một hoặc hai bữa ăn chính.

Cách dùng: Thuốc uống hạ glucose huyết và chọn một trong những liệu pháp sau.

Dùng 2 loại insulin nhanh hoặc ngắn và insulin chậm:

Dùng 1 mũi Insulin nền (như trên) và chọn.

(1) Thêm 1 mũi Insulin tác dụng nhanh (insulin analogue) hoặc insulin tác dụng ngắn (insulin human) trước bữa ăn có đường máu không kiểm soát sau ăn.

(2) Thêm 2 mũi nhanh hoặc ngắn trước 2 bữa ăn đều không kiểm soát đường sau ăn.

Dùng loại insulin trộn lẫn (nhanh hoặc ngắn và chậm):

Mixtard (human insulin): 1 mũi insulin 2 pha hỗn hợp nhanh và chậm tiêm dưới da trước bữa ăn chiều nếu tăng đường máu sau bữa ăn chiều không kiểm soát.

Novomix (insulin analogue) dùng một hoặc hai mũi trước các bữa ăn không kiểm soát đường máu sau ăn.

Lиều dùng: insulin tác dụng nhanh hoặc tác dụng ngắn gây hạ đường huyết sau ăn vì vậy cần dựa vào đường huyết sau ăn (trong 2- 3 buổi liên tiếp) để tăng hoặc giảm liều insulin cho phù hợp.

Liệu pháp 2 mũi Insulin hỗn hợp (chậm và nhanh hoặc ngắn) có thể được xem như basal plus insulin therapy:

Tiêm 2 lần mỗi ngày: Trước hai bữa ăn sáng và chiều cách nhau 10 -12 giờ dành cho đối tượng

Không cần nhu cầu dinh dưỡng đặc biệt vào buổi trưa.

Cách điều chỉnh liều như liệu pháp insulin nền trước ăn sáng và trước ăn tối.

4.2.2. Liệu pháp phόng-nền toàn phần (Bolus basal insulin therapy)

(1) Dùng 2 loại bút chích insulin: Insulin nền + 3 mũi insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn trước ba bữa ăn không kiểm soát đường máu sau ăn.

(2) Dùng một loại bút insulin trộn lẫn Novomix (insulin analogue) dùng 3 mũi trước 3 bữa ăn không kiểm soát đường máu sau ăn.

Đây là liệu pháp insulin rất nhạy cảm cần có sự phối hợp giữa thầy thuốc, chuyên viên dinh dưỡng, bệnh nhân và thân nhân bệnh nhân trong việc sử dụng hợp lý giữa liều insulin tác dụng nhanh hoặc insulin tác dụng ngắn trước mỗi bữa ăn phù hợp với bữa ăn có thức ăn chứa chất đường (carbohydrate) và các hoạt động cũng như ăn dặm sau khi ăn.

Vì thế trước khi chích insulin cho mỗi bữa ăn cần chú ý những điểm cơ bản sau đây:

1. Dự định chích insulin cho bữa ăn nào (sáng, trưa, tối).

2. Loại insulin dùng tác dụng nhanh hay tác dụng ngắn.

3. Lượng thức ăn chứa chất đường sẽ tiêu thụ trong bữa ăn (kể cả lượng chất xơ chứa chất đường).

4. Đường máu trước ăn của mũi chích.

5. Chọn tỷ carbohydrate/insulin (dành cho lượng carbohydrate dự kiến sẽ sử dụng, phụ thuộc bữa ăn và người béo gầy).

6. Chỉ số ISF (Insulin Sensivity Factor): Điều chỉnh insulin khi đường máu trước ăn cao hoặc thấp hơn mục tiêu bình thường.

7. Tổng liều insulin sử dụng trong ngày.

8. Tổng liều carbohydrate sử dụng trong ngày.

9. Hình thức tập luyện thể lực sau bữa ăn.

10. Dự định ăn bữa phụ sau chích (thời gian và số lượng carbohydrate).

11. Chức năng thận (25% insulin thải qua thận hàng ngày).

12. Bệnh lý dạ dày ĐTD (Gastroparesis).

Một số khuyến cáo liệu pháp insulin tích cực

Hạ glucose huyết:

Đây là biến chứng thường gặp nhất khi tiêm insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn và ngay cả

insulin tác dụng chậm. Phần lớn hạ đường huyết xảy ra trong các trường hợp tiêm quá liều insulin, không xác định được về thời gian tác dụng của thuốc insulin (analogue tác dụng rất nhanh), do ống tiêm không phù hợp với lọ thuốc (ví dụ dùng ống tiêm U40 cho lọ insulin U100), bỏ bữa ăn hoặc ăn muộn hơn giờ quy định sau khi tiêm insulin, vận động nhiều... Vì thế cần chỉ dẫn cho bệnh nhân và thân nhân cách phát hiện các triệu chứng sớm của hạ glucose huyết và xử trí hạ đường huyết tại chỗ.

Hội chứng chết trên giường (Dead in bed syndrome) dành cho bệnh nhân ĐTD type 1 sử

dụng insulin có thể xảy ra cho bệnh nhân ĐTD type 2 sử dụng insulin vì thế:

Cần kiểm tra điện tim để đánh giá biến chứng tim do hạ glucose máu chỉ số QTc (≥ 440 ms) nếu nghi ngờ có hạ đường huyết hoặc mỗi lần tái khám.

Cần đánh giá các thang điểm sa sút trí tuệ hoặc MRI chức năng não nếu nghi ngờ có dấu hiệu sa sút trí tuệ thứ phát sau hạ đường huyết.

Vì thế khi chỉ định liệu pháp insulin, người thầy thuốc cần lưu ý “Cá nhân hóa liệu pháp insulin” trên đối tượng ĐTD type 2 có nguy cơ.

Bảng 7. Đánh giá năng lượng tiêu hao liên quan loại hình và thời gian hoạt động thể lực

Hoạt động (30 phút)	70 kg	80 kg	90 kg	110 kg	130 kg	135 kg
Chạy xe đạp (16 km/h)	188	225	250	300	350	375
Chơi golf (không xe vận chuyển)	150	180	200	240	280	300
Làm việc nhà	135	162	180	216	252	270
Chạy bộ (5 dặm/giờ)	278	333	370	444	518	555
Đi thang bộ	210	252	280	336	392	420
Bơi lội (2.3 mét/phút)	180	216	240	288	336	360
Chơi tennis	165	198	220	264	308	330
Đi bộ (3 km/h)	90	108	120	144	168	180

Bảng 8. Sơ đồ bổ sung lượng đường (CHO) liên quan đến đường máu trước khi tập luyện

Cường độ tập luyện	Nếu glucose máu trước tập	Tăng lượng CHO vào lúc tập	Loại thực phẩm
Thời gian ngắn hoặc cường độ trung bình	≤ 80 mg/dl	10-15 grams.	Trái cây hoặc bánh mỳ
	≥ 100 mg/dl	Không bổ sung	—
Cường độ trung bình	≤ 80 mg/dl	25-50 gam trước tập rồi thêm 10-15 gam/giờ, nếu cần thiết	Bánh mỳ, sữa hoặc trái cây
	80-170 mg/dl	10-15 grams	Trái cây hoặc bánh mỳ
	180-300 mg/dl	Không bổ sung	—
	≥ 300 mg/dl	Không nên tập	—
Cường độ cao hoặc tập thể dục	≤ 80 mg/dl	50 grams	Sữa, trái cây hoặc bánh mỳ
	180-300 mg/dl	10-15 grams/hr	Trái cây hoặc bánh mỳ
	≥ 300 mg/dl	Không nên tập	—

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. *American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care 2008;31(Suppl. 1):S61–S78.
2. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. *Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement.* Diabetes Care 2010;33:147-67.
3. David R. Whiting et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030.* Diabetes research and clinical practice 2011, 94:311 – 321.
4. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. *A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure.* Endocr Pract 2011;17:395–403
5. Garber AJ. *The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2009;11(Suppl. 5):10–13
6. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. *Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2009;361:1736 -47.
7. Marwan Hamaty (2011). *Insulin treatment for type 2 diabetes.* When to start, which to use. Cleveland clinic journal of medicine .volume 78, number 5.May 2011.
8. Jay H Shubrook (2014) *Insulin for type 2 diabetes: How and When to get started. The journal of family pratice.* February 2014. Vol 63, number 2.
9. Philip Home, Matthew Riddle (2014). *Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and Challenges.* Diabcare. Volume 37. June 2014
10. Amisha Wallia (2014). *Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus,* JAMA June 11.2014. volume 311.number 22.
11. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-2015.* Diabetes Care 2015;35(Suppl. 1):S11– S63.

ABSTRACT

INSULIN THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS-UPTODATE

Type 2 diabetes is a progressive disease characterised by insulin resistance and a decreasing ability of pancreatic β -cells to produce insulin. Both of these factors contribute to hyperglycaemia. Following lifestyle modifications, most type 2 diabetic patients begin treatment with oral hypoglycaemic medicines. Over time, The relentless decline in β -cell function frequently observed in type 2 diabetic patients, despite optimal drug management, has variously been attributed to glucose toxicity and lipotoxicity, and the efficacy of oral medication frequently diminishes (UKPDS). Treatment with insulin is eventually required, either alone, or more commonly in conjunction with oral medicines. There are a number of different insulin regimens to fit in with the varying requirements of different patients with type 2 diabetes (ADA/EASD-2015). Insulin regimens currently available range from the once-daily insulin regimen (basal insulin therapy), through multiple daily injections (plus basal or bolus basal insulin therapy). Insulin treatment must be individualized in type 2 diabetic patients, and there are a number of challenges to insulin initiation and intensification. The hemoglobin A_{1c} target for most patients with type 2 diabetes is 7% but needs to be modified when there is increased risk of hypoglycemia, reduced life expectancy, extensive comorbidities, or reduced resources.

CƠ CHẾ KHÁNG INSULIN

Nguyễn Kim Lương*

*Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên

TÓM TẮT

Giảm độ nhạy của insulin hay còn gọi là kháng insulin được xác định bằng sự giảm thanh thải glucose ở cơ vân, giảm tiêu thụ glucose sản xuất từ gan, giảm thủy phân lipid từ mô mỡ hoặc giảm toàn bộ chuyển hóa glucose của cơ thể. Bằng các phương pháp đánh giá độ nhạy của insulin, đã tính được tỷ lệ sản xuất glucose, chuyển hóa glucose và bắt giữ insulin trong chuyển hóa glucose, thủy phân lipid ở gan, cơ vân, mô mỡ. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, kháng insulin là yếu tố dự báo đái tháo đường type 2 sớm nhất, quá trình kháng insulin có thể xuất phát từ cơ vân. Kháng insulin ở cơ dẫn tới dư thừa năng lượng sau ăn vượt xa sự tổng hợp glycogen ở gan gây rối loạn chuyển hóa lipid máu. Lắng đọng lipid ở gan và kháng insulin ở gan là lý do của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và tăng glucose lúc đói. Sự lắng đọng lipid ở tế bào là do sự mất cân bằng giữa chất chuyển đến và mức độ sử dụng ở tổ chức có giảm sự đáp ứng với kích thích của insulin.

1. Đánh giá tình trạng kháng insulin

Cách đây hơn 70 năm Himsworth và Kerr lần đầu tiên đưa ra phương pháp để đánh giá độ nhạy của insulin bằng cách đo nồng độ glucose đáp ứng với insulin truyền qua đường tĩnh mạch. Phương pháp này gọi là test “kim đắng đường - tăng insulin”, từ đó test này được coi là tiêu chuẩn vàng để đo độ nhạy của insulin hoặc xác định tình trạng kháng insulin (insulin resistance: IR) của mỗi cá thể. Phương pháp này cho phép tính được hằng số của insulin với nồng độ glucose trong cơ thể. Kết hợp với phương pháp đo nhiệt lượng giãn tiếp bằng siêu âm quang phổ (Spectroscopy) đo được sự tiêu hao của chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ ở những tổ chức đặc biệt (gan, cơ vân, mỡ) cho phép xác định tỷ lệ sản xuất glucose, chuyển hóa glucose và sự bắt giữ insulin trong chuyển hóa glucose, thủy phân lipid trong cơ thể. Ngoài ra, có thể đánh giá hoạt động của insulin thông qua test dung nạp glucose đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Những kỹ thuật này đòi hỏi người thực hiện phải có kinh nghiệm và được thực hiện ở những trung tâm nghiên cứu y khoa hiện đại. Ngày nay, những chỉ số hay được sử dụng để đánh giá tình trạng kháng insulin như HOMA- R, HOMA- S và QUICKI được tính toán qua nồng độ glucose và peptid - C lúc đói.

IR được coi là tiền triệu của đái tháo đường vì có sự liên quan về thời gian giữa IR và giảm dung nạp glucose. Tabak và CS nghiên cứu độ nhạy của insulin ở một quần thể không đái tháo đường, theo dõi liên tục trong 13 năm thông qua chỉ số HOMA - S và HOMA-B. Kết quả cho thấy, những cá thể đái tháo đường có HOMA-S thấp hơn 29% và HOMA- B tăng 13%. HOMA-S giảm đến 5 năm trước khi đái tháo đường. HOMA-B hằng định tới 4 năm trước chẩn đoán đái tháo đường, tăng ở 3 năm sau cùng trước khi đái tháo đường. Những số liệu này cho thấy tình trạng IR có trước kéo theo phản ứng tăng hoạt động để bù đắp của tế bào β trong thời gian dài dẫn tới sự mất bù của dòng feedback insulin- glucose dẫn tới đái tháo đường. IR không những dự đái tháo đường type 2 mà còn liên quan đến bệnh lý tim mạch và các biến chứng.

Liệu sự khởi đầu của IR có phải do yếu tố di truyền hoặc yếu tố bắt thường có sẵn nào đó không? Trên thực tế, tiền sử gia đình là một yếu tố nguy cơ của đái tháo đường type 2. Nhưng, tỷ lệ người có gen đái tháo đường bị đái tháo đường tăng không có ý nghĩa so với người không có gen đái tháo đường nhưng có các yếu tố nguy cơ khác và thay đổi lối sống làm cải thiện được tình trạng kháng insulin, giảm tỷ lệ đái tháo đường type 2.

Các yếu tố chuyển hóa như tăng nồng độ acid béo tự do, tăng tỷ lệ TG/HDL-C trong máu, tăng lipid trong cơ vân, trong gan có liên quan đến dự báo IR và đái tháo đường type 2. Vấn đề đặt ra là quá trình IR bắt đầu từ đâu? Và tổ chức của cơ thể phản ứng với IR như thế nào?

2. Kháng insulin ở cơ vân

Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, cơ vân là tổ chức chủ yếu đáp ứng với kích thích của insulin tiêu thụ glucose của cơ thể. Với kỹ thuật Spectroscopy gắn chất phóng xạ vào Cacbon (^{13}C magnetic resonance spectroscopy - $^{13}\text{CMRS}$) lần đầu tiên có cho phép trực tiếp đánh giá tác dụng của insulin kích thích tổng hợp glycogen ở cơ thể sống trong một thời gian cụ thể. Phương pháp này cho thấy, ở người khỏe mạnh có độ nhạy insulin bình thường thì cơ vân tổng hợp glycogen từ glucose phải sử dụng tới 90% insulin của cơ thể và gần như tất cả glucose không oxy hóa. Kết quả nghiên cứu sử dụng kỹ thuật kẹp insulin và $^{13}\text{CMRS}$ cho thấy, ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 sự tổng hợp glycogen ở cơ gấp trở ngại chính là do IR, có 60% giảm tổng hợp glycogen ở cơ dưới kích thích của insulin. Một nghiên cứu khác cho thấy sự tổng hợp glycogen sau bữa ăn giảm 30% ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 mặc dù lượng insulin trong máu tăng lên gấp đôi người bình thường. Giảm tổng hợp glycogen có thể là hậu quả của sự không bình thường trong quá trình tổng hợp glycogen, vận chuyển glucose của GLUT4 hoặc phosphoryl hóa glucose. Nếu những diễn biến này kéo dài sẽ là ứng cử viên của đái tháo đường type 2. Khi kết hợp hai phương pháp $^{13}\text{C}/^{31}\text{P}$ MRS để đo trực tiếp nồng độ các chất trong cơ theo con đường chuyển hóa glycogen dưới kích thích của insulin cho thấy: trong suốt thời gian tăng insulin máu, hiệu quả tổng hợp glycogen giảm rõ và nồng độ glucose tự do trong tế bào, glucose -6-phosphate (G-6-P) tăng. Kết quả này cho thấy có hiện tượng giảm kích thích của insulin tới vận chuyển glucose qua màng tế bào cơ vân theo con đường GLUT4, đây được coi là khiếu khuyết chính trong đáp ứng IR tại cơ của bệnh nhân đái tháo đường type 2 và còn của bệnh nhân đái tháo đường type 2, béo phì. Những nghiên cứu dọc về cơ chế của IR ảnh hưởng tới GLUT4 đã khẳng định có tình trạng

thiểu đáp ứng của dòng insulin được đánh dấu làm giảm hoạt động của GLUT4 ở những cá thể IR. Những bệnh nhân đái tháo đường type 1 kiểm soát glucose máu kém cũng có hiện tượng giảm tổng hợp glycogen và tăng G-6-P, glucose ở cơ vân và giảm kích thích của insulin. Có thể đây là những nguyên nhân dẫn đến những thay đổi liên quan đến khái niệm “ngộ độc glucose”. IR cũng có thể xảy ra cả ở những người già, người có glucose máu bình thường và người lớn tuổi theo các cơ chế khác nhau. Một trong những nguyên nhân đó là sự tương tác chuyển hóa giữa acid béo tự do (FFA) và glucose ở cơ bằng chu trình mở “glucose - fatty acid cycle”. Điều này được giả thuyết rằng FFA oxy hóa trước làm tăng nồng độ của tỷ lệ acetyl - coenzym A/coenzym A trong ty lạp thể, ức chế phức hợp pyruvate dehydrogenase (PDH). Tăng thường xuyên citrat ức chế phospho fructokinase-1 và tăng G-6-P, chính G-6-P ức chế hexokinase II (HKII), dẫn tới tăng nồng độ glucose và giảm tiêu thụ glucose. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu khi làm tăng FFA trong thời gian thực hiện nghiệm pháp kẹp insulin kết hợp với chụp SPEC ($\text{MRS } ^{13}\text{C}/^{31}\text{P}$) để theo dõi trực tiếp quá trình tổng hợp glycogen và sự thay đổi của glucose tự do G-6-P dưới kích thích của insulin cho thấy kết quả khác với giả thuyết trên. Trong khi tăng FFA dẫn tới IR, làm giảm tổng hợp glycogen ở cơ và tăng glucose tự do, tăng G-6-P gợi ý có một cơ chế khác đối với IR hướng lipid. Lipid làm giảm khả năng vận chuyển glucose (dưới tác dụng của insulin) vào tế bào cơ vân đồng thời giảm glucose phosphoryl hóa dẫn tới giảm tổng hợp glycogen. Đó là con đường ức chế trực tiếp tới vận chuyển glucose không theo con đường ức chế tổng hợp PDH. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, nồng độ lipid trong tế bào cơ vân và tế bào gan (đo bằng phương pháp $^1\text{HMRS}$) có giá trị dự báo IR tốt hơn FFA huyết tương. IR hướng lipid liên quan đến dấu hiệu giảm insulin theo con đường giảm tyrosine phosphoryl của receptor insulin nền -1 (IRS-1), IRS-1 hoạt hóa phosphatidylinositol-3kinase (PI3K) 60 và serine phosphoryl của AKT. Một số nghiên cứu về chuyển gen ở mô hình động vật thấy khi tăng FFA làm tăng chuỗi dài acid béo acyl-CoA và DAG (diacylglycerol) trong tế bào cơ, nó không chỉ kích thích tổng hợp triglycerid mà còn

kích thích protein kinase C (PKC) cùng với serin phosphorylation của IRS-1 theo con đường serine - threonin kinase. Một nghiên cứu trên người, bằng cách truyền lipid đồng thời thực hiện nghiệm pháp tăng insulin - kìm glucose, sau 6 giờ truyền lipid thấy tăng DAG và proteinkinase C, có liên quan đến màng tế bào. Đây là những phản ứng đầu tiên của IR ở cơ theo con đường hướng lipid. Tương tự như FFA, nuôi dưỡng bằng protid quá nhiều cũng liên quan đến IR, do tăng các amino acid mạch ngắn trong huyết tương cũng làm giảm tổng hợp G-6-P và glycogen dưới tác dụng của insulin theo con đường serine phosphorylation của IRS-1. Cùng với giả thuyết IR hướng lipid rằng thiếu sự cân bằng giữa vận chuyển FFA và tổng hợp triglycerid theo con đường DGAT-1 tại cơ vân, những mảnh lipid như Acyl-CoA và DAG sẽ tích tụ ngăn cản tyrosine phosphorylation của IRA-1 dẫn tới giảm tác dụng của insulin và IR. Như vậy, bất cứ cơ chế nào liên quan đến sự làm giảm vận chuyển lipid tới cơ, tăng oxy hóa lipid và/hoặc kích thích tổng hợp triglycerid đều làm giảm Acyl-CoA và DAG sẽ phòng ngừa được IR hướng lipid.

Sự tích tụ lipid trong cơ vân có thể làm giảm quá trình oxy hóa lipid ở cơ. Ở người già, con của bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tỷ lệ nền của tổng hợp ATP giảm khoảng 40%. Kết quả của một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, không béo, nhạy cảm với insulin, trong thời gian có kích thích của insulin có tỷ lệ tổng hợp ATP ở ty lạp thể tăng gấp đôi so với người trẻ, khỏe là con bệnh nhân đái tháo đường type 2. Những nghiên cứu tương tự cho thấy những bệnh nhân đái tháo đường type 2 cân nặng bình thường đã giảm 25% hoạt tính phosphoryl hóa ở ty lạp thể. Một vấn đề được đặt ra là liệu chức năng ty lạp thể không bình thường có thể dẫn đến IR ở cơ? và đó có phải là khởi điểm cho quá trình phát triển đái tháo đường hay không?

Tuổi tác cũng liên quan đến sự giảm phát triển sinh học và đẩy nhanh quá trình chết theo chương trình của ty lạp thể. Ở người lớn tuổi không béo phì có IR, tăng nồng độ triglycerid trong tế bào cơ, giảm hoạt động phosphoryl hóa và oxidative của ty lạp thể lúc đói, giảm khoảng 30 - 40% sự tổng hợp ATP và tỷ lệ oxy hóa của Tricarboxylic acid (Tricarboxylic acid- TCA) ở cơ vân. Nhưng liệu giảm hoạt động của ty lạp thể có phải là yếu tố đầu

tiên làm IR ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 hay không thì vẫn còn chưa rõ. Tăng glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 là một yếu tố khác ảnh hưởng đến chức năng của ty lạp thể làm giảm tổng hợp ATP dưới tác dụng của insulin, liên quan nghịch với tình trạng mất kiểm soát glucose máu. Petersen và CS đã thực hiện nhiều nghiên cứu đánh giá chức năng của ty lạp thể liên quan đến tuổi và sự kiểm soát glucose. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm đối tượng trẻ, già, thế hệ 1 của bệnh nhân đái tháo đường type 2, có IR nặng nhưng glucose bình thường, đã giảm 30% sự tổng hợp ATP và TCA ở ty lạp thể so với nhóm chứng. Giảm hoạt động của phosphoryl hóa của ty lạp thể liên quan đến giảm 38% tỷ trọng của ty lạp thể dẫn đến giảm khối lượng của cơ vân của những cá thể này. Đây có phải là nguyên nhân đầu tiên của lắng đọng lipid trong cơ vân và IR hay không? Vẫn còn là vấn đề chưa được khẳng định, nhưng nó thường tham gia vào phát triển của những mảng vừa xơ và tính xuất hiện thường xuyên của IR. Giảm sự hiện diện của receptor PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) γ, Coactivator 1α (PGC1α) được tìm thấy ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, có liên quan đến phát triển sinh học của ty lạp thể, nhưng không tìm thấy ở nhóm chứng. Tuy nhiên, giảm chức năng ty lạp thể là nguyên nhân tiên phát hay thứ phát làm tăng tích tụ lipid trong tế bào thì chưa rõ. Những người họ hàng của bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị IR nặng có nồng độ FFA trong huyết tương và lipid dự trữ trong tế bào cao hơn người có cùng độ tuổi nhưng nhạy cảm với insulin. Điều này gợi ý rằng, giảm chức năng ty lạp thể là hậu quả của tăng lipid có sẵn trong tế bào. Để chứng minh cho lập luận này, khi truyền lipid mạch ngắn cho thấy lúc đầu là giảm sử dụng glucose, sau đó là giảm tổng hợp ATP được xác định bằng sự thay đổi nồng độ G-6-P. Mặt khác, tăng lipid sẵn có và/hoặc giảm lipid oxy hóa cũng làm tăng lắng đọng của lipid trung tính như DGA.

Ở những người trẻ, không béo, là họ hàng của người đái tháo đường type 2 bị IR nặng mà không có yếu tố nhiều, có thể bản thân họ đã thừa hưởng sự giảm độ nhạy của insulin. Sự thừa kế không bình thường này có thể do rối loạn chức năng của ty lạp thể dẫn đến IR ở cơ vân gây giảm oxy

hóa nền cùng với sự bất thường về chuỗi tín hiệu insulin dẫn tới lắng đọng sản phẩm chuyển hóa lipid trong cơ vân. Giảm chức năng ty lạp thể được đánh giá bằng sự tổng hợp ATP cũng tìm thấy ở những cá thể khác không béo nhưng có tăng nguy cơ đái tháo đường type 2 như Acromegaly, GDM, người trẻ béo có NAFLD.

3. Kháng insulin ở gan

Sau một bữa ăn hỗn hợp, gan ngưng sản xuất glucose và nhanh chóng dự trữ glycogen. Với cùng một điều kiện như vậy, ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 mặc dù kiểm soát glucose máu tốt vẫn có hiện tượng tăng glucose máu sau ăn, giảm tổng hợp glycogen 40% so với người không đái tháo đường. Điều đó không chỉ đơn giản do giảm tiết insulin sau ăn mà hậu quả nghiêm trọng hơn là từ khiếm khuyết về tác dụng của insulin tới tổng hợp glycogen. Sự không bình thường về tổng hợp glycogen kéo dài suốt thời gian thực hiện nghiệm pháp tăng insulin kim glucose, đây là thời điểm tối ưu cho tổng hợp glycogen. Quá trình tổng hợp glycogen ở gan dưới tác dụng của trung gian của insulin liên quan nghịch với nồng độ lipid ngoài tế bào tại gan, điều này xảy ra cả ở người đái tháo đường và người không đái tháo đường. Gợi ý, có sự liên quan giữa nồng độ lipid ở gan và IR ở gan. Ở người có hội chứng chuyển hóa, phụ nữ có tiền sử đái tháo đường thai nghén, người đái tháo đường type 2, hiện tượng lắng đọng lipid ở gan (gan nhiễm mỡ), bao gồm những bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non alcoholic fatty liver disease – NAFLD), có liên quan chặt chẽ với IR toàn cơ thể. Mặc dù còn có nhiều tranh cãi NAFLD là nguyên phát hay thứ phát, nhưng thường xuyên gặp IR ở người NAFLD. Tăng lipid có thể dẫn tới tích tụ triglycerid ở gan và IR. Kết quả những nghiên cứu truyền lipid chuỗi ngắn thấy xuất hiện IR ở gan như một phản xạ giảm tác dụng của insulin trong sản xuất glucose. Những nghiên cứu trên động vật gần đây cũng cho thấy, lipid trung gian như DGA cũng ức chế tác dụng của insulin và tăng lắng đọng triglycerid ở gan giống như cơ chế IR hướng lipid ở cơ vân.

Bằng phương pháp MRS thấy, người đái tháo đường type 2 không béo cũng có nồng độ ATP trong tế bào gan thấp hơn ở người cùng tuổi không

đái tháo đường. Thậm chí, khi kiểm tra lại nồng độ lipid ở gan người ta thấy nồng độ ATP trong gan có liên quan đến độ nhạy của insulin ở gan, nhưng với những người nhạy cảm với insulin thì không thấy hiện tượng này. Hiệu quả tổng hợp ATP ở gan của người đái tháo đường giảm khoảng 40%, có liên quan nghịch giữa độ nhạy của insulin ở cả ngoại biên và ở gan với khối lượng mỡ của cơ thể. Một số nghiên cứu khác cho thấy, người IR ở gan có thay đổi về nồng lượng ở gan độc lập với mức độ lắng đọng lipid ở gan. Tuy nhiên, dòng lipid tới tế bào mỡ dự trữ ở các tạng lớn có thể làm giảm quá trình chuyển hóa của ATP trong gan người đái tháo đường type 2. Khiêm khuyết về chuyển hóa lipid ở gan là nguyên nhân chính dẫn tới bệnh NAFLD và IR.

4. Kháng insulin ở mô mỡ

Chúng ta đã biết có sự liên quan chặt chẽ giữa béo phì, tích tụ mỡ ở ngoại biên với các marker của IR. Béo phì và hội chứng chuyển hóa có liên quan đến tăng phản ứng viêm dưới lâm sàng của tổ chức mỡ dẫn tới tiết cytokin. Những cytokin này hoạt động nội tiết như leptin, yếu tố hoại tử α (tumor necrosis factor – α) và interleukin -6 có thể kích thích serine phosphoryl hóa của IRS-1 và hoạt hóa I_K kinase β (IKK β), yếu tố nhân -KB (NF K B) cả 2 đều tham gia vào quá trình IR như đã mô tả ở trên. Trên lâm sàng, khi điều trị chống viêm cấp bằng acetylsalicylate hoặc kéo dài với salsalate cải thiện được tình trạng rối loạn chuyển hóa glucid và IR ở người đái tháo đường type 2 béo, cho thấy hiện tượng viêm có thể tham gia vào quá trình IR ở người béo. Ngoài ra, tổn thương ở lưới nội mạc mạch máu cũng tham gia như một nguyên nhân gây viêm tế bào và IR theo con đường hoạt hóa Jun- N terminal kinase (JNK). Ở những người đã phẫu thuật cắt bỏ phần trên của dạ dày để giảm béo có tăng độ nhạy của insulin, vì làm thay đổi tiết hormon và hệ vi sinh vật của ruột giống như làm giảm các marker làm tổn thương lưới nội mạc mạch. Tóm lại, rối loạn chuyển hóa lipid máu kéo dài có thể là nguyên nhân của tổn thương ty lạp thể và tổn thương lưới nội mạc mạch máu, giải phóng ra những mảnh do phản ứng oxy hóa, hoạt hóa lưới nội mạc mạch máu trước viêm NF K B chống lại chuyển hóa lipid trong tế bào.

Một số nghiên cứu rối loạn chuyển hóa lipid ở động vật thí nghiệm cho thấy, leptin có hiệu quả trong điều trị IR. Một nghiên cứu lâm sàng: điều trị bằng leptin 3-8 tháng cho người có IR, rối loạn chuyển hóa lipid nặng và trung bình, người đái tháo đường type 2 đã cải thiện được IR và giảm được nồng độ lipid trong tế bào ở gan và cơ vân. Kết quả này cho thấy vai trò của những mô đặc biệt trong IR hướng lipid, gợi ý rằng mỡ tạng là một marker của thoái hóa mỡ ở gan hơn là vai trò của nó làm tiến triển IR.

5. Kết luận

Quá trình kháng insulin xảy ra sớm nhất ở cơ vân, tiếp theo là ở gan. Bất cứ trường hợp nào làm phá vỡ sự cân bằng giữa nguồn cung cấp và sử dụng những mảnh acid béo (như DAG_S) tới gan và cơ sẽ dẫn tới kháng insulin. Ở những người có tình trạng kháng insulin, hiệu quả tổng hợp glycogen ở cơ vân sau ăn giảm tới 60%, nhưng nồng độ triglycerid và tổng hợp lipoprotein ở gan tăng 2 lần

so với người không kháng insulin. Sự thay đổi này có liên quan đến rối loạn thành phần lipid trong huyết tương đó là tăng triglycerid 60% và giảm HDL - C 20%, không liên quan đến adipocytokine. Kháng insulin làm giảm dự trữ glycogen sau ăn ở cơ vân dẫn tới tăng tổng hợp lipid ở gan, giải phóng nhiều VLDL gây ra tăng thoái hóa lipid, vừa xơ động mạch, béo tạng, hiện tượng viêm dưới lâm sàng. Kháng insulin dự báo đái tháo đường type 2 trước vài thập kỷ, có thể coi là yếu tố dự báo sớm nhất. Kháng insulin ở cơ vân và ở gan là hậu quả của sự mất cân bằng giữa vận chuyển đến và đi của chất nền từ hồ DAG, dẫn đến lắng đọng các sản phẩm lipid trung gian như DAG và Acyl- CoA, cản trở dòng tín hiệu của insulin. Tình trạng kháng insulin ở gan dẫn tới tăng glucose sau ăn và lúc đói ở người đái tháo đường type 2 tùy thuộc vào chức năng của tế bào β. Tình trạng kháng insulin ở cơ vân có thể là lý do đầu tiên can thiệp đến sự phát triển của NAFLD, hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường type 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, Mason GF, Rothman DL, Shulman GL. *Increased substrate oxydation and mitochondrial uncoupling in skeletal muscle of endurance-trained individual*. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 16701-6.
2. Brehm A, Krssak M, Schmid AI, Nowotny P, Waldhausl W, Roden M. *Increased lipid availability impairs insulin stimulated ATP synthesis in human skeletal muscle*. Diabetes 2006; 55:136-40.
3. Erion DM, Shulman GI. *Diacylglycerol-mediated insulin resistance*. Nat Med 2010; 16: 400-2.
4. Garg A, Arawal AK. *Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology*. Biochim Biophys Acta 2009; 1791: 507-13.
5. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE. *The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial*. Ann Intern Med 2010; 152: 346-57.
6. Hoeg LD, Sjøbreg KA, Jppensen J, et al. *Lipid-induced insulin resistance affects women less than men and is not accompanied by inflammation or impaired proximal insulin signaling*. Diabetes 2011; 60: 64-73.
7. Hotamisligil GS. *Inflammation and endoplasmic reticulum stress links obesity and diabetes*. Int J Obes (Lond) 2008; 32 suppl 7: S52- 4.
8. Kovacs TR, Ussher JR, Noland RC, et al. *Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance*. Cell Metab 2008; 7: 45-56.
9. Kraegen EW, Cooney GJ. *Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance*. Curr Opin Lipidol 2008; 19: 235-41.
10. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. *Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294: E15-26.
11. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. *Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism*. Lancet 2010; 375: 2267-77.

12. Schmid AI, Chmelik M, Szendroedi J, et al. *Quantitative ATP synthesis in human liver measured by localized ³¹P spectroscopy using the magnetization transfer experiment.* NMR Biomed 2008; 21: 437- 43.
13. Szendroedi J, Schmid AI, Meyerspeer M, et al. *Impaired mitochondrial function and insulin resistance of skeletal muscle in mitochondrial diabetes.* Diabetes care 2009; 32: 677-9.

ABSTRACT

THE MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE

Impaired insulin sensitivity, also termed insulin resistance, is then defined by reduced glucose clearance in skeletal muscle, impaired suppression of glucose production by the liver and lower rate of lipolysis by adipose tissue or by decreased combined action on whole body glucose disposal. The determination of insulin sensitivity from the glycemic response, creates conditions of constant insulin and glucose concentration, the rate of glucose production, insulin suppression of glucose metabolism, systemic lipolysis in skeletal muscle, liver, adipose tissue. Results of studies show that: insulin resistance is the main factor for type 2 diabetes. It likely starts in the muscle. Muscle insulin resistance leads to alterations postprandial energy deposition away from muscle glycogen toward hepatic de novo lipogenesis and dyslipidemia, hepatic lipid accumulation and hepatic insulin resistance eventually leading to non-alcoholic fatty liver disease and excessive fasting hepatic glucose production. This cellular lipid accumulation can occur by an imbalance between substrate delivery and removal from the insulin -responsive organs, causing defects/ disruption in insulin signaling.

Keywords: Insulin resistance, dyslipidemia, muscle, liver, adipose tissue, diabetes.

VIÊM GAN NHIỄM ĐỘC: MỘT SỐ VẤN ĐỀ VỀ CƠ CHẾ BỆNH SINH, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Lê Quang Thuận*, Phạm Duệ*, Vũ Văn Khiên**, Ngô Đức Ngọc***

*Trung tâm Chống độc, Bệnh viện Bạch Mai

**Khoa Nội tiêu hóa (A3), Bệnh viện TU'QD 108

***Bộ môn Hồi sức Cấp cứu, Trường Đại học Y Hà Nội

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với sự phát triển của xã hội loài người, công nghiệp hóa diễn ra ở khắp nơi, theo đó nhiều độc chất và ảnh hưởng của chúng tới con người ngày càng đáng báo động. Chất độc tác động tới nhiều cơ quan trong cơ thể mà trực tiếp là hệ tiêu hóa, gây ra các tình trạng bệnh khác nhau, trong đó viêm gan nhiễm độc (VGNĐ) là bệnh lý nặng - một trong những nguyên nhân thường gặp gây suy gan cấp với tỷ lệ tử vong cao, lý do hàng đầu dẫn đến ngừng sản xuất nhiều loại thuốc trên thị trường như: troglitazone, bromfenac, trovafloxacin, ebrotidine, nimesulide, nefazodone, ximelagaran, và pemoline... [8].

Tại Việt Nam, nguyên nhân gây VGNĐ có khác biệt so với thế giới theo xu hướng đa dạng hóa, ngoài ngộ độc các loại thuốc điều trị, bệnh nhân còn bị ngộ độc các chất có nguồn gốc động vật (mật cá, nọc ong, nọc rắn...), nguồn gốc thực vật (nấm amatoxin, vi nấm ochratoxin A...), các thuốc YHCT không rõ nguồn gốc, các hóa chất bảo vệ thực vật: thuốc trừ sâu, diệt cỏ...

Do đó, VGNĐ được coi là một thách thức lớn, với bệnh cảnh lâm sàng phức tạp, không có công cụ chẩn đoán xác định (phải chẩn đoán loại trừ hoặc sử dụng bảng điểm); nguyên nhân đa dạng, đan xen lẫn nhau; điều trị có nhiều chưa rõ, đặc biệt là căn cứ sử dụng các biện pháp thải độc (như lọc máu liên tục, thay huyết tương, MARS...), hỗ trợ điều trị trong bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, diễn biến phức tạp mà không có nhiều thuốc giải độc đặc hiệu.

II. MỘT SỐ THỐNG KÊ DỊCH TỄ

Tỷ lệ viêm gan nhiễm độc rất khó xác định do không biết được chính xác lượng bệnh nhân phơi

nhiễm, thiếu các công cụ chẩn đoán đặc hiệu và các báo cáo có hệ thống [20]. Nghiên cứu tại Pháp và Iceland cho thấy ước tính có tỷ lệ mắc thô 14-19 ca/100.000 dân/năm [30, 13].

+ Tại Việt Nam, chưa có thống kê đầy đủ và toàn diện về VGNĐ và suy gan cấp do VGNĐ. Số liệu từ Phòng thông tin Trung tâm Chống độc - Bệnh viện Bạch Mai (TTCĐ) trong 3 năm 2009, 2010, 2011 tỷ lệ bệnh nhân ngộ độc các thuốc gây độc cho gan có xu hướng ngày càng gia tăng, lần lượt là: 5,0%, 7,5%, 8,7% trên tổng số bệnh nhân vào điều trị, tỷ lệ tiến triển thành suy gan cấp gây tử vong 50-66,7% [3, 2, 1].

+ Trên thế giới, thống kê về VGNĐ không đồng nhất về phương pháp, phạm vi và thời gian nghiên cứu.

* Tại Mỹ: năm 2008, Chalasani, nghiên cứu trên 300 bệnh nhân (nữ 60%) thấy 3 nguyên nhân thường gặp gây VGNĐ là: amoxicillin/clavunate (8%), nitrofurantoin (4%) và isoniazid (4%), tử vong 8%, 14% tiến triển thành mạn tính, 9 ca được ghép gan (2%) [17]. Năm 2010, William Bernal và cs., thống kê trong vòng 10 năm (1987-2006) gặp 212 trường hợp suy gan cấp do VGNĐ, trong đó 3 loại thuốc thường gặp nhất là: isoniazid (48 BN, 22,6%), phenytoin (20 BN, 9,4%), propylthiouracil (19 BN, 8,9%) [37]. Reuben và cs. Nghiên cứu 1990-2002, 270 trường hợp suy gan cấp phải ghép gan do ngộ độc thuốc (49% ngộ độc paracetamol, còn lại 51% là các phản ứng đặc ứng), ước tính 11% các ca suy gan cấp là do ngộ độc tuc.

* Tại Pháp, năm 2002, Sgro và cs. nghiên cứu trên 109 BN (53% nữ), thấy 3 nguyên nhân thường gặp là: amoxicillin/clavunate (12%), NSAIDs (12%), kháng sinh (10%), tử vong 3% [29].

* Tại Tây Ban Nha, năm 2005, Andrade và cs. nghiên cứu trên 461 BN (nữ 49%), thấy 3 nguyên nhân thường gặp là: amoxicillin/clavunate (13%), thuốc điều trị Lao (5%), ibuprofen (4%); tử vong 5%, ghép gan 8 ca (2%), 10% trở thành mạn tính[6].

* Tại Iceland, năm 2013, Bjornsson và cs. Nghiên cứu trên 96 BN (56% nữ) thấy 3 nguyên nhân thường gặp là: amoxicillin/clavunate (22%), diclofenac (6%), azathioprine (4%); tử vong 1% [14].

* Tại Trung Quốc, năm 2013, Zhou và cs. nghiên cứu trên 24112 BN (46% nữ) thấy 3 nguyên nhân thường gặp là: thuốc điều trị Lao

(31%), thuốc khác và điều trị bồi trợ (19%), kháng sinh 10%; tử vong 3% [39].

* Tại Hàn Quốc, năm 2012, Suk và cs. nghiên cứu trên 371 BN (63% nữ) thấy nguyên nhân thường gặp nhất là thuốc chống nấm, và thảo dược (63%); 2 ca ghép gan và 1% tiến triển thành mạn tính [35].

Về nguyên nhân thảo dược và các thuốc YHCT gây VGNĐ, thường gặp hơn cả ở Châu Á so với Mỹ và Châu Âu: Tỷ lệ đặc biệt cao ở Hàn Quốc (63%) [35], Trung Quốc (19%) [39]; Iceland (16%) [14]; Mỹ (2,8%) [37]; Tây Ban Nha (2%) [6].

Bảng 1. Tình hình nghiên cứu về VGNĐ trên thế giới [20]

STT	Tác giả	Thuốc thường gặp			Thảo dược	Số BN	Tử vong	Ghép gan	Thành mạn tính
		(1)	(2)	(3)					
1	Chalasani và cs (Mỹ, 2008) [17]	Amoxicillin/Clavulanate (8%)	Nitrofurantoin (4%)	Isoniazid (4%) Trimethoprim/sulfamethoxazole (4%)	9%	N: 300 (Nữ 60%) Tuổi TB: 48	8%	2% (9)	14%
2	Zhou và cs. (Trung Quốc, 2013) [39]	Thuốc điều trị Lao (31%)	CAM (19%)	Kháng sinh (10%)	19%	N: 24112 (Nữ 46%)	3%		
3	Suk và cs. (Hàn Quốc, 2012) [35]	Thuốc chống nấm			63%	N: 371 (Nữ 63%)		1% (2)	1% (3)
4	Andrade và cs. (Tây Ban Nha, 2005) [6]	Amoxicillin/Clavulanate (13%)	Ebrotine (5%) INH/rifampin/pyrazinamide (5%)	Ibuprofen (4%)	2%	N: 461 (Nữ 49%)	5%	2% (8)	5% (46)
5	Bjornsson và cs. (Iceland, 2013) [14]	Amoxicillin/Clavulanate (22%)	Diclofenac (6%)	Azathioprine (4%)	16%	N: 96, (Nữ 56%)	1%		7% (7)
6	Sgro và cs. (Pháp, 2002) [29]	Amoxicillin/Clavulanate (12%)	NSAIDs (12%)	Nevirapine (9%)		N: 109 (Nữ 53%)	6%		

3. CƠ CHẾ VIÊM GAN NHIỄM ĐỘC

Dựa trên cơ chế tác động của thuốc trên gan người ta phân làm hai loại:

- Loại 1: Là loại thuốc gây độc cho gan phụ thuộc vào hàm lượng đó là loại thuốc có thể biết trước là sẽ độc cho gan.
- Loại 2: Là thuốc gây tổn thương gan do phản ứng quá mẫn, không phụ vào hàm lượng.

Ngoài ra còn loại thứ 3 không gây tổn thương gan về mặt vi thể nhưng lại làm rối loạn chức phận của gan.

3.1. Các hình thức gây tổn thương tế bào gan

Ít nhất 6 hình thức gây tổn thương gan đã được nhận diện [38]:

(1) Thay đổi nội môi canxi trong tế bào dẫn tới tách rời hoạt động của các sợi actin trên bề mặt tế bào gan, màng tế bào bị vỡ dẫn tới hiện tượng tiêu tế bào [A – Hình 1];

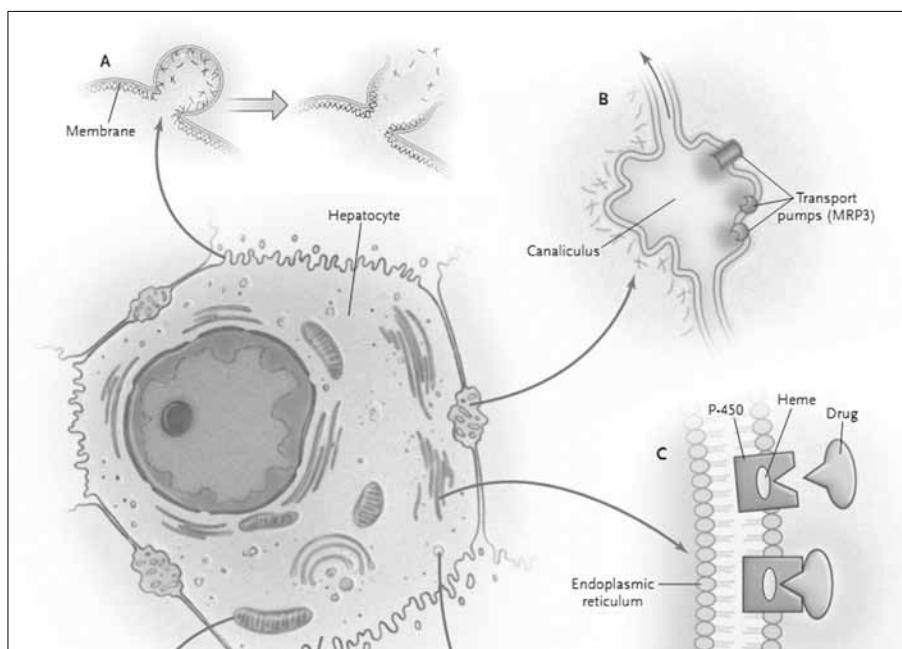
(2) Sự gãy vỡ sợi actin có thể xuất hiện ở gần các kẽm (canalculus), phần đặc biệt của tế bào gan đảm trách bài tiết mật. Mất quá trình tạo nhung mao và ngừng bơm vận chuyển như MRP3 (multidrug-resistance-associated protein-3) giúp ngăn ngừa bài tiết bilirubin và các phức hợp hữu cơ khác [B – Hình 1];

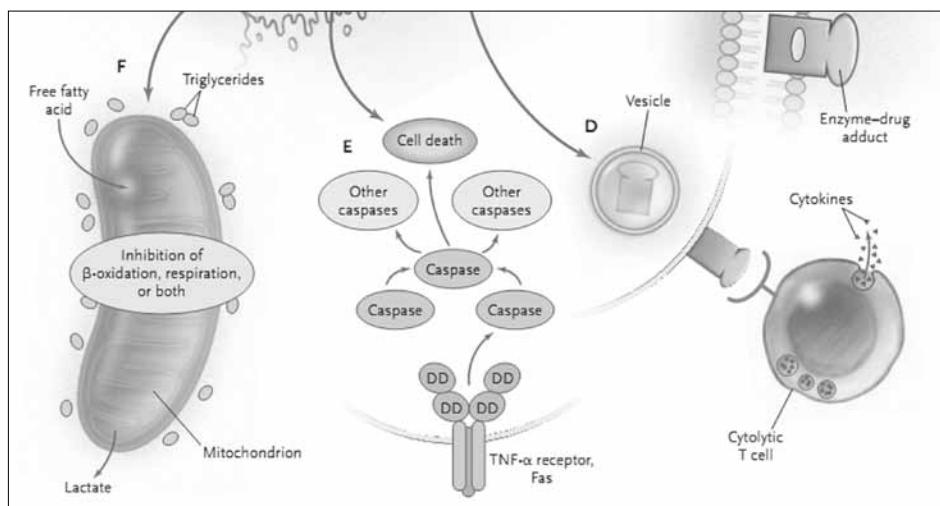
(3) Nhiều phản ứng của tế bào gan kéo theo hệ P-450 cytochrom chứa hem, sản sinh phản ứng năng lượng cao dẫn tới gắn đồng hóa trị thuốc với enzyme, tạo nên các phức hợp mới không có chức năng [C – Hình 1];

(4) Các phức hợp thuốc-enzyme di trú lên bề mặt tế bào trong các bọc nhỏ tác động giống như kháng nguyên đích của tế bào T đến tấn công ly giải, kích thích nhiều dạng đáp ứng miễn dịch (tế bào T và các cytokine) [D – Hình 1];

(5) Hoạt hóa con đường chết theo chương trình thông qua receptor TNF- α hoặc Fas dẫn tới chết tế bào theo chương trình [E – Hình 1];

(6) Một số chất (thuốc) ức chế chức năng ti thể bằng tác động kép lên quá trình β -oxy hóa (tác động sản sinh năng lượng bằng ức chế tổng hợp NAD và FAD, gây giảm sản sinh ATP) và các enzym trong chuỗi hô hấp tế bào. Các acid béo tự do không được chuyển hóa và thiếu hô hấp yếm khí dẫn tới tích tụ lactate và các gốc tự do. Các loài phản ứng với oxy (reactive oxygen species) có thể làm đứt gãy các DNA của ty thể. Kiểu tổn thương này là đặc trưng của nhiều tác nhân khác nhau bao gồm cả các chất ức chế sao ngược nucleoside (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors) - gắn trực tiếp vào DNA của ty thể, như acid valproic, tetracycline, và aspirin [F – Hình 1].





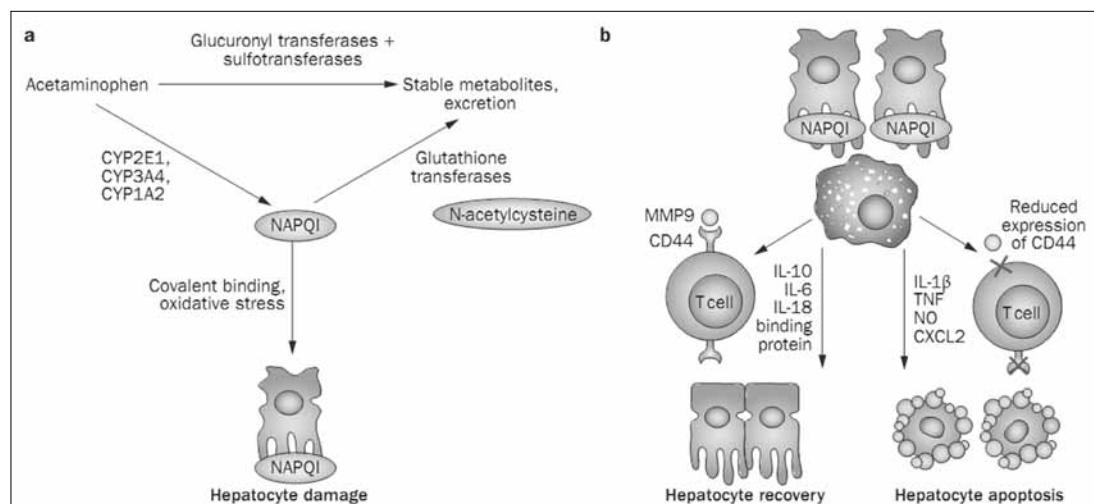
Hình 1. Các hình thức gây tổn thương gan [38]

3.2. Các cơ chế gây viêm gan nhiễm độc

3.2.1. Cơ chế gây độc phụ thuốc liều (Intrinsically hepatotoxic drugs)

Acetaminophen là ví dụ điển hình cho thuốc gây VGNĐ thuốc phụ thuốc liều lượng với cơ chế gây độc đã được hiểu biết khá rõ, đó là sự hình thành các chất chuyển hóa trung gian có hoạt tính phản ứng cao N-acetyl-p-benzoquinone (NAPQI) [25], tuy nhiên cơ chế đáp ứng miễn dịch cũng tham gia vào quá trình sinh lý bệnh này.

Acetaminophen được chuyển hóa chủ yếu qua gan bằng phản ứng liên hợp pha II với sulfation và glucuronidation. Chỉ một lượng rất nhỏ acetaminophen được chuyển hóa bằng phản ứng pha II – oxy hóa bởi hệ cytochrome P450 (CYP) và sau đó là phản ứng liên hợp ở pha II. Oxy hóa acetaminophen bởi CYP2E1 và isoenzym CYP3A4 có thể tạo thành một lượng NAPQI với số lượng thay đổi, sau đó chất này liên hợp với glutathione và được khử độc theo những cơ chế sinh lý nhất định để thành acid mercapturic. Khi lượng acetaminophen uống vào quá lớn, con đường chuyển hóa thông qua sulfation và glucuronidation bị quá tải, lượng NAPQI tăng lên nhanh chóng làm lượng glutathione dự trữ trong gan bị suy giảm, làm giảm khả năng khử độc thuốc [22]. Chất chuyển hóa đồng hóa trị gắn vào protein tế bào gan có thể làm phá vỡ chức năng ty thể kết quả là tế bào gan bị tổn thương. (Hình 2).



Hình 2. Cơ chế viêm gan nhiễm độc paracetamol [31]

3.2.2. Cơ chế đặc ứng (Idiosyncratic DILI)

Hầu hết các trường hợp tổn thương do thuốc đều được quy theo thuật ngữ “đặc ứng - idiosyncratic” - đó là tổng hợp các đặc điểm thông nhất và đặc hiệu với từng cá thể - không liên quan tới liều thuốc, đường dùng và thời gian dùng thuốc. Tuy nhiên phản ứng đặc ứng còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có 3 yếu tố chính: thuốc, cơ thể và môi trường.

3.2.3. Cơ chế gây độc ty thể (Mitochondrial toxicity)

Một dạng không thường gặp nhưng rất khác biệt của viêm gan do thuốc là do: (1) Úc chế tái tổng hợp DNA của ty thể, dẫn tới giảm số lượng ty thể, tổn thương tế bào gan, xơ hóa, tắc mật... [11]. Lâm sàng biểu hiện bằng: mệt mỏi, sụt cân và buồn nôn. Xét nghiệm thường thấy: hạ đường huyết, tăng amoniac và toan acid lactic nhưng chỉ tăng nhẹ ALT [23]; (2) Một số thuốc có thể tham gia và úc chế quá trình β oxy hóa ty thể của acid béo, dẫn tới suy chức năng ty thể [18]; valproate cũng có thể úc chế trực tiếp chuỗi hô hấp tế bào và do đó làm giảm tổng hợp ATP [32].

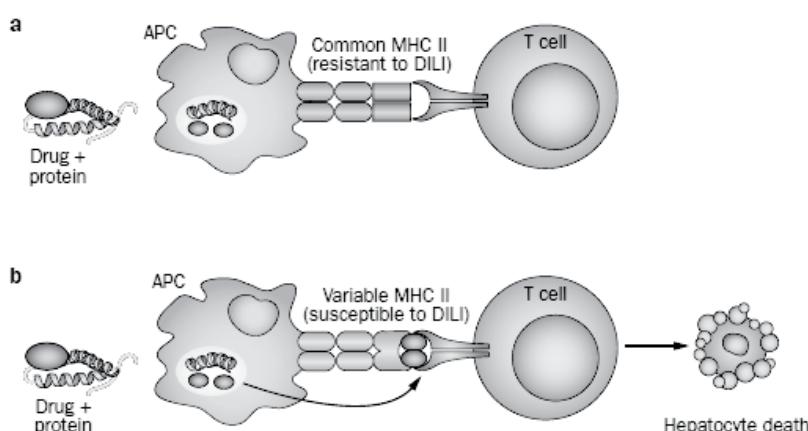
3.2.4. Cơ chế tắc mật (Mechanisms cholestatic DILI)

Tắc mật do thuốc là do dòng dẫn mật bị tổn thương dẫn tới ứ acid mật trong tế bào gan. Tác động gây độc tế bào của acid mật có thể gây nên tổn thương gan dẫn tới xơ gan, xơ hóa đường mật biểu hiện bằng suy gan cấp hoặc mạn tính [21]. Biểu hiện lâm sàng của viêm gan tắc mật bao gồm vàng da, ngứa và tăng men phosphatase kiềm [33]. Có một số cơ chế như sau: (1) Viêm gan tắc

mật do hệ quả của tổn thương tế bào đường mật gây ra do bài tiết qua mật các chất chuyển hóa độc; (2) Thuốc trực tiếp hay giáp tiếp úc chế protein bơm bài xuất muối mật (BSEP) như: closporin, rifampicin và estradiol...; (3) Hậu quả của tương tác giữa các loại thuốc; hoặc thuốc có thể gắn vào một protein vận chuyển và do đó làm thay đổi khả năng vận chuyển để đào thải các thuốc khác gây độc; (4) Tổn thương do tự miễn dịch với tế bào biểu mô đường mật, chết tế bào theo chương trình [10], [36], [19]...

3.2.5. Cơ chế dị ứng (Immune mechanisms)

Thuốc là một phân tử nhỏ có thể gắn với protein (hapten hóa) trong những tình trạng sinh lý nhất định, hoặc theo sau hoạt hóa chuyển hóa. Tế bào trình diện kháng nguyên APC có thể thực bào phức hợp thuốc-protein và trình diện đến tế bào T-helper thông qua phân tử MHC type II. Sự khác nhau của các genotype kháng nguyên bạch cầu người có thể dẫn tới sự khác nhau của các rãnh gắn peptide MHC, dẫn tới hai hệ quả: a – không hoạt hóa tế bào T helper – dung nạp thuốc; b – hoạt hóa mạnh tế bào T helper, dẫn tới tổn thương chết tế bào gan. Đáp ứng miễn dịch của vật chủ với một thuốc, chất chuyển hóa hay protein lạ là bệnh nguyên quan trọng gây ra VGND. Đặc điểm cơ bản của phản ứng miễn dịch dị ứng hoặc tăng nhạy cảm là nổi ban hoặc tăng bạch cầu uva acid thường chỉ thấy ở một lượng ít bệnh nhân VGND [17]. Trong một nghiên cứu tiền cứu, Bonkovsky và cs. cho thấy có 7% bệnh nhân VGND có tăng bạch cầu uva acid, 26% có nổi ban, 31% có sốt [15].



Hình 3. Vai trò đáp ứng miễn dịch của vật chủ trong VGND [31]

4. Nguyên nhân

4.1. Ngộ độc thuốc

Có khoảng hơn 900 thuốc gây VGNĐ, bảng dưới đây cho biết đặc điểm của một số thuốc thường gặp gây VGNĐ

Bảng 2. Đặc điểm một số thuốc thường gặp gây viêm gan nhiễm độc [24]

Kháng sinh	Thời gian tiềm tàng	Đặc điểm thường tồn
Amoxicillin/Clavulanate	Ngắn tới trung bình	Tồn thương tắc mật, có thể tồn thương tế bào gan; Tồn thương thường gặp sau khi đã ngừng thuốc
Isoniazid	Trung bình tới dài	Tồn thương tế bào gan cấp tính tự viêm gan virus cấp
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Ngắn tới trung bình	Tồn thương tắc mật, có thể tồn thương tế bào gan; thường kèm theo đặc điểm miễn dịch dị ứng (sốt, ban, tăng bạch cầu ưa acid)
Fluoroquinolones	Ngắn	Thay đổi: tồn thương tế bào gan, tắc mật hoặc hỗn hợp (tỷ lệ tương đương)
Macrolides	Ngắn	Tồn thương tế bào gan, có thể tồn thương tắc mật
Nitrofurantoin		
<i>Thể cáp (hiếm gặp)</i>	Ngắn	<i>Tồn thương tế bào gan</i>
<i>Thể mạn</i>	Vừa tới dài <i>(Hàng tháng tới hàng năm)</i>	Tồn thương tế bào gan điển hình; thường giống với viêm gan tự miễn tự phát
Minocycline	Vừa tới dài	Tồn thương tế bào gan và thường giống viêm gan tự miễn
Thuốc chống động kinh		
<i>Phenytoin</i>	Ngắn tới trung bình	Tồn thương tế bào gan, hoặc tắc mật thường kèm theo đặc điểm miễn dịch dị ứng (sốt, ban, tăng bạch cầu ưa acid) (Hội chứng tăng nhạy cảm thuốc chống co giật)
<i>Carbamazepine</i>	Trung bình	Tồn thương tế bào gan, hỗn hợp hoặc tắc mật thường kèm theo đặc điểm miễn dịch dị ứng (sốt, ban, tăng bạch cầu ưa acid) (Hội chứng tăng nhạy cảm thuốc chống co giật)
<i>Lamotrigine</i>	Trung bình	Tồn thương tế bào gan với đặc điểm miễn dịch dị ứng (sốt, ban, tăng bạch cầu ưa acid) (Hội chứng tăng nhạy cảm thuốc chống co giật)
Valproate		
<i>Tăng amoniac máu</i>	Trung bình tới dài	Tăng amoniac máu, bệnh não
<i>Tồn thương tế bào gan</i>	Trung bình tới dài	Tồn thương tế bào gan
<i>Hội chứng giống Reye</i>	Trung bình	Tồn thương tế bào gan, toan máu, thoái hóa mõi túi nhỏ
Thuốc giảm đau		
<i>Chống viêm không steroid</i>	Trung bình tới dài	Tồn thương tế bào gan

Kháng sinh	Thời gian tiềm tàng	Đặc điểm thương tổn
Thuốc điều hòa miễn dịch		
<i>Interferon-β</i>	Trung bình tới dài	Tổn thương tế bào gan
<i>Interferon-α</i>	Trung bình	Tổn thương tế bào gan, viêm gan giống tự miễn
<i>Thuốc kháng TNF</i>	Trung bình tới dài	Tổn thương tế bào gan, có thể có đặc điểm viêm gan tự miễn
<i>Azathioprine</i>	Trung bình tới dài	Tổn thương tắc mật, tổn thương tế bào gan, có thể biểu hiện tăng áp lực tĩnh mạch cửa (bệnh tắc tĩnh mạch, tăng sản tái sinh nốt)
Thảo dược và thực phẩm chức năng		
<i>Dịch chiết trà xanh (catechin)</i>	Ngắn tới trung bình	Tổn thương tế bào gan
<i>Steroid đồng hóa</i>	Trung bình tới dài	Tổn thương tắc mật
<i>Pyrrolizidine alkaloid</i>	Trung bình tới dài	Hội chứng tắc nghẽn xoang (Sinusoidal obstruction syndrome)
<i>Flavocoxib</i>	Ngắn tới trung bình	Tổn thương tế bào gan hỗn hợp hoặc tắc mật
Hỗn hợp		
<i>Methotrexate (uống)</i>	Kéo dài	Gan nhiễm mỡ, xơ hóa
<i>Allopurinol</i>	Ngắn tới trung bình	Tổn thương tế bào gan hoặc hỗn hợp, thường có đặc điểm dị ứng miễn dịch. Granulomas often present on biopsy
<i>Amiodarone (uống)</i>	Trung bình tới dài	Tổn thương tế bào gan, hỗn hợp hoặc tắc mật. Gan thoái hóa mỡ túi lớn (Macrovesicular steatosis) và viêm gan nhiễm mỡ (Steatohepatitis)
<i>Androgen-containing steroids</i>	Trung bình tới dài	Tổn thương tắc mật; tăng sản dạng nốt hoặc ung thư tế bào biểu mô gan
<i>Thuốc mê dạng hít</i>	Ngắn	Tổn thương tế bào gan. Có thể có đặc điểm dị ứng miễn dịch ± sốt
<i>Sulfasalazine</i>	Ngắn tới trung bình	Hỗn hợp, tổn thương tế bào gan hoặc tắc mật. Thường có đặc điểm dị ứng miễn dịch
<i>Úc chế bom proton</i>	Ngắn	Tổn thương tế bào gan; rất hiếm gặp
<i>Ngắn: 3-30 ngày; trung bình: 30-90 ngày; dài: > 90 ngày.</i>		

(1) Paracetamol [27]

Ngộ độc paracetamol vẫn là nguyên nhân gây VGNĐ hàng đầu, chiếm khoảng 40% các ca suy gan cấp ở Mỹ. Paracetamol khá an toàn ở liều điều trị (3-4 g/ngày), nhưng có thể gây nên VGNĐ khi tăng liều. Liều thấp nhất gây độc là 7,5 - 10 g/ngày, tổn thương gan nặng khi uống 15-25 g/ngày. Nồng độ paracetamol máu sau uống 4-16 giờ được coi là chỉ dấu tiên lượng tốt nhất.

(2) Kháng sinh

Hầu hết kháng sinh gây VGNĐ thường do cơ chế đặc ứng, thông qua phản ứng miễn dịch với chất

chuyển hóa gây độc cho gan. Tỷ lệ gây viêm gan nhiễm được thường gặp trên lâm sàng với các kháng sinh amoxicillin/clavulanate, coximoxazole cũng như flucloxacillin; tỷ lệ thấp hơn với nhóm macrolide, tetracycline và fluoroquinolone. Nhóm thuốc chống lao thường gặp nhưng biểu hiện đa dạng từ mức độ tăng men gan không triệu chứng lâm sàng tới suy gan cấp nặng [28].

(3) Thuốc YHCT và thực phẩm chức năng

- Các bài thuốc có thể pha thêm nhiều loại khác như kim loại nặng (chì, arsen), acetaminophen, aspirin, steroid...

- Ma hoàng là vị thuốc nam được nhắc tới nhiều có khả năng gây nhiễm độc gan, ngoài ra còn nhiều các alkaloid chưa được nghiên cứu đầy đủ như pyrolizidine, teucrium, atracylitis, viscum, methysticum.

(4) Các thuốc khác

Có rất nhiều loại thuốc gây ra viêm gan nhiễm độc: thuốc điều trị lao, thuốc chống viêm không steroid, thuốc chống động kinh...

4.2. Hoá chất

Các hoá chất ngoại sinh chuyển hoá ở gan qua nhiều giai đoạn kết quả hình thành nên các gốc tự do có hoạt tính cao và là một trong những nguyên nhân gây tổn thương tế bào gan: Paraquat là hoá chất diệt cỏ gây tổn thương gan, rất thường gặp ở TTCĐ. Paraquat gây độc cho cơ thể chủ yếu qua đường ống tiêu hóa. Khi bị ngộ độc các triệu chứng sớm xuất hiện tại hệ tiêu hoá như đau bụng, loét miệng họng, thực quản. Tổn thương gan tuỳ thuộc mức độ nhiễm độc, nặng có biểu hiện gan to, vàng da kèm theo các triệu chứng suy sụp tế bào gan dẫn tới suy gan cấp. Tuy nhiên, nguyên nhân trực tiếp gây tử vong là do xơ hóa phổi không hồi phục.

- Các hóa chất dùng trong công nghiệp, tiêu dùng cũng gây VGND: nhóm fluor, chlor hoặc halogen gây hại từ tế bào gan, thoái hóa mỡ trong gan.

4.3. Độc tố tự nhiên

(1) Nấm độc amatoxin

Độc tố amatoxins tìm thấy trong các loài: Amanita, Galerina, Lepiota. Độc tố này gồm 4 loại:

Alpha, beta, gamma, epsilon. Alpha, beta, gamma là những chất độc chính gây tử vong ở người. Ở Việt Nam thường gặp hai loài: Amanita Virosa và Amanita Verna gây nên các vụ ngộ độc gây chết nhiều người ở đồng bào dân tộc miền núi phía Bắc.

Cơ chế gây độc: Amatoxin khi vào cơ thể nhanh chóng gắn vào men ARN polymerase II ức chế mARN không hồi phục, dẫn đến giảm tổng hợp Protein và gây chết tế bào. Cơ quan đích chính là màng nhày ruột, tế bào gan và ống lợn gần của thận. Ngoài cơ chế tổn thương trực tiếp tế bào gan, alpha amatoxin còn kết hợp với các cytokine gây tổn thương tế bào theo kiểu chết có chương trình.

(2) Vi nấm chúa ochratoxin A

Ochratoxin A là độc tố vi nấm từ các loài nấm Aspergillus, ngộ độc có thể dẫn tới suy gan tối cấp, tử vong trong vòng vài ngày, thường gặp trong vụ dịch, đặc biệt ở đồng bào dân tộc ở vùng núi phía Bắc Việt Nam do ăn gạo, ngô có chứa nấm mốc. Hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và những tiến bộ trong điều trị đã tạo nên những thành công vượt bậc trong kiểm soát và điều trị ngộ độc loại này [5].

(3) Ong đốt

- Thành phần của nọc ong: Các amin sinh học, phospholipase A, phospholipase B, hyaluronidase, antigen 5 acid phosphatase (đều có bản chất là protein), peptid gây tan tế bào mast, kinin.

- Các tác dụng sinh học của nọc ong: Gây đau tại chỗ. Trực tiếp gây tan máu, thí nghiệm trên thỏ thấy nó gây ngưng kết tiểu cầu. Có đặc tính gây hoại hoá bề mặt tế bào mast và liên quan đến vai trò gây tan máu của nó. Làm giảm cholesterol và lipid máu. Tác dụng độc lên thần kinh, chủ yếu lên chức năng tuỷ sống gây ra các biểu hiện tăng kích thích, co cơ, co giật. Tác động lên gan: hoại tử trung tâm tiểu thùy gan và viêm các ống mật ngoại vi, có thể do tác dụng trực tiếp của nọc ong.

(4) Các độc tố tự nhiên khác: mật cá, mật động vật khác, cathardin trong sâu ban miêu...

5. Chẩn đoán viêm gan nhiễm độc

5.1. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Khi đã loại trừ các trường hợp viêm gan do nguyên nhân ngoài ngộ độc, có thể chẩn đoán xác

định VGND bằng cách xem xét thêm các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng như: dị ứng với thuốc nghi ngờ ngộ độc, theo dõi diễn tiến của bệnh nhân sau dùng thuốc nghi ngờ ngộ độc, đánh giá các chỉ số sinh hóa, sinh thiết gan và kết hợp với định lượng nồng độ độc chất nếu có thể.

+ Tổn thương gan vừa đến nặng có biểu hiện lâm sàng gần giống viêm gan virus, đặc trưng bởi khởi phát nhanh, mệt mỏi, vàng da song hành cùng xét nghiệm men gan tăng. Mỗi thuốc hay độc chất có bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng: tổn thương tế bào gan thường men gan tăng cao (ít nhất gấp 5 lần bình thường), tăng phosphatase kiềm và bilirubin là đặc trưng của viêm gan thể tắc mật. Nguy cơ tử vong thường tăng ở bệnh nhân có tuổi cao [26].

+ VGND liên quan tới dị ứng thuốc: thường có ban đỏ, sốt, thời gian ủ bệnh ngắn (dưới 1 tháng), triệu chứng xuất hiện nhanh và tái phát sau khi dùng lại thuốc; xét nghiệm thấy bạch cầu ưa acid tăng cao trong máu ngoại vi, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, suy thận hoặc viêm tụy đi kèm, một số có trường hợp xuất hiện bệnh da nặng như hội chứng Steven-Johnson, hội chứng Lyell – là bằng chứng sát thực cho thấy biểu hiện quá mẫn với thuốc. Đặc biệt, có thể phát hiện phản ứng dị ứng-miễn dịch thông qua tìm thấy các tự kháng thể trong huyết thanh như: kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng cơ trơn.

+ Một số triệu chứng trên bệnh nguyên đặc hiệu:

(1) Ngộ độc paracetamol: Bệnh nhân thường biểu hiện dấu hiệu tiêu hóa sau uống 12-24 giờ, pha muộn 24-48 giờ. Viêm gan hoặc suy gan cấp xuất hiện từ 72-96 giờ sau uống. Có thể phòng ngừa VGND paracetamol bằng cách chỉ định sớm acetyl-cysteine sớm, trong vòng 12 giờ.

(2) Ngộ độc nấm chứa amatoxin: Triệu chứng lâm sàng chia làm 4 giai đoạn: (1) Giai đoạn ủ bệnh (8 đến 24 giờ, trung bình 12 giờ): Không có triệu chứng lâm sàng; (2) Giai đoạn dạ dày ruột (8 đến 24 giờ): Đi ngoài phân toàn nước giống như tả; đau bụng; buồn nôn, nôn ra thức ăn và dịch tiêu hóa. Các triệu chứng trên thường xuất hiện trung bình sau 12 giờ, kéo dài khoảng 1-2 ngày, một số ít trường hợp kéo dài hơn. Nếu không điều trị giai đoạn này, thường có mất nước và điện giải, nặng

hơn có thể sốc giảm thể tích, tụt huyết áp, suy chức năng thận, toan chuyển hoá; (3) Giai đoạn tiến triển âm thầm (36 đến 48 giờ): Triệu chứng về tiêu hoá giảm dần, BN cảm thấy khoẻ hơn nhưng tổn thương gan bắt đầu xuất hiện: vàng da, vàng mắt, tiểu vàng, gan to nhẹ, mềm; men gan, LDH và bilirubin tăng dần; (4) Giai đoạn suy gan (trên 48 giờ, có trường hợp muộn từ 4 đến 7 ngày). Các tổn thương gan nhẹ đến nặng: vàng da, RLDM, bệnh lý não do gan. Bệnh nhân tổn thương trong tình trạng suy gan cấp do các biến chứng: chảy máu do rối loạn đông máu, phù não, nhiễm khuẩn, suy đa tạng...

5.2. Chẩn đoán viêm gan nhiễm độc

5.2.1. Phương pháp chẩn đoán

Rất hiếm khi có thể chẩn đoán xác định VGND trên lâm sàng. Trừ một số trường hợp đặc biệt như biết chắc chắn nguyên nhân, như ngộ độc paracetamol, trong trường hợp này cần định lượng nồng độ paracetamol máu. Một số trường hợp khác như: ngộ độc nấm amatoxin, có thể xác định bằng mẫu nấm bởi chuyên gia, xét nghiệm đặc hiệu; định lượng nồng độ ochratoxin A trong nước tiểu hoặc huyết thanh... để chẩn đoán xác định.

Như vậy, hầu hết chẩn đoán VGND chưa có tiêu chuẩn vàng, tin cậy, vì vậy, các nhà gan mật trên thế giới và trong nước chấp thuận chẩn đoán VGND với nhiều mức độ tin cậy khác nhau, dựa vào sự phối hợp của nhiều yếu tố như mức độ cải thiện lâm sàng sau khi ngừng thuốc gây độc cho gan và sau khi loại trừ các nguyên nhân khác gây bệnh cho gan ngoài chất độc. Chẩn đoán VGND cần tuân theo một quy trình nhất định:

(1) Tầm soát phơi nhiễm các thuốc, chất độc và đánh giá khả năng gây độc cho gan của các thuốc này: Hỏi bệnh nhân và người nhà về tiền sử dùng thuốc.

(2) Loại trừ các nguyên nhân khác gây tổn thương gan: Hỏi bệnh, khám lâm sàng và các xét nghiệm để loại trừ các trường hợp như: viêm gan virus, viêm gan do lạm dụng rượu, viêm gan tự miễn, các yếu tố như nhiễm khuẩn, thiếu máu... và tiến hành các biện pháp chẩn đoán hình ảnh để loại trừ nguyên nhân do tắc mật.

Bảng 3. Các xét nghiệm cần làm để chẩn đoán loại trừ VGND

Test	Tình trạng	Chú thích
Huyết thanh chẩn đoán virus + HBsAg + IgM anti-HAV + IgM anti-HBc + Anti-HCV + IgM-CMV + IgM-EBV + Herpes virus	+ Viêm gan virus	+ Ít gặp ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là viêm gan A, tìm các yếu tố nguy cơ dịch tễ.
Huyết thanh chẩn đoán vi khuẩn: Salmonella, Campylobacter, Listeria, Coxiella, Rickettsia, Leptospira	+ Viêm gan nhiễm khuẩn	+ Nếu có sốt và/hoặc tiêu chảy
Huyết thanh chẩn đoán giang mai	+ Giang mai thứ phát	+ Nhiều bạn tình.
Bệnh tự miễn (ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM-1)	+ Viêm gan tự miễn, xơ gan mật tiên phát	+ Hay gặp ở phụ nữ
Tỷ lệ AST/ALT > 2	+ Viêm gan rượu	+ Lạm dụng rượu. Tăng men gan vừa dù biểu hiện lâm sàng nặng.
Ceruloplasmine, Đồng niệu	+ Bệnh Wilson	+ Bệnh nhân dưới 40 tuổi
Alfa-1 antitrypsin	+ Bệnh thiếu Alfa-1 antitrypsin	+ Bệnh phổi phổi hợp
Men gan tăng cao	Viêm gan thiếu máu	+ Tụt huyết áp, sốc, suy tim...
Giãn đường mật (siêu âm, CT, MRCP, ERCP)	+ Tắc mật	Đau bụng cơn, thê viêm gan tắc mật hoặc hỗn hợp
Phát hiện: Thâm nhiễm ác tính	+ Ung thư vú di căn + Thâm nhiễm trong bệnh bạch cầu	

Gần đây, một số nhóm tác giả đưa ra phương pháp đánh giá viêm gan nhiễm độc thuốc dựa theo bảng điểm RUCAM [24]. Tuy nhiên, giá trị của phương pháp còn chưa cao nhưng lợi điểm là có thể thống nhất được phương pháp chẩn đoán đồng nhất cho các nghiên cứu.

5.2.2. Chẩn đoán phân loại viêm gan nhiễm độc

Có nhiều cách phân loại VGND: (1) Theo nguyên nhân, tổn thương gan cấp do ngộ độc thuốc là tổn thương rất thường gặp chiếm khoảng 10% số trường hợp viêm gan cấp [40]. Chẩn đoán chính xác nguyên nhân sẽ giúp cho việc điều trị giải độc đặc hiệu; (2) Theo lâm sàng và xét nghiệm: các hình thức tổn thương cấp có thể gặp như tổn thương gây độc tế bào, tắc mật hoặc hỗn hợp gây độc tế bào và tắc mật hoặc hiềm gặp hơn là tổn thương thoái hóa mỡ [9]. Đặc điểm của các chỉ số xét nghiệm giúp cho theo dõi điều trị và tiên lượng viêm gan nhiễm độc, tiên lượng nặng hơn ở nhóm

tổn thương gây độc tế bào có biểu hiện vàng da [7], [12]; (3) Theo cơ chế gây độc có: cơ chế gây độc tế bào trực tiếp, đặc ứng, miễn dịch và chuyển hóa; (4) Theo mô bệnh học: hoại tử, chết tế bào theo chương trình; tắc mật; thoái hóa mỡ...

6. Điều trị

Điều trị VGND cần nhấn mạnh nguyên tắc là: (1) ngừng các thuốc gây độc cho gan, (2) điều trị hỗ trợ nhằm duy trì các chức năng cơ bản của gan, (3) dùng thuốc giải độc nếu có, (4) khắc phục biến chứng và chờ gan hồi phục, (5) ghép gan nếu có điều kiện và chỉ định. Muốn giảm thiểu các biến

chứng, giảm thiểu tỷ lệ tử vong cần tác động vào tất cả các nguyên tắc này.

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam các năm gần đây người ta nói nhiều tới vai trò của các phương thức lọc máu hỗ trợ điều trị VGND có hoặc không suy gan cấp. Cao cấp nhất hiện nay là phương thức lọc máu hấp phụ phân tử tái tuần hoàn (MARS), phương thức này được coi là một trong những công cụ hỗ trợ gan tiên tiến và có nhiều ưu điểm nhất hiện nay, tuy nhiên quá đắt tiền, do vậy khả năng ứng dụng rộng rãi là rất hạn chế. Thiết bị hỗ trợ gan ngoài cơ thể ELAD - Extracorporeal Liver Assist Device, cũng mới đang trong giai đoạn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

Tại Việt Nam, có một số công trình nghiên cứu công bố giá trị của thay huyết tương trong điều trị suy gan cấp do viêm gan nhiễm độc nặng, năm 2011 tác giả Ngô Đức Ngọc và cs. nghiên cứu thấy rằng thay huyết tương (PEX) là biện pháp tốt giúp loại bỏ bilirubin 30-50% sau mỗi lần lọc [3]. Không những thế, thay huyết tương còn có tác dụng giảm men gan và tăng tỷ lệ prothrombin có ý nghĩa thống kê. Tác dụng này có tính chất điều chỉnh rối loạn đông máu đồng thời hỗ trợ gan ở bệnh nhân suy gan cấp do ngộ độc nặng. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu là 66,7% - một con số cũng khá có ý nghĩa trong bối cảnh tỷ lệ tử vong do suy gan cấp là rất cao. Năm 2012, tác giả Phạm Duệ và cs. nghiên cứu thấy rằng PEX là biện pháp điều trị hỗ trợ có hiệu quả trong suy gan cấp ở

bệnh nhân viêm gan nhiễm độc, thay huyết tương cải thiện tình trạng giảm đông, tăng tì lệ fibrinogen và cho rằng cần chỉ định thay huyết tương sớm hơn, ở những bệnh nhân nặng cần thay theo chương trình [2, 4]. Do đó, tại Trung tâm Chống độc - Bệnh viện Bạch Mai ngày càng cải tiến quy trình kỹ thuật thay huyết tương cho VGND nặng, thay huyết tương đã giúp dần giảm tỷ lệ tử vong do được thực hiện theo kế hoạch bằng cách chỉ định sớm, đúng và phù hợp giúp tăng đào thải độc chất và hỗ trợ chức năng gan kịp thời.

7. Kết luận

Viêm gan nhiễm độc là bệnh lý ngày càng trở nên phổ biến và thường gặp. Điều trị VGND có nhiều khó khăn do: (1) chẩn đoán kó - đa số phải dựa vào chẩn đoán loại trừ hoặc bằng điểm; (2) điều trị có nhiều điểm chưa thống nhất do: chưa xác định được nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh phức tạp, thiếu các thuốc giải độc đặc hiệu. Nghiên cứu sâu về cơ chế bệnh sinh sẽ giúp ích rất nhiều cho điều trị đặc hiệu.

Các phương pháp lọc máu hỗ trợ gan, trong đó có biện pháp thay huyết tương trong điều trị VGND thể nặng là một biện pháp có tính mới và ý nghĩa không chỉ trong vấn đề thải độc mà còn có tác động hỗ trợ gan, chờ gan hồi phục, biện pháp này cần được tích cực nghiên cứu trong căn cứ chỉ định cũng như phối hợp với các biện pháp khác, kể cả ghép gan để ngày càng làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong do viêm gan nhiễm độc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Phạm Duệ, Đặng Quốc Tuấn (2012), "Nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật lọc máu ngoài cơ thể trong điều trị ngộ độc cấp nặng", Đề tài cấp Bộ Y tế.
2. Ngô Đức Ngọc, Nguyễn Thị Dụ, Phạm Duệ (2011) "Nghiên cứu hiệu quả của biện pháp thay huyết tương trong điều trị bệnh nhân suy gan cấp do ngộ độc nặng", *Tạp chí Thông tin Y Dược*, Số 3-2011, tr. 23-27.
3. Phạm Duệ (2011), "Đặc điểm rối loạn đông máu ở bệnh nhân suy gan cấp do viêm gan nhiễm độc", *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, Tập 6, số 3, tr.
4. Phạm Duệ, Lê Quang Thuận, Bé Hồng Thu và cs. (2015), "Successful Combination of Scheduled Plasma Exchange with Continuous Veno-Venous Hemofiltration in Treatment of Fulminant Hepatic Failure Due to Ochratoxin A", Society of Toxicology 2015 Meeting, p. 279.
5. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC và cs., 2005. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 129 (2): 512-521.
6. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S (2013), "Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury In the general population of Iceland", *Gastroenterology*;144 (7):1419.

7. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S, 2013. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, 144(7): 1419-1425.
8. Bonkovsky HL và cs., 2009. Immunoallergic manifestations of drug-induced liver injury in the USA. Results from the prospective study of the DILI network [abstract]. *Gastroenterology*, 136 (Suppl. 1), A-820.
9. Bryant AE, Dreifuss FE, 1996. Valproic acid hepatic fatalities. *Neurology*, 46, 465-469.
10. Chalasani N, 2008. Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 135, 1924-1934.
11. Naga P. Chalasani, Paul H. Hayashi, Herbert L. Bonkovsky, Victor J. Navarro, William M. Lee, Robert J. Fontana (2014), "ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury", *Am J Gastroenterol.* Practice Guideline, 1-17.
12. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, 2002. Incidence of drug induced hepatic injuries: a French population based study. *Hepatology*. 36(2): 451-455.
13. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P (2002), "Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study", *Hepatology*. 2002;36(2):451.
14. Shannan Tujios, Robert J. Fontana (2011), "Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench", *Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology*, 8, 202-211.
15. Suk KT, Kim DJ, Kim CH và cs. (2012). A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 107(9); 1380-1387.
16. William Bernal, Georg Auzinger, Anil Dhawan, Julia Wedon (2010), "Acute liver failure", *Lancet*, 376:190-201.
17. William M. Lee (2003), "Drug-Induced Hepatotoxicity", *The New England Journal of Medicine*, July 31, 474-485.
18. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H, 2013. Epidemiology of drug induced liver injury in China: a systemic analysis of the Chinese literature including 21789 patients. *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* 25(7), 825-829.

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRÚT MẠN TÍNH KHÁNG THUỐC

Nguyễn Khánh Trạch*

* Bệnh viện Bạch Mai

Chỉ định điều trị chung (cả B và C)

- Tải lượng virút từ 4 log (cả B và C) trở lên.
- Có bằng chứng tổn thương gan:
 - + Men gan tăng
 - + Fibroscan >8

Sinh thiết gan: có tổn thương hoại tử tế bào hoặc xơ hóa. Chỉ điều trị viêm gan B giai đoạn mạn tính. Viêm gan B cấp không cần điều trị.

I. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

Nucleotide hoặc lamivudine, adefovir, entecavir (baraclade), nucleotide, telbivudine, barcavir, tenofovir, (có rất nhiều biệt dược telvin, protevir...) emtricitabine, interferon α, peginterferon α2a, α2b, thymosin α1, interleukin 2, interleukin12.

Chú ý: Nếu bệnh nhân có kiều gan C không nên dùng interferon hoặc thymosine.

II. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B KHÁNG THUỐC

Khái niệm kháng thuốc: Điều trị sau 6 tháng mà virút không giảm hoặc giảm ít <2log/ml (log copies).

Khái niệm tái phát: sau kết thúc điều trị 4 tuần tải lượng virút lại tăng trở lại trên 1 log copies/ml.

Điều trị kháng thuốc:

1) Đang dùng nucleotid/sid

a) Thay bằng nucleotide/sid khác:

- Lamivudine thay bằng adefovir
- Adefovir thay bằng entecavir
- Antecavir thay bằng tenofovir

b) Thay bằng interferon

2) Đang dùng interfeeron

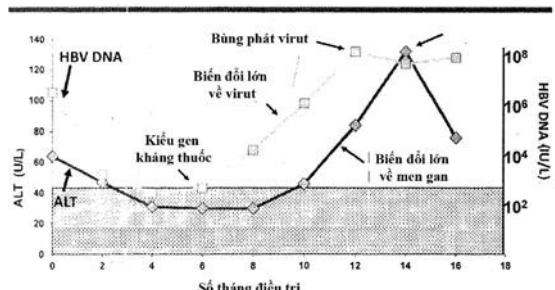
a) Thay bằng nucleoside hoặc nucleotide

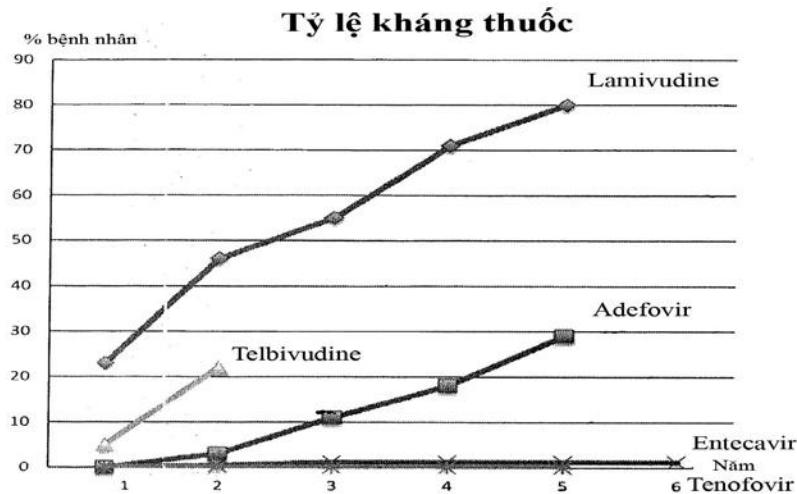
b) Dùng kết hợp với nucleotide/tide: interferon + nucleosid/tide

ĐỊNH NGHĨA KHÁNG THUỐC

TÊN	ĐỊNH NGHĨA
Điều trị thất bại tiên phát (không đáp ứng)	Giảm HBV-DNA < 1 log copie sau 12 tuần điều trị
Điều trị thất bại thứ phát (vi rút thay đổi đáng kể)	Tăng HBV-DNA > 1 log copie kể từ lúc cao nhất ở bệnh nhân tuân thủ điều trị, khẳng định bằng xét nghiệm ít nhất là sau 1 tháng
Thay đổi đáng kể về mặt hóa học	Tăng ALT sau khi đã trở về bình thường ở bệnh nhân tuân thủ điều trị
Kiểu gen kháng thuốc	Phát hiện ra quần thể vi rút mang đột biến sao chép ngược, cho thấy có sự kháng thuốc ở các xét nghiệm kiểu hình
Kiểu hình kháng thuốc	Giảm tính nhạy cảm đối với thuốc điều trị trên in – vitro qua PCR
Kháng thuốc chéo	Giảm tính nhạy cảm với 2 thuốc diệt vi rút bởi cùng một đột biến hay đột biến phôi hợp

Biến đổi virut và sinh hóa



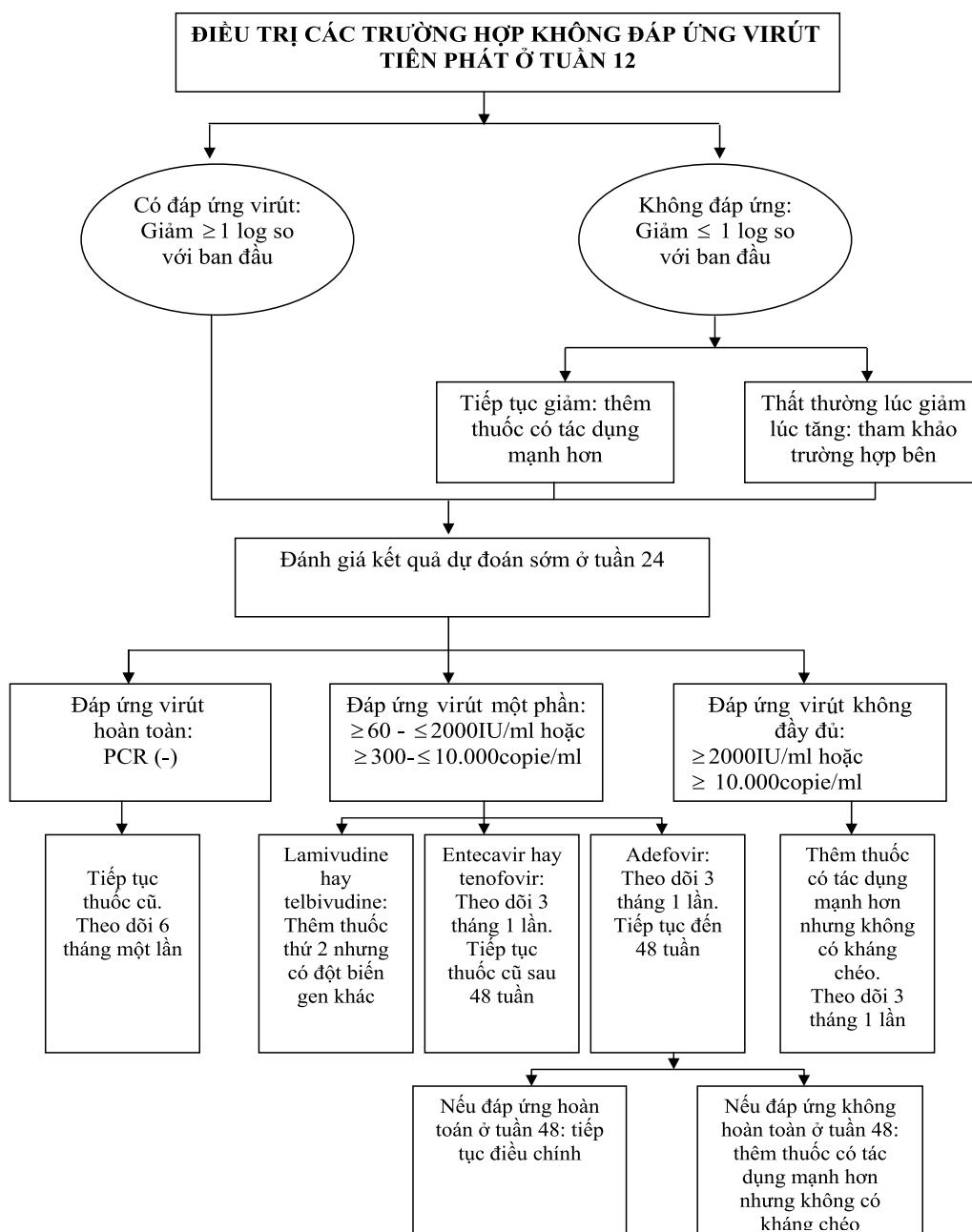
**Bảng 1. Bảng tên thuốc viết tắt**

TDF	tenofovir, disoproxil fumarat, dẫn xuất của ADV
ETV	Entecavir
LMV	lamivudin
ADV	adefovir
LdT	Telbivudin Thymidin nucleosid tổng hợp
CLV	Clevudin pyrimidine analogue ức chế HBV nhờ cạnh tranh
FTC	Emtricitabine
IFN	interferon

Bảng 2. Bảng diễn giải các loại thuốc

Tên thuốc	Brand name	Hãng (company)	Năm FDA cho phép	In Vitro IC50 μmol/L	Đột biến kháng thuốc	Tỷ lệ kháng sau 5 năm (cumulative resist)
Lamivudin	Zeffix Heptovir Epivir Epivir HBV	Glaxo smith kline	1998 (cho người lớn) 2000 (cho trẻ em)	3.3	Rt L80V/L Rt V173L Rt L180M Rt M2041/V	70%
Adefovir	Preveon Hepsera	Gilead	2002 (Mỹ)	6.3	rt A181T/V rt N236T	29% - 65%
Entecavir	Baraclud	BMS	2005 (Mỹ)	0,01	rt L169T rt T184S/A/I/L rt S202G/I rt M2041/V rt M2051/V	1,2 – 1,5%
Telbivudine	Sebivo (Châu Âu) Tyzeka (Mỹ)	Indenix Novartis	2006 (Mỹ)	0,19	rt A181T/V rt M20141	34% (3năm)

Tên thuốc	Brand name	Hãng (company)	Năm FDA cho phép	In Vitro IC50 μmol/L	Đột biến kháng thuốc	Tỷ lệ kháng sau 5 năm (cumulative resist)
Clevudin	Levorvir Revvovir	Bukwang pharm	2006 (Hàn Quốc)	0,9	rt L180M rt M2041/V	30% (3năm)
Tenofovir	Viread	gilead	2008 (Mỹ)	2,5	rt A181T/V rt A194T rt N236T	%



Bảng 3. Bảng hướng dẫn điều trị kháng HBV

Thuốc bị kháng	AASLD: Hội gan mật Hoa Kỳ	EASL: Hội gan mật Châu Âu	APASL: Hội gan mật Châu Á -TBD	KASL 2012 Hội gan Hàn Quốc
LMV Lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> Thêm ADV hay TDF Ngừng LMV Chuyển sang Truvada (TDF + FTC) 	<ul style="list-style-type: none"> Chuyển sang TDF Thêm ADV (nếu TDF không có sẵn) 	<ul style="list-style-type: none"> Thêm ADV Chuyển sang TDF, IFN 	<ul style="list-style-type: none"> Thêm ADV hay TDF Ngừng LMD, chuyển sang ADV hay TDF + nucleosid khác Chuyển sang TDF Ngừng LMV, cân nhắc chuyển sang IFN
ADV Adefovir	<ul style="list-style-type: none"> Thêm LMV Ngừng ADV Chuyển sang truvada Ngừng ADV Chuyển sang hay thêm ETV 	<ul style="list-style-type: none"> Chuyển sang ETV hay TDF Trước có kháng LMV: chuyển sang TDF + 1 nucleoside 	<ul style="list-style-type: none"> Thêm LMV, LdT hay ETV Chuyển sang TDF, IFN 	<ul style="list-style-type: none"> Trước đó có kháng LMV: Ngừng ADV, chuyển sang TDF + 1 nucleosid Thêm ETV 1mg, ADV là thuốc đầu tay, dùng đầu tiên Ngừng ADV chuyển sang TDF + 1 nucleosid Thêm nucleosid khác. Nếu rt A181T thêm ETV
ETV Entecavir	<ul style="list-style-type: none"> Chuyển sang TDF hoặc Truvada 	<ul style="list-style-type: none"> Chuyển sang TDF Thêm FDF Thêm ADV (nếu TDF không có sẵn) 	<ul style="list-style-type: none"> Thêm ADV hay TDF Chuyển IFN 	<ul style="list-style-type: none"> Thêm nucleosid
LdT telbivudine	<ul style="list-style-type: none"> Giống điều trị LMV 	<ul style="list-style-type: none"> Chuyển sang TDF Thêm TDF Thêm ADV (nếu TDF không có sẵn) 	<ul style="list-style-type: none"> Giống điều trị LMV 	<ul style="list-style-type: none"> Giống điều trị LMV
CLV Clevudin				<ul style="list-style-type: none"> Giống điều trị LMV
TDF Tenofovir		<ul style="list-style-type: none"> Thêm ETV, LdT, LMV, FTC Chưa dùng LMV: chuyển ETV Trước có kháng LMV: thêm ETV 		
Kháng nhiều thuốc		<ul style="list-style-type: none"> Phối hợp 1 nucleosid và 1 nucleotid (TDF hay dùng hơn) 	<ul style="list-style-type: none"> ETV + TDF Chuyển sang IFN 	<ul style="list-style-type: none"> TDF + ETV 1mg ADV + ETV 1mg
Chú giải	<ul style="list-style-type: none"> Đối với kháng đa thuốc, đặc biệt đòi hỏi phải cập nhật 	<ul style="list-style-type: none"> Lời khuyên dùng IFN cần phải hạn chế 	<ul style="list-style-type: none"> Lời khuyên về kháng TDF cần hạn chế 	<ul style="list-style-type: none"> Lời khuyên về kháng TDF và IFN cần hạn chế

VIÊM GAN B:**ĐIỀU TRỊ NHỮNG TRƯỜNG HỢP KHÁNG THUỐC DIỆT VI RÚT ĐỘT BIẾN GEN KHÁNG THUỐC
ĐÃ ĐƯỢC XÁC ĐỊNH**

Thuốc	Đột biến gen	Chiến lược điều trị
Lamivudine	rtV 173L rtL 180M rt M204V/L rtA 181V/T	Chuyển sang tenofovir ± emtricitabine Tabine
Adefovir	rt N 236 T rt 181T/V	Thêm entecavir Chuyển sang tenofovir ± emtricitabine Thêm tenofovir ± emtricitabine Chuyển sang entecavir + tenofovir Chuyển sang tenofovir / emtricitabine
Telbivudine	rtM 204L	Thêm tenofovir hay adefovir Chuyển sang tenofovir ± emtricitabine
Entecavir	rt s 184t, rts202L rtM 204 V/L rt M 250V	Thêm tenofovir Chuyển sang tenofovir / emtricitabine
Tenofovir	??	??

CÁC THUỐC HIỆN CÓ ĐỂ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C

Tên thuốc	Cách dùng
Pegylat IFN α2a α2b	1,5mcg/kg/tuần
Ribavirine	1000mg/ngày <75kg 1200mg/ngày >75kg
Sofosbuvir	400mg/ngày
Daclatasvir	60mg/ngày. Nếu có HIV có thể điều chỉnh 30mg/ngày nếu dùng atazanavir/rotanavir Hoặc 90mg ở người dùng efavirens. Không cần phải điều chỉnh nếu đã dùng tenofovir không cần điều chỉnh nếu dùng cyclosporine hay tacrolimus. Giảm liều 40 và 43% cho người suy gan vừa hoặc nhẹ. Không cần chỉnh liều cho Child B hoặc C
Simeprevir	150mg/ngày, với Child – Turcott- Pugh B và C không có liều điều chỉnh nào đưa ra

III. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C (CẤP, MẠN)

Khái niệm kháng thuốc: Sau 24 tuần điều trị tải lượng virút giảm chậm dưới 2log/ml hoặc không mất hẳn.

Tái phát: Sau khi điều trị có kết quả, ngừng thuốc thì virút lại tăng trở lại hoặc virút chỉ giảm một thời gian rồi tăng trở lại.

1. Điều trị lần 1: Với genotype 1

a) *Khuyến cáo cho bệnh nhân có thể dùng IFN:*

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng 1000mg<75kg, 1200mg>75kg + PEG/tuần x 12 tuần.

b) *Khuyến cáo cho bệnh nhân chưa điều trị và không thể dùng IFN:*

- Sofosbuvir 400mg/ngày + simeprevir (150mg/ngày) có dùng thêm hay không dùng thêm RBV theo cân nặng 1000mg hoặc 1200mg trong 12 tuần.

c) *Phương pháp điều trị khác khuyên dùng cho bệnh nhân chưa điều trị và có thể dùng IFN:*

- Simeprevir (150mg/ngày) x 12 tuần + RBV theo cân nặng + PEG/tuần x 24 tuần.

d) *Phương pháp điều trị khác cho người không thể dùng IFN:*

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng x 24 tuần.

• Phương pháp này kém hiệu quả hơn phương pháp sofosbuvir 400 + simeprevir 150mg/ngày nhất là bệnh nhân bị xơ gan.

e) *Khuyến cáo không dùng chế độ điều trị sau đây cho genotype 1*

- FEG/RBV dùng với hoặc không dùng telaprevir hoặc boceprevir trong 24 – 48 tuần.

- Đơn điều trị PEG, RBV hay aDAA.

2. Điều trị lần đầu với genotype 2

a) *Khuyến cáo nên dùng:*

- Sofosbuvir (400mg/ngày) + RBV theo cân nặng x 12 tuần.

b) *Khuyến cáo không dùng chế độ điều trị sau đây:*

- PEG/RBV x 24 tuần.
- Đơn điều trị PEG, RBV hay aDAA
- Telaprevir, boceprevir, hay simeprevir

3. Điều trị lần đầu genotype 3

a) *Khuyến cáo nên dùng cho người chưa điều trị gì, bất kể có thể hay không thể dùng được IFN:*

- Sofosbuvir (400mg/ngày) + RBV theo cân nặng x 24 tuần.

b) *Phương pháp điều trị khác cho genotype 3 dùng được IFN:*

- Sofosbuvir (400mg/ngày) + RBV theo cân nặng + PEG/tuần x 12 tuần.

c) *Khuyến cáo không được dùng các chế độ điều trị sau đây cho genotype 3:*

- PEG/RBV trong 24 – 48 tuần.
- Đơn điều trị PEG, RBV, aDAA.
- Telaprevir, boceprevir, hoặc simeprevir.

4. Điều trị lần đầu cho genotype 4

a) *Khuyến cáo nên dùng cho người chưa điều trị gì và có thể dùng được IFN:*

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng + FEG trong 12 tuần.

b) *Khuyến cáo nên dùng cho người chưa điều trị gì và không dùng được IFN:*

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng trong 24 tuần.

c) *Khuyến cáo chế độ điều trị khác nên dùng cho người có thể dùng IFN:*

- Simeprevir 150mg/ngày x 12 tuần + RBV theo cân nặng + PEG/tuần x 24 – 48 tuần cho người có thể dùng IFN.

d) *Khuyến cáo chế độ điều trị sau đây không được dùng cho người chưa điều trị gì:*

- PEG/RBV trong 24 tuần.
- Đơn điều trị PEG, RBV, aDAA.
- Telaprevir hay boceprevir.

5. Điều trị lần đầu cho genotype 5 hoặc 6

a) *Khuyến cáo nên dùng cho người có thể dùng được IFN:*

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng + PEG/tuần x 12 tuần cho người dùng được IFN.

b) *Chế độ điều trị khác khuyến cáo được dùng cho bệnh nhân chưa điều trị gì:*

- RBV theo cân nặng hàng ngày +PEG/tuần trong 48 tuần.

c) *Khuyến cáo các chế độ điều trị sau đây không được dùng:*

- Đơn điều trị PEG, RBA, hay aDDA.
- Telaprevir hay boceprevir.

Bảng 4. Tóm tắt chế độ điều trị cho người HCV điều trị lần đầu hoặc đã dùng PEG/RBV nhưng tái phát

Genotype	Khuyên dùng	Cách dùng khác	Không khuyên dùng
1	<ul style="list-style-type: none"> Bệnh nhân dùng được IFN: SOF + PEG/RBV x 12 tuần Không dùng được IFN: SOF + SMV + RBV x 12 tuần 	<ul style="list-style-type: none"> IFN: SMV x 12 tuần +PEG/RBV x 24 tuần Không dùng được IFN: SOF + RBV x 24 tuần 	<ul style="list-style-type: none"> TVR + PEG/RBV x 24- 48 tuần BOC + PEG/RBV x 24 – 48 tuần PEG/RBV x 48 tuần Đơn điều trị: PEG, RBV, aDAA Xơ gan: không được dùng PEG, SMV
2	• SOF + RBV x 12 tuần	Không	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV x 24 tuần Đơn điều trị: PEG, RBV, aDAA Bất kỳ chế độ điều trị nào với TVR, BOC, SMV
3	SOF + RBV x 24 tuần	SOF+PEG/RBV x 12 tuần	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV x 24 – 48 tuần Đơn điều trị PEG, RBV, hay aDAA Bất kỳ chế độ điều trị nào với TVR, BOC hay SMV
4	<ul style="list-style-type: none"> Dùng được IFN: SOF + PEG/RBV x 12 tuần Không dùng được IFN: SOF + RBV x 24 tuần 	SMV x 12 tuần + PEG/RBV x 24 – 48 tuần	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV x 48 tuần Đơn điều trị: PEG, BOC, aDAA Bất kỳ điều trị nào với TVR, BOC
5 hoặc 6	SOF + PEG/RBV x 12 tuần	PEG/RBV x 48 tuần	<ul style="list-style-type: none"> Đơn điều trị với PEG, RBV hay aDAA Bất kỳ điều trị nào với TVR hay BOC

IV. NHỮNG TRƯỜNG HỢP ĐIỀU TRỊ THẤT BẠI HOẶC TÁI PHÁT SAU KHI DÙNG PEG/RBV

1. Genotype 1

a) Khuyến cáo cho người genotype 1 điều trị PEG/RBV (không có men ức chế HCV protease) không đáp ứng điều trị:

- Sofosbuvir 400mg/ngày + simeprevir 150mg + dùng thêm hay không RBV theo cân nặng x 12 tuần để tái điều trị type 1, bất kể subtype hoặc có dùng được IFN hay không.

b) Khuyến cáo chế độ điều trị khác (có hay không có ức chế HCV protease) cho người dùng được IFN điều trị PEG/RBV nhưng không đáp ứng:

- Sofosbuvir (400mg) 12 tuần + RBV theo cân nặng + PEG/tuần trong 12 – 24 tuần để điều trị lại, bất kể subtype.

c) Khuyến cáo chế độ điều trị khác PEG/RBV (không có men ức chế HCV protease) cho người dùng được IFN nhưng không đáp ứng điều trị:

- Simeprevir 150mg/ngày x 12 tuần + RBV theo cân nặng + PEG/tuần x 48 tuần (tất cả bệnh nhân xơ gan dùng simeprevir đều tốt).

d) Những phương pháp điều trị sau đây không khuyến dùng cho người PEG/RBV (có hay không có men ức chế HCV protease) nhưng không đáp ứng:

- PEG/RBV có hay không dùng thêm telaprevir, hoặc boceprevir.
- Đơn điều trị PEG, RBV, aDAA.
- Với bệnh nhân không đáp ứng điều trị, hoặc xơ gan mất bù nặng hay trung bình (CTP child turcotte pugh class B hay C) không có chỉ định điều trị vì nhiều biến chứng của PEG và boceprevir, telaprevir).

2. Genotype 2

a) Khuyên dùng cho người không đáp ứng PEG/RBV:

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng/ngày x 12 tuần (với người xơ gan có thể điều trị đến 16 tuần).

b) Chế độ điều trị khác khuyên dùng cho người không đáp ứng với điều trị PEG/RBV:

- Dùng lại sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng/ngày + PEG/tuần trong 12 tuần.

c) Chế độ điều trị sau đây không được khuyên dùng:

- PEG/RBV có hay không dùng thêm telaprevir, boceprevir hay simeprevir.
- Đơn điều trị: PEG, RBV hay aDAA.

3. Genotype 3

a) Khuyên dùng cho người không đáp ứng với PEG/RBV:

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng x 24 tuần.

b) Phương pháp điều trị khác khuyên dùng cho người không đáp ứng PEG/RBV:

- Điều trị lại với sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng/ngày + PEG/tuần x 12 tuần.

c) Các chế độ điều trị sau đây không khuyên dùng cho người không đáp ứng điều trị:

- PEG/RBV có hay không dùng thêm telaprevir, boceprevir, simeprevir.

- Đơn điều trị với PEG, RBV hay aDAA.

4. Genotype 4, 5, 6

a) Khuyên dùng cho người genotype 4, không đáp ứng PEG/RBV:

- Sofosbuvir 400mg/tuần x 12 tuần + RBV theo cân nặng/ ngày + PEG/tuần x 12 tuần để điều trị lại.

b) Các phương pháp điều trị khác cho người genotype 4, không đáp ứng PEG/RBV:

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng/ngày x 24 tuần để điều trị lại.

c) Chế độ điều trị sau đây không khuyên dùng cho người genotype 4 không đáp ứng điều trị:

- PEG/RBV có hoặc không dùng thêm telaprevir, boceprevir.

- Đơn điều trị PEG, RBV, hay aDAA.

d) Khuyên dùng cho người genotype 5 hay 6 không đáp ứng điều trị với PEG/RBV:

- Sofosbuvir 400mg/ngày + RBV theo cân nặng/ngày + PEG/tuần x 12 tuần để điều trị lại.

e) Không có phương pháp điều trị khác cho người genotype 5 hoặc 6, không đáp ứng với PEG/RBV.

f) Phương pháp điều trị sau đây không khuyên dùng cho người genotype 5 hay 6 không đáp ứng điều trị:

- PEG/RBV có hoặc không dùng thêm telaprevir, boceprevir.

- Đơn trị liệu PEG, RBV hay aDAA.

Bảng 5. Bảng tóm tắt phương pháp điều trị cho người đã dùng PEG/RBV nhưng thất bại

Genotype	Khuyên dùng hàng đầu	Phương pháp khác	Không khuyên dùng
1	SOF + SMV ± RBV x 12 tuần	<ul style="list-style-type: none"> SOF x 12 tuần + PEG/RBV 12 tuần SMV x 12 tuần + PEG/RBV x 24 tuần 	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV ± telaprevir Đơn điều trị: PEG, RBV, aDAA Xơ gan không dùng PEG, SMV
2	SOF + RBV x 24 tuần	SOF + PEG/RBV x 12 tuần	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV ± ức chế HCV protease Đơn điều trị: PEG, RBV, aDAA. Không điều trị cho xơ gan mắt bù bằng PEG

Genotype	Khuyên dùng hàng đầu	Phương pháp khác	Không khuyên dùng
3	SOF + RBV x 24 tuần	SOF + PEG/RBV x 12 tuần	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV ± ức chế HCV protease Đơn điều trị: PEG, RBV, aDAA Không điều trị cho xơ gan mờ bù với PEG
4	SOF x 12 tuần + PEG/RBV x 24 tuần SOF + RBV x 24 tuần	SMV x 12 tuần + PEG/RBV trong 24 – 48 tuần	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV ± ức chế HCV protease Đơn điều trị PEG, RBV, aDAA Không điều trị cho xơ gan mờ bù bằng PEG
5 hay 6	SOF x 12 tuần + PEG/RBV 24 tuần	SOF + RBV x 24 tuần	<ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV ± ức chế HCV protease Đơn điều trị: PEG, RBV, aDAA Không điều trị PEG cho xơ gan mờ bù

Bảng 6. Bảng tóm tắt phương pháp điều trị cho bệnh nhân đã dùng PEG/RBV + telaprevir hay boceprevir thất bại

Genotype	Khuyên dùng hàng đầu	Phương pháp khác	Không khuyên dùng
1a	SOF x 12 tuần + PEG/RBV x 24 tuần	SOF + RBV x 24 tuần	PEG/RBV ± telaprevir hoặc boceprevir hoặc SMV
1b	SOF x 12 tuần + PEG/RBV x 12 – 24 tuần	SOF + RBV x 24 tuần	<ul style="list-style-type: none"> Đơn trị liệu với PEG, RBV hay aDAA Không dùng PEG hay SMV cho xơ gan mờ bù

Ghi chú:

Class I: dựa trên sự đồng thuận rõ ràng của các nhà khoa học, chuyên gia về chẩn đoán, điều trị là hoàn toàn có kết quả.

Class II: Ý kiến của các nhà khoa học, chuyên gia còn chưa được thống nhất, phân tán về chẩn đoán, các phương pháp đánh giá hoặc kết quả điều trị.

Class IIa: ý kiến nghiêng về phía tác dụng có kết quả và hay dùng

Class IIb: ý kiến cho rằng kết quả điều trị kém, ít dùng

Class III: ý kiến của các nhà khoa học, chuyên gia cho rằng phương pháp đánh giá, chẩn đoán, kết quả điều trị là không hữu hiệu, không tốt hoặc còn nặng hơn lên.

Mức độ rõ ràng:

Mức độ A: Dựa trên kết quả nghiên cứu phân tích đa chiều của nhiều trung tâm.

Mức độ B: Dựa trên kết quả nghiên cứu phân tích của một vài trung tâm hoặc một vài nghiên cứu riêng.

Mức độ C: Ý kiến đồng thuận của chuyên gia, các nhà khoa học nghiên cứu từng trường hợp.

Các chữ viết tắt:

BOC: Boceprevir

CTP: Child. Turcotte. Pugh
 DAA: Chất có tác dụng trực tiếp
 ESRD: Bệnh thận giai đoạn cuối
 IFN: Interferon α
 MELD: Hình mẫu của bệnh gan giai đoạn cuối
 MSM: Quan hệ tình dục nam
 OATP: Polypeptide hữu cơ vận chuyển anion
 P-gp: P-Glycoprotein
 PEG: Peginterferon α
 RBV: Ribavirine
 RGT: Điều trị có đáp ứng
 RVR: Đáp ứng virút nhanh
 SMV: Semiprevir: dùng điều trị cho bệnh nhân HCV genotype 1 bị bệnh gan còn bù kề cả xơ gan
 SOF: Sofosbuvir, một nucleosid đồng đẳng, dùng phối hợp với thuốc khác.
 SVR 12 (hoặc 24, hoặc 48 tuần...) đáp ứng virút trong điều trị 121, 24...tuần.

TVR: Telaprevir, chất có tác dụng trực tiếp với virút viêm gan C

IFN: Ineligible: được định nghĩa là một trong các trường hợp sau:

- Không chịu được IFN.
- Viêm gan tự miễn hoặc các rối loạn tự miễn khác.
- Nhạy cảm với IFN hoặc bất kỳ phức hợp nào khác.
- Bệnh gan mát bù.
- Trầm cảm, hoặc có biểu hiện của trầm cảm.
- Bạch cầu đa nhân trung tính dưới 1500/ μ l, tiểu cầu dưới 90.000/ μ , hemoglobin dưới 10g/dl.
- Có tiền sử bệnh tim mạch.

Relapse (tái phát): điều trị đầu tiên bằng PEG/RBV không phát hiện virút, sau đó tái phát phải ngừng điều trị.

V. ĐIỀU TRỊ TẾ BÀO GỐC

Điều trị ngay từ đầu hoặc sau khi điều trị bằng các phương pháp truyền thống không có kết quả.

Nguyên lý: Người ta tìm thấy ở người viêm gan có một loại tế bào gọi là tế bào gai, một loại tế bào có khả năng miễn dịch cao, nhưng số lượng không đủ nên không thể ngăn chặn sự nhân đôi của virút viêm gan, số lượng của tế bào này thay đổi nhiều ít tùy từng cá thể. Người ta đã lấy máu của người bệnh và lọc riêng loại tế bào này rồi truyền lại cho chính người bệnh. Phương pháp

này đã được áp dụng tại Trung Quốc và một vài nước khác kể cả Mỹ. Nhưng chưa được FDA công nhận và cho phép.

Ưu điểm: - Không kháng thuốc.

- Có hiệu quả, nhưng mức độ như thế nào còn phải chờ thời gian.

Nhược điểm: giá thành cao: 200 triệu cho một liệu trình.

Nếu phương pháp này thành công thì nó trở thành cứu cánh của những người bị viêm gan virút trong tương lai. Hy vọng sẽ là như vậy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- EASL: Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2014

(EASL: european Association for the study of the liver)

- EASL: Clinical practices guideline management of hepatitis C virus infection: J hepatology 2011; 55: 245 – 264

AASLD (american association for the study of liver diseases)

Recommanations for testing, managing anh Treating hepatitis

IDSA (in fectiono diseases Society of America
<http://www.hev.org> on 02/12/2014

Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ. Randomized trial of the virologic response during up to two years of entecavir- adefovir combination therapy in multiple- drug- refractory chronic hepatitis B virus patients. *Antimicrob Agents chemother* 2013; 57: 3369-3374 [PMID: 23650172 DOI: 10.1128/AAC.00587-13].

Park MS, Kim BK, Kim KS, Kim JK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Baartarkhuu O, Han KH, Chon CY, Ahn SH. Antiviral efficacies of currently available rescue therapies for multidrug- resistant chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 29-35 [PMID: 23593607 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.1.29]

Lin MT, Chou YP, Hu TH, Yu HC, Hsu YC,

Tsai MC, Tseng PL, Chang KC, Yen YH, Chiu KW. Telbivudine and adefovir combination therapy for patients with chronic lamivudine- resistant hepatitis B virus infections. *Arch Virol* 2014; 159; 29-37 [PMID: 23857507 DOI: 10.1007/s00705-013-1786-4]

Suh DJ, Lee HC, Byun KS, Cho M, Kweon YO, Tak WY, Chon CY, Koh KC, Lee YS. Efficacy and safety of pegylated interferon α 2a in patients with lamivudine-resistant HBeAg- positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2013; 18:765-773 [PMID: 23900457 DOI: 10.3851/IMP2664].

Gwak GY, Eo S, Shin S, Choi M, Lee J, Koh K, Paik S, Yoo B.A comparison of clevudine and entecavir for treatment – naive patients with chronic hepatitis B: results after 2 years of treatment. *Hepatol Int* 2013; 7: 106-110 [DOI: 10.1007/S12072-012-9368-1]

Svarovskia ES, Curtis M, Zhu Y, Borrotto- Esoda K, Miller MD, Berg T, Lavocat F, Zoulim F, Kitrinos KM. Hepatitis B virus wild-type and rtN236T populations show similar early HBV DNA decline in adefovir refractory patients on a tenofovir-based regimen. *J Viral Hepat* 2013; 20: 131 – 140 [PMID: 23301548]

Rodriguez C, Chevaliez S, Bensadoun P, Pawlotsky JM. Characterization of the dynamics of hepatitis B virus resistance to adefovir by ultra-deep pyrosequencing. *Hepatology* 2013; 58: 890-901 [PMID: 23505208 DOI: 10.1002/hep.26383]

VAI TRÒ CURCUMIN – NANO CURCUMIN TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ, VIÊM LOÉT DẠ DÀY

Đào Văn Phan*

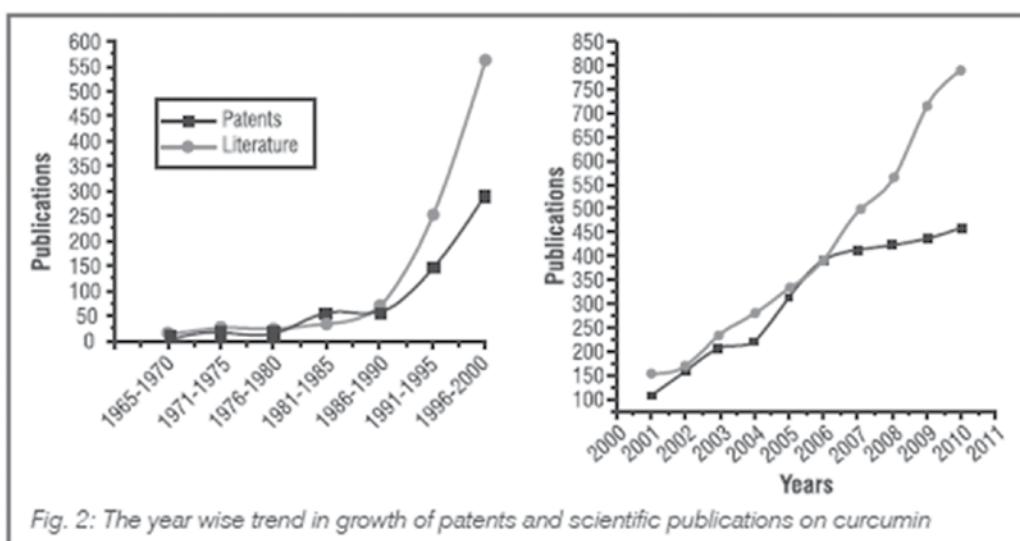
*Nguyên Chủ nhiệm BM Dược lý- Trường Đại học Y Hà Nội

Cây nghệ (*Curcuma longa*) được dùng trong chế biến thực phẩm của Ấn Độ và các dân tộc Châu Á từ hàng nghìn năm trước công nguyên. Theo y học phương Đông, nghệ có tác dụng làm lành vết thương, viêm loét, chống đau dạ dày, giải độc gan, vàng da, hoạt huyết, làm tan máu ứ, giúp co hồi tử cung sau sinh...

Năm 1815, Vogel & Pelletier đã phân lập được hoạt chất của nghệ và đặt tên là Curcumin, chiếm 2-5% trong nghệ. Gần 100 năm sau, năm 1910, Milobedzka và cs mới xác định được curcumin là polyphenol ky nước có cấu trúc diferuloylmethan. Curcumin thương phẩm là một hỗn hợp gồm 77%

diferuloylmethan, 18% demethoxycurcumin và 5% bisdemethoxycurcumin.

Nhiều nghiên cứu trong vài thập kỷ gần đây cho thấy polyphenol có nhiều tác dụng sinh học quý như tác dụng chống oxy hóa (anti-oxydant), kháng viêm, chống nhiễm khuẩn, chống nấm, chống ký sinh trùng, và đặc biệt là chống ung thư. Vì vậy, các nhà nghiên cứu đã rất nhanh chóng chuyển sự chú ý sang curcumin. Sơ đồ dưới đây cho thấy sự bùng nổ của các bài báo khoa học và các bằng phát minh về curcumin trên thế giới từng 5 năm một, từ 1965 cho tới 2011.



Có thể viện dẫn ra đây những tác giả đầu tiên đã nghiên cứu trên thực nghiệm để chứng minh công dụng của curcumin, đó là tác dụng chống tăng đường huyết (Srinivasan, M. 1972), tác dụng chống viêm (Simal, R.C. 1973), tác dụng chống oxy hóa (Sharma, O.P. 1976), tác dụng chống thấp khớp (Deodhar, S.D. 1980), tác dụng bảo vệ gan (Kiso, Y. 1983), tác dụng chống ung thư (Kuttun. R. 1985), tác dụng chống tắc mạch (Srivastava, R. 1995), tác dụng phòng nhồi máu cơ tim (Dikshit, M. 1995), tác dụng kháng khuẩn (Jordan, W.C. 1996), tác dụng bảo vệ thận (Venkatesan, N. 2000), tác dụng chống viêm loét dạ dày (Ronita De, 2009) v.v...

Vì curcumin có một số nhược điểm về sinh khả dụng như ít tan trong nước, khó hấp thu, dễ bị thải trừ nên các nhà khoa học đã sản xuất curcumin dưới dạng nano, là dạng tiểu phân có kích thước khoảng 100 nanomet ($1\text{ nm} = 1.10^{-9}\text{ m}$) (xin xem thêm phần sau).

Bằng sáng chế đầu tiên về curcumin dạng nano được mang mã số EP 103266 A2 ngày 30/5/2001 (lb-8) và tài liệu nghiên cứu đầu tiên về nano curcumin dành cho mục đích y học được công bố vào năm 2005 [Li L và cs: Cancer 2005, 104(6), 1322-1331]. Từ đó là sự bùng nổ các nghiên cứu và bằng phát minh về nano curcumin: năm 2005 có 18 bằng thì đến năm 2010 đã lên đến gần 100. Để đánh giá tiềm năng ứng dụng của curcumin dạng nano trong lĩnh vực y học, 254 bằng phát minh có liên quan đã được phân tích, cho thấy 24% bằng liên quan đến bệnh ung thư, sau đó là các bệnh tim mạch 13%, các chứng viêm 12%, bệnh tiêu đường 11%, bệnh khớp 10% và bệnh tiêu hóa 9%...

Phân tích riêng về 24% các bằng liên quan đến ung thư thì thấy trong đó, 16% là ung thư vú, 10% là u hắc tố, 10% là ung thư tuyến tiền liệt, 10% là ung thư phổi, 9% là ung thư máu...

Bài này xin chỉ nói về tác dụng chống ung thư và chống loét dạ dày-tá tràng của curcumin và nano curcumin.

1. Vai trò của Curcumin trong hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày tá tràng

1.1. Curcumin và Helicobacter pylori

Theo nhiều thống kê, *Helicobacter pylori* (HP) đã được tìm thấy trong 80% bệnh nhân có loét dạ dày và 90% có loét tá tràng. Phác đồ điều trị phối hợp 2 kháng sinh (amoxicilin + clarithromycin/metronidazol) với thuốc ức chế bom proton (omeprazol) và thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày (muối bismuth) đã có hiệu quả làm lành vết loét tới 80 - 90% sau vài tuần điều trị. Tuy nhiên, bệnh có thể tái phát sau một thời gian do chủng HP kháng thuốc, do các tác dụng phụ của thuốc, do già thành điều trị còn cao, do bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Vì vậy vẫn cần tìm một phương pháp mới, một thuốc mới có hiệu quả hơn.

Mahady G.B. và cs (2002), Han C.L. (2006) đã phát hiện ra tiềm năng kháng HP của curcumin dẫn đến việc nghiên cứu rất công phu của nhóm tác giả Ấn Độ đứng đầu là Ronita De (2009) và đã đi đến kết luận: Curcumin ức chế sự phát triển *in vitro* của 65 chủng HP được phân lập từ các bệnh nhân bị viêm loét dạ dày tá tràng. Đa số những chủng này đã kháng metronidazol, vì vậy cơ chế tác dụng của curcumin trên HP khác với cơ chế tác dụng của kháng sinh. Han C.L. đã chứng minh rằng hoạt tính kim hâm sự phát triển của HP là do curcumin đã ức chế một số enzym đặc hiệu cho quá trình tổng hợp acid amin vòng thơm cần thiết cho vi khuẩn. Rai D.J. và cs (2008) cho rằng curcumin đã ức chế các enzym và cơ chế điều phối sự phân bào của HP.

1.2. Curcumin và loét dạ dày thực nghiệm

Cũng nhóm nghiên cứu của Ronita De (2009) đã gây loét dạ dày thực nghiệm cho chuột nhắt bằng các chủng HP phân lập từ người mắc loét đường tiêu hóa. Hai tuần sau khi gây nhiễm, cho chuột uống curcumin 25mg/kg/ ngày trong 7 ngày, sau đó giết chuột, kiểm tra mô bệnh học dạ dày và so sánh với lô chứng không được điều trị. Kết quả cho thấy curcumin đã phục hồi được những tổn thương tọt loét niêm mạc và sự xâm nhập tế bào viêm vào niêm mạc dạ dày.

Trên chuột cống gây loét dạ dày thực nghiệm, sử dụng curcumin với liều 20, 40 và 80 mg/kg, Tuorkey M. và Karolin K. (2009) nhận thấy curcumin đã là giảm số lượng và chất lượng ổ loét, làm giảm tiết acid dịch vị, làm giảm hoạt tính các peroxid (tác dụng chống oxy hóa), làm giảm IL-6 là cytokin thúc đẩy viêm.

Ngoài tác dụng hỗ trợ điều trị viêm loét, curcumin còn có tác dụng bảo vệ, dự phòng loét dạ dày. Morsy MA. và El-Moselhy MA. (2013) đã gây loét dạ dày cho chuột cống bằng indometacin. Trước khi gây loét, cho chuột uống curcumin với liều 50 mg/kg. Kết quả cho thấy curcumin đã làm giảm chỉ số loét, làm giảm hoạt tính acid và pepsin dịch vị (giảm yếu tố gây loét), làm tăng nồng độ chất nhày (mucin) trong dịch vị, tăng mức oxid nitric trong dịch nhày (tăng yếu tố bảo vệ).

1.3. Curcumin trên bệnh nhân loét dạ dày

Các tác giả Thái Lan Prucksunand C. và cs (2001) đã tiến hành thử lâm sàng giai đoạn II trên 45 bệnh nhân có hội chứng viêm loét dạ dày tá tràng từ 16 đến 60 tuổi, gồm 24 nam và 21 nữ. Trong số đó chỉ làm được nội soi cho 25 bệnh nhân cho thấy có những vết loét ở dạ dày và hành tá tràng, rộng từ 0,5 - 1,5 cm. Cho bệnh nhân uống viên nang curcumin 300 mg, mỗi lần 2 viên, 5 lần trong 1 ngày. Kết quả cho thấy sau 4 tuần 48% không còn vết loét, sau 8 tuần là 72% và sau 12 tuần là 76%. Còn 20 bệnh nhân khác chỉ có vết trót niêm mạc, viêm hoặc triệu chứng khó tiêu, sau 1 đến 2 tuần điều trị đã hết các triệu chứng. Theo dõi các xét nghiệm về tế bào máu, hoạt tính enzym về chức năng gan-thận trước và sau nghiên cứu không thấy những thay đổi có ý nghĩa trên tất cả 45 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Có tác giả (Dong-ChanKim và cs. 2005) còn thấy curcumin phong tỏa được receptor H2 của dạ dày, làm giảm tiết acid.

Nhiều nghiên cứu lâm sàng khác để hỗ trợ điều trị ung thư, viêm khớp, Alzheimer... đã cho bệnh nhân uống tới liều 12 g/ngày mà vẫn thấy an toàn. Tuy nhiên khi dùng liều cao thì bệnh nhân khó uống.

Tóm lại, từ nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho đến thử nghiệm lâm sàng đã ghi nhận hiệu quả hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày của curcumin là do:

- Curcumin diệt được rất nhiều chủng Helicobacter pylori với cơ chế khác kháng sinh đang dùng, vì vậy nếu HP đã kháng kháng sinh vẫn chịu tác dụng của curcumin.

- Curcumin làm giảm các yếu tố tấn công dạ dày: làm giảm tăng tiết dịch vị acid, pepsin, làm giảm hoạt tính các chất thúc đẩy viêm trong cơ thể (các peroxid, IL-6).

- Curcumin làm tăng các yếu tố bảo vệ niêm mạc dạ dày: tăng nồng độ chất nhầy, tăng nitric oxid trong dịch nhầy.

- Curcumin có tác dụng chống viêm, làm hồi phục nhanh các tổn thương viêm loét trên niêm mạc dạ dày.

- Curcumin không gây biếu hiện độc với liều cao tới 12 g/ngày.

2. Vai trò của Curcumin trong hỗ trợ điều trị ung thư

2.1. Đích tác dụng phân tử của curcumin

Những nghiên cứu gần đây đã cho thấy trong bất kỳ một loại ung thư nào đó, có 300-500 gen bình thường đã bị biến đổi. Vì thế ung thư được đặc hiệu bởi sự rối loạn điều hòa thông tin trong tế bào ở nhiều bước khác nhau, nhưng phần lớn các thuốc hóa trị ung thư lại chỉ tác dụng điều biến đến *một mục tiêu* (mono target) nên hiệu quả kém. Nhiều hoạt chất có nguồn gốc thực vật có tác dụng trên *nhiều mục tiêu* (multitarget), lại không quá đắt và an toàn hơn đã và đang hấp dẫn các nhà nghiên cứu, trong đó, đứng đầu là curcumin.

Curcumin là một phân tử rất đa hướng, có tác dụng điều biến trên rất nhiều mục tiêu, bao gồm: hoạt hóa các yếu tố phiên mã như NF-kB (Nuclear factor-kappa B), STAT3 (signal transducers and activators of transcription), PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)...

Điều biến các kinase (EGFR, ERK, JAK), các cytokin (TNF, IL, MIP), các enzym (MMP, iNOS, ATPasa) và các yếu tố phát triển (EGF, NGF, HGF).

Nhờ những tác dụng đó, curcumin đã ức chế sự tăng sinh và di căn của tế bào ung thư, đồng thời gây ra cái chết theo chương trình (apoptosis).

2.2. Tiềm năng chống ung thư của curcumin

Nhiều nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng trong hơn 2 thập kỷ qua đã cho thấy curcumin có tác dụng đầy hứa hẹn trong hỗ trợ điều trị và dự phòng nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư vú, ung thư dạ dày-ruột, ung thư gan, tụy, ung thư đại trực tràng, ung thư đường sinh dục-tiết niệu, ung thư máu...

Dưới đây xin điểm qua một số ung thư chính.

2.2.1. Ung thư vú

- Một số nghiên cứu đã mô tả tác dụng chống ung thư vú của curcumin trên các dòng tế bào ung

thư của người loại phụ thuộc, không phụ thuộc hormon và trên tế bào đa kháng thuốc. Một số cơ chế tác dụng của curcumin đã được đề xuất là: ức chế receptor aryl hydrocarbon, ức chế hoạt tính của tyrosin kinase, các enzym COX-1, COX-2, ức chế yếu tố phát triển nội mạc mạch (VEGF), ức chế yếu tố phát triển nguyên bào sợi cơ sở (b-FGF)...

- Một số nghiên cứu *in vivo* lại thấy tác dụng dự phòng ung thư vú của curcumin. Tiêm màng bụng cho chuột cái curcumin 100-200 mg/kg hoặc cho chuột ăn với chế độ 8-16 g/kg curcumin/ngày đã dự phòng được một cách có ý nghĩa ung thư vú gây ra do 7,12-dimethylbenzanthracen (DMBA) so với lô chuột không dùng curcumin. Goel A. và cs (2007) cũng chứng minh tác dụng dự phòng của curcumin với ung thư vú do chiếu tia gamma trên chuột cổng. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm trên chuột còn cho thấy tác dụng ngăn cản di căn vào phổi của ung thư vú: cấy tế bào ung thư vú vào chuột nhắt, sau 35 ngày thấy 100% chuột đều có di căn vào phổi; trong khi ở nhóm cho ăn chế độ chỉ có 1% curcumin thì 21% không có di căn.

2.2.2. Ung thư dạ dày

Cho chuột nhắt chế độ ăn có 2-5% curcumin, hoặc cho uống curcumin 2 tuần trước, trong và sau khi gây ung thư dạ dày bằng benzopyren đã cho thấy tác dụng ức chế rất có ý nghĩa hiệu quả gây ung thư của benzopyren. Aggarwal B.B. và cs (2007) đã chứng minh tác dụng chống ung thư tá tràng thực nghiệm trên chuột nhắt và ung thư dạ dày thực nghiệm trên chuột cổng của curcumin.

2.2.3. Ung thư gan

Nhiều nghiên cứu trên tế bào ung thư gan người đã phát hiện thấy curcumin làm gián đoạn chu kỳ tế bào, có tác dụng độc tế bào (cytotoxic), chống sự tăng sinh và gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Phối hợp curcumin và cisplatin hoặc doxorubicin có tác dụng hiệp đồng kháng u (Vietri M. và cs. 2003; Chen Y.N. và cs. 2003; Aggarwal B.B. 2007). Cho chuột nhắt dùng curcumin 100- 200 mcg/kg trong 20 ngày liền sau

khi cấy tế bào ung thư gan vào dưới da thì thấy curcumin không ảnh hưởng đến sự phát triển của u tại nơi cấy, nhưng đã ức chế rõ rệt sự di căn vào gan (Aggarwal B.B. và cs 2003).

Một nghiên cứu nhỏ trên 12 bệnh nhân có ung thư ruột kết-trực tràng di căn vào gan cho uống curcumin 450-3600 mg/ngày trong 1 tuần trước khi phẫu thuật, thấy nồng độ curcumin trong mô gan chưa đủ gây ra tác dụng dược lý. Có thể là curcumin đã bị chuyển hóa mạnh ở ruột (Aggarwal B.B. và cs. 2007) nên không tới được gan.

2.2.4. Ung thư tụy

Nhiều nghiên cứu cho thấy curcumin có tác dụng kháng nhiều dòng tế bào ung thư tụy của người theo nhiều cơ chế, như ức chế farnesyl protein transferase NF-κB, IL8, COX-2, EGFR ... (Wang W. 1999; Khanbolooki S. 2006; Kamohara H. 2007).

2.2.5. Các loại ung thư khác

Rất nhiều nghiên cứu thực nghiệm *in vitro*, *in vivo* trên các dòng tế bào khác nhau của ung thư ruột, ung thư tiết niệu sinh dục (bàng quang, thận, tuyến tiền liệt buồng trứng, tử cung), ung thư phổi, máu... đã được công bố đều chứng minh tác dụng chống ung thư của curcumin theo nhiều cơ chế khác nhau như đã thấy với các loại ung thư đã kể trên.

Tóm lại, tác dụng chống ung thư của curcumin là do ức chế được sự tăng sinh và sự di căn của tế bào ung thư thông qua điều hòa các yếu tố dịch mã khác nhau, các yếu tố phát triển, các cytokin gây viêm, các proteinkinase và một số enzym khác. Ngoài ra, curcumin còn gây chết tế bào theo chương trình.

2.3. Tác dụng hỗ trợ làm giảm các triệu chứng ung thư của curcumin

Bệnh nhân bị ung thư phải chịu đựng nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh và cả đến các cách điều trị (hóa trị-xạ trị) như đau do bệnh lý thần kinh, trầm cảm, mệt mỏi, giảm cảm giác ngon miệng, mất ngủ. Tất cả những triệu chứng đó đều có liên quan đến các yếu tố thúc đẩy viêm như

NF-kB, TNF, IL-1, IL-6 (Cleeland C.S. 2003; Chen H.W. 2004). Curcumin ức chế được hoạt tính của các yếu tố trên nên có thể chống được các triệu chứng do ung thư và hóa trị- xạ trị gây ra. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm trên súc vật đã khẳng định điều này (Sharma S. 2006; Xu X. 2005; Maes M. 2007; Davis J.M. 2007).

3. Ứng dụng curcumin trên người – Nano curcumin

Sau gần 20 năm nghiên cứu thực nghiệm đã khẳng định được tác dụng của curcumin. Nhiều thử nghiệm lâm sàng thăm dò trên bệnh nhân cũng cho thấy những tiềm năng đầy hứa hẹn trong hỗ trợ điều trị ung thư, viêm loét dạ dày của curcumin.

Tuy nhiên yếu tố cản trở lớn nhất khi áp dụng trên người là curcumin *rất ít tan trong nước* (nồng độ tan tối đa là 0,0004 mg/mL ở pH 7,3) nên *sinh khả dụng rất thấp* (một số thử nghiệm lâm sàng cho người tình nguyện uống curcumin đến 12g/ngày thì mức curcumin trong máu chỉ đạt được ≤ 130 nM -Vareed S.K. 2008), mặt khác curcumin còn bị chuyền hóa nhanh trong gan và bị thải trừ qua phân.

Để vượt qua trở ngại này, nhiều biện pháp đã được đề xuất và thử nghiệm như bổ sung chất phụ trợ piperin để giảm sự giáng hóa của curcumin trong ruột; dùng dạng curcumin liposom; dùng dạng phức hợp phospholipid; tạo phức chelat với kim loại; sản xuất curcumin dưới dạng tiểu phân nano có kích thước từ 10 đến 200 nm (1 nm= 10⁻⁹ m). Trong số các biện pháp trên, Curcumin sản xuất dưới dạng tiểu phân nano có đường kính dưới 100 nm (Nano Curcumin) là có hiệu quả cao nhất, nâng được sinh khả dụng của curcumin lên tới trên 95%.

Các nghiên cứu về Nano Curcumin đang thu hút rất nhiều các nhà khoa học trên thế giới vì nanocurcumin có phổ dự phòng và hỗ trợ điều trị rộng cho các bệnh mạn tính và cả các bệnh vẫn được coi là không chữa được. Nano Curcumin hiện được coi là “một thuốc kỳ diệu của tương lai”. (“wonder drug of the future”).

3.1. Nghiên cứu thăm dò

- Yin-Meng Tsai (2011) nghiên cứu so sánh động học của curcumin thường và Nano Curcumin trên chuột công đã cho thấy nồng độ dạng nano trong gan, lách, phổi, thận đều cao hơn curcumin thường. Nồng độ dưới đường biếu diễn (AUC), thời gian bán thải và thời gian lưu giữ nanocurcumin trong mô đều tăng. Nano Curcumin qua được hàng rào máu-não và tập trung nhiều ở vùng hồi hải mã, vỏ não.

- Murali M.Y. và cs (2013) đã đánh giá hiệu quả *in vitro* và *in vivo* của Nano Curcumin trên *tế bào ung thư tụy của người* cho thấy nano curcumin đã ức chế sự tăng sinh và tạo quần thể của tế bào ung thư, ức chế sự phát triển của khối u dị ghép trên chuột nhắt và kéo dài thời gian sống thêm của chuột, không thấy biểu hiện độc tính của Nano Curcumin. Sinh khả dụng của dạng nano đã vượt 2,5 lần dạng curcumin thường.

- Francesca Milano (2013) nhận thấy Nano Curcumin thâm nhập được vào cả dòng tế bào lành và dòng tế bào ung thư carcinom thực quản, tuy nhiên lại chỉ ức chế mạnh sự tăng sinh của dòng tế bào bệnh, chứng tỏ tác dụng đặc hiệu của Nano Curcumin trên ung thư. Ngoài ra còn làm tăng đáp ứng miễn dịch thông qua tế bào T lympho.

3.2. Việt Nam lần đầu tiên sản xuất thành công Nano Curcumin

Tại Việt Nam, rất nhiều các nhà khoa học tại các trung tâm nghiên cứu lớn cũng đang tiến hành thử nghiệm để chế tạo vật liệu Nano Curcumin từ nghề vàng như Viện hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (Viện HLKHVCNVN), Trung tâm nghiên cứu triển khai Khu công nghệ cao TP.HCM, Đại học Dược Hà Nội. Trong đó viện Hóa học, viện Hàn lâm khoa học việt nam là cơ sở đầu tiên sản xuất thành công Nano Curcumin, với chất lượng tương đương chế phẩm lưu hành tại Mỹ, đem lại cơ hội ứng dụng to lớn trong các sản phẩm chăm sóc sức khỏe, phòng ngừa và hỗ trợ điều trị nhiều loại bệnh mạn tính, nan y trong đó có bệnh ung thư.

PGS.TS. Phạm Hữu Lý, Chủ tịch Hội đồng khoa học Viện hóa học - Viện HLKHVCNVN, chủ

nhiệm đề tài cho biết “Nano Curcumin do viện sản xuất có kích thước 50-70nm, độ tan trong nước đạt 10%, hấp thu tối 95%, mang lại hiệu quả gấp hàng chục lần Curcumin thường”.

Bước đầu, nguồn nguyên liệu Nano Curcumin do viện sản xuất đã được nghiên cứu tại Trung tâm ung thư thực nghiệm, ĐH Quốc Gia HN. Trên mô hình nuôi cấy tế bào, H.T.Mỹ Nhung (2013), đã cho thấy Nano Curcumin có khả năng xâm nhập tốt vào tế bào ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư phổi, ức chế sự tăng trưởng của tế bào, kìm hãm sự phát triển của khối ung thư nuôi cấy với nồng độ thấp hơn nhiều lần so với curcumin.

Hiện nay, nguồn nguyên liệu Nano Curcumin đã được chuyển giao cho công ty cổ phần dược mỹ phẩm CVI sản xuất thành công viên nang mềm CumarGold và được Bộ Y tế cấp Giấy phép đủ điều kiện lưu hành tại Việt Nam.

CumarGold được sử dụng như một sản phẩm giúp phòng ngừa và hỗ trợ điều trị ung thư, nâng cao thể trạng cho bệnh nhân ung thư và giảm độc tính của hóa trị, xạ trị trên bệnh nhân ung thư.

4. Nhận xét và triển vọng

Với những thực nghiệm trên các dòng tế bào ung thư, thực nghiệm trên súc vật và thăm dò trên bệnh nhân mắc một số ung thư trong hơn 20 năm qua, các nhà nghiên cứu trên thế giới đã rút ra được những nhận xét sau:

- Curcumin là hợp chất polyphenol thiên nhiên có phổ tác dụng sinh học rộng: chống oxy hóa, chống ung thư, chống viêm, chống đột biến gen, kháng khuẩn, kháng nấm, chống loét, chống xơ hóa (antifibrotic) v.v...

- Nhiều bệnh là do rối loạn điều hòa của nhiều đường thông tin nội bào. Các thuốc hóa học hiện dùng thường chỉ đánh vào một mục tiêu (single target) cho nên hiệu quả bị hạn chế. Curcumin đã được thấy là thuốc có tiềm năng cùng một lúc tấn công vào nhiều mục tiêu (multiple targets) cho nên có hiệu quả trên nhiều bệnh khác nhau.

- Curcumin có tác dụng dự phòng và hỗ trợ điều trị nhiều loại ung thư với nhiều đích phân tử

tác dụng: làm giảm và ức chế hoạt tính của yếu tố nhân NF-kB, gây chết tế bào theo chương trình, làm giảm sự tăng sinh, giảm di căn và xâm nhập của tế bào ung thư, làm giảm tạo tần mạch nên kìm hãm sự phát triển khối u.

- Curcumin làm tăng nhạy cảm của tế bào ung thư với hóa trị/xạ trị nên khi phối hợp sẽ làm giảm được liều hóa trị/xạ trị, giảm được độc tính thuốc.

- Curcumin làm giảm một số cytokin thúc đẩy viêm như TNFa, IL-1, IL-2, IL-8, IL-12 nên làm giảm được các triệu chứng của ung thư cũng như các tác dụng không mong muốn của hóa trị/xạ trị, như đau thần kinh, trầm cảm, mệt mỏi, mất ngủ, giảm sự ngon miệng.

- Curcumin được dung nạp tốt, uống đến 12g thậm chí 20g/ngày vẫn không thấy biểu hiện độc. Người bệnh chỉ thấy khó uống vì vị khó chịu, buồn nôn.

- Ngoài những ưu điểm cơ bản trên, một cản trở chính làm hạn chế hiệu quả của curcumin là tính khó tan trong nước nên ít được hấp thu, sinh khả dụng thấp. Đã có nhiều biện pháp để khắc phục nhược điểm này, trong đó, sản xuất *curcumin dưới dạng nano* là đang được quan tâm hơn cả. Nanocurcumin có sinh khả dụng ở chuột cống và người gấp 30 lần curcumin. Nanocurcumin thâm nhập được vào trong tế bào và có tác dụng đặc hiệu kìm hãm tế bào ung thư. Dạng nano có kích cỡ 2-4 nm còn có thể thâm nhập được vào tế bào vi khuẩn, nấm, phá vỡ màng tế bào.

Nano curcumin là dạng hoạt chất thiên nhiên có nhiều triển vọng trở thành thuốc dự phòng và hỗ trợ điều trị ung thư trong những năm tới.

5. Những vấn đề tiếp theo

- Sử dụng kỹ thuật nano để sản xuất và chọn lựa nanocurcumin có kích cỡ 10-200 nm đã tạo ra một dạng chế phẩm mới làm cho curcumin có thể thâm nhập được vào trong tế bào ung thư, gây được hiệu quả hỗ trợ điều trị tốt.

- Nghiên cứu kết hợp nano curcumin với các thuốc chống ung thư, tạo ra các dạng chế phẩm giải phóng tại đích tác dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Altaf S. Darvesh et al. Curcumin and liver cancer : a review. *Curr Pharm Biotech.*, **2012**, 13, 218-228.
2. Francesca M. et al. Nano-curcumin inhibits proliferation of esophageal adenocarcinoma cells and enhances the T cells mediated immune response. *Frontiers in oncology.*, May **2013**, vol 3, art 137, 1-11
3. Liu J. et al. Recent progress in studying curcumin and its nano-preparations for cancer therapy. *Cur Pharm Des*, **2013**, 19(11), 1974-93.
4. Manish K.P. et al. Curcumin: A wonder therapeutical drug. *World J.of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*.2014, vol 3, issue 6: 374-396.
5. Mehdi Shakibaei et al. Curcumin enhances the effect of chemotherapy against colorectal cancer cells by inhibition of NF- κ B and Src protein kinase signaling pathways. *Plos one*, Feb **2013**, vol 8, issue 2, eS7218.
6. Morsy MA., El-Moselhy MA. Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacology*, **2013**, 91(5-6):267-74'
7. Murali M.Y. et al. Curcumin induces chemo/ radio-sensitization in ovarian cancer cells and curcumin nanoparticles inhibit ovarian cancer cells growth. *J Ovar Res.*, **2010**, 3:11
8. Murali M.Y. et.al. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Disc Today*. **2012**, vol 17, № 1/2, 71-80
9. Neeraj C. et al. Potential therapeutic effect of curcumin – an update. *J Pharm Educ Res*. **2012**, vol 3, issue 2: 64-71.
10. Preetha Anand et al. Curcumin and cancer: An “old- age” disease with an “age- old” solution. *Cancer Letters* **2008**, 267, 133-164.
11. Prucksunand C. et al. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa Linn*) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **2001**, vol22, No 1: 208-215.
12. Ronita De et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob. Agents Chmother*. **2009**, 53(4): 1592-1597.
13. Tuorkey M., Karolin K. Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/antioxidant, IL-6 enzyme activities. *Biomedical and Environmental Sciences*, **2009**, vol 27, issue 6:488-495.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: HẸP TĨNH MẠCH CHẬU GỐC PHẢI Ở BỆNH NHÂN CHẠY THẬN NHÂN TẠO

Đỗ Thị Ái*

*Bệnh viện Hữu Nghị

TÓM TẮT

Hẹp tĩnh mạch trung tâm là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân lọc máu theo chu kỳ. Tĩnh mạch bị hẹp thường là tĩnh mạch cảnh, tĩnh mạch dưới đòn, tĩnh mạch chủ trên, còn những vị trí khác ít được nhắc đến. Một trường hợp lâm sàng vào viện do phù chân phải được trình bày trong báo cáo này có tiền sử suy thận mạn giai đoạn cuối đã được đặt catheter tĩnh mạch đùi phải để lọc máu nhân tạo. Sau 6 tháng bệnh nhân bị phù chân phải và được chẩn đoán là hẹp tĩnh mạch chậu gốc phải. Sau khi phẫu thuật bắc cầu tĩnh mạch chủ chậu, tình trạng phù chi đã khỏi hoàn toàn. Qua đây chúng tôi thấy khi phát hiện phù chi không đối xứng trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ thì cần chú ý đến biến chứng hẹp tĩnh mạch trung tâm.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Hẹp tĩnh mạch trung tâm (CVS) khá phổ biến ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, ước tính có khoảng 40-42% các trường hợp có bệnh lý này trong toàn bộ thời gian sống phải lọc máu chu kỳ, cho dù là tạo cầu nối AVF/AVG hay đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm [5]. Tỷ lệ hẹp tĩnh mạch trung tâm càng gia tăng khi thời gian lọc máu chu kỳ càng kéo dài, lưu lượng tuần hoàn qua cầu nối càng cao.

Có 3 phương pháp cơ bản để mở đường vào lòng mạch tiếp cận với tuần hoàn hệ thống được áp dụng phổ biến nhất hiện nay là: tạo cầu nối động tĩnh mạch tự thân AVF (autogenous arteriovenous fistular), tạo cầu nối động tĩnh mạch nhân tạo AVG (graft arteriovenous fistular) và đặt ống thông vào tĩnh mạch (tunneled cuffed catheter, non-tunneled catheter). Mỗi phương pháp đều có những ưu điểm, nhược điểm và chỉ định riêng, tùy thuộc vào tình trạng của người bệnh, cấu trúc giải phẫu của mạch máu, nguy cơ và biến chứng có thể gặp ở người bệnh.

Theo những hướng dẫn của Hiệp hội Thận quốc gia Hoa Kỳ (NKF) và Châu Âu thì tạo cầu nối tĩnh mạch tự thân AVF là phương pháp được lựa chọn ưu tiên cho những chỉ định lọc máu chu kỳ vĩnh viễn. Đối với những trường hợp có chỉ định lọc máu chu kỳ tạm thời thì đặt catheter nòng kép tĩnh mạch trung tâm là phương pháp được khuyến cáo sử dụng [3].

Dù thực hiện kỹ thuật mở đường vào lòng mạch nào thì cũng có thể xuất hiện một biến chứng khá phức tạp là hẹp tĩnh mạch trung tâm. Tỷ lệ biến chứng hẹp tĩnh mạch trung tâm ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ thường gặp nhất là ở tĩnh mạch dưới đòn (35%), tĩnh mạch cảnh tay đầu, tĩnh mạch cảnh (10%) và tĩnh mạch chủ trên [1]. Biến chứng này ở tĩnh mạch chậu, tĩnh mạch chủ dưới ít được nhắc đến [2, 4].

II. CA BỆNH LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 79 tuổi, có tiền sử suy thận mạn, tăng huyết áp, đái tháo đường. Cách đây 2 năm (tháng 6 - 2013) bệnh nhân phải lọc máu nhân tạo do suy thận mạn giai đoạn IV. Bệnh nhân được đặt catheter tại tĩnh mạch đùi phải 2 tuần, sau đó chuyển sang làm AVF tay phải. Từ đó đến nay lọc máu chu kỳ 3 lần/tuần. Khoảng hơn một năm nay bệnh nhân xuất hiện phù chân phải tăng dần, phù mềm, tím nhẹ, không đau cách hồi khi vận động. Trong vài tháng đầu phù có giảm sau lọc máu chu kỳ. Từ tháng 1 - 2015 phù ngày càng tăng, sau chạy thận phù cũng không giảm.

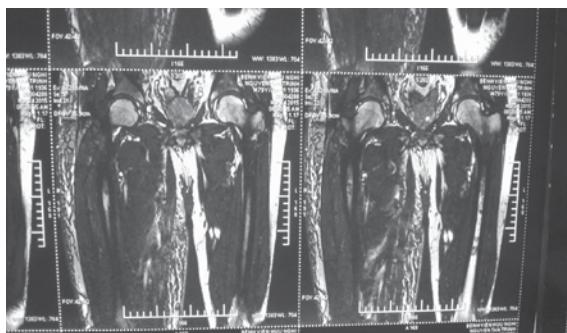
Tháng 4 - 2015 bệnh nhân vào viện vì phù căng to chân bên phải. Tình trạng lúc vào viện: Da vùng căng chân phải nâu sẫm, toàn bộ chân phải phù căng cứng, ấn không lõm, vận động chân phải hạn chế vì nặng chân. Đường kính chân phải khi

vào viện: Vòng đùi 59cm, bắp chân 39cm, chân trái: vòng đùi 50cm, bắp chân 32cm. Phù chân không đáp ứng với lợi tiểu và lọc máu chu kỳ.

Các xét nghiệm: Ure 34mmol/L, Creatinin 930Umol/ L, Protein 62g/L, Albumin 30g/L, Na⁺139mmol/ L, K⁺ 4.51mmol/L , Cl⁻ 102mmol/L.

HC 3.74T/L, Hb 105g/L, BC 7.07G/L, TC 110.2G/L,

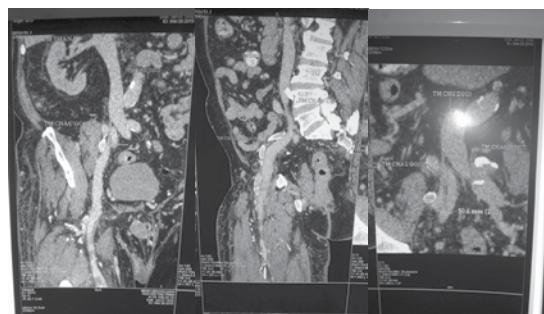
Siêu âm doppler mạch chi dưới: Tình trạng tăng động tĩnh mạch sâu chi dưới, không thấy huyết khối động, tĩnh mạch.



Hình 1. Phù to đùi phải gây mất đối xứng đường kính vòng đùi hai bên qua MRI.

MRI tiểu khung: Bất thường tĩnh mạch chậu gốc phải (nghi ngờ teo hoặc nhỏ bẩm sinh), tuy nhiên đã có mạng lưới tuần hoàn bằng hệ phong phú và hiện không thấy huyết khối ở cả tĩnh mạch nông và tĩnh mạch sâu.

Kết quả CT 64 dãy đánh giá hệ động tĩnh mạch chậu - đùi phải: Hẹp tĩnh mạch chậu gốc phải một đoạn dài 38,8mm ngang mức chỗ đổ vào tĩnh mạch chủ dưới do tĩnh mạch bị kẹt giữa động mạch chậu trong và động mạch chậu ngoài ngang ngã ba. Vôi hóa, xơ vữa nặng hệ động mạch chậu - chậu - đùi.



Hình 2. Hẹp tĩnh mạch chậu gốc phải



Hình 3. Xơ vữa nặng hệ động mạch chậu - chậu - đùi

Điều trị: Bệnh nhân được phẫu thuật bắc cầu tĩnh mạch chậu chậu.

Tình trạng tĩnh mạch chậu gốc phải: viêm xơ gây hẹp tại vị trí như mô tả trên CT 64 lớp.

Quá trình phẫu thuật: Tháo bỏ 1500ml máu tĩnh mạch chi dưới bên phải tránh nguy cơ suy tim cấp. Bắc cầu tĩnh mạch chậu chậu bằng đoạn mạch nhân tạo.

Sau phẫu thuật 10 ngày: Tình trạng lâm sàng bệnh nhân cải thiện rõ. Chân phải đỡ phù, đường kính chân phải: Vòng đùi 51cm, bắp chân 32cm.

Hiện tại: Bệnh nhân tĩnh. Huyết động ổn định. Chân phải hết phù, vận động bình thường.

Hình ảnh lâm sàng sau phẫu thuật 10 ngày.



III. BÀN LUẬN

Phù một chi không do nguyên nhân bạch mạch ở bệnh nhân cao tuổi thường do bị chèn ép tĩnh mạch do u, hạch hoặc do nguyên nhân huyết khối tĩnh mạch. Trường hợp này sau khi làm các

xét nghiệm đã loại trừ các nguyên nhân trên. Do vậy, cần tìm nguyên nhân khác.

Hẹp tắc tĩnh mạch trung tâm ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ là biến chứng thường gặp [5]. Tuy nhiên vị trí hẹp tắc ở tĩnh mạch chủ ít gặp. Nguyên nhân của tình trạng hẹp các tĩnh mạch này là do sự tổn thương lớp nội mô lòng mạch. Trong trường hợp đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm sẽ có sang chấn cơ học trực tiếp từ đầu ống thông lên thành mạch. Trong trường hợp tạo cầu nối động tĩnh mạch, áp lực cao của động mạch dội vào thành tĩnh mạch sẽ làm tổn thương nội mô lòng mạch. Sự tổn thương nội mô và gia tăng áp lực trong lòng tĩnh mạch sẽ dẫn đến sự tăng sinh tế bào cơ trơn thành mạch kèm phản ứng tạo xơ hóa nhằm duy trì sự thích nghi của thành mạch ở điều kiện mới, hậu quả cuối cùng là hẹp - tắc lòng tĩnh mạch [5,6].

Lâm sàng có thể là tình trạng phù nề không đổi xứng ở nửa cơ thể có can thiệp mở đường vào lòng mạch.

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp:

- Đau vùng chi có cầu nối: là biểu hiện sớm nhất, thường đau liên tục và tăng dần.
- Phù nề lan tỏa mô mềm: sưng nề, tụ dịch, ấn lõm.
- Sung huyết tĩnh mạch: da đổi màu sẫm do ứ máu, các tĩnh mạch nồng dưới da nổi rõ.
- Hoại tử mô mềm: là giai đoạn nặng do tình trạng sung huyết, ứ đọng máu kéo dài.

Tùy theo vị trí tĩnh mạch trung tâm bị hẹp - tắc mà biểu hiện lâm sàng có vị trí khác nhau. Thường

gặp nhất là hẹp - tắc tĩnh mạch dưới đòn, cánh tay đầu với cùng bên có AVF/AVG [5]. Khi đó sẽ có hiện tượng phù nề lan tỏa mô mềm ở chi trên tương ứng, có thể lan đến nách, vai, nửa mặt cùng bên. Khi hẹp tĩnh mạch chủ trên thì sẽ có hiện tượng phù áo khoác, tức là phù nề toàn bộ vùng đầu - mặt - cổ và chi trên hai bên. Khi hẹp tĩnh mạch chủ dưới thì sẽ biểu hiện ở cả hai chân. Trong trường hợp này hẹp tĩnh mạch chủ phải nên biểu hiện triệu chứng phù chân phải rõ.

IV. KẾT LUẬN

Hẹp tắc tĩnh mạch trung tâm ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ là biến chứng thường gặp, đặc biệt trên những bệnh nhân có AVF/AVG cùng bên chỉ có tiền sử can thiệp catheter. Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng không có biểu hiện tại chi đang có AVF mà biểu hiện ở chi có tiền sử đặt catheter trước đây và biểu hiện lâm sàng khá muộn (sa khi can thiệp catheter khoảng 6 tháng). Hình ảnh “hẹp tĩnh mạch chủ gốc phải trên một đoạn dài 38,8mm ngang mức chỗ đổ vào tĩnh mạch chủ dưới do tĩnh mạch bị kẹt giữa động mạch chủ trong và động mạch chủ ngoài ngang ngã ba” có thể do phản ứng tạo xơ hóa không chỉ tại thành mạch mà tại mô liên kết lân cận mạch máu tổn thương [6]. Viêm xơ hóa được quan sát thấy trong quá trình phẫu thuật, nó tạo nên hình ảnh “kẹt giữa động mạch chủ trong và chủ ngoài” giả tạo.

Do vậy khi có triệu chứng phù một chi có tính chất kéo dài dai dẳng, tăng dần ở bệnh nhân chạy thận chu kỳ, việc phải tìm nguyên nhân do hẹp tĩnh mạch là cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulae and grafts: the surgeon's point of view. Mickley V. Nephrol Dial Transplant. 2004 Feb;19(2):309-11
2. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. AUSchillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T SONephrol Dial Transplant. 1991;6(10):722.
3. Vascular Access Work Group: Clinical

practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis 2006, 48(Suppl 1):S248–S273.

4. Barrett N, Spencer S, McIvor J, Brown EA: Subclavian stenosis: A major complication of subclavian dialysis catheters. Nephrol Dial Transplant 3:423–425, 1988.
5. MacRae JM, Ahmed A, Johnson N, Levin A, Kiaii M: Central vein stenosis: a common problem in patients on hemodialysis. ASAIO J 2005, 51:77–81.

6. Histologic changes in the human vein wall adjacent to indwelling central venous catheters.

AU Forauer AR, Theoharis C SOJ Vasc Interv Radiol. 2003;14(9 Pt 1):1163.

ABSTRACT

Central venous stenosis is a common complication in patient on hemodialysis. Stenosed veins are usually jugular, subclavian veins, superior vena cava, but other veins are rarely mentioned. Reported in this paper, a clinical case with right leg edema treated in hospital had a history of end-stage chronic kidney disease and a catheter was installed in the right femoral vein for hemodialysis. Six months later, the male patient suffered from edema in the right foot and he was diagnosed with stenosis in the right pelvic vein. After pelvic vein bypass surgery, the lower limb edema completely disappeared. From this case, it is seen that when asymmetric edema of limbs in patient on hemodialysis is detected, attention to central venous stenosis should be taken.

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C

(Update the diagnosis and management of viral C hepatitis)

Hoàng Trọng Thắng*

*Đại học Y dược Huế

CHẨN ĐOÁN VIÊM GAN C CẤP VÀ MẠN

Chẩn đoán nhiễm virus C cấp và mạn là dựa vào sự phát hiện HCV RNA bằng phương pháp y học phân tử nhạy (ngưỡng phát hiện < 15 đơn vị qt/ml). Kháng thể kháng HCV có thể phát hiện bằng phương pháp miễn dịch phong xạ gán enzyme trong phần lớn bệnh nhân nhiễm HCV, nhưng có thể (-) tính ở giai đoạn quá sớm và ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng. Do diễn tiến tự nhiên hoặc điều trị gây thanh thải kháng thể kháng virus C kéo dài khi không có HCV RNA, nhưng có thể giảm và cuối cùng biến mất ở một số bệnh nhân.

Chẩn đoán viêm gan C cấp chỉ đúng nếu có bằng chứng chuyển đổi huyết thanh qua kháng thể kháng HCV, vì không có chỉ điểm huyết thanh minh chứng nhiễm HCV trong giai đoạn cấp. Có khoảng 50% bệnh nhân viêm gan C cấp có anti HCV (+) lúc chẩn đoán. Trong trường hợp này nghi ngờ viêm gan C cấp khi triệu chứng lâm sàng phù hợp viêm gan C cấp (men ALT > 10 lần, vàng mắt) và không có tiền sử viêm gan C mạn hoặc các nguyên nhân viêm gan cấp khác, và hay là có thể xác định nguồn lây gần đây. Trong tất cả các trường hợp HCV RNA có thể phát hiện trong giai đoạn cấp chỉ có 1 giai đoạn ngắn không phát hiện được HCV RNA.

Chẩn đoán viêm gan C mạn là dựa vào sự phát hiện cả HCV RNA và kháng thể kháng HCV và sự hiện diện của dấu hiệu viêm gan mạn, hoặc bởi sự tăng men transaminase hoặc bằng mô bệnh học. Vì trong trường hợp mới mắc HCV, sự thanh thải tự nhiên virus là rất hiếm ít khi vượt quá 4-6 tháng nhiễm virus, chẩn đoán viêm gan C mạn có thể thực hiện sau giai đoạn này.

MỤC ĐÍCH ĐIỀU TRỊ VÀ KHI NÀO CHẨN DỨT ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ

- Mục đích điều trị: là diệt trừ virus viêm gan C

để ngăn ngừa các biến chứng liên quan đến viêm gan C bao gồm viêm hoại tử, xơ hóa, xơ gan, ung thư gan và tử vong.

- Kết thúc điều trị là đáp ứng bền vững được xác định là không phát hiện virus 24 tuần sau ngưng điều trị bằng XN phân tử nhạy với ngưỡng phát hiện là 15 IU/ml (SRV24). Nghiên cứu có theo dõi lâu dài cho thấy đáp ứng bền vững với HCV là trên 99%. Giá trị của việc không phát hiện ra virus vào tuần 12 sau ngưng điều trị (SRV12) đã được chấp nhận ở Mỹ và châu Âu cho thấy tương hợp với SRV24 là 99%.

Đánh giá trước khi điều trị

Mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm HCV và bệnh lý gan phải được thiết lập, mức độ nặng của gan, tải lượng nền virus giúp cho sự lựa chọn phát đồ cá nhân.

Tìm những nguyên nhân bệnh gan khác

Các nguyên nhân bệnh gan mạn khác nên được đánh giá một cách hệ thống và phải được XN tìm các virus ái gan, đặc biệt là viêm gan B. Nghiện rượu, HIV, viêm gan tự miễn, các bệnh gan di truyền và chuyển hóa khác như hemochromatose, đái đường béo phì hoặc viêm gan do thuốc.

Đánh giá độ nặng của gan

Cần thực hiện trước khi điều trị. Xác định xơ gan là rất quan trọng vì đáp ứng với điều trị và tiên lượng là tùy theo giai đoạn của xơ gan. Chưa có xơ hóa nhiều cũng có thể lựa chọn và định thời gian cho điều trị. Bệnh nhân lâm sàng có xơ gan rõ thì không cần đánh giá xơ hóa gan. Xơ gan rồi thì cần sàng lọc K gan. Xơ hóa gan nặng rồi thì men gan có thể bình thường, đánh giá độ nặng của xơ gan cần thực hiện bất luận men ALT.

Sinh thiết gan là phương pháp để tham khảo. Biến chứng nặng chỉ 1/4000-1/1000. Hiện nay viêm gan mạn C có thể đo độ dày dàn hồi gan thay cho sinh thiết để đánh giá độ nặng hoặc đo các chỉ số sinh học xơ hóa, nhưng khi xơ hóa còn ít thì đo độ dày dàn hồi và chỉ số sinh hóa xơ hóa ít giá trị.

Kết hợp các chỉ số sinh hóa xơ hóa hoặc với độ dày dàn hồi cũng giúp giảm bớt chỉ định sinh thiết gan. Mô bệnh học cũng cần thiết trong trường hợp nguyên nhân phối hợp như viêm gan C phối hợp viêm gan B, hội chứng chuyển hóa, rượu hoặc tự miễn.

Xác định tài lượng và genotype của HCV

Điều trị hiện nay cho genotype 1 bao gồm PIs thế hệ 1. Phân dưới nhóm Genotype 1a/b cho các thông tin liên quan về sự đáp ứng khác nhau và hàng rào đề kháng với PIs khi điều trị phát đỡ 3 thuốc cho type 1. Hiện nay có dữ liệu cho thấy dưới nhóm (subtype) 1a ít nhạy cảm với DAAAs hơn 1b.

Xác định di truyền của kí chủ

Định gen IL28B mang lại thông tin có ích cho việc quyết định trên lâm sàng cho genotype 1 hoặc 4. Giá trị dự báo âm cho genotype IL28B không thích hợp là không đủ để xem là có ích. Một genotype IL28B thích hợp xác định cho bệnh nhân để đáp ứng nhanh và có cơ may đáp ứng với điều trị 2 thuốc, trong việc lựa chọn bệnh nhân genotype 1 cần đến sự quyết định của bệnh nhân và thầy thuốc.

Chỉ định điều trị

Tất cả bệnh nhân viêm gan C mạn còn bù, muôn điều trị và không có chống chỉ định. Nên điều trị liền cho bệnh nhân xơ hóa nhiều F3, F4 hoặc có biểu hiện ngoài gan: có globulin ngưng kết lạnh, hoặc bệnh thận do phức hợp miễn dịch HCV. Với bệnh nhân chưa có hoặc xơ hóa nhẹ nên trì hoãn điều trị để chờ phát triển các thuốc mới. Quyết định trì hoãn điều trị cũng nên xem xét cho đối tượng ưu tiên, lịch sử tự nhiên và nguy cơ của diễn tiến viêm gan mạn, bệnh kèm theo và tuổi của bệnh nhân.

Bệnh nhân nhiễm genotype 1 điều trị tuyệt vời với PegIFN/RBV hoặc phối hợp 2 thuốc này thì nên xem xét điều trị với PI với 3 thuốc. Với điều trị 3 thuốc này đưa tỷ lệ đáp ứng bền vững từ 29 lên 88%.

Bệnh nhân không phải genotype 1 thất bại với điều trị tiên phát với IFN alpha có thể xem xét điều trị pegIFN/RBV tùy vào đánh giá cẩn thận các yếu tố như điều trị đầy đủ trước đây và giai đoạn bệnh gan. Quyết định điều trị hoặc chờ đợi cũng cần xét đến việc có sẵn thuốc mới không.

Các dữ liệu về pha 3 khi điều trị genotype 1 với telaprevir và boceprevir (BOC)

Trong NC SPRINT-2 với BOC bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên. Tất cả bệnh nhân được điều trị dẫn đường 4 tuần với PegIFN/RBV. Nhóm 1 (nhóm đối chứng) được điều trị thêm 44 tuần bằng giả dược. Nhóm 2 (nhóm điều trị dẫn đường với BOC), dùng PegIFN/RBV với 800mg BOC ngày 3 lần. Thời gian điều trị là do đáp ứng về virus khi điều trị, với bệnh nhân có HCV RNA không phát hiện được ở tuần 8 và 24 thì ngưng BOC sau 28 tuần, trong khi bệnh nhân có HCV RNA còn phát hiện bất luận khi nào trong khoảng tuần 8 và 24 thì ngưng BOC vào tuần 28, nhưng tiếp tục PegIFN/RBV trong 48 tuần. Nhóm 3 (nhóm BOC cố định), dùng PegIFN/RBV phối hợp BOC trong 44 tuần. Đáp ứng bền vững ở nhóm 1, 2, 3 là 38%, 63% và 66%. Do đó khuyến cáo là:

- Bệnh nhân có HCV RNA không phát hiện được sau 8 tuần và cả sau 24 tuần thì ngưng điều trị sau 28 tuần.

- Bệnh nhân còn phát hiện được HCV RNA bất cứ lúc nào trong khoảng 8 và 24 tuần thì nên điều trị cả 3 thuốc đến 36 tuần, rồi ngưng BOC và tiếp tục PegIFN/RBV cho đến 48 tuần.

- Nên tránh điều trị đáp ứng hướng dẫn (response guided therapy) ở bệnh nhân xơ gan, ở đây điều trị khuyến cáo là hướng dẫn 4 tuần với PegIFN/RBV tiếp theo là 44 tuần với PegIFN/RBV phối hợp với BOC.

Năng lực của điều trị 2 thuốc trong nhiễm genotype 1: Điều trị 2 thuốc có thể thích hợp cho bệnh nhân có cơ sở dự báo đáp ứng bền vững với PegIFN/ RBV. Cần tính đến giảm chi phí và dễ dung nạp với điều trị 2 thuốc. Hơn nữa đôi khi bệnh nhân có bệnh kèm theo cần điều trị hoặc dự báo tác dụng phụ do tương tác thuốc với PI thế hệ 1. Trong thử nghiệm lâm sàng với PegIFN/RBV, đáp ứng bền vững là 46% và 42% ở BN viêm gan

C genotype 1 với PegIFN anpha 2a và PegIFN anpha 2b phối hợp Ribavirin. Đáp ứng này hơi cao hơn ở BN châu Âu so với Mỹ.

Ngoài ra ở bệnh nhân có chống chỉ định với PIs thì điều trị 2 thuốc với PegIFN/RBV có thể cho tỷ lệ đáp ứng bền vững cao ở bệnh nhân chọn lọc nhạy cảm cao với PegIFN cũng tránh được tác dụng phụ và chi phí cao của PIs. Như phân tích của *post hoc* cho thấy ở BN type1 có genotype *IL28B* thì điều trị 2 thuốc cho kết quả tương tự điều trị 3 thuốc với BOC. Điều này cũng đúng cho BN có đáp ứng bền vững khi điều trị PegIFN/RBV 4 tuần hướng dẫn. Telaprevir cũng được dùng cho genotype1 có *IL28B* với phác đồ 4 tuần hướng dẫn. Điều này biện minh cho việc tiếp tục tiếp tục dùng 2 thuốc PegIFN/RBV mà không cần thêm Telaprevir. Ở BN đáp ứng cao với IFN anpha, lợi ích duy nhất của điều trị 3 thuốc là có thể rút ngắn thời gian điều trị với TRV xuống 24 tuần và với BOC xuống 28 tuần. Với điều trị 2 thuốc nên dùng khi virus cơ bản thấp <400.000IU/ml.

Liều thuốc trong điều trị HCV genotype 1

PegIFN anpha 2a nên dùng liều 180 μ g/Tuần, trong khi đó anpha 2b dùng theo trọng lượng cơ thể 1,5 μ g/kg/tuần. Trong điều trị 3 thuốc, liều Ribavirin là 1000-1200mg/ng với PegIFN anpha 2a và 800-1400mg theo trọng lượng cơ thể với anpha 2b. Liều TRV là 750mg mỗi 8 giờ, gần đây là liều 1125mg cho mỗi 12 giờ. Liều BOC là 800mg mỗi 8 giờ, cả 2 thuốc này uống khi ăn, với TVR nên kèm thức ăn chứa 20g mő. TVR thì dùng phối hợp với PegIFN anpha 2a còn với BOC thì có thể phối hợp với cả TVR và BOC.

Điều trị genotype 2, 3, 4, 5 hoặc 6

Ở BN nhiễm genotype 2 và 3, đáp ứng bền vững là 76 và 82% với PegIFN anpha 2a phối hợp Ribavirin và anpha 2b phối hợp với anpha 2b. Các nghiên cứu gần đây cho thấy đáp ứng bền vững thấp hơn với genotype 3.

Bệnh nhân genotype 4 đang được báo cáo với thử nghiệm PegIFN/RBV. Vì vậy mọi dữ liệu đáp ứng bền vững là từ những NC nhỏ. Các báo cáo về đáp ứng bền vững là nằm trong khoảng 43-70% sau 48 tuần điều trị PegIFN anpha phối hợp

với RBV. Một vài NC cho thấy với bệnh nhân Châu Âu thì đáp ứng thấp hơn so với các nơi khác.

Ở BN nhiễm HCV genotype 2,3,4,5 hoặc 6 điều trị chuẩn là phối hợp PegIFN anpha với RBV với liều 180 μ g/tuần còn anpha 2b là theo trọng lượng cơ thể với liều 1,5 μ g/tuần. Liều RBV là theo genotype của HCV. Bệnh nhân genotype 4, 5 và 6 nên dùng RBV liều 15 μ g/kg. Bệnh nhân nhiễm genotype 2 và 3 có thể điều trị với liều RBV 800 μ g/ngày, nhưng nếu BMI > 25 hoặc có các yếu tố gợi ý đáp ứng kém như đề kháng insulin, HC chuyển hóa, gan xơ hóa nặng, xơ gan hoặc tuổi già thì phải dùng RBV theo trọng lượng cơ thể.

Theo dõi điều trị

Theo dõi hiệu quả điều trị: Dựa trên đo tải lượng virus, cần dùng XN nhạy chuẩn xác, cùng một Labo.

Trong điều trị 2 thuốc nồng độ HCV RNA đánh giá trước điều trị, 4 tuần, 12 tuần, 24 tuần và cuối kỳ điều trị; rồi 12, 24 tuần sau điều trị để đánh giá đáp ứng bền vững.

Trong điều trị 3 thuốc với BOC, tải lượng HCV RNA nên đo vào tuần 4, 8, 12, 24 và cuối điều trị rồi 12, 24 tuần sau điều trị. Trong điều trị với TVR (ở đây không có điều trị hướng dẫn 2 thuốc trước), nên định lượng HCV RNA vào tuần 4, 12, 24 và khi ngưng điều trị rồi 12, 24 tuần sau ngưng điều trị.

Quy luật ngừng điều trị

Với điều trị 2 thuốc, nên ngưng nếu HCV RNA giảm < 2logIU/ml vì tỷ lệ đáp ứng bền vững nếu tiếp tục điều trị ở nhóm này chỉ <2%.

Ở BN có HCV RNA có thể phát hiện được vào tuần 24 cũng rất ít cơ hội đáp ứng bền vững (1-3%) thì nên ngưng điều trị.

Trong điều trị 3 thuốc với BOC, quy luật ngưng điều trị đã được lấy ra từ nghiên cứu SPRINT-2. Nên ngưng tất cả thuốc nếu tải lượng HCV RNA > 100IU/ml vào tuần thứ 12 của điều trị, nếu HCV RNA có thể phát hiện được vào tuần 24 và trong trường hợp bùng phát virus sau này.

Đáp ứng virus trong điều trị hướng dẫn 3 thuốc

Bằng chứng và nguyên tắc cho đáp ứng theo điều trị có hướng dẫn đã được thảo luận trong “dữ liệu pha III về điều trị nhiễm genotype 1 với TVR và BOC”.

Phác đồ điều trị cho BOC và TVR gồm cả đáp ứng điều trị có hướng dẫn và ngưng thuốc được trình bày trong hình 1A và 1B.

Đáp ứng virus trong điều trị hướng dẫn 2 thuốc

Thời gian điều trị với PegIFN/RBV có thể cá nhân hóa theo đáp ứng của virus khi đang điều trị. Khi điều trị nồng độ của HCV RNA được đánh giá vào 3 thời điểm cho tất cả các genotype, nồng độ cơ bản, 4 và 12 tuần. Dường như đáp ứng bền vững tỷ lệ thuận với tốc độ làm sạch virus.

Nên ngưng điều trị vào tuần thứ 12 nếu nồng độ HCV RNA giảm $< 2\log_{10}$ IU/ml. Bệnh nhân giảm $> 2\log$ hoặc HCV RNA âm tính vào tuần thứ 12 có thể xếp vào 1 trong 3 nhóm sau theo đáp ứng của virus.

- **Đáp ứng nhanh (RVR):** là khi virus không phát hiện được vào tuần thứ 4.

- **Đáp ứng sớm (EVR):** là khi HCV RNA không phát hiện được vào tuần thứ 12, trong 1 số tài liệu người ta gọi là đáp ứng sớm hoàn toàn (cEVR).

- **Đáp ứng chậm (DVR):** là khi virus giảm $> 2\log$ nhưng vẫn còn phát hiện được vào tuần thứ 12, và không phát hiện được vào tuần 24, trong một số tài liệu gọi là đáp ứng một phần (pEVR).

- Sự tái xuất hiện của HCV RNA bất kỳ thời điểm nào khi đang điều trị gọi là bùng phát (BT).

Thời gian điều trị nên được áp dụng cho đáp ứng của virus là:

1/ **Nhiễm genotype 1:** Với RVR là 24 tuần. Một NC đa trung tâm gần đây đề nghị chỉ áp dụng cho BN có tải lượng nền thấp. Vì cũng chưa có ngưỡng để phân biệt HCV RNA cao hay thấp, BN genotype 1 có lượng HCV RNA cơ bản < 400.000 IU/ml thì điều trị 24 tuần, ở BN có HCV RNA cao thì điều trị 48 tuần. Một số tác giả đề nghị ngưỡng cao hơn.

2/ BN genotype 1 và có thể cả genotype 4 có đáp ứng sớm mà không có đáp ứng nhanh thì điều trị 48 tuần.

3/ Bệnh nhân genotype 1 đáp ứng chậm có thể điều trị 72 tuần. Chưa có dữ liệu cho các genotype khác.

4/ Bệnh nhân nhiễm genotype 2 và 3 có đáp ứng nhanh và tải lượng < 400.000 IU/ml thì rút

ngắn điều trị xuống 16 tuần cần cẩn nhắc cho cái giá tái phát hơi cao hơn sau ngưng điều trị.

5/ Bệnh nhân genotype 2, 3 có xơ hóa nhiều, xơ gan hoặc có các yếu tố ảnh hưởng lên đáp ứng của virus như đề kháng insulin, HC chuyển hóa, gan nhiễm mỡ thì không nên rút ngắn điều trị xuống 16 tuần dù cho tải lượng nền thấp và có đáp ứng nhanh.

6/ Bệnh nhân genotype 2, 3 không có đáp ứng nhanh và không có yếu tố ảnh hưởng đến điều trị cũng nên điều trị 48 tuần do HCV RNA không phát hiện vào tuần 24.

Theo dõi tính an toàn khi điều trị

Triệu chứng giả cúm thường có khi điều trị với PegIFN anpha, thường dễ kiểm soát khi dùng paracetamol và giảm dần vào tuần 4-6. Cần lưu ý tác dụng phụ như mệt mỏi, trầm cảm, kích thích, mất ngủ, phản ứng da, khó thở. Cần đo hormone giáp mỗi 12 tuần khi điều trị.

Về tác dụng lên máu của PegIFN và Ribavirine là giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm tiểu cầu và bạch cầu lympho, do đó cần đánh giá vào tuần 1, 2 và 4 của điều trị và vào tuần 4 đến tuần 8 sau đó. Cả BOC và TVR cũng làm thiếu máu đặc biệt ở bệnh nhân xơ gan.

Về da cũng rất thường gặp khi điều trị 2 thuốc hoặc có thêm PI. TVR gây ban da có lúc nặng phải ngưng điều trị. Trên 90% chỉ là nhẹ và vừa, trong khoảng 6% phải gián đoạn điều trị. Một vài trường hợp nặng nguy hiểm.

Khuyến cáo về giảm liều

Với PegIFN cần giảm liều khi tác dụng phụ nặng như trầm cảm nặng, BC trung tính giảm dưới 750 con/mm³, Tiểu cầu < 50.000 . Thì PegIFN- α 2a giảm xuống 135 μ g/tuần rồi xuống 90 μ g/tuần. khi dùng PegIFN- α 2b thì liều giảm từ 1,5 μ g/kg/tuần xuống 1 μ g/kg/tuần rồi xuống 0,5 μ g/kg/tuần. Nên ngưng PegIFN- α khi trầm cảm nặng, BC đa nhân trung tính < 500 con hoặc tiểu cầu < 25.000 /mm³. Sau đó nếu BC trung tính và tiểu cầu tăng lên lại thì có thể tiếp tục nhưng phải giảm liều. Gián đoạn interferon chỉ nên ngắn hạn thôi vì ngưng dài hạn sẽ làm giảm hiệu quả điều trị và xuất hiện đề kháng với PI trong điều trị 3 thuốc. Nếu thiếu máu nặng Hb < 10 g/dl, thì giảm liều Ribavirine xuống mỗi lần 200mg, Hb giảm nhanh khi phối hợp với

PI thế hệ 1, những trường hợp này phải giảm liều nhanh. Ribavirine phải ngưng khi Hb < 8,5mg/dl.

BOC và TVR không nên giảm liều vì dễ gây kháng thuốc. Với cả 2 loại PI thế hệ 1 thì hoặc là ngưng hoàn toàn khi tác dụng phụ hoản dùng đủ liều, mỗi khi đã ngưng thì không dùng lại.

Một số biện pháp để cải thiện hiệu quả điều trị

Tuân thủ điều trị

Tuân thủ đầy đủ Peg IFN alpha và Ribavirin giúp cải thiện tỷ lệ SVR. Khuyến cáo giảm liều cần xem xét và dùng liều tối ưu càng sớm càng tốt để đạt được tác dụng của thuốc. Tuân thủ điều trị HCV được định nghĩa khi BN tiếp nhận > 80% Peg INF và Ribavirin trong thời gian điều trị. Dùng peg INF không được tốt là do ngưng thuốc sớm hơn là bỏ quên. Dùng peg INF không tốt có thể cho phép xuất hiện biến thể kháng thuốc trong phát đồ có DAAs, đặc biệt trong pha sớm của trị liệu.

Trước khi bắt đầu điều trị BN phải được hướng dẫn liệu trình và tác dụng phụ và sử dụng các biện pháp để giảm các tác dụng phụ này: Dùng thuốc hạ sốt, giảm đau, hoặc kháng trầm cảm, khám định kỳ.

Điều chỉnh các yếu tố đi kèm:

Cân nặng ảnh hưởng lên đáp ứng của PegIFN/RIBA, ngay cả sau khi chỉnh liều. Giảm cân có thể phối hợp với SRV.

- Lipids: Vòng đời của HCV liên kết chặt chẽ với chuyển hóa lipid, một số thuốc hạ cholesterol ức chế sự nhân lên của HCV và có thể cải thiện đáp ứng điều trị.

- Rượu: Uống rượu đã ảnh hưởng đến sự tuân thủ của điều trị, do đó BN được khuyến cáo bỏ rượu khi điều trị.

- Hội chứng chuyển hóa: Đề kháng Insulin và đái đường type 2 đã làm gia tăng tiến triển bệnh gan và phát triển K gan. Nó cũng làm giảm đáp ứng với PegIFN/RBV. Chính HCV không gây gia tăng nguy cơ HC chuyển hóa nhưng nó gây ra rối loạn sự ổn định đường máu trực và gián tiếp làm tăng đề kháng insulin tại gan và ngoài gan.

Điều trị hỗ trợ

- Yếu tố tăng trưởng: Yếu tố tăng trưởng

hồng cầu có lợi trong việc hạn chế nhu cầu điều trị giảm liều. Erythropoietine tái tổ hợp có thể dùng để cải thiện Hb để tránh phải giảm hay ngưng liều Ribavirin. Mặc dù không có thử nghiệm xác định EPO ảnh hưởng tốt lên SRV. EPO được dùng khi Hb giảm < 10mg/dl và sau đó duy trì từ 10-12mg/dl. Thiếu máu thường nặng khi điều trị 3 thuốc với PI hơn là với PegIFNRBV. Tỷ lệ đáp ứng bền vững không ảnh hưởng bởi giảm liều RBV.

Hiện nay chưa có bằng chứng về giảm BC khi dùng pegINF/RBV. Khi dùng yếu tố kích thích BC hạt có thể giúp BN duy trì điều trị tối ưu HCV.

Hiếm khi phải ngưng điều trị do giảm tiểu cầu nặng. Chất đồng vận thụ thể tiểu cầu có thể làm tăng tiểu cầu như romiplostim và eltrombopag.

- Thuốc chống trầm cảm: ĐT pegINF/RBV có thể gây trầm cảm nặng có thể phải ngưng ĐT.

ĐT lại với PegINF/RBV ở bệnh nhân không có đáp ứng bền vững

Có một lượng nhất định BN genotyp1 không có SVR với PegINF/RBV; có thể chia làm 3 nhóm:

1. Bồng phát virus: Không phát hiện virus cuối kì ĐT, nhưng không có SRV.
2. Đáp ứng virus 1 phần: Giảm virus > 2logIU/ml sau 12 tuần, nhưng không bao giờ âm tính.
3. Không đáp ứng về virus. Sau 12 tuần ĐT giảm < 2log IU/ml.

Khuyến cáo:

- Bệnh nhân genotype 1 thất bại tiệt trừ virus lần ĐT đầu tiên với PegIFN/RBV thì nên điều trị lại với 3 thuốc: PegIFN/RBV và PI.

- Đáp ứng ban đầu trong điều trị nền với IFN là 1 dự báo quan trọng trong điều trị 3 thuốc, với những người tái phát có tỷ lệ điều trị lành cao hơn người đáp ứng một phần, hơn là người không đáp ứng. Nếu không có dữ liệu về đáp ứng tiên phát với ĐT 2 thuốc thì BN không nên điều trị hướng dẫn.

- BN xơ gan và không có đáp ứng tiên phát thì có cơ hội điều trị thấp thì không nên ĐT theo hướng dẫn ngay cả với PI.

- BN nhiễm các genotype khác type 1 và thất bại với ĐT tiên phát không phải với PegIFN anpha có hoặc không với ribavirin, thì có thể điều trị lại với PegIFN anpha và Ribavirin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. EASL clinical Practice Guidline. Management of hepatitis C virus infection. J hepatol 2011; 55:245-264.
2. Lavachy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 107-115.
3. Chevallier S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigen, antibodies and viral genomes. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 1031-1048.
4. Kamili S, Drobeniuc J. Laboratory diagnostics for hepatitis c virus infection. Clin Infect Dis 2012; 55: S43-S48.
5. Swain MG, Lai MY, Schiffman ML. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa 2a and ribavirin. Gastroenterology 2010; 139: 1593-1601.
6. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S. Twelve weeks post treatment follow-up is relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus. Hepatology 2010; 51: 1122-1126.
7. Fried MW, Schiffman ML, Smith C. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J med 2002; 347: 975-982.
8. Manns MP, Wedmeyer H. Treating viral hepatitis c: efficacy side effects, and complications. Gut 2006; 55: 1350-1359.
9. Hezode C, Fontaine H, Dorival C. triple therapy in treatment – experienced patients with HCV- cirrhosis in multi centre cohort of the French Early Access programme. J Hepatol 2013; 59: 434-441.
10. Marcellin P, Cheinquer H. High virus response rates in rapid virologic response patients in the large real-World PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. Hepatology 2012; 56: 2039-2050.
11. De Nicola S, Aghemo A. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis c genotype 4. Hepatology 2012; 55: 336-342.
12. Journal of Hepatology, Elsevier. Vol 60, February 2014. P: 394-420.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP ĐO LƯỜNG BẢO HÒA OXY MÁU TĨNH MẠCH TRỘN S_VO₂ TRONG HỒI SỨC HUYẾT ĐỘNG BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT TIM

Huỳnh Văn Minh*, Hoàng Anh Tiến*, Đoàn Đức Hoằng*,
Lê Thị Ái Nghĩa*, Nguyễn Thị Khánh Anh*

*Bệnh viện Trung ương Huế

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Quá trình oxy hóa mô cơ quan đầy đủ có vai trò bảo đảm chức năng sống của cơ thể người. Tuy nhiên, người thầy thuốc thường gặp nhiều khó khăn trong việc đánh giá quá trình này ở những bệnh nhân hồi sức. Nhờ sự phát triển kỹ thuật công nghệ đo lường huyết động và bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ (mixed venous oxygen saturation), mà các bác sĩ lâm sàng có thêm phương tiện để đánh giá sự oxy hóa mô trên những bệnh nhân này. Nếu việc theo dõi cung lượng tim và khí máu động mạch giúp đánh giá khả năng cung cấp oxy của cơ thể, thì việc theo dõi bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ phản ánh cản bằng cung - cầu oxy của cơ thể. Nó phản ánh tình trạng sinh lý bệnh của hệ thống phổi và tuần hoàn, vì S_VO₂ phản ánh lượng oxy dự trữ của cơ thể sau khi đã qua quá trình phân tách oxy tại hệ thống mao mạch cho mô cơ quan.

Kỹ thuật đo lường bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ được thực hiện bởi catheter Edward Swan-Ganz Oximetry TD là một loại catheter động mạch phổi cài tiến đã được chứng nhận bởi FDA và đã được áp dụng tại các nước trên thế giới. Sự phát triển loại catheter động mạch phổi kết hợp với kỹ thuật đo lường oxy bằng sợi quang học cho phép người thầy thuốc theo dõi S_VO₂ liên tục. Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ được đo từ máu trong động mạch phổi sau khi đã được trộn lẫn từ các nguồn máu tĩnh mạch trở về tim thông qua tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch chủ dưới, từ xoang vành và từ các buồng tim phải. Như vậy, S_VO₂ biểu thị giá trị trung bình về độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch

của tất cả các cơ quan và mô cơ thể. Kỹ thuật theo dõi S_VO₂ đã được cho là một phương thức theo dõi huyết động an toàn, thuận tiện và có độ tin cậy cao. Phương thức theo dõi diễn biến sinh lý huyết động này rất có ý nghĩa nhằm tìm hiểu hàng loạt những rối loạn về cản bằng cung - cầu oxy; phát hiện và chẩn đoán nhanh chóng những biến đổi bệnh lý; cũng như giúp hướng dẫn đưa ra liệu pháp điều trị can thiệp kịp thời. Điều này đặc biệt hữu ích trong hồi sức huyết động cho các bệnh nhân hồi sức, đặc biệt những bệnh nhân mổ tim vốn có rất nhiều nguy cơ đe dọa đến tình trạng huyết động và đe dọa quá trình oxy hóa của cơ thể. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có nhiều nghiên cứu sử dụng kỹ thuật S_VO₂ trong lĩnh vực hồi sức phẫu thuật tim, nhất là chưa có nghiên cứu đi sâu về mục đích cuối cùng trong lĩnh vực hồi sức tim phổi là nhằm đảm bảo việc cung cấp oxy đầy đủ đáp ứng thỏa đáng nhu cầu chuyển hóa của mô và các cơ quan trong cơ thể. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện chuyên đề “Phương pháp đo lường và ứng dụng bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ trong hồi sức huyết động bệnh nhân phẫu thuật tim” nhằm tìm hiểu:

1. Kỹ thuật đo lường bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ trong thăm dò huyết động.
2. Ứng dụng lâm sàng của kỹ thuật đo lường bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ trong hồi sức huyết động bệnh nhân phẫu thuật tim.

II. PHƯƠNG PHÁP ĐO LƯỜNG BẢO HÒA OXY MÁU TĨNH MẠCH TRỘN S_VO₂

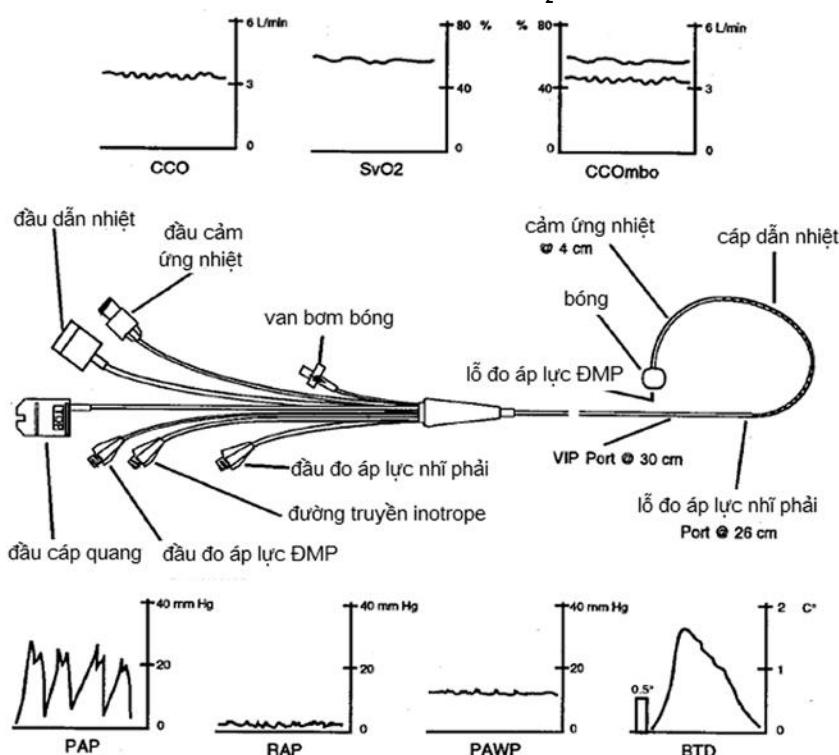
Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn S_VO₂ biểu thị kết quả của quá trình vận chuyển và tiêu thụ

oxy ở mô: \bar{SVO}_2 = oxy được vận chuyển đến mô - oxy tiêu thụ tại mô.

Khi có nguy cơ đe dọa cân bằng cung - cầu oxy, cơ thể sẽ huy động các cơ chế hoạt động bù, và hiệu quả của các hoạt động này được phản ánh lập tức bởi giá trị của \bar{SVO}_2 đo được. Nếu giá trị \bar{SVO}_2 bình thường, có nghĩa là lượng oxy được

cung cấp đầy đủ cho mô. Tuy nhiên, nếu giá trị \bar{SVO}_2 thấp thì hoặc là do cung cấp oxy không đủ, hoặc là do nhu cầu tiêu thụ oxy tăng cao. Cho dù nguyên nhân nào thì nếu giá trị \bar{SVO}_2 giảm thấp là dấu chỉ điểm rằng cơ thể đang ở ranh giới cuối cùng để phòng vệ và duy trì cân bằng cung - cầu oxy; và chúng ta cần phải can thiệp kịp thời.

1. Kỹ thuật đo lường bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2

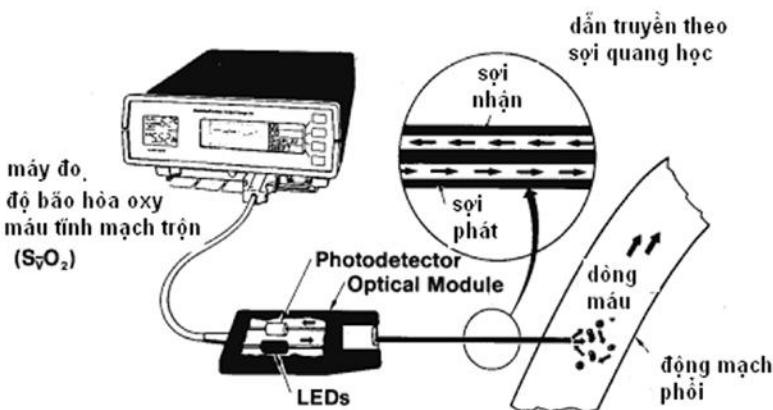


Hình 1. Catheter Swan-Ganz Oxymetry TD

Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 được đo từ máu trong động mạch phổi. Quan trọng là phải lấy mẫu máu sau khi đã trộn lẫn các nguồn máu tĩnh mạch trở về từ tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch chủ dưới, và máu từ xoang vành. Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 có thể được theo dõi liên tục bởi hệ thống Swan-Ganz Oxymetry TD System; hệ thống này còn có thể đo cung lượng tim ngắn quảng hoặc đo cung lượng tim liên tục theo nguyên lý pha loãng nhiệt độ bằng kỹ thuật catheter CCOmbo (hình 1).

Kỹ thuật đo lường bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 dựa theo nguyên lý đo phổ quang của

tia phản chiếu (reflection spectrophotometry) (hình 2). Sự lan truyền ánh sáng có bước sóng thích hợp qua một sợi quang học được tích hợp trong thân catheter cho đến đầu mút catheter đang được đặt trong mạch máu. Ánh sáng phản chiếu sau đó được dẫn truyền trở lại qua một sợi quang học thứ hai về bộ phận phân tách sóng quang ở trong module quang học. Module quang học này được kết nối vào monitor theo dõi bởi một cáp dẫn truyền tín hiệu. Vì phân tử hemoglobin và oxyhemoglobin có khả năng hấp thu các tia sáng có các bước sóng khác nhau, nên ánh sáng phản chiếu có thể được phân tích nhằm xác định tỉ lệ phân trăm bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn % \bar{SVO}_2 .



Hình 2. Nguyên lý đo phổ quang tia phản chiếu

Có hai loại tia sáng có bước sóng thích hợp được chụp phổ quang tùy thuộc vào đặc tính hấp thu ánh sáng của hemoglobin và oxy hemoglobin. Một loại bước sóng là nhạy cảm với những biến đổi của bão hòa oxy, còn loại còn lại thì không.

2. Những tình trạng bệnh lý làm thay đổi bất thường giá trị SvO_2

Trong giới hạn bình thường của giá trị SvO_2 (khoảng 60 – 80%), người thầy thuốc có thể đánh giá sự tươi rói máu mô là đầy đủ. Nếu $SvO_2 < 60\%$ thì cần nghĩ đến giảm phân tách oxy và/hoặc do tăng tiêu thụ oxy. Nếu $SvO_2 < 40\%$, khả năng hoạt động bù của cơ thể bị hạn chế, và oxy không đủ để đáp ứng nhu cầu của mô. Bảng 4 minh họa những trường hợp lâm sàng gây nên mất cân bằng cung - cầu oxy.

Bảng 1. Ứng dụng lâm sàng của việc theo dõi chỉ số SvO_2

SvO_2 tăng	Tăng vận chuyển oxy		Tăng FiO ₂ Tăng oxy hóa
	Giảm nhu cầu tiêu thụ oxy		Hạ thân nhiệt Gây mê sâu Thuốc giãn cơ, liệt cơ Nhiễm trùng
	Giảm vận chuyển oxy	Giảm Hb	Thiếu máu, chảy máu
		Giảm SaO ₂	Thiếu oxy tổ chức
		Giảm cung lượng tim	Giảm thể tích, sốc, loạn nhịp
	Tăng nhu cầu tiêu thụ oxy		Tăng thân nhiệt, đau Run lạnh, co giật

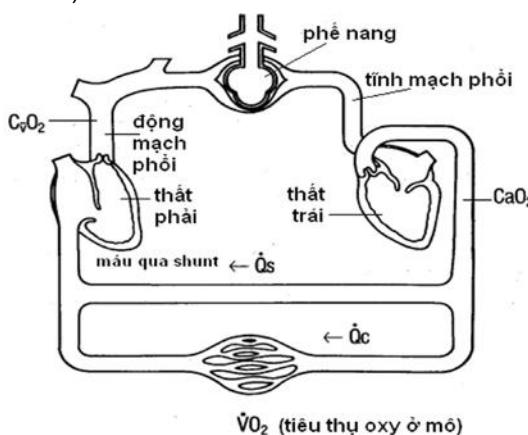
Trường hợp $SvO_2 > 80\%$ có thể do tăng cung cấp và/hoặc do giảm nhu cầu tiêu thụ oxy. Tăng cung cấp oxy có thể do tăng nồng độ oxy trong khí thở vào (tăng FiO₂). Giảm tiêu thụ oxy có thể gặp trong trường hợp hạ thân nhiệt, hoặc ở những bệnh nhân được gây mê sâu, và đang được thở máy hoặc sử dụng thuốc giãn cơ.

Kỹ thuật đặt catheter để đo áp lực động mạch phổi bít cũng có thể gây tăng giá trị SvO_2 . Nếu đo giá trị SvO_2 trong quá trình đang bơm phồng bóng ở đầu xa catheter để đo áp lực động mạch phổi bít PAWP, thì bóng phồng sẽ chặn dòng máu phía trước từ thất phải tổng lên. Trường hợp này máu ở đầu xa catheter phía sau bóng phồng bị ú đọng và sẽ tiếp tục hấp thu oxy từ môi trường giàu oxy xung quanh các phế nang làm cho bão hòa oxy tăng cao xấp xỉ với máu động mạch. Tuy nhiên, trường hợp tăng bão hòa

oxy máu tĩnh mạch \bar{SVO}_2 nhân tạo này chỉ thoảng qua trong quá trình đo áp lực động mạch phổi bít và sẽ biến mất sau khi xả xẹp bóng.

Giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn có thể dao động từ bình thường đến tăng cao trong 1 số bệnh lý làm ảnh hưởng đến quá trình oxy hóa mô. Có 3 cơ chế bệnh sinh trong những trường hợp này: do trộn lẫn với máu động mạch; do bất thường tái phân bố tưới máu trong một số trường hợp; và do thiếu oxy mô gây độc tế bào.

- Trộn lẫn giữa máu tĩnh mạch và máu động mạch do hiện diện của luồng thông (shunt) giữa động - tĩnh mạch : trường hợp này tổng lượng oxy được vận chuyển (cung lượng tim x nồng độ oxy máu động mạch: $QT_{(total)} \times CaO_2$) được chia làm 2 phần : một phần là lượng oxy thật sự được vận chuyển đến mao mạch để phân tách cho mô ($Qc_{(capillary)} \times CaO_2$); lượng oxy còn lại được vận chuyển qua luồng thông (shunt) nối tắt giữa động - tĩnh mạch mà không đi qua mô ($Qs_{(shunt)} \times CaO_2$) (hình 3).



Hình 3. Trộn lẫn máu động mạch do shunt động mạch - tĩnh mạch

Sự phân chia luồng máu làm giảm lượng oxy vận chuyển thật sự đến mô, do đó tiêu thụ oxy bị giới hạn và nhu cầu oxy mô không được đáp ứng. Kết quả làm tăng quá trình thiếu oxy mô. Tuy nhiên, luồng máu qua shunt có giá trị \bar{SVO}_2 như trong máu động mạch vì nó chảy tắt không qua mô. Nồng độ oxy máu tĩnh mạch trộn lúc này phản ánh sự trộn lẫn giữa luồng máu giàu oxy từ shunt và luồng máu sau khi rời mô. Đây là nguyên nhân tăng \bar{SVO}_2 trong khi đang diễn ra quá trình

thiếu oxy ở mô. Hiện tượng này được giải thích là một trong những cơ chế xảy ra trong bệnh lý sốc nhiễm trùng.

- Những bất thường phân bố lưu lượng máu góp phần làm tăng giá trị \bar{SVO}_2 trong trường hợp vận chuyển oxy không đủ. Trong một số điều kiện, cơ thể đáp ứng hoạt động bù bằng cách hạn chế lưu lượng máu đến mô có nhu cầu oxy thấp để cung cấp lưu lượng bổ sung cho mô có nhu cầu oxy cao hơn. Nếu sự tái phân bố tưới máu không xảy ra thì sẽ có hiện tượng thiếu oxy ở các mô không nhận đủ oxy trong khi ở các mô có nhu cầu oxy thấp thì lại được tưới máu quá mức. Máu trở về sau khi qua các mô có nhu cầu oxy thấp sẽ có nồng độ oxy cao gây tăng \bar{SVO}_2 cho dù các mô khác bị thiếu oxy.

- Thiếu oxy mô do ngộ độc tế bào: giảm tiêu thụ oxy có thể do ở các mô có các men oxy hóa (oxidative enzymes) bị bắt hoạt hoặc chỉ còn một phần chức năng. Điều này dẫn đến nồng độ oxy trong máu sau khi qua mô vẫn cao xấp xỉ trong máu động mạch và \bar{SVO}_2 tăng cao. Tuy nhiên, các mô lại bị chết do thiếu oxy. Cơ chế này được cho là thiếu oxy do ngộ độc tế bào và điều này được tìm thấy ở bệnh nhân ngộ độc cyanide do sử dụng liệu pháp điều trị với nitroprusside.

Khi sử dụng phương tiện theo dõi bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 liên tục, người thầy thuốc cần lưu ý tất cả những lần đo mà chỉ số \bar{SVO}_2 có giá trị nằm ngoài giới hạn bình thường. Ngoài ra, bất kỳ một biến đổi >10% giá trị của chỉ số \bar{SVO}_2 so với giá trị đo được trước đó (kể cả giá trị đo được lần này còn trong giới hạn bình thường) cũng cần phải được cân nhắc và phân tích kỹ nếu như giá trị bất thường này tồn tại kéo dài >3-5 phút. Trong trường hợp có sự biến đổi giá trị \bar{SVO}_2 , người thầy thuốc cần phải xác định nguyên nhân cụ thể bằng cách thăm khám và đánh giá tất cả những yếu tố ảnh hưởng đến cân bằng cung cầu oxy và cần phải có can thiệp điều trị kịp thời.

3. Thay đổi \bar{SVO}_2 do sự di chuyển của đầu catheter động mạch phổi

Catheter đo lường chỉ số oxy cũng có thể bị đẩy vào sâu trong mạch máu phổi. Khi đó giá trị bão hòa oxy sẽ bị ảnh hưởng bởi đặc tính hấp

thu của thành mạch máu, và đo lường \bar{SVO}_2 có thể không chính xác trong một số trường hợp. Vì vậy, các thương tổn do sự dịch chuyển catheter có thể xảy ra do tắc nghẽn kéo dài hoặc do mạch máu bị căng giãn quá mức do bơm bóng catheter. Dịch chuyển đầu catheter thường được phát hiện bằng cách theo dõi đổi bất thường các giá trị áp lực đo ở lõi xa phía đầu catheter và bởi hình ảnh trên phim X-quang. Tuy nhiên đối với loại catheter đo lường chỉ số oxy hóa, thì các sợi quang học có thể được dùng để phát hiện khu vực ngoại vi của mạng mạch máu phổi. Dẫn truyền ánh sáng được sử dụng để đo \bar{SVO}_2 còn có thể lan truyền đến tiếp xúc thành mạch máu, đặc biệt trong trường hợp đầu catheter được đẩy quá xa vào trong các mạch máu nhỏ. Hệ thống đo lường chỉ số oxy hóa Edwards có thể phát hiện tình trạng này bằng cách báo động dấu hiệu nhịp đập do thành động mạch co bóp.

Đầu catheter thường dịch chuyển trong quá trình thao tác phẫu thuật tim. Điều này có thể gặp khi bệnh nhân cử động và/hoặc kích thích trong quá trình thở máy. Giải pháp đặt lại vị trí catheter bằng cách xả xẹp bóng và kéo lùi catheter từ 1-3cm. Kiểm tra lại vị trí của áp lực động mạch phổi bít bằng cách bơm phồng bóng ở đầu catheter cho đến khi đạt được dạng sóng áp lực động mạch phổi bít PAWP. Nếu giá trị PAWP đã đạt được với thể tích bơm bóng 1,25ml, thì cần tiếp tục kéo lùi catheter sao cho vẫn được giá trị PAWP nhưng với thể tích bơm bóng đủ 1,5ml. Khi điều chỉnh lại vị trí catheter cần phải thực hiện các thao tác sau: 1) điều chỉnh lại báo động dấu hiệu nhịp đập động mạch; 2) điều chỉnh độ chính xác đo lường giá trị \bar{SVO}_2 ; 3) giảm thiểu nguy cơ gây vỡ động mạch phổi và/hoặc nhồi máu phổi; 4) điều chỉnh độ chính xác khi đo cung lượng tim và giá trị áp lực động mạch phổi bít PAWP. Để có được các thông tin với độ tin cậy cao nhất, cần thực hành tốt một cách định kỳ việc kiểm tra vị trí đầu catheter trong quá trình theo dõi huyết động của bệnh nhân. Có nhiều cách để phát hiện sự dịch chuyển đầu catheter động mạch phổi với các thao tác cơ bản sau:

- Theo dõi áp lực đầu xa của catheter: nếu đường biểu diễn sóng áp lực động mạch phổi bít PAWP vẫn đạt được sau khi đã xả xẹp bóng thì có

nghĩa là đầu catheter đã bị dịch chuyển vào sâu. Sự xuất hiện đột ngột một hành động bởi thông khí nhân tạo lên hình dạng sóng áp lực cũng cần nghĩ đến sự dịch chuyển đầu catheter.

Theo dõi thể tích bơm bóng cần thiết để đạt được giá trị áp lực động mạch phổi bít PAWP. Nếu đạt được PAWP chỉ với thể tích bơm bóng dưới 1,25ml, thì đầu catheter thường ở vị trí không tốt. Lúc này, đầu catheter thường ở vị trí trong các mạch máu nhỏ hoặc ở đoạn hợp lưu (bifurcation) giữa 2 nhánh động mạch phổi, và ở vị trí này có thể ảnh hưởng đến độ chính xác khi đo giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 .

- Quan sát giá trị \bar{SVO}_2 ở các thời điểm trước, trong và sau khi thực hiện thao tác đo áp lực động mạch phổi bít PAWP. Giai đoạn bơm phồng bóng catheter, giá trị \bar{SVO}_2 thường tăng nhanh và đột ngột phản ánh tình trạng máu môi trường giàu oxy xung quanh phế nang. Giai đoạn xả xẹp bóng, giá trị \bar{SVO}_2 trở về các trị số ban đầu ở giai đoạn trước khi đo áp lực động mạch phổi bít PAWP. Nếu những thay đổi này không xảy ra, thì cần cân nhắc điều chỉnh lại vị trí của catheter động mạch phổi, ngay cả trong trường hợp vẫn đạt được giá trị áp lực động mạch phổi bít PAWP.

- Theo dõi báo động và cường độ nhịp đập động mạch. Khi có báo động này, đặc biệt nếu xuất hiện biểu hiện kể trên, thì khả năng rất lớn có sự dịch chuyển đầu catheter vào sâu làm ảnh hưởng đến giá trị đo lường bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 .

III. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA KỸ THUẬT ĐO LƯỜNG \bar{SVO}_2

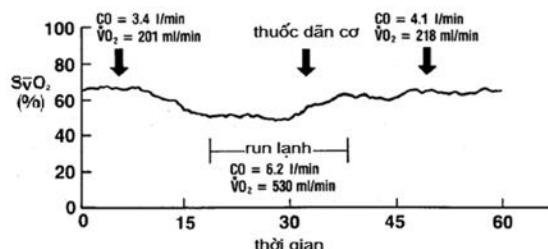
Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 là một chỉ điểm nhạy về tình trạng bệnh nhân và thường biểu hiện trước khi xuất hiện các chỉ điểm khác về tình trạng bệnh lý tim phổi không ổn định. Phương pháp theo dõi liên tục \bar{SVO}_2 giúp báo động cho người thầy thuốc về những biến đổi tình trạng người bệnh sớm hơn so với các phương thức truyền thống trước đây, qua đó giúp chẩn đoán và chọn liệu pháp điều trị can thiệp sớm hơn trong diễn tiến lâm sàng trên người bệnh. Về cơ bản, theo dõi giá trị \bar{SVO}_2 , là:

- Hệ thống theo dõi và cảnh báo sớm tình trạng huyết động người bệnh.

- Hướng dẫn để điều chỉnh và đánh giá liệu pháp điều trị.

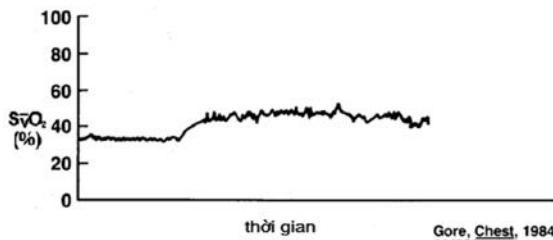
- Phương tiện để phân tích những biến đổi khác trên người bệnh.

1. Vai trò của chỉ số \bar{SVO}_2 trong theo dõi và cảnh báo sớm rối loạn huyết động



Hình 4. Ứng dụng lâm sàng của chỉ số \bar{SVO}_2 trong điều trị sau mổ

Hình 4 mô tả khả năng duy trì bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 trong giới hạn bình thường trong suốt quá trình phẫu thuật kéo dài, nhưng khi chuyển bệnh nhân trở về phòng hồi sức thì giá trị \bar{SVO}_2 giảm đột ngột còn 50%. Theo suy diễn thông thường thì tình trạng này có thể do cung lượng tim bị giảm sau tác động của quá trình phẫu thuật kéo dài. Tuy nhiên, khi đo cung lượng tim theo phương pháp pha lõang nhiệt độ thì thấy cung lượng tim ở thời điểm này đã tăng đáng kể (6,2 lít/phút). Quá trình thăm khám phát hiện bệnh nhân bị run lạnh ở giai đoạn hồi tỉnh đã làm tăng tiêu thụ oxy do tăng nhu cầu chuyển hóa (530ml O₂/phút), mặc dù cơ thể đã đáp ứng trước đó với tình trạng này bằng cách tăng cung lượng tim. Trường hợp này cần thiệp điều trị với liệu pháp thuốc giãn cơ làm giảm tiêu thụ oxy về giới hạn bình thường. Điều này giúp loại trừ yếu tố làm tăng nhu cầu tiêu thụ oxy, vì vậy cung lượng tim CO và bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 trở về trong giới hạn bình thường.

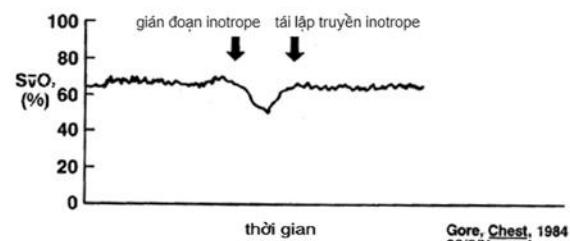


Hình 5. Ứng dụng lâm sàng chỉ số \bar{SVO}_2 trong điều trị sốc nhiễm khuẩn

Hình 5 mô tả tình trạng trụy tim mạch nghiêm trọng với bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 giảm rất thấp còn 35%. Nhiều liệu pháp điều trị tăng cường đã được sử dụng nhưng không cải thiện bệnh. Sau vài giờ, giá trị \bar{SVO}_2 tăng nhưng không xác định được nguyên nhân. Nguyên nhân được tìm thấy sau đó là bệnh nhân bị sốt cao và kết quả cấy máu bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết.

Trong trường hợp này, giá trị \bar{SVO}_2 tăng trở lại trong giới hạn bình thường không phải là dấu hiệu cải thiện tình trạng bệnh. Mà đó là tình trạng mở shunt động - tĩnh mạch ngoại vi do cơ chế bệnh sinh của sốc nhiễm khuẩn làm tăng một lượng lớn máu giàu bão hòa oxy trở về tim. Tình trạng cung lượng tim tăng cao và kháng lực mạch máu ngoại biên giảm thấp phù hợp với bệnh lý sốc nhiễm khuẩn. Sự gia tăng giá trị \bar{SVO}_2 trong giai đoạn sớm đang xảy ra tình trạng trụy tim mạch là một chỉ điểm tốt giúp phát hiện bệnh lý sốc nhiễm khuẩn.

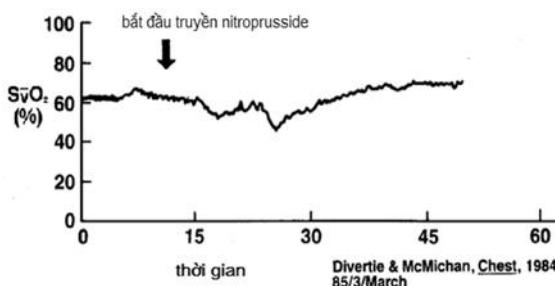
2. Vai trò của \bar{SVO}_2 hướng dẫn và đánh giá hiệu quả liệu pháp điều trị huyết động



Hình 6. Ứng dụng lâm sàng \bar{SVO}_2 trong đánh giá hiệu quả liệu pháp inotrope

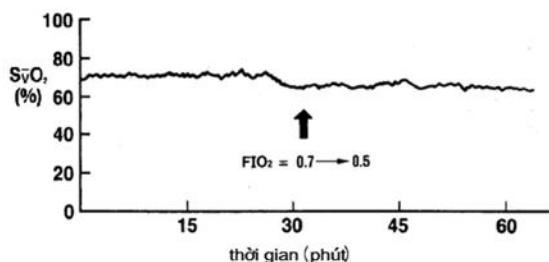
Hình 6 mô tả liệu pháp truyền tĩnh mạch dobutamine bị gián đoạn, giá trị \bar{SVO}_2 giảm ngay lập tức và duy trì mức thấp cho đến khi đường truyền thuốc được tái thiết lập. Điều này phản ánh sự lệ thuộc thuốc của người bệnh để duy trì cung lượng tim.

Hình 7 mô tả ứng dụng lâm sàng của chỉ số \bar{SVO}_2 trong theo dõi và đánh giá hiệu quả của liệu pháp điều trị với một loại thuốc cải thiện chức năng tim khác là nitroprusside với mục đích làm giảm hậu gánh. Cách điều chỉnh liều thuốc nitroprusside theo từng nấc nhỏ (titration) đồng thời theo dõi cho đến khi có sự cải thiện bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 và kiểm tra siêu âm thấy chức năng tim cải thiện đáng kể.

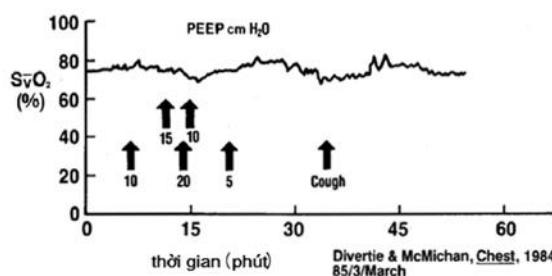


Hình 7. Ứng dụng lâm sàng \bar{SVO}_2 trong đánh giá điều trị cải thiện hậu gánh

Theo dõi liên tục bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 cũng rất hữu ích trong việc theo dõi và đánh giá phương thức hỗ trợ điều trị hô hấp cho các bệnh nhân hồi sức. Hình 8 mô tả ích lợi của việc theo dõi \bar{SVO}_2 để tiến hành cai máy thở cho bệnh nhân. Trước đó bệnh nhân được duy trì chế độ thở máy với nồng độ oxy trong khí thở vào $FiO_2=70\%$ và giá trị của chỉ số \bar{SVO}_2 duy trì trong giới hạn bình thường. Việc chủ động giảm dần giá trị FiO_2 không làm giảm giảm đáng kể giá trị của chỉ số \bar{SVO}_2 . Điều này có nghĩa việc giảm cung cấp oxy, thì người bệnh vẫn có đủ đảm bảo khả năng hoạt động vận chuyển oxy đến cho mô biểu hiện với kết quả khí máu vẫn tốt.



Hình 8. Ứng dụng lâm sàng \bar{SVO}_2 trong đánh giá liệu pháp cai máy thở

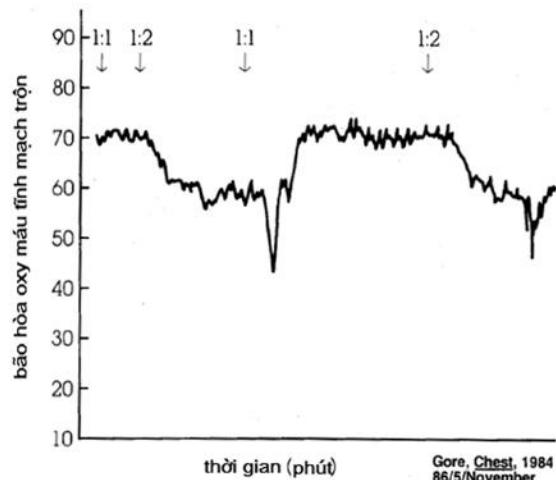


Hình 9. Ứng dụng lâm sàng \bar{SVO}_2 trong thở máy áp lực dương

Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 là phương tiện thuận lợi và chính xác giúp điều chỉnh

một cách nhanh chóng liệu pháp áp lực dương cuối thì thở ra PEEP để đạt được giá trị PEEP tối ưu mà không cần phải xét nghiệm khí máu và đo cung lượng tim nhiều lần. Vì trong nồng trường hợp sử dụng PEEP cao, thường có mức $PEEP > 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, làm ảnh hưởng đến cung lượng tim do đó ảnh hưởng đến ích lợi cải thiện khí máu của liệu pháp PEEP. Hình 9 mô tả phương thức điều chỉnh giá trị PEEP theo từng nấc nhỏ (titration) đồng thời theo dõi giá trị của chỉ số \bar{SVO}_2 để đánh giá ảnh hưởng của việc điều chỉnh PEEP lên cung lượng tim.

Có những bệnh nhân sau phẫu thuật tim cần hỗ trợ tuần hoàn bằng kỹ thuật bơm bóng đối xung trong động mạch chủ IABP. Kỹ thuật bơm bóng làm tăng huyết áp tâm trương, làm giảm hậu gánh thất trái, làm tăng tưới máu vành, do đó làm giảm tiêu thụ oxy cơ tim và làm giảm thiếu máu cơ tim. Theo dõi liên tục giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 có thể giúp đánh giá hiệu quả của liệu pháp trong giai đoạn cai máy IABP. Hình 10 mô tả biến thiên giá trị \bar{SVO}_2 giai đoạn cai máy IABP từ tỷ lệ hỗ trợ bóng đối xung từ 1:1 sang tỷ lệ 1:2, thì giá trị \bar{SVO}_2 tụt giảm rất đáng kể. Khi chuyển lại tỷ lệ hỗ trợ bóng đối xung 1:1 thì giá trị \bar{SVO}_2 cải thiện trở lại. Giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 phản ánh sự thay đổi huyết động trên người bệnh rất kịp thời.



Hình 10. Ứng dụng lâm sàng \bar{SVO}_2 đánh giá hiệu quả của liệu pháp hỗ trợ tuần hoàn bằng kỹ thuật bơm bóng đối xung trong động mạch chủ IABP

3. Vai trò chỉ số \bar{SVO}_2 trong đánh giá các biến đổi bệnh lý khác

Một số trường hợp bệnh nhân có huyết áp bình thường nhưng cung lượng tim không đủ, và ngược lại đôi khi người bệnh có huyết áp bất thường nhưng vẫn có cung lượng tim đầy đủ. Theo dõi \bar{SVO}_2 hỗ trợ người thầy thuốc xác định các trường hợp này.

Huyết áp tâm thu tật có thể biểu hiện tình trạng tưới máu kém. Tuy nhiên, tật huyết áp cũng có thể biểu thị tình trạng giãn mạch ngoại biên và cải thiện tưới máu. Các liệu pháp điều trị là hoàn toàn khác nhau trong hai trường hợp này. Nếu huyết áp giảm xuống 20mmHg so với trước nhưng giá trị \bar{SVO}_2 không biến đổi hoặc vẫn còn trong giá trị bình thường thì không cần can thiệp điều trị. Tuy nhiên, nếu huyết áp cũng giảm tương đương nhưng kéo theo giá trị \bar{SVO}_2 giảm thấp so với trước hoặc biến đổi ngoài giới hạn bình thường thì cần phải có can thiệp điều trị kịp thời (bảng 2).

Bảng 2. Vai trò chỉ số \bar{SVO}_2 trong đánh giá biến đổi huyết áp

Biến cố	Tụt HA + \bar{SVO}_2 bình thường	Tụt HA + \bar{SVO}_2 giảm thấp
Huyết áp	HA giảm 20mmHg	HA giảm 20mmHg
\bar{SVO}_2	$\bar{SVO}_2 = 70\%$	$\bar{SVO}_2 = 45\%$
Chẩn đoán	HA đáp ứng nhu cầu	HA không đáp ứng nhu cầu
Điều trị	Không can thiệp	Cần điều trị kịp thời

Giá trị bình thường của cung lượng tim CO thường phản ánh tình trạng cung cấp oxy đầy đủ cho mô cơ quan. Tuy nhiên, cung lượng tim chỉ là một biến số của phương trình cân bằng cung - cầu oxy sau: $VO_2 = CO \times Hb \times 13,8 (SaO_2 - SvO_2)$

Cung lượng tim không cung cấp thông tin về khả năng đáp ứng oxy đầy đủ theo nhu cầu tiêu thụ của mô. Khi cung lượng tim đạt 6 lít/phút nhưng giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 đo trong cùng thời điểm giảm thấp bất thường là dấu chỉ điểm gợi ý người thầy thuốc phải thăm khám kỹ hơn và/hoặc cần can thiệp điều trị kịp thời.

Ngược lại, khi cung lượng tim giảm thấp thường biểu thị tình trạng cung cấp oxy không đầy đủ cho mô cơ quan. Tuy nhiên, nếu giá trị \bar{SVO}_2 đo được trong cùng thời điểm còn duy trì giới hạn bình thường (bệnh nhân hạ thân nhiệt), thì với cung lượng tim 2,1 lít/phút vẫn đáp ứng đầy đủ nhu cầu tiêu thụ oxy của mô. Khuyến cáo không cần thiết can thiệp điều trị trong trường hợp cung lượng tim giảm thấp nhưng có giá trị \bar{SVO}_2 đo được trong cùng thời điểm đang duy trì giới hạn bình thường (bảng 3).

Bảng 3. Vai trò chỉ số \bar{SVO}_2 trong đánh giá biến đổi cung lượng tim

Biến cố	Tăng CO + \bar{SVO}_2 giảm thấp	Giảm CO + \bar{SVO}_2 bình thường
CO	CO = 6 lít/phút	CO = 2,1 lít/phút
\bar{SVO}_2	$\bar{SVO}_2 = 45\%$	$\bar{SVO}_2 = 70\%$
Chẩn đoán	CO không đáp ứng nhu cầu	CO đáp ứng nhu cầu
Điều trị	Cần can thiệp điều trị kịp thời	Không can thiệp

IV. KẾT LUẬN

Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 là một chỉ điểm rất nhạy cảm ngay ở giai đoạn rất sớm khi người bệnh không ổn định huyết động và hô hấp đặc biệt cần thiết theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật tim vốn bị tổn thương trực tiếp hệ thống huyết động và đòi hỏi sự theo dõi liên tục cũng như cần sự can thiệp điều trị kịp thời. Việc theo dõi giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 , vì vậy, giúp người thầy thuốc đánh giá chính xác tình trạng huyết động của người bệnh và đưa ra các liệu pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân sớm hơn so với các phương pháp kinh điển trước đây trong lĩnh vực chẩn đoán và điều trị. Một cách tổng quát, theo dõi bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 là rất hữu ích trong lĩnh vực hồi

sức huyết động với các vai trò là: 1) Hệ thống theo dõi và cảnh báo sớm tình trạng huyết động người bệnh; 2) Hướng dẫn để điều chỉnh và đánh giá liệu pháp điều trị; 3) Phương tiện để phân tích những biến đổi khác trên người bệnh.

Theo dõi bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 đặc biệt có ý nghĩa ở bệnh nhân có sự thiếu hụt khả năng dự trữ của tim. Khi suy tim, cung lượng tim giảm, cơ thể bù trừ bằng cách tăng khả năng phân tách oxy để đáp ứng với nhu cầu tiêu thụ oxy và biểu hiện chỉ điểm là giá trị của \bar{SVO}_2 giảm thấp. Liệu pháp điều trị kịp thời tình trạng suy tim giúp cải thiện chức năng và đề phòng xảy ra các biến cố lâm sàng. Giá trị của chỉ số \bar{SVO}_2 thay đổi liên quan đến thay đổi của các yếu tố đi kèm như bão hòa oxy động mạch SaO_2 , nồng độ hemoglobin, sự tiêu thụ oxy VO_2 và cung lượng tim CO. Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 giảm có nghĩa là do giảm cung lượng tim hoặc do tăng tiêu thụ oxy mất bù. Trong thực hành lâm sàng, khi giá trị của chỉ số \bar{SVO}_2 biến đổi khoảng 10% so với giá trị bình thường là dấu hiệu cần phải can thiệp về huyết động. Bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn $\bar{SVO}_2 < 60\%$ biểu thị tình trạng cơ thể sử dụng đáng kể khả năng dự trữ và sự phân

tách oxy. Giá trị hòa oxy mẫu tĩnh mạch trộn $\bar{SVO}_2 < 40\%$ biểu thị tình trạng thiếu oxy mô nặng nguy cơ đe dọa tính mạng người bệnh.

Tuy nhiên, để đánh giá quá trình oxy hóa ở mô cơ quan đòi hỏi người thầy thuốc phải thăm khám và đánh giá tất cả các thông số liên quan đến cân bằng cung - cầu oxy của cơ thể. Giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 không phản ánh những biến đổi của bất kỳ thông số nào của phương trình cân bằng cung - cầu oxy bao gồm khả năng vận chuyển oxy DO_2 của cơ thể và nhu cầu tiêu thụ oxy VO_2 của mô. Tuy nhiên, khác với những thông số nói trên, bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 là chỉ số giá trị đánh giá những biến đổi về mối tương quan tổng thể giữa khả năng cung ứng DO_2 và nhu cầu tiêu thụ oxy VO_2 của cơ thể; hơn nữa, bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 là chỉ số có thể đo lường được một cách đơn giản và chính xác trong thực hành lâm sàng. Theo dõi bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn \bar{SVO}_2 không thay thế các thông số huyết động khác nhưng là phương tiện bổ sung giúp đánh giá quá trình oxy hóa xảy ra trong cơ thể qua đó có vai trò cảnh báo sớm tình trạng huyết động của người bệnh và hướng dẫn liệu pháp điều trị kịp thời và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baele PL, McMichan JC, Marsh HM, et al. (2012), Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Anesth Analg* 2012; 61(6):513-517.
2. Birman H, Haq A, Hew E, Aberman A. (2004), Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. *Chest* 2004; 86(5):753-756.
3. De La Rocha AG, Edmonds JF, Williams WG, et al. (2008), Importance of mixed venous oxygen saturation in the care of critically ill patients. *Can J Surg.* 2008; 21(3):227-229.
4. Gore JM, Sloan K. (2004), Use of continuous monitoring of mixed venous saturation in the coronary care unit. *Chest* 2004; 86(5):757-761.
5. Jamieson WRE, Turnbull KW, Larrieu AJ, et al. (2012), Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in cardiac surgery patients. *Can J Surg.* 2012; 25(5):538-43.
6. Martin WE, Cheung PW, Johnson CC, Wong KC. (2003), Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in man. *Anesth Anal.* 2003; 52(5):784-93.
7. Sandham J. D. and al (2007), "A randomized controlled trial of the use of pulmonary artery catheters in high-risk surgical patients", *New England Journal of Medicine*.
8. Schmidt CR, Frank LP, Forsythe SB, Estafanous FG. (2004), Continuous SvO_2 measurement and oxygen transport patterns in cardiac surgery patients. *Critical Care Med.* 2004; 12(6):523-527.
9. Sottile FD, Durbin CG, Hoyt JW, et al. (2012), Evaluation of pulmonary artery oximetry as a predictor of cardiac output. *Anesth.* 2012; 57(3):A127.

THỰC PHẨM CHỨC NĂNG VỚI SỨC KHỎE VÀ BỆNH TẬT

Trần Đáng*

*Chủ tịch Hiệp hội thực phẩm chức năng Việt Nam

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG

1. Định nghĩa

+ Thực phẩm chức năng (Functional Food): là sản phẩm hỗ trợ các chức năng của các bộ phận trong cơ thể, có hoặc không có tác dụng dinh dưỡng, tạo cho cơ thể tình trạng thoải mái, tăng sức đề kháng, giảm nguy cơ và tác hại bệnh tật (Việt Nam).

+ Một thực phẩm được gọi là TPCN nếu nó có tác động có lợi tới một hay nhiều chức năng, cấu trúc của cơ quan đích ngoài những tác dụng dinh dưỡng cơ bản theo cách duy trì tình trạng khỏe mạnh của cơ thể hoặc giảm thiểu nguy cơ và tác hại bệnh tật (Liên minh châu Âu, 1998).

+ Một thực phẩm được coi là TPCN nếu nó có chứa một thành phần (có hoặc không có giá trị dinh dưỡng) mà có lợi cho một hoặc một số chức năng hữu hạn trong cơ thể theo một cách có mục tiêu là duy trì trạng thái khỏe mạnh và thoải mái của cơ thể hoặc giảm thiểu nguy cơ về bệnh tật hoặc có tác động sinh lý ngoài những tác động dinh dưỡng truyền thống (Bellisle R. Diplock et al. và Clydesdale FA. -1998).

2. Thành phần Thực phẩm chức năng:

(1) Đại chất dinh dưỡng:

- Protein (acid amin)
- Glucide (Polysaccharide)
- Lipide (acid béo không no)

(2) Vi chất dinh dưỡng:

- Vitamin
- Chất khoáng

(3) Thành phần phi dinh dưỡng:

- Chất xơ
- Vi sinh vật sống (lợi khuẩn)
- Hóa chất thực vật

3. 10 đặc điểm của Thực phẩm chức năng

(1) Là giao thoa giữa thực phẩm và thuốc, giống thực phẩm về bản chất nhưng khác về hình thức, giống thuốc về hình thức nhưng khác về bản chất.

(2) Sản xuất chế biến theo công thức, bổ sung các vi chất dinh dưỡng, thành phần mới hoặc làm giàu, tăng hơn các thành phần thông thường để tạo ra các lợi ích sức khỏe.

(3) Có thể loại bỏ các chất bất lợi và bổ sung các chất có lợi, có tác dụng tăng cường sức khỏe, dự phòng và giảm thiểu nguy cơ và tác hại của bệnh tật với những bằng chứng lâm sàng và tài liệu khoa học chứng minh.

(4) Có tác dụng tới một hay nhiều chức năng của cơ thể. Lợi ích với sức khỏe nhiều hơn lợi ích dinh dưỡng cơ bản.

(5) Được sử dụng qua đường tiêu hóa dưới dạng viên nang, viên nén, viên nhộng, viên phim, dung dịch, bột, trà, cao.

(6) Có nguồn gốc tự nhiên (thực vật, động vật, khoáng vật).

(7) Tác dụng lan tỏa, hiệu quả tỏa lan, ít tai biến và tác dụng phụ.

(8) Được đánh giá đầy đủ về tính chất lượng, tính an toàn và tính hiệu quả.

(9) Ghi nhãn sản phẩm theo quy định ghi nhãn của TPCN.

(10) Là một phần của sự liên tục cung cấp các sản phẩm cho sự tiêu thụ của con người, bổ sung vào bữa ăn truyền thống, không thay thế được bữa ăn truyền thống và không phải là món ăn duy nhất trong chế độ ăn, nhằm duy trì sự sống, tăng cường sức khỏe và giảm gánh nặng bệnh tật.

4. Sản xuất Thực phẩm chức năng

Một thực phẩm có thể trở thành TPCN nếu được chế biến theo một trong 5 cách sau:

(1) Loại bỏ một chất, thành phần có hại. (Ví dụ: Protein gây dị ứng)

(2) Tăng cường hàm lượng một thành phần tự nhiên có sẵn trong thực phẩm tới một mức mà tại đó nó sẽ gây ra những tác động dự đoán. Ví dụ:

+ Tăng cường thêm một số chất dinh dưỡng vi lượng để đạt được lượng đưa vào hàng ngày nhiều hơn lượng được khuyến cáo nhưng phải thích hợp với các chỉ dẫn chế độ ăn để giảm thiểu nguy cơ bệnh tật.

+ Hoặc tăng cường hàm lượng thành phần phi dinh dưỡng tới mức độ tạo ra tác động có lợi.

(3) Thêm vào một thành phần mà không thường xuất hiện trong phần lớn thực phẩm và không cần thiết phải là đại chất dinh dưỡng hoặc vi chất dinh dưỡng nhưng phải có tác động có lợi.

Ví dụ:

- Chất xơ
- Chất chống oxy hóa
- Hóa chất thực vật
- Chất phi Vitamin
- Chất tiền sinh

(4) Thay thế một thành phần, thường là một chất dinh dưỡng đa lượng (Ví dụ: chất béo), những chất mà lượng đưa vào cơ thể thường vượt quá mức và do đó gây nên tác động xấu, bằng một thành phần mà tác động có lợi được mang lại (Ví dụ: Inulin rau diếp xoăn như là Rafticream).

(5) Tăng cường những thành phần sinh học có sẵn hoặc tăng sự ổn định của những thành phần tạo nên tác động chức năng hoặc giảm thiểu nguy cơ bệnh tật.

Những mô tả tác động có lợi cần dựa trên nền tảng khoa học. Nền tảng khoa học về TPCN là cần thiết để đảm bảo sự tin cậy của bất kỳ sự đánh giá có lợi nào.

5. Khoa học Thực phẩm chức năng (Functional Food Science)

Tác động tích cực của TPCN có thể là duy trì trạng thái khỏe mạnh hoặc giảm thiểu nguy cơ và tác hại bệnh tật. Bước đầu tiên trong nghiên cứu và phát triển TPCN là việc xác định được mối tương quan giữa một hoặc một vài thành phần thực phẩm với một chức năng nào đó trong cơ thể (Ví dụ:

gen, tế bào, hóa sinh hoặc sinh lý) tạo nên lợi ích sức khỏe. Bước này là nghiên cứu cơ bản, phải đưa ra được một hoặc nhiều đề xuất cho những cơ chế giả thuyết về mối tương quan xác định và chỉ định được công nhận bởi sự chứng minh khoa học qua các chỉ điểm sinh học (Biomarkers) hoặc còn gọi là các chỉ số, các thước đo. Với cơ sở lý luận như vậy, một tác động chức năng phải được chứng minh theo một mô hình thích hợp qua sự thực nghiệm trên những người tình nguyện. Thiết kế thử nghiệm đòi hỏi phải cẩn thận, chính xác và việc chứng minh hiệu quả tác dụng của TPCN phải kèm theo sự đánh giá tính an toàn tuyệt đối.

Mặt khác, lợi ích sức khỏe của TPCN sẽ bị giới hạn nếu nó không phải là một phần của chế độ ăn. Tại Hội nghị Đông – Tây lần đầu tiên về TPCN (First East West Perspectives Conference on Functional Food – 1996), **Pascal** đã tuyên bố: “*TPCN phải là một phần của thực phẩm, chúng không phải là những viên thuốc con nhộng, viên thuốc nén, mà là các thành phần trong chế độ ăn hoặc một phần của thực phẩm được công nhận đem lại lợi ích sức khỏe cho con người*”.

Thiết kế và phát triển TPCN đòi hỏi phải dựa trên khoa học và quá trình các bước được mô tả ở hình 1.

Hình 1. Các bước thiết kế nghiên cứu TPCN

Kiến thức cơ bản về chức năng cơ thể

- Các thành phần thực phẩm có tác động sửa đổi cấu trúc, chức năng.
- Vấn đề cốt lõi để bảo vệ sức khỏe và mối liên quan nguy cơ bệnh tật.

Các chỉ điểm thích hợp Relevant Markers

- Nhận dạng
- Mô tả đặc điểm
- Công nhận

Sự phát sinh mới cho giả thuyết nghiên cứu trên người (Thử lâm sàng)

THỰC PHẨM CHỨC NĂNG

+ Quá trình này bắt đầu với những hiểu biết khoa học cơ bản liên quan tới chức năng của các cơ quan trong cơ thể. Các chức năng này có đáp ứng để điều chỉnh bởi các thành phần của thực phẩm với cốt lõi của vấn đề là duy trì trạng thái khỏe mạnh và khi bị thay đổi có thể dẫn tới các thay đổi về nguy cơ bệnh tật.

+ Tiếp đến là xác định các chỉ điểm thích hợp (các thước đo) cho các chức năng của các cơ quan trong mối tương quan thực phẩm, thành phần thực phẩm với chức năng, cấu trúc cơ thể. Các chỉ điểm này phải nhận biết được, mô tả đặc điểm của chúng và được sự công nhận khoa học.

+ Từ đó phát sinh mới cho các giả thuyết nghiên cứu trên người, tức là những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng để chứng minh khoa học cho giả thuyết về chức năng.

+ Cuối cùng là sự phát triển của công nghệ tiên tiến cho những ứng dụng sản xuất các sản phẩm TPCN qua kết quả nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh công nhận.

Những mục tiêu triền vọng nhất cho khoa học TPCN bao gồm:

(1) Chức năng hệ tiêu hóa:

- + Sự cân bằng vi sinh vật trong đại tràng
- + Hoạt động bài tiết
- + Tính miễn dịch
- + Sự lưu chuyển trong đường ruột

(2) Chống oxy hóa:

+ Bổ sung các chất chống oxy hóa không phải là vitamin như: Polyphenol, các chất chống oxy hóa nguồn gốc tự nhiên từ dược thảo.

+ Các chất chống oxy hóa có vai trò rất quan trọng trong tất cả các tổ chức, các mô và tế bào, chúng được bổ sung chủ yếu qua đường ăn uống, có nguồn gốc từ hoa quả và thực vật.

(3) Sự chuyển hóa các đại chất dinh dưỡng:

- + Carbohydrate
- + Acid amin
- + Chất béo
- + Sự cân bằng Hormone, ví dụ Insuline và Glucagon trong chuyển hóa Glucose.

(4) Sự phát triển của bào thai và trẻ nhỏ

+ Chế độ ăn của bà mẹ đều có tác động tới sự phát triển của bào thai và trẻ nhỏ.

+ Acid Folic rất cần cho phát triển bào thai.

+ Các chất béo không no chuỗi dài (ω -3, DHA, EPA) cần cho sự phát triển trí não và thị lực của trẻ nhỏ.

(5) Sự chuyển hóa và tác dụng sửa chữa của các thành phần không phải là chất dinh dưỡng như Phytochemicals. Vai trò này rất quan trọng trong phòng chống các chất độc và chất gây ung thư do nhiễm từ môi trường.

(6) Sự hiểu biết, hành vi và tâm trạng: Rất nhiều vấn đề được đặt ra về vai trò tác động của thành phần thực phẩm tới chức năng này.

Các yêu cầu trong nghiên cứu Thực phẩm chức năng:

Các yêu cầu cốt lõi cho nghiên cứu TPCN là nhận dạng được các chức năng mới của thành phần thực phẩm và sự chấp nhận của người tiêu dùng với sản phẩm đó.

Những đòi hỏi cần thiết cho nghiên cứu gồm:

(1) Nhận dạng các thành phần có chức năng với lợi ích sức khỏe.

(2) Nhận dạng các phản ứng sinh học của cá thể với Thực phẩm chức năng.

(3) Xác định giá trị sinh học của các thành phần TPCN.

(4) Phát triển các chỉ thị sinh học (Biomarkers) phù hợp cho một loạt dấu hiệu chỉ điểm về chức năng của tổ chức và dấu hiệu lâm sàng bệnh tật.

(5) Phát triển tiềm năng của các công nghệ:

- Dinh dưỡng gen (Nutrigenomics)
- Tin sinh học (Bioinformatics)
- Proteomics
- Chuyển hóa (Metabolomics)
- Công nghệ cao (Nanotechnology) trong phát triển TPCN

(6) Dự đoán nhu cầu dinh dưỡng cá nhân và vai trò tiềm năng của TPCN.

(7) Đảm bảo tính ổn định của các thành phần TPCN trong quá trình sản xuất và sự hấp thu qua hệ tiêu hóa tới cơ quan đích vẫn còn nguyên vẹn.

(8) Thiết lập “*Nhu cầu dinh dưỡng tham khảo*” (*Dietary Reference Intakes – DRI*) cho một loạt các chất dinh dưỡng để đảm bảo khai thác thương mại nhiều hơn nữa các thành phần chức năng.

6. Phân biệt Thực phẩm chức năng với Thực phẩm truyền thống và thuốc:

6.1. Phân biệt TPCN và TP truyền thống

TT	Tiêu chí	TP truyền thống (Conventional Food)	TP chức năng (Functional Food)
1	Chức năng	1. Cung cấp các chất dinh dưỡng 2. Thỏa mãn về nhu cầu cảm quan	1. Giống chức năng cơ bản 2. Chức năng thứ 3: lợi ích sức khỏe, giảm nguy cơ và tác hại bệnh tật
2	Chế biến	Chế biến theo công thức thô (không loại bỏ được chất bất lợi)	Chế biến theo công thức tinh (bổ sung thành phần có lợi, loại bỏ thành phần bất lợi) được chứng minh khoa học và cho phép của cơ quan có thẩm quyền
3	Tác dụng tạo năng lượng	Tạo ra năng lượng cao	Ít tạo ra năng lượng
4	Liều dùng	Số lượng lớn (g-kg)	Số lượng rất nhỏ (m, mg)
5	Đối tượng sử dụng	Mọi đối tượng	+ Mọi đối tượng; + Có định hướng cho các đối tượng: người già, trẻ em, phụ nữ có thai, mạn kinh, suy yếu, người ốm ...
6	Nguồn gốc nguyên liệu	Nguyên liệu thô từ thực vật, động vật (rau, củ, quả, thịt, cá, trứng...) có nguồn gốc tự nhiên	Hoạt chất, dịch chiết từ thực vật, động vật (nguồn gốc tự nhiên)
7	Thời gian & phương thức dùng	+ Thường xuyên, suốt đời + Khó sử dụng cho người ốm, già, bệnh lý đặc biệt	+ Thường xuyên, suốt đời + Có sản phẩm cho các đối tượng đặc biệt

6.2. Phân biệt TPCN và thuốc

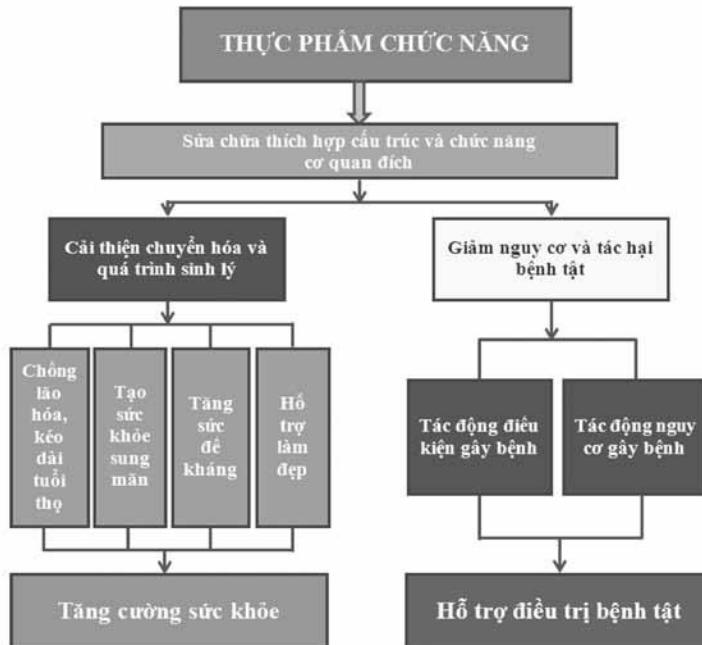
TT	Tiêu chí	TP chức năng (Functional Food)	Thuốc (Drug)
1	Định nghĩa	Là sản phẩm dùng để hỗ trợ (phục hồi, tăng cường và duy trì) các chức năng của các bộ phận trong cơ thể, có tác dụng dinh dưỡng hoặc không, tạo cho cơ thể tình trạng thoải mái, tăng cường đề kháng và giảm bớt nguy cơ và tác hại bệnh tật	Là chất hoặc hỗn hợp chất dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh hoặc điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể, bao gồm thuốc thành phẩm, nguyên liệu làm thuốc, vaccine, sinh phẩm y tế, trừ TPCN
2	Công bố trên nhãn và công nghệ sản xuất	<ul style="list-style-type: none"> • Là TPCN (sản xuất theo luật TP) • Công nghệ: chiết, nghiền • Tiêu chuẩn ít nghiêm ngặt hơn. • Thời gian NC ra SP nhanh hơn. 	<ul style="list-style-type: none"> • Là thuốc (SX theo luật dược) • Công nghệ: chiết, tách, tổng hợp • Tiêu chuẩn nghiêm ngặt • Thời gian NC ra SP qua nhiều năm

TT	Tiêu chí	TP chức năng (Functional Food)	Thuốc (Drug)
3	Thành phần, hàm lượng và hiệu quả	<ul style="list-style-type: none"> Hỗn hợp nhiều chất, hoạt chất tự nhiên có trong chuỗi cung cấp thực phẩm Xấp xỉ nhu cầu sinh lý hàng ngày của cơ thể Hiệu ứng sinh lý đến chậm nhưng bền vững 	<ul style="list-style-type: none"> Thường là hóa chất tổng hợp tạo thành các phân tử Hàm lượng cao Hiệu ứng mạnh mẽ nhanh chóng trong cơ thể
4	Ghi nhãn	<ul style="list-style-type: none"> Là TPCN Hỗ trợ các chức năng của các bộ phận cơ thể, tăng cường sức khỏe, giảm nguy cơ và tác hại bệnh tật 	<ul style="list-style-type: none"> Là thuốc Có chỉ định, liều dùng, chống chỉ định
5	Điều kiện sử dụng	<ul style="list-style-type: none"> Người tiêu dùng tự mua ở siêu thị, hiệu thuốc, cửa hàng ... Sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất 	<ul style="list-style-type: none"> Phải đến khám bệnh tại bác sĩ Sử dụng theo đơn của bác sĩ
6	Đối tượng dùng	<ul style="list-style-type: none"> Người khỏe Người bệnh 	Người bệnh
7	Điều kiện phân phối	Bán lẻ, siêu thị, trực tiếp, đa cấp	<ul style="list-style-type: none"> Tại hiệu thuốc có dược sĩ Cấm bán hàng đa cấp
8	Cách dùng	<ul style="list-style-type: none"> Thường xuyên, liên tục bổ sung thêm vào khẩu phần ăn hàng ngày Sử dụng an toàn, ít tai biến, tác dụng phụ 	<ul style="list-style-type: none"> Từng đợt (liệu trình) Ngu cơ biến chứng, tai biến, tác dụng phụ
9	Nguồn gốc, nguyên liệu	Nguồn gốc tự nhiên	<ul style="list-style-type: none"> Nguồn gốc tự nhiên Nguồn gốc tổng hợp
10	Tác dụng	<ul style="list-style-type: none"> Tác dụng lan tỏa, hiệu quả toả lan Tác dụng chuẩn hóa (Không có tác dụng âm tính) 	<ul style="list-style-type: none"> Tác dụng chữa 1 chứng bệnh, bệnh cụ thể Có tác dụng âm tính
11	Sự giao thoa	<ul style="list-style-type: none"> Prohormone Prosteroid Hoạt chất dược thảo 	<p>Giống nhau:</p> <p>(1) Công thức hóa học (2) Cơ chế tác dụng sinh học (VD: chất ức chế COX-2)</p> <p>Khác nhau</p> <p>Nằm trong toàn bộ cùng nhiều hoạt chất dược thảo của sản phẩm.</p> <p>↓</p> <p>• AT hơn • Liều dùng sinh lý</p> <p>Là TP duy nhất của sản phẩm (hóa chất tổng hợp)</p> <p>↓</p> <p>• Ít an toàn hơn (tác dụng phụ) • Liều dùng cao.</p>

II. TÁC DỤNG CỦA THỰC PHẨM CHỨC NĂNG

Tác dụng được khái quát ở hình 2

Hình 2. Tác dụng của Thực phẩm chức năng



1. Tác dụng chống lão hóa và kéo dài tuổi thọ

1.1. Khái niệm: Lão hóa là tình trạng thoái hóa các cơ quan và tổ chức dẫn tới suy giảm các chức năng của cơ thể sống và cuối cùng là tử vong.

1.2. Biểu hiện của lão hóa

+ Biểu hiện bên ngoài: yếu đuối, mờ mắt, đục nhân mắt, đi lại chậm chạp, da dẻ nhăn nheo, trí nhớ giảm, các phản xạ chậm chạp.

+ Biểu hiện bên trong: Khối lượng não giảm, các tuyến nội tiết nhỏ dần, các chức năng sinh lý giảm, tăng nguy cơ nhiễm bệnh (tim mạch, xương khớp, thần kinh, tiêu hóa, chuyển hóa).

1.3. Cơ chế lão hóa: cho đến nay, các nhà khoa học đưa ra 2 học thuyết lão hóa:

- Học thuyết chương trình hóa (Program Theory):

Sự lão hóa đã được lập trình về mặt di truyền, tức là đã được đánh dấu trên các gen của các phân tử ADN, tạo nên quy luật: Sinh – lão – bệnh – tử của mỗi con người.

- Học thuyết gốc tự do: (Free Radical Theory):

Gốc tự do (Free Radical) là các phân tử, nguyên tử và ion mà nó mất đi một điện tử ở vòng

ngoài và trở nên có tính oxy hóa cao. Hàng ngày trong cơ thể sản sinh ra khoảng 10.000.000 gốc tự do, song chúng bị phân hủy bởi các chất chống oxy hóa. Tốc độ lão hóa phụ thuộc vào sự chênh lệch giữa các chất chống oxy hóa và gốc tự do. Các chất chống oxy hóa chủ yếu do thực phẩm cung cấp, nếu không đảm bảo đủ để trung hòa các gốc tự do, các gốc tự do chiếm ưu thế và gây nên các hội chứng bệnh lý và tốc độ lão hóa tăng lên.

Tác hại của các gốc tự do được các nhà khoa học chứng minh là [35, 36, 37, 38]: gây tổn thương và hủy diệt các tế bào, gây tổn thương các ADN dẫn tới thoái hóa, biến dạng và suy giảm các chức năng của tế bào và có thể tạo ra một chuỗi các phản ứng dẫn tới các ung thư. Ngoài ra các gốc tự do còn gây nên hội chứng viêm các xương, khớp, cơ, tổ chức liên kết, dây chằng và kết quả là các chức năng của các bộ phận trong cơ thể bị rối loạn, suy giảm.

1.4. Tác dụng của TPCN chống lão hóa

Các chất chống lão hóa, kéo dài tuổi thọ đã được con người nghiên cứu, tìm kiếm từ rất xa xưa. Tần Thủy Hoàng (259-210 TCN), người đầu tiên xưng Hoàng đế trong lịch sử Trung Quốc, để

được “Trường sinh bất lão” đã phái người đến các núi Bồng Lai, Phương Trượng và Doanh Châu để tìm thuốc bất tử. Các triều đại sau này đều đầu tư cho nghiên cứu, tìm kiếm, chế biến, luyện ra các Kim Đan dùng cho mục đích sống lão hóa, kéo dài tuổi thọ. Cho đến nay, các chất chống lão hóa được khám phá, bao gồm:

- + Các chất chống oxy hóa: các Polyphenol, Flavonoid, Lutein, Quercetin, Curcumin, Zingero, Silymarin...

- + Các hormone và tiền hormone: Hormone sinh dục nam, hormone sinh dục nữ, các Phytoestrogen, các thảo dược có tác dụng tương tự hormone (cây bạch tật lê, cây Yohimbe...), Hormone tăng trưởng, Melatonin.

- + Các chất thích ứng (Adaptogen): nhân sâm, tam thất, linh chi, Noni, yến xào, hải sâm, mật ong, dầu gan cá...

- + Các chất chống stress và bảo vệ não: sen, táo ta, bạch quả, củ bình vôi...

- + Các chất bổ sung vitamin: B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, A, D, E... và các vitamin không phải là vitamin (Adenin – B4, acid Orotic – B13, acid Pangamic – B15, ω-3, ω-6, Inositol – vitamin I...).

- + Các chất khoáng: Ca, Zn, Cu, Fe, Cr, Se, Co, I2...

- + Các acid amin: Taurin, Arginin, Lysin, Methionin, Cystein, Valin, Leucin.

- + Các acid béo chưa no: acid Linolenic, acid Linoleic.

- + Các Enzym.

- + Các Probitics và Prebiotics.

2. Tác dụng tạo sức khỏe sung mãn của TPCN

2.1. Khái niệm: Theo Byron Johnson (2007), chủ tịch liên minh các Hiệp hội TPCN quốc tế, sức khỏe sung mãn là tình trạng sức khỏe có chất lượng cao nhất, không gặp phải các chứng bệnh viêm khớp, loãng xương, cao huyết áp, tiểu đường, béo phì, đột quỵ, ung thư, mất trí...

2.2. Các yếu tố tạo nên sức khỏe sung mãn:
Muốn có sức khỏe sung mãn, cần 3 yếu tố kết hợp với nhau

- + Chế độ ăn uống và dinh dưỡng: đủ số lượng, chất lượng, hợp lý.

- + Chế độ vận động thân thể với nguyên tắc: toàn diện, nâng dần, thường xuyên, thực sự thực tế và giải tỏa căng thẳng (đảm bảo được tam tâm: tâm bình thường, tâm bình thản, tâm bình hòa...).

2.3. Tác dụng của TPCN tạo sức khỏe sung mãn

- + TPCN bổ sung vitamin, khoáng chất, hoạt chất sinh học trong chế độ ăn uống và dinh dưỡng để duy trì cấu trúc và chức năng của các bộ phận trong cơ thể, phòng ngừa bệnh tật, tăng sức đề kháng.

- + TPCN cung cấp một số sản phẩm góp phần giải tỏa căng thẳng, sống stress.

- + TPCN cung cấp một số chất và hỗ trợ phát triển và duy trì thể lực, tạo cơ thể luyện tập bền bỉ, dẻo dai (bổ sung Canxin, vitamin, hoạt chất sinh học).

3. TPCN tăng sức đề kháng, giảm nguy cơ bệnh tật

3.1. Khái niệm: Sức đề kháng là khả năng chống đỡ của cơ thể với các tác nhân xâm phạm vào cơ thể từ ngoại lai hoặc nội lai.

3.2. Phân loại sức đề kháng

- + Sức đề kháng không đặc hiệu: là hàng rào vật chất ngăn cách bên ngoài và bên trong cơ thể như da, niêm mạc, các chất dịch như mồ hôi, dịch nhầy, các thực bào.

- + Sức đề kháng đặc hiệu: là các kháng thể được sinh ra để trung hòa các kháng nguyên.

3.3. TPCN làm tăng sức đề kháng, giảm nguy cơ bệnh tật

- + TPCN làm tăng sức đề kháng không đặc hiệu: làm tăng chức năng của da, niêm mạc, các tuyến, các thực bào và các kháng thể không đặc hiệu.

- + TPCN làm tăng sức đề kháng đặc hiệu: TPCN bổ sung các vitamin, khoáng chất, hoạt chất sinh học, làm tăng cường các chức năng của các cơ quan, tăng khả năng tổng hợp kháng thể, dẫn tới tăng sức miễn dịch.

- + Sức đề kháng của cơ thể tăng lên thì nguy cơ mắc bệnh tật sẽ giảm đi.

- TPCN làm giảm nguy cơ thừa cân, béo phì: TPCN cung cấp chất xơ, các acid béo chưa no, các sản phẩm giảm béo (trà giảm béo, viên giảm béo...).

- TPCN tăng cường chức năng sinh dục: các sản phẩm từ mao lỵ, tật lê, sâm, kỷ tử, hà thủ ô, ba kích, dâm dương hoắc, cá ngựa, hải mã...

- TPCN hỗ trợ giảm nguy cơ bệnh đái đường: TPCN bổ sung các acid béo không no n-3, n-6, chất xơ, crom, magiê, vitamin E, các sản phẩm từ thảo dược có tác dụng làm giảm chỉ số đường huyết, các sản phẩm ngũ cốc ăn kiêng cho người tiểu đường.

- TPCN hỗ trợ làm giảm bệnh tim mạch:

- TPCN phòng ngừa nguy cơ đột quỵ, suy vành và nhồi máu: do cung cấp vitamin B6, B12, acid Folic làm nhanh thoái biến Homocysteine.

- TPCN hỗ trợ làm giảm cholesterol: PUFA, MUFA, các sản phẩm thực vật...

- TPCN cung cấp chất xơ có tác dụng làm ngắn chu trình gan – ruột, cản trở hấp thu chất mỡ và tạo chất ức chế tổng hợp cholesterol.

- TPCN bổ sung vitamin E, C, β-Caroten là các chất chống oxy hóa cao, có tác dụng làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch.

- TPCN phòng ngừa nguy cơ ung thư: Polyphenol, Tocopherol, Vitamin C, Flavonoid, Quercetin, các Alkyl trong hành, tỏi, các chất xơ...

- TPCN giảm nguy bệnh xương khớp: bổ sung Canxi chống loãng xương, bổ sung Glucosamin chống thoái hóa khớp, bổ sung các vitamin, khoáng chất chống loãng xương, viêm khớp.

4. TPCN hỗ trợ làm đẹp cho con người

4.1. Khái niệm: Đẹp là có hình thức, phẩm chất, có sự hài hòa, cân xứng, làm cho người ta thích ngắm ưa nhìn.

4.2. Biểu hiện của đẹp

- + Đẹp nội dung (phẩm chất): không có bệnh tật, có sự bền bỉ, dẻo dai, các chức năng sinh lý bền vững.

- + Đẹp hình thức: cân đối chiều cao và cân nặng, có da đẹp, đầu tóc, răng miệng, mắt, mũi, ngực, môi, lời nói, dáng đi đẹp.

4.3. TPCN hỗ trợ làm đẹp cho cơ thể

- + TPCN bổ sung vitamin A: làm đẹp da, niêm mạc khỏe mạnh, chống lão hóa, giúp tuyến nội tiết hoạt động tốt, hạn chế mụn trứng cá ở da.

- + Bổ sung các vitamin B₁, B₂, B₆, C, Niacin làm da, niêm mạc khỏe mạnh, chống nứt nẻ.

- + Bổ sung vitamin E: làm da láng mượt, hạn chế vết nám, vết nhăn.

- + TPCN bổ sung các khoáng chất làm chức năng da bền vững hơn: kẽm, silic, lưu huỳnh.

- + TPCN bổ sung collagen làm tăng tính đàn hồi, giữ ẩm và làm sáng da hơn.

- + TPCN cung cấp các chất làm đẹp tóc (Hà thủ ô), đẹp mắt (vitamin A), đẹp răng miệng...

- + TPCN hỗ trợ làm tăng sức đề kháng, phòng ngừa bệnh tật, tạo sức khỏe sung mãn, dẫn tới cơ thể khỏe mạnh, đẹp cả nội dung lẫn hình thức.

5. TPCN hỗ trợ điều trị bệnh tật

Bệnh tật là do rối loạn cấu tạo và rối loạn chuyển hóa của các cơ quan tổ chức. TPCN hỗ trợ phục hồi, tăng cường và duy trì các chức năng và cấu tạo của các bộ phận, cơ quan, tổ chức nên có tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh tật. Cơ chế hỗ trợ điều trị bệnh tật của TPCN dựa trên cơ sở:

- (1) Tăng sức khỏe chung: TPCN có tác dụng tạo sức khỏe sung mãn, tăng sức đề kháng, tăng cường các chức năng cơ thể, do đó làm tăng sức khỏe chung, từ đó bệnh tật được đẩy lùi.

- (2) TPCN tác động trực tiếp vào nguyên nhân gây bệnh:

- Nhiều hoạt chất trong TPCN có tác dụng kháng sinh (Flavonoids, Saponin...)

- Nhiều hoạt chất có tác dụng chống viêm.

- Nhiều hoạt chất có tác động trực tiếp chống ung thư: Ví dụ Taxol trong tinh dầu thông đỏ, Iridoids trong quả Nhài...

- Nhiều hoạt chất có tác dụng làm giảm mỡ máu, đường máu (Resveratrol trong quả nho, Catechin trong trà xanh ...).

- (3) TPCN làm tăng hiệu quả của tân dược và giảm tác dụng phụ của tân dược.

Ví dụ: Sử dụng hóa chất và xạ trị điều trị ung thư dễ gây mệt mỏi, rụng tóc, rụng lông. Sử dụng TPCN kết hợp sẽ giảm hiện tượng trên.

Với 3 cơ chế trên, TPCN hỗ trợ điều trị nhiều bệnh tật:

- Hỗ trợ điều trị dị ứng: sản phẩm ong chúa,

Selen, vitamin E, C, β-Caroten, vitamin A, sản phẩm Chitosan, sản phẩm từ một số thảo dược có tác dụng hỗ trợ chống dị ứng.

- Hỗ trợ điều trị bệnh tim mạch, bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh xương khớp, bệnh ung thư.

- Hỗ trợ điều trị bệnh thiếu máu, bệnh răng miệng, bệnh dạ dày, ruột, nội tiết, nhiễm trùng...

6. TPCN hỗ trợ phát triển kinh tế – xã hội, xóa đói giảm nghèo

+ TPCN là một ngành sản xuất, kinh doanh và tiêu dùng, càng ngày càng phát triển và đòi hỏi rất nhiều lao động, từ khâu nuôi trồng nguyên liệu đến sản xuất, chế biến, lưu thông phân phối, nhập khẩu, xuất khẩu.

+ Thị trường TPCN là một trong những thị trường tăng trưởng nhanh nhất. Đối với nhiều quốc gia, tăng hơn 10%/năm. Tại Nhật Bản, năm 2006 các sản phẩm FOSHU đạt 5,5 tỷ USD, các sản phẩm sức khỏe đạt 12,5 tỷ USD. Tại Mỹ, năm 2006, chỉ tính 20 loại sản phẩm TPCN từ thảo dược bán trên kênh FDM (Food, Drug of Mass Market Retail Stores) đã đạt 249.425.500 USD, nguyên liệu thô để sản xuất TPCN đạt 388.000.000 USD, năm 2007, TPCN bổ sung vitamin đạt 1,8 tỷ USD, TPCN cho thể thao đạt 2,3 tỷ USD, TPCN nguồn

gốc thảo dược đạt 4,5 tỷ USD. Toàn bộ TPCN ở Mỹ chiếm 32 % thị trường TPCN thế giới. Thị trường TPCN thế giới năm 2007 đạt 70 tỷ USD, năm 2010 đạt 187 tỷ USD, năm 2014 đạt trên 200 tỷ USD.

+ TPCN đã tạo ra công ăn việc làm cho hàng triệu người, góp phần xóa đói, giảm nghèo cho nhiều người. Các công ty TPCN ở Việt Nam hàng năm đã đóng thuế cho Nhà nước một tỷ lệ rất lớn, có công ty nộp thuế tới 60 – 70 tỷ đồng mỗi năm, và thu hút tới hàng chục ngàn lao động.

+ Tại Việt Nam:

Năm 2000 chỉ có 13 cơ sở sản xuất kinh doanh 63 sản phẩm TPCN. Năm 2005 có 143 cơ sở với 361 sản phẩm. Năm 2010 đã tăng lên 1626 cơ sở với 3.721 sản phẩm và năm 2013 có 3.512 cơ sở với 6.851 sản phẩm.

+ Tại sao TPCN lại càng ngày càng phát triển? Lý do cơ bản nhất là giá trị về mặt sức khỏe của nó. Hiện tại, người Nhật sử dụng 116 USD TPCN mỗi năm, người Mỹ sử dụng 67,9 USD, người châu Âu sử dụng 51,2 USD và người châu Á (trừ Nhật) sử dụng mới chỉ 3,2 USD TPCN mỗi năm. Ở Mỹ, có 40% người trưởng thành sử dụng TPCN (năm 2006), đến năm 2007 đã tăng lên 52%, năm 2012 tăng lên 72%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Đáng, Hoàng Tích Huyền, Phan Quốc Kinh et al.
 - Thực phẩm chức năng
 - NXB Y học (2014)
2. Nguyễn Thanh Phong, Trần Đáng:
 - Công bố của TPCN
 - NXB Y học (2015)
3. Nhật Bản:
 - + Nutrition Improvement Law – 1991
 - + Kazuo Sueki:
 - Dietary/Food Supplements including Functional Foods (FOSHU)
 - National Nutrition Food Association – Japan (2006)

4. Hoa Kỳ:

- Dietary Supplement Health and Education Act of 1994

5. China:

- Regulation on Supervision of Functional Food (2009)

6. Taiwan:

- Health Food Control ACT (1999)

7. European Commision:

- Functional Food

- Luxembourg: Publication 2010

8. ASEAN:

- Guidelines for Traditional Medicines and Health Supplements

- ASEAN 2014.

9. ASEAN:
- ASEAN – Guidelines on Claims and Claims Substantiation for Traditional Medicines and Health Supplements.
 - Version 1.0 – 26/5/2014
10. ACCSQ:
- Reports of the Meetings of the ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality Product Working Group on Traditional Medicines and Health Supplements (From 2004 to 2014)
11. FAO/WHO:
- FAO/WHO – Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements (1997)
12. FAO/WHO:
- + Functional Foods Policy and Regulatory Developments
 - + Global Policy and Regulatory Functional Foods Developments (2005)
13. FAO/WHO:
- Guidelines on Food Fortification with Micronutrients
 - Switzerland (2006)
14. FSANZ:
- New Food Standard to Regulate Nutrition Content and Health Claims.
 - 17 January 2013.
15. Agriculture and Agri – Food Canada:
- Functional Food and Nutraceuticals
 - Canada (2011)
16. The Functional Food Center (FFC):
- International Conferences of Functional Foods
 - From 1st – to the 17 (2004 – 2014)
17. CAC/GL 60-2006:
- Principles for Traceability/Product Tracing as a Tool within a Food Inspection and Certification System.
18. CAC/GL 1-1979 (sửa đổi 1991, 2009)
- General Guidelines on Claims
19. CAC/GL 23-1997 (sửa đổi 2001, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 và 2013)
- Guidelines for use of Nutrition and Health Claims.
20. CAC/GL 09-1987 (sửa đổi 1989, 1991)
- General Principles for the Addition of Essential Nutrients to Foods
21. CAC/GL 2-1985 (sửa đổi 1993 → 2013)
- Guidelines on Nutrition Labelling
22. CAC/GL 55-2005
- Guidelines for Vitamin and Mineral Food Supplements
23. CODEX STAN 146-1985 (sửa đổi 2009)
- General Standard for the Labelling of and Claims for Prepackaged Foods for Special Dietary Uses
24. CODEX STAN 180 – 1991
- Codex Standard for the Labeling of and Claims for Foods for Special Medical Purposes.
25. Byron Johnson Esq.
- Overview of the use of Botanicals in the United States as Health Foods/ Dietary Supplements.
- ASEAN. TMHS – PWG (2006)
26. David P. Richardson:
- Scientific Substantiation on Health Claims.
 - IADSA (2010)
27. Patric Coppens; Miguel Fermanes da Silva; Simon Pettman:
- European Regulations on Nutraceutical, Dietary Supplements and Functional Foods: Framework based on Safety.
 - Belgium (2005)
28. Marcel B Robberfroid:
- Concepts and Strategy of Functional Food Science: European Perspective
 - Am J.Clin. Nut (2000)71.
29. Bellisle R. Diplock. et al.:
- Functional Food Science in Europe
 - J.Nutri (1998)80.
30. Clydesdale F.:
- A proposal for the Establishment of Scientific Criteria for Health Claims for Functional Foods.
 - Nutr.Rev. (1997) 55.
31. Aroson, Jeffrey:
- Biomarker and Surrogate Endpoints.
 - British Journal of Clinical Pharmacology (2005) 59.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ TROPONIN T ĐỘ NHẠY CAO Ở BỆNH NHÂN NAM ĐỘT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Hoàng Vĩnh Trung Hiếu*

*Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thừa Thiên Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có phản ứng viêm hệ thống. Một trong những hệ quả của nó là viêm mạch máu dẫn đến xơ vữa động mạch. Ngoài ra, trong đợt cấp tình trạng thiếu oxy máu càng nặng nề hơn, kèm theo đó là việc sử dụng một số thuốc giãn phế quản làm cho biểu hiện thiếu máu cơ tim càng rõ ràng hơn. Cơ tim tổn thương làm gia tăng nồng độ các chất chỉ điểm trong máu và các biến đổi trên điện tâm đồ. Troponin T là một chất chỉ điểm đó. Để tìm hiểu rõ hơn vấn đề này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nồng độ Troponin T độ nhạy cao huyết thanh ở bệnh nhân nam đột cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhằm xác định nồng độ Troponin T độ nhạy cao huyết thanh và khảo sát mối tương quan giữa nồng độ Troponin T độ nhạy cao với một số yếu tố liên quan.

Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có tiền cứu gồm 66 bệnh nhân nam có tiền sử BPTNMT vào viện vì đợt cấp, điều trị tại khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Huế.

- Troponin T độ nhạy cao được định lượng lần thứ nhất trong vòng 4 giờ sau khi nhập viện, lần thứ 2 thực hiện cách lần đầu 24 giờ, định lượng hs_CRP, creatinin máu, công thức máu, điện tâm đồ tiền hành ngay khi vào viện, khí máu động mạch tiền hành ngay khi vào viện, khi chưa thở oxy. Đo chức năng hô hấp tiền hành khi triệu chứng khó thở cải thiện, bệnh nhân qua khỏi đợt cấp, đồng ý thực hiện.

Kết quả:

- Nồng độ trung bình Troponin T độ nhạy cao (hs_Troponin T) huyết thanh ở bệnh nhân nam đột cấp trong vòng 4 giờ sau khi nhập viện là $0,023 \pm 0,022$ ng/ml; 24 giờ sau khi nhập viện là $0,026 \pm 0,028$ ng/ml.

- Nồng độ hs_Troponin T có mối tương quan thuận với tuổi ($r = 0,452$; $p < 0,05$), tần số thở ($r = 0,398$; $p < 0,05$), tần số tim ($r = 0,250$; $p < 0,05$), số lượng bạch cầu ($r = 0,459$; $p < 0,05$), phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính ($r = 0,407$; $p < 0,05$), creatinin ($r = 0,428$; $p < 0,05$) và hs_CRP ($r = 0,527$; $p < 0,05$)

- Nồng độ hs_Troponin T có mối tương quan nghịch với Hb ($r = -0,306$; $p < 0,05$), pH ($r = -0,354$; $p < 0,05$), phân áp oxy máu động mạch ($r = -0,453$; $p < 0,05$), độ bão hòa oxy máu động mạch ($r = -0,355$; $p < 0,05$).

- Nồng độ hs_Troponin T tăng ở những bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ ($p < 0,05$).

Kết luận: Qua nghiên cứu nhận thấy nồng độ Troponin T độ nhạy cao tăng trong đợt cấp BPTNMT. Troponin T độ nhạy cao là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán, tiên lượng, phân tầng nguy cơ ở những bệnh nhân đột cấp BPTNMT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân BPTNMT có phản ứng viêm hệ thống. Một trong những hệ quả của nó là viêm mạch máu dẫn đến xơ vữa động mạch. Ngoài ra, trong đợt cấp tình trạng thiếu oxy máu càng nặng

nề hơn, kèm theo đó là việc sử dụng một số thuốc giãn phế quản làm cho biểu hiện thiếu máu cơ tim càng rõ ràng hơn. Cơ tim bị tổn thương làm gia tăng nồng độ các chất chỉ điểm trong máu và các biến đổi trên điện tâm đồ. [1]

Troponin T là một chất chỉ điểm cho sự phá hủy các tế bào cơ tim, gia tăng trong một số bệnh liên quan đến tim mạch. Ngoài ra nó cũng tăng trong một số bệnh lý khác. Đợt cấp BPTNMT là một ví dụ trong số đó. Hiện nay có nhiều thể hệ xét nghiệm Troponin T, được đưa vào áp dụng trong lâm sàng. Càng về sau thì độ nhạy càng cao, càng giúp ích cho chẩn đoán. Mặc dù có nhiều đề tài nghiên cứu về Troponin T, tuy nhiên thực tế hiện nay vẫn còn ít những công trình nghiên cứu tim hiểu về mối liên hệ giữa nồng độ Troponin T máu và đợt cấp BPTNMT của các tác giả trong nước cũng như ngoài nước. Trước thực tế khách quan đó, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ Troponin T độ nhạy cao huyết thanh ở bệnh nhân nam đợt cấp BPTNMT” nhằm hai mục tiêu:

- Xác định nồng độ Troponin T độ nhạy cao huyết thanh ở bệnh nhân nam đợt cấp BPTNMT.

- Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ Troponin T độ nhạy cao với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở những bệnh nhân trên.

1. Phản ứng viêm hệ thống và xơ vữa

Cơ chế bệnh sinh của xơ vữa phức tạp và có sự góp phần của nhiều yếu tố. Viêm hệ thống được xem là điểm then chốt quan trọng của việc bắt đầu hình thành và tiến triển của mảng vữa. Một trong các bước của khởi đầu mảng vữa là hoạt hóa lớp nội mạc mạch máu. Hoạt hóa bắt đầu từ các phân tử kết dính trên bề mặt lớp nội mạc như VCAM-1. Kết dính các bạch cầu lưu hành trong máu vào lớp nội mạc đã được hoạt hóa. Thúc đẩy một loạt các quá trình khác dẫn đến phản ứng viêm trong thành mạch. Một số phân tử như CRP đẩy mạnh quá trình viêm. CRP có thể điều hòa sản xuất các cytokine khác, hoạt hóa hệ thống bổ thể, tăng cường thực bào các phân tử LDL của đại thực bào, kết dính bạch cầu đơn nhân vào lớp nội mạc. Do vậy nó khuếch đại phản ứng viêm thành mảng vữa. Ngoài ra CRP cũng tương tác với tế bào nội mạc kích thích sản xuất ra IL-6, MCP-1 và endothelin-1. Điều này làm thay đổi chức năng lớp nội mạc. [1]

Bệnh nhân BPTNMT có tình trạng viêm mạn tính tại đường dẫn khí và nhu mô phổi. Trong khởi

phát đợt cấp, đáp ứng viêm tại chỗ gia tăng lan rộng thành đáp ứng viêm hệ thống. Các cytokine được giải phóng từ tổ chức viêm (đại thực bào, tế bào biểu mô đường thở) sẽ kích thích tăng sản xuất ra protein viêm (CRP), tăng khả năng đông máu, huy động bạch cầu đa nhân trung tính.

2. Phản ứng oxy hóa

BPTNMT có liên quan đến phản ứng oxy hóa hệ thống và thiếu máu cơ tim cũng vậy. Một số yếu tố nguy cơ truyền thống trong đó có hút thuốc lá làm tăng sản xuất các gốc oxy tự do từ tế bào cơ trơn lớp nội mạc. Các gốc oxy được hoạt hóa này là nguồn sinh xơ vữa thông qua một loạt các cơ chế: tăng các phân tử kết dính, tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, oxy hóa lipid, hoạt hóa phức hợp metalloproteinases, và thay đổi hoạt động mạch máu. [1]

3. Tình trạng thiếu oxy máu

Trong đợt cấp BPTNMT tình trạng thiếu oxy máu lại càng nặng hơn. Nhịp tim nhanh cùng với thiếu máu dẫn đến thiếu cung cấp oxy cho mô. Trong đó có cơ tim, cơ tim tổn thương làm nồng độ Troponin T trong máu gia tăng. Đó là chỉ điểm đánh giá thiếu máu cơ tim ở những bệnh nhân này. Ngoài ra, tình trạng thiếu oxy máu còn gây ra hoạt hóa hệ thống thần kinh giao cảm. [8]

4. Mất cân bằng men tiêu protein – kháng men tiêu protein

Mất cân bằng men tiêu protein – kháng men tiêu protein được xem là cơ chế bệnh sinh quan trọng của BPTNMT và bệnh tim mạch. Các MMP đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh khí phế thủng như: MMP-2, MMP-9.

MMP-2 liên quan với bệnh lý tim mạch thông qua cơ chế tăng tạo mảng vữa ở động mạch chủ, động mạch vành. Sự gia tăng MMP-2 đồng nghĩa với gia tăng huyết áp tâm thu đơn độc và độ cứng động mạch. Cũng như MMP-2, MMP-9 ảnh hưởng đến sự hình thành mảng vữa và thay đổi độ cứng động mạch thông qua cơ chế thoái hóa elastin ở động mạch, dẫn đến tăng độ cứng động mạch.

Ngoài ra neutrophil elastase cũng là một trong những yếu tố chốt quan trọng gây khí phế

thủng ở BPTNMT. Người ta cũng tìm thấy được chất này ở mảng vữa. Một số nghiên cứu còn cho rằng neutrophil elastase còn dự báo được biến cố tim mạch trong tương lai. [1]

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- **Đối tượng:** Gồm 66 bệnh nhân nam có tiền sử BPTNMT vào viện đợt cấp, điều trị tại khoa Nội tiết – Hô hấp – Thần kinh (được chẩn đoán xác định lại bằng đo chức năng hô hấp khi bệnh ở giai đoạn ổn định).

- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2013 đến tháng 5/2014.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: chẩn đoán BPTNMT theo GOLD 2013, chẩn đoán đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen 1987.

- Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý cơ tim như cơ tim giãn, cơ tim phì đại, cơ tim hạn chế, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim.

+ Bệnh nhồi máu cơ tim đã được đặt stent, phẫu thuật bắc cầu nối.

+ Đang có những bệnh mãn tính như: ung thư phổi hoặc bệnh ung thư đang hóa trị liệu, suy thận.

+ Tăng áp phổi, thuyên tắc động mạch phổi.

+ Bệnh nhân có các bệnh lý tự miễn, đái tháo đường.

+ Các tình trạng phù như xơ gan, xuất huyết tiêu hóa, suy tim, cường giáp, tình trạng nhiễm trùng nặng, shock nhiễm trùng.

- Đo chức năng hô hấp xác định không có tắc nghẽn hoặc tắc nghẽn hồi phục hoàn toàn.

+ Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có tiền cứu.

- Phương pháp thu thập số liệu:

+ **Hỏi bệnh sử:** Lý do vào viện, quá trình bệnh lý, tiền sử hút thuốc lá, chẩn đoán BPTNMT, số lần nhập viện vì đợt cấp, tiền sử bệnh lý tim mạch.

+ **Khám lâm sàng:** BMI, tần số tim, tần số thở, huyết áp, nhiệt độ, khó thở tăng, khạc đờm (số lượng, tính chất).

+ **Cận lâm sàng:** Định lượng Troponin T độ nhạy cao: định lượng lần thứ nhất trong vòng 4 giờ sau khi nhập viện, lần thứ 2 thực hiện cách lần đầu 24 giờ; Định lượng hs_CRP, creatinin máu, công thức máu, điện tâm đồ tiến hành ngay khi vào viện; Đo khí máu động mạch tiến hành ngay khi vào viện, khi chưa thở oxy; Đo chức năng hô hấp tiến hành khi triệu chứng khó thở cải thiện, bệnh nhân qua khỏi đợt cấp, đồng ý thực hiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Nồng độ troponin T độ nhạy cao

Bảng 1. Mối tương quan giữa nồng độ hs_Troponin T lần 1 và lần 2 theo độ nặng của đợt cấp

Độ nặng	HS_TNT lần 1 (ng/ml)		HS_TNT lần 2 (ng/ml)		Hệ số tương quan r
	⋮	p	⋮	p	
Nhẹ	0,011		0,011		0,223
Vừa	0,024	<0,001	0,028	<0,001	0,884
Nặng	0,056		0,067		0,791
Tổng	0,023 ± 0,022		0,026 ± 0,028		0,866

Giá trị nồng độ hs_Troponin T của 2 lần xét nghiệm tăng dần theo độ nặng của đợt cấp của BPTNMT ($p<0,001$).

Bảng 2. Tỷ lệ tăng nồng độ hs_Troponin T trong từng nhóm bệnh

Độ nặng	N	% (trong từng nhóm)	hs_TnT (ng/ml)
Nhẹ	10 (31)	32,30	0,011 ± 0,006
Vừa	17 (25)	68,00	0,026 ± 0,016
Nặng	10 (10)	100,00	0,061 ± 0,036
Tổng	37 (66)	56,10	0,024 ± 0,024

Nhóm bệnh nhân đợt cấp nặng chiếm tỷ lệ cao nhất, tất cả bệnh nhân ở nhóm này đều tăng hs_Troponin T.

2. Tương quan của Troponin T độ nhạy cao

Bảng 3. Tương quan của Troponin T độ nhạy cao với các yếu tố khác

	Giá trị trung bình	Hệ số tương quan r
Tuổi (năm)	75,39 ± 11,20	0,452
Thuốc lá (gói/năm)	42,09 ± 10,71	0,384
Tần số thở (lần/phút)	25,8 ± 4,8	0,398
Tần số tim (lần/phút)	104,1 ± 15,7	0,250
Hb (g/dl)	13,00 ± 1,68	-0,306
Bạch cầu (ngàn/ml)	12,70 ± 4,33	0,459
BCĐNTT (%)	77,50 ± 10,76	0,407
hs_CRP (mg/l)	43,15 ± 44,23	0,527
Creatinin (μmol/l)	88,40 ± 17,92	0,428
pH	7,366 ± 0,071	-0,354
PaO2 (mmHg)	68,98 ± 13,01	-0,453
PaCO2 (mmHg)	42,68 ± 7,19	0,289
SaO2 (%)	91,03 ± 6,84	-0,355

3. Điện tâm đồ

Bảng 4. hs_Troponin T và một số đặc điểm ECG

Đặc điểm ECG	N	%	hs_TnT (ng/ml)		p
			̄X	SD	
Thiếu máu cơ tim:	24	36,40	0,037	0,033	0,011
Biến đổi sóng T	23	34,80	0,036	0,033	0,004
ST chênh	6	9,10	0,065	0,031	<0,001
Sóng Q	3	4,50	0,090	0,048	0,130
Một số đặc điểm khác:					
Nhip nhanh xoang	48	72,70	0,027	0,026	0,130
Nhip nhanh trên thất	5	7,60	0,020	0,010	0,681
Ngoại tâm thu thất đơn dạng	10	15,20	0,034	0,034	0,170
Dày thất	8	12,10	0,049	0,038	0,081
Dày nhĩ	9	13,60	0,032	0,020	0,283

Đặc điểm thiếu máu cơ tim thường gặp trên ECG là biến đổi sóng T, trong khi đó nồng độ hs_Troponin T cao nhất ở những bệnh nhân có xuất hiện sóng Q.

IV. BÀN LUẬN

1. Troponin T độ nhạy cao

Nhìn chung cả 2 lần đều tăng so với ngưỡng 0,014 ng/ml (bách phân vị thứ 99 với $p < 0,001$). Thống kê cho thấy có 37 bệnh nhân có nồng độ hs_Troponin T lớn hơn giá trị 0,014 ng/ml với tỷ lệ 56,06%.

Nghiên cứu gần đây do tác giả Hoised và cs. (năm 2011) trên 99 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT thì nồng độ hs_Troponin T trung bình là 0,027 ng/ml, tăng ($\geq 0,014$ ng/ml) gấp ở 74% bệnh nhân. [5]

2. Tương quan của troponin T độ nhạy cao

- Tuổi, hút thuốc lá: Có sự tương quan thuận giữa tuổi và nồng độ hs_Troponin T. Tuổi càng cao thì nồng độ Troponin T càng cao, ngưỡng cut-off cũng khác nhau theo độ tuổi. Điều này đã được nhắc đến trong y văn. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ chính của BPTNMT và các bệnh lý tim mạch. Nó gây ra đáp ứng viêm hệ thống, phản ứng oxy hóa, gia tăng nồng độ các cytokine viêm trong hệ thống tuần hoàn và làm thay đổi chức năng lớp nội mạc.

- Tần số thở, tần số tim: Tần số thở trung bình của bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp và nồng độ hs_Troponin T có mối tương quan thuận vừa với $r = 0,398$. Đặc biệt trong nhóm bệnh nhân đợt cấp nặng có $r = 0,459$. Sự thiếu khí nặng ở nhóm bệnh nhân này ảnh hưởng đến một số cơ quan, trong đó có cơ tim. Điều này làm cho nồng độ hs_Troponin T trong máu tăng cao.

- Chỉ số viêm: Số lượng bạch cầu máu trung bình: $12,7 \pm 10,49$ ngàn/ml, thành phần BCĐNTT: $77,50 \pm 10,76\%$. Phản ánh tình trạng viêm cấp tính với bạch cầu trong máu và BCĐNTT tăng.

BPTNMT giai đoạn ổn định cũng có phản ứng viêm âm thầm tại phổi và toàn thân, các chỉ số viêm trong máu tăng ít. Trong đợt cấp BPTNMT phản ứng viêm này mạnh hơn và được khuếch đại lên do đó các chỉ số viêm tăng rõ hơn.

Cũng giống như BCĐNTT, nồng độ hs_CRP tăng tỷ lệ với độ nặng của đợt cấp ($p < 0,001$) và có mối tương quan thuận khá chặt. Như vậy BPTNMT không phải là một bệnh viêm do nhiễm khuẩn, nhưng sự nhiễm khuẩn lại tạo điều kiện làm tăng thêm phản ứng viêm trong BPTNMT. Có sự tương quan thuận giữa chỉ số viêm với nồng độ hs_Troponin T trong đợt cấp.

- Heamoglobin và creatinin: Trong nghiên cứu

của chúng tôi, hồng cầu và heamoglobin có mối tương quan nghịch với nồng độ hs_Troponin T, đặc biệt là đợt cấp nặng của BPTNMT.

Vậy thiếu máu và BPTNMT có liên quan với nhau như thế nào?

BPTNMT là một bệnh có phản ứng viêm hệ thống trong đó IL-1, IL-6 và TNF α đóng vai trò quan trọng. Nhưng sự gia tăng các cytokine này lại ức chế quá trình tạo hồng cầu ở tủy xương. Như vậy trong đợt cấp thì Hb giảm hơn so với giai đoạn ổn định. Nghiên cứu của Markoulaki và cs. trên 93 bệnh nhân bệnh nhân đợt cấp BPTNMT, tác giả nhận thấy Hb giảm có ý nghĩa so với giai đoạn ổn định. [6]

Một số yếu tố khác cũng liên quan đến thiếu máu gặp ở BPTNMT như: lớn tuổi; dinh dưỡng kém dẫn đến thiếu sắt, folat, vitamin B12; bệnh lý tim mạch, chức năng thận.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ creatinin trung bình là $88,40 \pm 17,92$ $\mu\text{mol/l}$. Thông số này tỷ lệ với mức độ nặng và tương quan thuận vừa với nồng độ hs_Troponin T.

Nghiên cứu của Hoised và cs. cũng tìm thấy mối tương quan giữa creatinin và hs_Troponin T ở đợt cấp BPTNMT. [4]

Như đã đề cập, phản ứng viêm là nguồn gốc sinh rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, xơ vữa động mạch, thay đổi độ cứng động mạch. Trong đó mạch máu thận không phải là ngoại lệ. Cho nên BPTNMT với phản ứng viêm hệ thống mãn tính ít nhiều tác động lên thận.

Một cơ chế khác nữa có liên quan đó là BPTNMT với khí phế thủng làm tăng gánh thắt phai dẫn đến giảm cung lượng tim, giảm tưới máu thận dẫn đến suy giảm chức năng thận. Cơ chế này dễ dàng nhận thấy trong đợt cấp. [2]

- Một số thành phần khí máu động mạch:

PaO_2 trung bình của nhóm nghiên cứu là $68,98 \pm 13,01$ mmHg. Như vậy là thấp hơn so với bình thường. Phân tích theo mức độ nặng của đợt cấp. Thị có sự khác biệt giữa các nhóm ($p < 0,001$), đợt cấp nặng có PaO_2 thấp nhất với 54,20 mmHg.

Cũng như PaO_2 , thì SaO_2 của nhóm nghiên cứu giảm dần theo mức độ nặng của đợt cấp, SaO_2 trung bình là $91,03 \pm 6,84\%$. Trong đợt cấp nặng SaO_2 thấp nhất với 84,71%.

Về phân tích tương quan với nồng độ hs_

Troponin T, chúng tôi nhận thấy cả PaO₂ và SaO₂ đều có mối tương quan nghịch vừa với $r = -0,453$ và $r = -0,355$.

Điều này đã phần nào giải thích được cơ chế thiếu oxy ở BPTNMT và nguy cơ bệnh mạch vành như đã trình bày.

PaCO₂ trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $42,68 \pm 7,19$ mmHg, nằm trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên trong đợt cấp nặng, PaCO₂ tăng trên giới hạn bình thường với 47,14 mmHg.

pH máu động mạch trung bình là $7,366 \pm 0,071$, giảm dần theo độ nặng, sự khác biệt này có ý nghĩa ($p < 0,05$). Đầu đàu có tình trạng toan ở đợt cấp vừa. Đợt cấp nặng có pH thấp nhất với 7,309.

Xét về tương quan với hs_Troponin T chúng tôi chỉ ghi nhận được pH máu có mối tương quan nghịch vừa với $r = -0,354$.

Ở những bệnh nhân tăng áp phổi thường làm nồng độ hs_Troponin T tăng. Do vậy ở những bệnh nhân BPTNMT giai đoạn nặng có tăng áp phổi sẽ là một yếu tố nhiễu. Nên chúng tôi đã đưa vào tiêu chuẩn loại trừ khi chọn bệnh. Ngoài ra có một số nghiên cứu chỉ ra rằng tình trạng tăng CO₂ máu và nhiễm toan gây ra một đáp ứng dẫn mạch đối với mạch vành và mạch não thông qua sự tổng hợp NO của lớp nội mạc. [7]

- Điện tâm đồ:

Rối loạn nhịp trên thất có 10 bệnh nhân, chiếm 15,2%. Trong đó ngoại tâm thu nhĩ, nhịp nhanh nhĩ đa ồ, rung nhĩ, nhịp nhanh kịch phát trên thất.

Rối loạn nhịp thất ở nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là ngoại tâm thu thất đơn dạng với 5 bệnh nhân chiếm 7,6%.

Giải thích cho các hiện tượng rối loạn nhịp này có thể xuất phát từ nhiều yếu tố xuất hiện riêng lẻ hay phối hợp với nhau như: thiếu oxy và tăng cacbonic, tăng xung động giao cảm, các thuốc đồng vận beta, giãn tâm nhĩ phải (từ bệnh tâm phế) các bất thường điện giải mà chủ yếu là kali và magie (các thuốc đồng vận beta cũng góp một phần trong cơ chế này). [3]

Thay đổi sóng T (cao nhọn, dẹt, đảo ngược) thường gặp với 23/66 bệnh nhân. Điều này phản ánh nhiều nguyên nhân như rối loạn điện giải, block cảnh, phì đại thất..., trong đó nguyên nhân quan trọng nhất mà chúng tôi muốn đề cập trong nghiên cứu này là thiếu máu cơ tim, NMCT.

Nồng độ hs_Troponin T tăng dần từ nhóm bệnh nhân biến đổi sóng T đến xuất hiện sóng Q trên điện tâm đồ. Đồng thời chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ hs_Troponin T khác biệt ở nhóm bệnh nhân có biến đổi sóng T và ST chênh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đối với nhóm bệnh nhân xuất hiện sóng Q, nồng độ hs_Troponin T tăng cao nhất, tuy nhiên chưa thấy được sự khác biệt ($n=3$, $p > 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Qua quá trình nghiên cứu 66 bệnh nhân nam đợt cấp BPTNMT chúng tôi nhận thấy:

1. Nồng độ trung bình Troponin T độ nhạy cao (hs_Troponin T) huyết thanh ở bệnh nhân nam đợt cấp là: $0,024 \pm 0,024$ ng/ml. Giá trị thấp nhất là 0,003 ng/ml, giá trị cao nhất là 0,152 ng/ml. Nồng độ hs_Troponin T tăng theo mức độ nặng của đợt cấp ($p < 0,05$) với các giá trị lần lượt là: đợt cấp nhẹ $0,011 \pm 0,006$ ng/ml; đợt cấp vừa $0,026 \pm 0,016$ ng/ml; đợt cấp nặng $0,061 \pm 0,036$ ng/ml.

2. Tương quan giữa nồng độ hs_Troponin T với các thông số khác:

- Nồng độ hs_Troponin T có mối tương quan thuận với tuổi ($r = 0,452$; $p < 0,05$), tần số thở ($r = 0,398$; $p < 0,05$), tần số tim ($r = 0,250$; $p < 0,05$), số lượng bạch cầu ($r = 0,459$; $p < 0,05$), phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính ($r = 0,407$; $p < 0,05$), creatinin ($r = 0,428$; $p < 0,05$) và hs_CRP ($r = 0,527$; $p < 0,05$).

- Nồng độ hs_Troponin T có mối tương quan nghịch với Hb ($r = -0,306$; $p < 0,05$), pH ($r = -0,354$; $p < 0,05$), phân áp oxy máu động mạch ($r = -0,453$; $p < 0,05$), độ bão hòa oxy máu động mạch ($r = -0,355$; $p < 0,05$).

- Nồng độ hs_Troponin T không có sự tương quan với phân áp cacbonic máu động mạch ($p > 0,05$).

- Nồng độ hs_Troponin T tăng ở những bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ ($p < 0,05$).

VI. KIẾN NGHỊ

Trong đợt cấp BPTNMT, nồng độ Troponin T độ nhạy cao tăng, phản ánh tình trạng thiếu máu cơ tim. Qua nghiên cứu nhận thấy Troponin T độ nhạy cao là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán, tiên lượng, phản hồi nguy cơ ở những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Do đó nên tiến hành xét nghiệm này cho những bệnh nhân trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. (2013), Comorbidities of COPD, *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 22(130), pp.454–75.
2. Chandra D., Palevsky P., Stamm J. et al. (2012), The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers, *Chest*, 142(3), pp.655–62
3. Hanrahan J.P., Grogan D., Baumgartner R. et al. (2008), Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine*, 87(6), pp.319–28.
4. Høiseth A., Neukamm A., Karlsson B. et al. (2012), Determinants of high-sensitivity cardiac troponin T during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study, *BMC pulmonary medicine*, 12, p.22
5. Høiseth A., Omland T., Hagve T. et al. (2011), Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 66(9), pp.775–81
6. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. (2011), Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *European journal of internal medicine*, 22(1), pp.103–7.
7. Matthaeis A., Greco A., Dagostino M. et al. (2014), Effects of hypercapnia on peripheral vascular reactivity in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Clinical interventions in aging*, 9, pp.871–8.
8. Stone I.S., Petersen S.E., Barnes N.C. (2013), Raised troponin in COPD: clinical implications and possible mechanisms, *Heart (British Cardiac Society)*, 99(2), pp.71–2.

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease has inflammatory response system. One of its consequences is the inflammation of blood vessels leading to atherosclerosis. Also, during hypoxia blood levels become more severe, accompanied by the use of some bronchodilators make manifest myocardial ischemia even clearer. Myocardial damage increased concentrations in blood markers and changes on ECG.

Methods: A cross-sectional study was conducted totally 66 male patients with a history of COPD and treated at the Department of Respiratory - Hue Central Hospital.

High sensitivity Troponin T was quantified within the first 4 hours after admission, 2nd perform 24 hours from the first time; hs_CRP, blood creatinine, blood count, ECG was collected once in the hospital, arterial blood gases conducted upon admission, while no oxygen. Measurement of respiratory function performed when dyspnea improved, patients survived acute attacks.

Results: The average concentration of high sensitivity Troponin T (hs_Troponin T) serum within 4 hours after admission was 0.023 ± 0.022 ng / ml; 24 hours after the first was 0.026 ± 0.028 ng / ml. hs_Troponin T had a positive correlation with age ($r = 0.452$; $p < 0.05$), respiratory rate ($r = 0.398$; $p < 0.05$), heart rate ($r = 0.250$; $p < 0.05$), neutrophiles($r = 0.407$; $p < 0.05$), creatinin ($r = 0.428$; $p < 0.05$) and high sensitivity CRP ($r = 0.527$; $p < 0.05$). Other sides, hs_Troponin T had a negative correlation with Hb ($r = -0.306$; $p < 0.05$), pH ($r = -0.354$; $p < 0.05$), PaO₂ ($r = -0.453$; $p < 0.05$), SaO₂ ($r = -0.355$; $p < 0.05$) and hs_Troponin T increased in patients with manifest ischemic heart disease on the ECG ($p < 0.05$).

Conclusions: This study found that levels of high sensitivity Troponin T were at significantly increased in exacerbation of COPD. This test is performed accurately in diagnosis, prognosis, risk stratification in patients with acute exacerbation.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CEA, CYFRA21-1 TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Phạm Kim Liên*, Nguyễn Thu Hiền**

*Trường Đại học Y-Dược Thái Nguyên; **Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định giá trị chẩn đoán ung thư phổi của dấu ấn ung thư CEA và CYFRA 21-1.

Đối tượng nghiên cứu: 80 bệnh nhân chia làm 2 nhóm, nhóm bệnh có 50 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi dựa vào xét nghiệm giải phẫu bệnh, nhóm chứng 30 bệnh nhân mắc bệnh phổi lành tính. Thời gian nghiên cứu từ 10/2014 đến 6/2015 tại Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên. Cả 2 nhóm được định lượng CEA, CYFRA21-1 huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang tại khoa Sinh hóa - Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Kết quả và kết luận: Tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm bệnh là $63,4 \pm 11,7$. Tỷ lệ nam/nữ: 4,5/1. Giải phẫu bệnh: ung thư biểu mô tuy nhiên chiếm tỷ lệ cao nhất (48%). Nồng độ dấu ấn ung thư tăng rất cao ở nhóm ung thư so với nhóm chứng ($p<0,05$). Điểm cắt của dấu ấn ung thư CEA là 6,6ng/ml với độ nhạy là 72% và độ đặc hiệu là 94,7%; điểm cắt của CYFRA 21-1 là 6,4ng/ml với độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 97,4%. Khi kết hợp 2 dấu ấn này sẽ có hiệu quả cao trong chẩn đoán ung thư phổi chủ yếu là ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: Ung thư phổi, CEA, CYFRA21-1, dấu ấn ung thư.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ác tính thường gặp, tỷ lệ tử vong cao. Đa số bệnh nhân UTP 50-70% được phát hiện bệnh ở giai đoạn bệnh đã tiến triển, không còn khả năng phẫu thuật và có tiên lượng nặng [3]. Chẩn đoán sớm UTP rất quan trọng trong điều trị, tiên lượng bệnh.

UTP chia làm 2 nhóm chính dựa theo kiểu tế bào là: ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN, small cell lung cancer SCLC) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTN, non-SCLC: NSCLC). UTPTBN chiếm khoảng 10- 15% ung thư phổi và sự khác biệt về sinh học với UTPKTBN bởi sự hiện diện của nội tiết tố thần kinh và tốc độ phát triển nhanh của khối u.

Ngày nay cùng với sự phát triển của sinh học phân tử, các phương pháp phát hiện ra các chất được phóng thích bởi tế bào ung thư vào hệ

tuần hoàn gọi là dấu ấn ung thư được phát triển liên tục. Việc xét nghiệm dấu ấn ung thư đơn giản không ảnh hưởng tới sức khoẻ bệnh nhân. Có nhiều dấu ấn ung thư có giá trị trong UTP như: CEA, CYFRA21-1, NSE, CA125... trong đó CEA, CYFRA21-1 là những dấu ấn ung thư tăng cao trong UTP, có giá trị và hiệu quả cao trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định giá trị của CEA, CYFRA21-1 trong chẩn đoán UTP.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

80 bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên từ 10/2014 đến 6/2015. Chia thành 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: gồm 50 bệnh nhân được

chẩn đoán xác định là UTP dựa vào xét nghiệm tế bào học hoặc mô bệnh học bằng các phương pháp lấy bệnh phẩm: sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của C.T scanner, sinh thiết khối u sau phẫu thuật, chải rửa phế quản qua nội soi phế quản.

Nhóm chứng: 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc các bệnh phổi lành tính (hen phế quản, C.O.P.D, giãn phế quản, viêm phổi).

Tất cả các bệnh nhân được lấy máu làm xét nghiệm CEA, CYFRA21-1 để so sánh giữa 2 nhóm, tính độ nhạy, độ đặc hiệu của các dấu ấn ung thư trong chẩn đoán UTP.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Xét nghiệm định lượng CEA, CYFRA21-1 theo nguyên lý miễn dịch hoá phát quang kiểu bánh kẹp "Sandwich" trên hệ thống máy miễn dịch tự động ARCHITECT i System(Abbott-Hoa Kỳ) tại khoa Sinh hoá - Bệnh viện đa khoa TƯ Thái Nguyên.

Các biến số khảo sát chính bao gồm đặc điểm nhân trắc bệnh nhân (tuổi, giới), kết quả giải phẫu bệnh khối u, kết quả sinh hoá của các dấu ấn ung thư CEA, CYFRA21-1. Phân tích diện dưới đường cong ROC giúp xác định điểm cắt hợp lý với độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 21.0.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới của nhóm bệnh

Đặc điểm		n	%
Tuổi	< 50	3	6,0
	50 - 59	13	26,0
	60 - 69	20	40,0
	> 70	14	28,0
	Trung bình	63,4 ± 11,7	
Giới	Nam	41	82,0
	Nữ	9	18,0

Nhận xét: Tổng số bệnh nhân nghiên cứu trong nhóm bệnh là 50 trong đó đa số là bệnh nhân nam giới. Tỷ lệ nam/nữ là 4.5/1. Tuổi trung bình là $63,4 \pm 11,7$ tuổi, hầu hết các bệnh nhân có độ tuổi từ 50 trở lên chiếm 94%. Nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là 60-69 tuổi (40%)

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân nghiên cứu

Typ mô bệnh học UTP	n	%
Ung thư biểu mô tuyến	24	48,0
Ung thư biểu mô vảy	20	40,0
Ung thư biểu mô tế bào lớn	1	2,0
Ung thư biểu mô hỗn hợp	5	10,0
Ung thư tế bào nhỏ	0	0,0
Tổng	50	100,0

Nhận xét: Ung thư biểu mô dạng tuyến cao nhất (48%), ung thư biểu mô dạng vảy 40%, ít gặp hơn là ung thư biểu mô tế bào lớn và ung thư biểu mô hỗn hợp. Không có trường hợp nào là ung thư tế bào nhỏ.

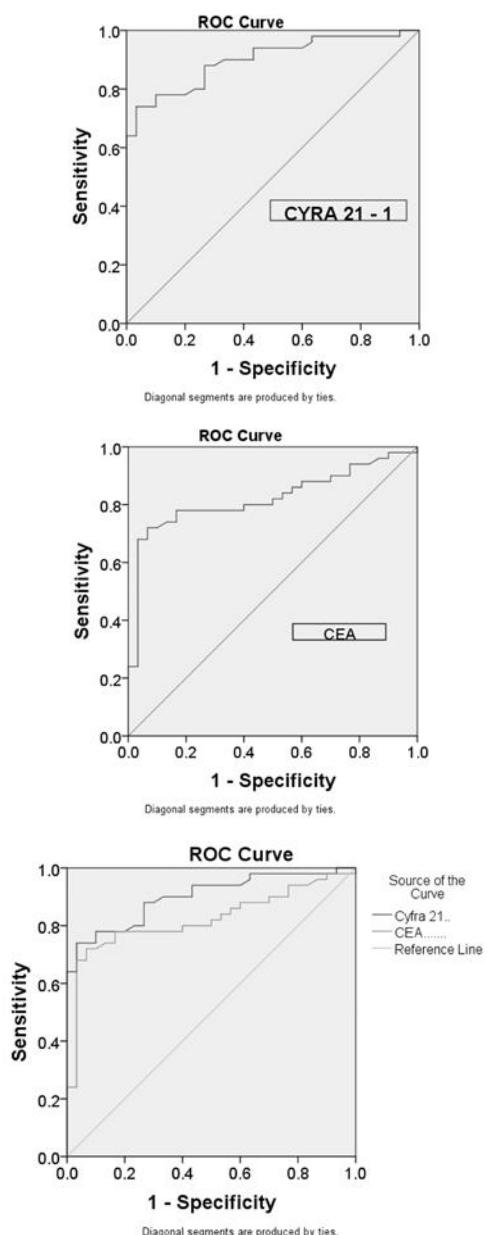
Bảng 3. So sánh nồng độ CEA, CYFRA 21-1 nhóm bệnh và nhóm chứng

Dấu ấn	Nhóm	UTPQ (n=50)	Nhóm chứng (n=30)	p
CEA		83,1 ± 23,4	5,2 ± 2,0	< 0,05
CYFRA 21 - 1		25,1 ± 3,9	3,0 ± 0,4	< 0,05

Nhận xét: Giá trị nồng độ CEA, CYFRA21-1 có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm, nồng độ dấu ấn ung thư ở nhóm bệnh tăng rất cao so với nhóm chứng.

Bảng 4: Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của CEA, CYFRA21-1 trong UTP

Dấu ấn ung thư	Điểm cắt (ng/ml)	Diện tích dưới ROC(95% CI)	p	Se (%)	Sp (%)	GTTĐ (+)	GTTĐ (-)
CEA	6,6	0,82 (0,72 – 0,92)	< 0,05	72,0	93,3	94,7	66,7
CYFRA 21 - 1	6,4	0,9 (0,83 – 0,97)	< 0,05	74,0	96,7	97,4	69,0



Hình 1: Biểu đồ đường cong ROC và diện tích dưới đường cong (AUC) của các marker CYFRA21-1, CEA

Nhận xét: Điểm cắt của CEA là 6,6ng/ml của CYFRA21-1 là 6,4ng/ml. Sử dụng cách tính diện tích dưới đường cong để xác định độ chính xác chẩn đoán của các marker đã cho thấy diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,90 (0,83–0,97) đối với CYFRA21-1, với CEA là 0,82 (0,72–0,92). Trong 2 dấu ấn ung thư CYFRA21-1 có độ nhạy (74,0%) và độ đặc hiệu (96,7%) cao hơn CEA (72,0% và 93,3%).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy UTP gặp phần lớn ở nam giới (chiếm 82%), độ tuổi mắc bệnh gặp nhiều nhất từ 60-69 tuổi, tuổi trung bình là $63 \pm 11,7$. Theo nghiên cứu của Cedres S(2011) cũng có tỷ lệ nam giới là 84,4% và độ tuổi trung bình là 63 [5]. Nguyễn Hải Anh (2007) [1] tỷ lệ nam giới chiếm 84%, tuổi trung bình mắc bệnh 57,24 ± 10,97. Dịch tễ học UTP cũng đã chứng minh bệnh gặp nhiều ở nam giới tuổi trên 40 và có phơi nhiễm kéo dài với khói thuốc lá [4].

Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (48%) tiếp đến là ung thư biểu mô vẩy (40%), các тип mô bệnh khác ít gặp hơn. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới và trong nước như Cedres S(2011) [5] ung thư biểu mô tuyến chiếm 38,6%, ung thư biểu mô vẩy chiếm 22,4%. Chu Thị Hạnh (2014) [2] nghiên cứu thấy UTBM tuyến cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (81%), thứ hai là UTBM vẩy (15%), còn lại là các type khác. Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường nào là ung thư tế bào nhỏ vì tỷ lệ này chỉ chiếm 10-15% trong UTP nói chung.

Giá trị trung bình nồng độ 2 dấu ấn ung thư ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng rõ rệt cũng giống như các nghiên cứu của các tác giả khác. Nguyễn Hải Anh (2007) [1] CEA là $30,43 \pm 36,6$ và CYFRA21-1 là $20,58 \pm 36,40$ so với $1,37 \pm 1,23$ và $3,32 \pm 1,73$. Okamura K (2013) [7] là $104 \pm 883,9$ và $7,9 \pm 34,6$ so với $3,0 \pm 3,4$ và $2,1 \pm 1,9$.

Điểm cắt hay giá trị ngưỡng của các nghiên cứu trong và ngoài nước đều thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, Nguyễn Hải Anh (2007) [1] CEA là 5ng/ml, CYFRA là 3,5ng/ml. Okamura K(2013) [7] là 3,5 và 3,2. Molina R(2005) [6] là 5 và 3,3. Độ đặc hiệu của CYFRA21-1 trong nghiên cứu của chúng tôi lên tới 96,7% cao hơn so với Nguyễn Hải Anh 67%, Okamura K 89%. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy vì cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ so với các nghiên cứu trên và để có độ đặc hiệu cao thì giá trị ngưỡng phải lớn. Trong 2 dấu ấn ung thư này thì CYFRA21-1 độ đặc hiệu cao hơn CEA, tuy nhiên nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng khi kết hợp 2 marker này đồng thời sẽ có giá trị hơn trong chẩn đoán UTP [1] , [6], [7].

Diện tích dưới đường cong ROC càng lớn thê

hiện độ tách biệt càng cao. Nghiên cứu của chúng tôi diện tích dưới đường cong ROC của CEA là 0,82(0,72-0,92) thấp hơn Lê Ngọc Hùng (2013) [3] là 0,88 và Nguyễn Hải Anh (2007) [1] là 0,86. Đối với CYFRA21-1 là 0,9 (0,83-0,97) cao hơn nghiên cứu của Lê Ngọc Hùng (2013) [3] là 0,81 và Nguyễn Hải Anh(2007) [1] là 0,79.

V. KẾT LUẬN

Dấu ấn ung thư CEA, CYFRA21-1 tăng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hải Anh (2007), *Nghiên cứu giá trị của CYFRA21-1 và CEA trong chẩn đoán và theo dõi ung thư phế quản nguyên phát*, Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Chu Thị Hạnh, Nguyễn Khánh Chi (2013), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân loại giai đoạn TNM của ung thư phổi không tế bào nhỏ tại trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y học lâm sàng*, (77), tr. 58-64.
3. Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013) "Carcinoembryonic antigen (cea), cyfra 21-1, và neuron-specific enolase (nse) trong ung thư phổi không tế bào nhỏ", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, (17), tr. 116 - 121.
4. Nguyễn Thị Kim Oanh, Nguyễn Hồng Sơn (2014), "Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của một số dấu

cao rõ rệt trong nhóm bệnh so với nhóm chứng. CYFRA21-1 là một chỉ thị khối u có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nếu kết hợp với CEA sẽ có giá trị hơn trong chẩn đoán UTP chủ yếu là UTP không tế bào nhỏ (NSCLC). Cần tiến hành nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn để xác định giá trị của CEA, CYFRA21-1 trong theo dõi đáp ứng điều trị và tiên lượng ở bệnh nhân UTP.

án khối u ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ", *Tạp chí y dược học quân sự*, (9), tr. 133-138.

5. Cedres S, Nunez I, Longo M, et al (2011), "Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)", *Clin Lung Cancer*, vol 12 (3), pp. 172-179.
6. Molina R, Auge J M, Filella X (2005) "Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer". *Anticancer Res*, vol 25 (3A), pp. 1773-1778.
7. Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al (2013) "Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer", *Lung Cancer*, vol 80 (1), pp. 45-9.

ABSTRACT

STUDY THE VALUE OF TUMOR MARKERS CEA, CYFRA21-1 IN THE LUNG CANCER DIAGNOSTIC AT THAI NGUYEN GENERAL CENTRAL HOSPITAL

Objectives: determine the value of lung cancer diagnostic by tumor markers CEA and CYFRA 21-1.

Studied subjects: 80 patients divided into 2 groups, case groups including 50 patients diagnosed lung cancer based on pathology tests and control group including 30 patients with benign pulmonary diseases. The research was carried out at Thai Nguyen central general hospital from October 2014 to June 2015. Both the 2 groups were quantified CEA and CYFRA21-1 serum level by CHIA (Chemiluminescence Immuno Assay) at the Biochemistry department in Thai Nguyen central general hospital.

Method: cross-sectional descriptive. Results and conclusions: The mean age of patients was $63,4 \pm 11,7$. Sex ratio (Males / females): 4.5 / 1. Pathology: adenocarcinoma accounted for the highest proportion (48%). Tumor markers' concentration increased very high in cancer group (case group) compared with the control group ($p < 0.05$). The cut-off points of the CEA was 6,6ng/ml, the sensitivity 72% and the specificity was 94,7%; the cut-off points of the CYFRA21-1 was 6,4ng/ml, the sensitivity 74% and the specificity was 97,4%. When two markers combined will be highly effective in the diagnosis of lung cancer, mostly for Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Keywords: Lung cancer, CEA, CYFRA21-1, tumor marker.

ĐẶC ĐIỂM VI KHUẨN HỌC CỦA BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN LAO – BỆNH PHỔI THÁI NGUYÊN NĂM 2015

Ma Thị Hường*, Phạm Kim Liên**

*Bệnh viện Lao – Bệnh phổi Thái Nguyên,

**Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm vi khuẩn học của bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng (VPMPCD) điều trị tại Bệnh viện Lao - Bệnh phổi Thái nguyên năm 2015.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các bệnh nhân VPMPCD điều trị tại Bệnh viện Lao – Bệnh phổi Thái Nguyên từ 08/2014 – 08/2015.

Kết quả: Trong tổng số 82 bệnh nhân nghiên cứu thì tỷ lệ nam giới là 59,8%; độ tuổi trung bình là $61,1 \pm 15,6$. Tỷ lệ cấy vi khuẩn dương tính là 29,3%. Vi khuẩn gram âm chiếm đa số (75,0%) so với vi khuẩn gram dương (25,0%). Tỷ lệ VPMPCD do S.pneumoniae chiếm cao nhất (25,0%); tiếp theo là do H.influenzae với 16,7% và thấp nhất là do Accinetobacter với 8,3%. S.pneumoniae và H.influenzae đều kháng cao với nhiều loại kháng sinh.

Kết luận: VPMPCD chủ yếu là do vi khuẩn gram âm gây ra với tính kháng kháng sinh cao.

Từ khóa: Viêm phổi mắc phải cộng đồng, vi khuẩn, kháng kháng sinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (VPMPCD) là tình trạng nhiễm khuẩn của nhu mô phổi xảy ra ở ngoài bệnh viện, tổn thương chủ yếu là viêm, xuất tiết ở nhu mô phổi bao gồm viêm phế nang ống và túi phế nang, tiêu phế quản tận cùng hoặc viêm tổ chức kẽ của phổi, căn nguyên do vi khuẩn, virus, ký sinh vật, nấm, nhưng không phải do trực khuẩn lao[1]. Mỗi năm trên thế giới có khoảng 450 triệu người mắc viêm phổi và có khoảng 4 triệu người chết do bệnh này. Ở Việt Nam, VPMPCD là một bệnh nhiễm trùng có xu hướng tăng nhanh dần theo thời gian [1].

Hiện nay việc chẩn đoán và điều trị viêm phổi đang trở nên phức tạp do sự tăng lên của các yếu tố nguy cơ gây bệnh, sự xuất hiện của những tác nhân gây bệnh mới trong cộng đồng và sự biến đổi và sự kháng thuốc của vi khuẩn thường gặp (như Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae và Staphylococcus aureus...). Bên cạnh đó là việc xử trí kháng sinh chưa đúng,

quyết định nhập viện quá mức cần thiết... dẫn đến tình trạng quá tải bệnh viện, tăng kháng thuốc và giảm hiệu quả điều trị. Việc phân lập vi khuẩn và tim hiểu đặc điểm vi khuẩn học trong VPMPCD có giá trị định hướng căn nguyên gây bệnh, giúp chọn kháng sinh hợp lý và hiệu quả hơn; qua đó nâng cao chất lượng khám chữa bệnh và điều trị VPMPCD cho bệnh nhân.

Thái Nguyên là một tỉnh Trung du miền núi phía Bắc, có điều kiện kinh tế xã hội chưa cao và sự phát triển của hệ thống y tế còn gặp một số khó khăn nhất định, đặc biệt đối với việc quản lý, điều trị bệnh VPMPCD. Nhằm giúp cho các thầy thuốc lâm sàng lựa chọn tuyển điều trị, quyết định sử dụng kháng sinh và phối hợp kháng sinh để điều trị bệnh VPMPCD có hiệu quả thì việc tìm hiểu đặc điểm vi khuẩn học gây bệnh là việc làm cần thiết. Câu hỏi đặt ra là đặc điểm vi khuẩn học của bệnh nhân VPMPCD điều trị tại Bệnh viện Lao – Bệnh phổi Thái Nguyên hiện nay ra sao? Đó chính là lý do chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục

tiêu: "Mô tả đặc điểm vi khuẩn học của bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng điều trị tại Bệnh viện Lao - Bệnh phổi Thái Nguyên năm 2015".

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân chẩn đoán VPMPGD theo hướng dẫn của bộ y tế năm 2014.

2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Thái Nguyên trong thời gian từ tháng 8/2014 – 8/2015.

3. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Chỉ tiêu nghiên cứu: (i) Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu; (ii) Đặc điểm nuôi cấy, phân loại vi khuẩn; đặc điểm định danh vi khuẩn gây bệnh; (iii) Đặc điểm kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh.

Xét nghiệm nuôi cấy định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ: (i) Bệnh phẩm: mẫu bệnh phẩm là dịch rửa phế quản, phế nang của bệnh nhân được đựng trong ống vô khuẩn và chuyển đến khoa vi sinh Bệnh viện Đa khoa trung ương Thái Nguyên trong vòng 2 giờ để cấy, định danh vi khuẩn. Các xét nghiệm được các bác sĩ chuyên khoa vi sinh đọc và trả lời kết quả. (ii) Quy trình nuôi cấy định danh vi khuẩn bằng phương pháp thông thường.

Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý theo thuật toán thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung và phân loại viêm phổi của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n	%
Tuổi		
< 50	19	23,2
50 – 59	11	13,4
60 – 69	25	30,5
≥ 70	27	32,9
Trung bình ± lệch chuẩn	61,1 ± 15,6	
Giới		
Nam	49	59,8
Nữ	33	40,2
Tổng	82	100,0

Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ≥ 70 tuổi chiếm cao nhất (32,9%); tiếp theo là từ 60 – 69 tuổi với 30,5%. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu là nam giới chiếm 59,8%; là nữ giới chiếm 40,2%.

Bảng 2. Phân loại viêm phổi của đối tượng nghiên cứu

Phân loại viêm phổi	n	%
Theo hình ảnh X-quang		
Viêm phổi thùy	49	59,8
Phế quản phế viêm	33	40,2
Theo triệu chứng lâm sàng		
Điển hình	27	32,9
Không điển hình	55	67,1
Tổng	82	100,0

Tỷ lệ bệnh nhân bị viêm phổi thùy là 59,8%; bị phế quản phế viêm là 40,2%. Tỷ lệ bệnh nhân bị viêm phổi có triệu chứng điển hình là 32,9% và không điển hình là 67,1%.

Bảng 3. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn trong các mẫu bệnh phẩm

Kết quả	Số lượng		n	%
	Dương tính	Âm tính		
Nuôi cấy	24	29,3	58	70,7
	58	70,7		
Gram	6	25,0	18	75,0
	18	75,0		
Định danh vi khuẩn	6	25,0	3	12,5
	3	12,5		
S.pneumoniae	3	12,5	3	12,5
	3	12,5		
P.aeruginosa	2	8,3	4	16,7
	4	16,7		
Enterobacter	3	12,5	3	12,5
	3	12,5		
K. pneumonia	3	12,5		

Tỷ lệ nuôi cấy dương tính là 29,3%; trong đó phần lớn là vi khuẩn gram âm (75,0%), tỷ lệ vi khuẩn gram dương chiếm 25,0%. Trong tổng số vi khuẩn gây VPMPGD thì tỷ lệ VPMPGD do S.pneumoniae chiếm cao nhất (25,0%); tiếp theo là do H.influenzae với 16,7% và thấp nhất là do Accinetobacter với 8,3%.

Bảng 4. Kết quả kháng sinh đồ của *S.pneumoniae*

Kháng sinh	Đè kháng (%)	Trung gian (%)	Nhạy cảm (%)
<i>β-lactam - Pelicillins</i>			
Penicillin	60,0	40,0	0
Ampicillin	25,0	75,0	0
Piperacillin	40,0	0	60,0
<i>β-lactam - Cephalosporin</i>			
<i>Thé hệ 1</i>			
Cephalothine	75,0	0	25,0
Cephalexine	100,0	0	0
<i>Thé hệ 3, 4</i>			
Ceftazidime	100,0	0	0
Ceftriaxone	0	100,0	0
Cefotaxime	33,3	0	66,7
<i>β-lactam + chất ức chế β-lactamase</i>			
Amoxicillin+	0	50,0	50,0
A.clavulanic			
<i>Macrolides</i>			
Erythromycin	83,3	16,7	0
Clarithromycin	66,7	0	33,3
<i>Lincosamides</i>			
Clindamycin	75,0	0	25,0
<i>Glycopeptides</i>			
Vancomycin	33,3	0	66,7
<i>Aminoglycoside:</i>			
Gentamycin	25,0	50,0	25,0
Tobramycin	100,0	0	0
Neomycin	100,0	0	0
<i>Fluoroquinolon</i>			
Pefloxacin	50,0	0	50,0
Nofloxacine	66,7	0	33,3
Ciprofloxacine	50,0	50,0	0
Ofloxacin	66,7	33,3	0
<i>Phenicol</i>			
Chloramphenicol	16,7	66,7	16,7
<i>Tetracyclines</i>			
Doxycycline	33,3	33,3	33,3

Kháng sinh	Đè kháng (%)	Trung gian (%)	Nhạy cảm (%)
<i>Khác</i>			
Rifampicin	0	0	100,0
Metronidazol	100,0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	100,0
Spectinomycin	0	0	100,0

Tỷ lệ đè kháng kháng sinh của *S.pneumoniae* đối với nhóm *β-lactam* – Pelicillins chiếm từ 25,0 – 60,0%; đè kháng với nhóm Macrolides chiếm từ 66,7% - 83,3%; đè kháng với nhóm Fluoroquinolon từ 50 – 66,7%. *S.pneumoniae* còn đè kháng 100,0% với Metronidazol, Neomycin, Tobramycin, Ceftazidime và Cephalexine.

Bảng 5. Kết quả kháng sinh đồ của *H.influenzae*

Kháng sinh	Đè kháng (%)	Trung gian (%)	Nhạy cảm (%)
<i>β-lactam - Pelicillins</i>			
Ampicillin	100,0	0	0
Piperacillin	66,7	0	33,3
<i>β-lactam - Cephalosporin</i>			
<i>Thé hệ 1</i>			
Cephalothine	50,0	0	50,0
Cephalexine	66,7	0	33,3
<i>Thé hệ 3, 4</i>			
Ceftazidime	75,0	25,0	0
Ceftriaxone	33,3	33,3	33,3
Cefotaxime	0	50,0	50,0
Cefepime	100,0	0	0
<i>β-lactam + chất ức chế β-lactamase</i>			
Amoxicillin + A.clavulanic	100,0	0	0
<i>Lincosamides</i>			
Clindamycin	100,0	0	0
<i>Aminoglycoside:</i>			
Gentamycin	0	50,0	50,0
Tobramycin	33,3	33,3	33,3
Amikacine	0	0	100,0

Kháng sinh	Đề kháng (%)	Trung gian (%)	Nhạy cảm (%)
<i>Fluoroquinolon</i>			
Pefloxacin	0	0	100,0
Nofloxacine	33,3	0	66,7
Ciprofloxacine	25,0	0	75,0
Ofloxacin	0	0	100,0
<i>Phenicol</i>			
Chloramphenicol	100,0	0	0
Tetracyclines			
Doxycycline	75,0	0	25,0
<i>Üc chế con đường trao đổi chất</i>			
Cotrimoxazol	100,0	0	0
Rifampicin	100,0	0	0

H.influenzae đề kháng hoàn toàn (100,0%) với Ampicillin, Cefepime, Amoxicillin + A.clavulanic, Clindamycin, Chloramphenicol, Cotrimoxazol và Rifampicin. Tỷ lệ đề kháng của *H.influenzae* với Cephalosporin thế hệ 1 chiếm từ 50 – 66,7%; nhóm Fluoroquinolon trong khoảng 0 – 33,3% và Doxycycline là 75,0%.

IV. BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu ≥ 70 tuổi chiếm cao nhất (32,9%); tiếp theo là từ 60 – 69 tuổi với 30,5%, độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $61,1 \pm 15,6$. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Thị Kim Liên và cộng sự (cs) với độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $53,87 \pm 23,5$ [4]. Có sự khác biệt này là do đặc điểm cở mầm của nghiên cứu, nhưng điều đó cũng cho thấy phần lớn bệnh nhân VPMPCĐ vào viện là những bệnh nhân cao tuổi, lại có thu nhập không cao. Đây là những yếu tố ảnh hưởng đến sự hồi phục và chất lượng thuốc điều trị cho bệnh nhân. Bên cạnh đó thì nghiên cứu của chúng tôi cũng cho tỷ lệ bệnh nhân nam (59,8%) lớn hơn bệnh nhân nữ (40,2%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Tiến Dũng (2007) với tỷ lệ bệnh nhân nam lớn hơn bệnh nhân nữ [3].

Nghiên cứu cho thấy rằng phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu mắc viêm phổi không điển hình (67,1%), tỷ lệ bệnh nhân mắc viêm phổi điển hình là

32,9%. Đây là đặc điểm hoàn toàn phù hợp với bệnh viêm phổi mắc phải tại cộng đồng và là một đặc điểm cần quan tâm do khi mắc viêm phổi không điển hình thì bệnh nhân dễ bỏ qua các triệu chứng, tới khám điều trị muộn hơn hoặc điều trị không đúng cách.

Tỷ lệ nuôi cấy dương tính là 29,3%; trong đó phần lớn là vi khuẩn gram âm (75,0%), tỷ lệ vi khuẩn gram dương chiếm 25,0%. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân VPMPCĐ tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương với tỷ lệ vi khuẩn gram (-) chiếm đa số (69,0%) [3]. Nghiên cứu của Ngô Quý Châu cũng cho kết quả tỷ lệ vi khuẩn gram âm chiếm 79,1%, vi khuẩn gram dương chiếm 20,9%[2]. Phần lớn vi khuẩn kháng thuốc là các vi khuẩn gram (-) sẽ ảnh hưởng không nhỏ đến quá trình điều trị bệnh VPMPCĐ cho bệnh nhân.

Trong tổng số vi khuẩn gây VPMPCĐ thì tỷ lệ VPMPCĐ do *S.pneumoniae* chiếm cao nhất (25,0%); tiếp theo là do *H.influenzae* với 16,7% và thấp nhất là do *Accinetobacter* với 8,3%. Nghiên cứu của Ngô Quý Châu cho kết quả 3 vi khuẩn kháng kháng sinh gấp với tỷ lệ cao là *S. Pneumonia* (17,9%), *K. Pneumonia* (25,4%), *P. aeruginosa* (22,4%) và một số loài vi khuẩn khác gấp với tỷ lệ ít hơn[2]. Theo Niederman M.S và cs (2001) thì *S.pneumoniae* là tác nhân thường gặp nhất (20-26%); *H.influenzae* (3-10%); còn lại là các tác nhân khác [6]. Sở dĩ có kết quả này là do phế cầu khuẩn *S.pneumoniae* và vi khuẩn *H.influenzae* là những vi khuẩn ở đường hô hấp, thường bùng phát gây bệnh khi có điều kiện thuận lợi. *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* và virus cúm thường gây viêm phổi vào những tháng mùa đông. VPMPCĐ do *H.influenzae* thường gây viêm phổi nặng ở trẻ nhỏ và người lớn, có liên quan đến việc xuất hiện một số yếu tố nguy cơ: tuổi cao, nghiện rượu, suy giảm miễn dịch, người mắc các bệnh phổi mãn tính.

Mặc dù *S.pneumoniae* một thành viên phỏ biến của hệ vi khuẩn bình thường vùng họng, xong đó chính lại là lý do làm cho *S.pneumoniae* trở thành nguyên nhân hàng đầu gây VPMPCĐ. *S.pneumoniae* gây bệnh là do: có vỏ polysaccarit là yếu tố bảo vệ vi khuẩn tránh được sự thực bào từ các đại thực bào, có Pneumolysin là chất phá huỷ tế bào nội mô phổi, có Protein A trên bề mặt tế bào vi khuẩn giúp phế cầu bám dính vào tế bào

biểu mô phế quản, và có enzym phân huỷ IgA (sIgA protease) giúp phế cầu tồn tại được ở hầu họng. Bên cạnh đó, chính những yếu tố này và việc có mặt phổi biến ở vùng hầu họng làm cho *S.pneumoniae* có tính kháng kháng sinh cao. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *S.pneumoniae* đối với nhóm β-lactam – Penicillins chiếm từ 25,0 – 60,0%; đề kháng với nhóm Macrolides chiếm từ 66,7% - 83,3%; đề kháng với nhóm Fluoroquinolone từ 50 – 66,7%. *S.pneumoniae* còn đề kháng 100,0% với Metronidazole, Neomycin, Tobramycin, Ceftazidime và Cephalexine. Một điểm cần hết sức lưu ý trên lâm sàng chính là sự kháng kháng sinh hoàn toàn của *S.pneumoniae* với Ceftazidime – một kháng sinh thuộc nhóm β-lactam – Cephalosporin thế hệ 3,4.

H.influenzae là những vi khuẩn ở đường hô hấp và có tính kháng kháng sinh tương đối cao. Nghiên cứu cho thấy *H.influenzae* đề kháng hoàn toàn (100,0%) với Ampicillin, Cefepime, Amoxicillin + A.clavulanate, Clindamycin, Chloramphenicol, Cotrimoxazol và Rifampicin. Tỷ lệ đề kháng của *H.influenzae* với Cephalosporin thế hệ 1 chiếm từ 50 – 66,7%; nhóm Fluoroquinolone trong khoảng 0 – 33,3% và Doxycycline là 75,0%. Tỉ lệ kháng kháng sinh của *H.influenzae* trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Ngọc và cs (2007). Kết quả nghiên cứu của

Trần Văn Ngọc và cs (2007) cho thấy có 38,0% trường hợp *H.influenzae* tiết men β-lactamase (+) kháng Ampicillin và 12,0% kháng Amoxicillin + A.clavulanate. Ngoài ra thì *H.influenzae* còn nhạy cảm với hầu hết các kháng sinh Cephalosporin, Amoxicillin/clavulanate và Azithromycin. Kháng sinh thông thường như Trim/sulfa có tỉ lệ kháng cao (50,0%) [5]. Lý giải điều này là do đặc điểm cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu; nghiên cứu của Trần Văn Ngọc và cs được tiến hành từ năm 2007 trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi tiến hành năm 2015; mà đặc điểm vi khuẩn và tính kháng kháng sinh thì liên tục biến đổi.

V. KẾT LUẬN

Phần lớn vi khuẩn gây VPMPCĐ là vi khuẩn gram dương (75,0%), tỷ lệ vi khuẩn gram âm chiếm 25,0%. Trong tổng số vi khuẩn gây VPMPCĐ thì tỉ lệ VPMPCĐ do *S.pneumoniae* chiếm cao nhất (25,0%); tiếp theo là do *H.influenzae* với 16,7% và thấp nhất là do *Accinetobacter* với 8,3%. *S.pneumoniae* còn đề kháng 100,0% với Metronidazole, Neomycin, Tobramycin, Ceftazidime và Cephalexine và đề kháng cao với kháng sinh nhóm Macrolides và Fluoroquinolone. *H.influenzae* đề kháng hoàn toàn (100,0%) với Ampicillin, Cefepime, Amoxicillin + A.clavulanate, Clindamycin, Chloramphenicol, Cotrimoxazol và Rifampicin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2011), Viêm phổi, Bệnh hô hấp, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Hà Nội.
2. Ngô Quý Châu (2013), “Đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị các bệnh nhân viêm phổi tại khoa Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm 1996-2000”, *Nội san Lao và Bệnh phổi, Hội chống lao và Bệnh phổi Việt Nam*, 39 pp. 42-45.
3. Lê Tiên Dũng (2007), “Khảo sát đặc điểm và sự đề kháng in vitro vi khuẩn gây viêm phổi cộng đồng tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương 2005 - 2006”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (Phụ bản 1), pp. 193-197.
4. Phạm Kim Liên, et al. (2007), “Đặc điểm lâm sàng, X quang và đáp ứng điều trị của viêm phổi cộng đồng nhập viện tại Bệnh viện Đa khoa trung ương Thái Nguyên”, *Tạp chí thông tin y dược*, Số đặc biệt chào mừng Hội nghị khoa học bệnh Phổi toàn quốc lần thứ II (Bộ Y tế - Viện thông tin thư viện y học trung ương) pp. 21-23.
5. Trần Văn Ngọc, Phạm Hùng Vân, and Đặng Văn Ninh (2007), “Khảo sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm gây viêm phổi cộng đồng tại Bệnh viện Chợ Rẫy 03/05 - 06/05”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (Phụ bản 1), pp. 168-172.
6. M. S. Niederman, et al. (2001), “Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention”, *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (7), pp. 1730-1754.

ABSTRACTS

Objective: To describe the characteristics of bacteria causing community-acquired pneumonia (CAP) at Thai Nguyen tuberculosis and lung diseases hospital.

Methods: A cross-sectional study was conducted on CAP patients in Thai Nguyen tuberculosis and lung diseases hospital from 08/2014 to 08/2015.

Results: Of 82 patients, the mean age was 61.1 ± 15.6 , the percentage of male was 59.8%. The percentage of positive sputum culture was 29.3%. Gram-negative bacteria was majority (75.0%) compared with gram-positive bacteria (25.0%). The highest generation bacteria accounted for CAP was *S. pneumonia* (25.0%); followed by *H. influenzae* with 16.7% and the lowest was *Accinetobacter* with 8.3%. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* had high resistance to many antibiotics.

Conclusion: Most of CAPs were caused by gram-negative bacteria cause with high antibiotic resistance.

Keywords: community-acquired pneumonia, bacteria, antibiotic resistance.

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI GIÁ TRỊ SUVMAX VỚI TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN GIAI ĐOẠN III VÀ IV TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Lan Anh*, Nguyễn Huy Bình*, Đồng Khắc Hưng**, Mai Trọng Khoa*

*Bệnh viện Bạch Mai, **Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục đích: Tìm hiểu sự thay đổi chỉ số SUVmax ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyển giai đoạn III và IV được chụp PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR. Từ đó ước lượng giá trị dự báo của chỉ số này với tình trạng đột biến nói trên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 31 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyển giai đoạn III, IV đã được xét nghiệm tình trạng đột biến EGFR (12 bệnh nhân có đột biến gen EGFR, 19 bệnh nhân không có đột biến gen EGFR) bằng test Strip Assay (ViennaLab). Sử dụng kỹ thuật PET/CT để xác định chỉ số SUVmax cao nhất tại mô phổi, hạch và tổ chức di căn.

Kết quả nghiên cứu: Chỉ số SUVmax tại các hạch và mô di căn thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có đột biến gen so với nhóm không có đột biến gen (SUVmax trung bình tương ứng tại hạch là 4,7 so với 7,8 và SUVmax trung bình ở mô di căn là 4,0 so với 7,9; $p < 0,05$). Chỉ số này không khác biệt ở mô nguyên phát giữa hai nhóm (SUV max tương ứng là 8,4 so với 9,3; $p > 0,05$).

Kết luận: Chỉ số SUVmax tại tổ chức hạch và tổ chức di căn ở những bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyển giai đoạn III, IV có đột biến gen EGFR thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có đột biến gen EGFR. Chỉ số này là một chỉ số dự báo tình trạng đột biến gen EGFR ở những bệnh nhân UTPBMT giai đoạn muộn.

Từ khóa: Đột biến EGFR, ung thư biểu mô tuyển, PET/CT, SUVmax.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Sự ra đời của thuốc điều trị đích phân tử nhỏ (tyrosin kinase inhibitor – TKI) là một cuộc cách mạng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyển. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của thuốc phụ thuộc vào sự hiện diện của các đột biến ở gen EGFR, có liên quan tới đáp ứng với thuốc. Mặc dù có rất nhiều các yếu tố liên quan đến đột biến gen EGFR như tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, nhưng vẫn chưa đủ để chọn lựa cho điều trị cá thể bằng TKI. Do đó, cần phải xác định thêm các yếu tố khác cùng với xét nghiệm sinh học phân tử xác định đột biến EGFR để dự đoán mức độ đáp ứng với TKI, đặc biệt là ở các bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyển giai đoạn muộn [1] [2].

^{18}F -FDG PET/CT là kỹ thuật giúp chẩn đoán

sớm, đánh giá giai đoạn, phát hiện di căn, đánh giá hiệu quả điều trị và tái phát của UTPKTBN. ^{18}F -FDG có liên quan tới mức độ ác tính, tăng sinh của các tế bào khối u và EGFR là một nhân tố khởi đầu của con đường tín hiệu liên quan tới sự sống sót, tăng sinh của tế bào [3] [4]. Chính vì vậy, một số nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên quan giữa chỉ số SUVmax (standard uptake value) trước điều trị của khối u với sự xuất hiện của đột biến EGFR [5].

Tại Việt Nam, vấn đề này chưa được quan tâm đúng mức nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu là tìm hiểu đặc điểm chỉ số SUVmax của kỹ thuật chụp PET/CT và tình trạng đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ biểu mô tuyển giai đoạn III và IV tại Bệnh viện Bạch Mai nhằm mục đích tìm hiểu giá trị dự đoán của SUVmax với sự có mặt của đột biến EGFR ở những bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- 31 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III, IV được chẩn đoán xác định tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu (YHHN và UB), Bệnh viện Bạch Mai bằng giải phẫu bệnh mô sinh thiết, cell block hoặc mẫu mổ.

- 31 bệnh nhân này đều được phân tích đột biến gen EGFR tại Đơn vị gen trị liệu và đánh giá giai đoạn bệnh bằng PET/CT tại Trung tâm YHHN và UB - Bệnh viện Bạch Mai.

2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đãi tháo đường type I hoặc bệnh nhân đã điều trị bằng hóa chất, xạ trị, điều trị đích trước khi chụp PET/CT.

3. Phương pháp nghiên cứu

a. Phân tích đột biến gen EGFR bằng phương pháp Strip Assay của Viennalab (Áo)

- Tách DNA từ mô xử lý formalin – vùi paraffin (FFPE) bằng kit đặc hiệu QIAamp DNA FFPETissue (Qiagen).

- Khuếch đại đoạn gen quan tâm bằng phản ứng PCR theo kit EGFR StripAssay (ViennaLab).

- Lai sản phẩm khuếch đại với đầu dò đặc hiệu được phân bố trên Test strip(ViennaLab)

- Phân tích kết quả:

* Có đột biến: có thể phát hiện được 1 hoặc nhiều đột biến gen trên tổng số 16 đột biến gen có ý nghĩa trên lâm sàng bao gồm 3 đột biến gen tại exon 18; 10 đột biến gen tại exon 19; 1 đột biến gen tại exon 20; 2 đột biến gen tại exon 21.

* Âm tính: không phát hiện được 1 trong 16 đột biến gen mà Kit có thể phát hiện được.

b. Phân tích giá trị của SUVmax và đánh giá giai đoạn bằng PET/CT:

+ Chuẩn bị bệnh nhân:

- Bệnh nhân nhịn ăn ít nhất 4 giờ trước khi chụp PET/CT.

- Bệnh nhân được thăm khám, khai thác tiền sử bệnh, lập hồ sơ cho mỗi người bệnh, đo cân nặng, chiều cao, mạch, huyết áp, nhiệt độ.

- Kiểm tra đường huyết trước khi tiêm 18F-FDG (đường huyết phải thấp hơn 8,0 mmol/l).

- Đặt đường truyền tĩnh mạch cố định.

Sau khi tiêm 18F-FDG, bệnh nhân nằm nghỉ tại phòng theo dõi, hạn chế tối đa việc đi lại, nói chuyện, vận động trước khi chụp. Bệnh nhân cần đi tiểu hết trước khi chụp hình.

+ Thuốc phóng xạ F-18 FDG: Dung dịch F-18 FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose).

+ Liều dùng 0,15 – 0,20 mCi/Kg cân nặng (7-12 mCi), tiêm tĩnh mạch.

+ Chụp hình PET/CT : tiến hành sau tiêm F-18 FDG 45 - 60 phút. Chụp toàn thân từ nền sọ đến 1/3 trên xương đùi. Chụp thêm vùng quan tâm hoặc thời điểm muộn khi cần.

+ Xử lý hình ảnh và nhận định kết quả: Kết quả được phân tích, đánh giá sau khi khảo sát hình ảnh PET, hình ảnh CT, hình lồng ghép PET/CT và tính chất hấp thu, phân bố hoạt chất phóng xạ F-18 FDG. Các chỉ số định tính như kích thước, thể tích của tổn thương, tỷ trọng, chỉ số hấp thu hoạt chất phóng xạ chuẩn (Standard uptake value : SUV) cũng được đo - tính cho mỗi tổn thương để kết hợp đánh giá kết quả cuối cùng. Giá trị SUV của tổn thương tìm thấy được so sánh với hoạt độ phóng xạ bể máu trong trung thất (SUV trung bình bể máu = 2,5). Với các giá trị SUV từ 2-2,5 thì nghi ngờ giữa tổn thương lành tính và ác tính. Với các giá trị SUV > 2,5 có thể xác định tổn thương ác tính[3][6][7].

4. Thời gian: từ tháng 11/2014 đến tháng 3/2015.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi giới của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Tuổi		Giới		Tiền sử hút thuốc		Tổng số
	<65	≥65	Nam	Nữ	Có	Không	
n	26	5	23	8	17	14	31
%	83,8%	16,2%	74,2%	25,8%	54,8%	45,2%	100,0%

Nhận xét:

- Trong 31 bệnh nhân nghiên cứu có tới 26/31 bệnh nhân < 65 tuổi chiếm 83,3%. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là $58,3 \pm 8,4$ trong đó thấp nhất là 32 tuổi và cao nhất là 74 tuổi.
- Tỷ lệ bệnh nhân nam (74,2%) cao hơn hẳn bệnh nhân nữ (25,8%)
- Bệnh nhân hút thuốc hoặc từng hút thuốc gấp ở 17/31 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 54,8%

Bảng 2. Phân loại bệnh nhân theo giai đoạn bệnh, mẫu bệnh phẩm và tỷ lệ đột biến gen EGFR

Đặc điểm	Giai đoạn bệnh		Mẫu bệnh phẩm		Đột biến EGFR		Tổng số
	III	IV	Sinh thiết	Mẫu mổ	Có	Không	
n	9	22	25	6	12	19	31
%	29,0%	71,0%	80,6	19,4%	38,7%	61,3%	100,0%

Nhận xét:

- Trong 31 bệnh nhân có 22 bệnh nhân giai đoạn IV (71,0%) và 9 bệnh nhân giai đoạn III (29,0%).
- Có 25/31 bệnh nhân (80,6%) được chẩn đoán đột biến gen bằng mẫu bệnh phẩm lấy từ sinh thiết.
- Có 12 bệnh nhân mang đột biến gen EGFR chiếm tỷ lệ 38,7%; trong đó có 8 bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn trên exon 19 và 4 bệnh nhân đột biến điểm L858R trên exon 21.

Bảng 3. Đặc điểm chỉ số SUVmax theo vị trí u nguyên phát và di căn

Chỉ số SUVmax	Có đột biến EGFR	Không có đột biến EGFR	p
U nguyên phát	$8,4 \pm 5,2$	$9,3 \pm 4,8$	> 0,05
Tại hạch	$4,7 \pm 1,3$	$7,8 \pm 4,8$	<0,05
Di căn xa	$4,0 \pm 2,8$	$7,9 \pm 4,3$	<0,05

Nhận xét:

- Chỉ số SUV max tại u nguyên phát thấp hơn ở nhóm có đột biến gen EGFR so với nhóm không có đột biến gen EGFR nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$
- Chỉ số SUV max tại hạch và di căn xa thấp hơn ở nhóm có đột biến gen EGFR so với nhóm không có đột biến gen EGFR và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Chỉ số SUV max cao nhất tại phổi và thấp hơn ở hạch và mô di căn xa.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 31 bệnh nhân UTPKTBN biểu mô tuyến giai đoạn III và IV cho thấy SUVmax ở hạch hoặc cơ quan di căn thấp hơn SUVmax ở khối u nguyên phát ở phổi. Đặc biệt là chỉ số SUV max tại phổi thấp hơn ở nhóm có đột biến EGFR so với nhóm không có đột biến EGFR nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ngược lại, chỉ số SUVmax tại hạch và di căn xa ở nhóm có đột biến EGFR thấp hơn nhóm không có đột biến EGFR và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tình trạng đột biến gen EGFR rất quan trọng khi sử dụng thuốc ức

chế tyrosin kinase phân tử nhỏ (Tyrosin kinase inhibitor - TKI) ở những bệnh nhân UTPKTBN biểu mô tuyến. Chính vì vậy, hầu hết các bệnh nhân UTPKTBN sẽ được xét nghiệm đột biến gen EGFR trước khi quyết định điều trị bằng TKI. Thông thường, phòng xét nghiệm sinh học phân tử sẽ sử dụng mẫu bệnh phẩm là mẫu sinh thiết hoặc mẫu mổ để xét nghiệm đột biến gen. Trong nghiên cứu này có 80,6% là mẫu sinh thiết, còn lại là mẫu mổ. Một số nghiên cứu cho thấy khi lượng DNA quá ít và số lượng các tế bào ung thư không nhiều có thể gây ra âm tính giả [4]. Chính vì vậy, trong các trường hợp này sẽ phải kết hợp các yếu tố dự đoán khác như tuổi, giới, tình trạng hút thuốc

và kết quả chụp PET/CT để dự báo tình trạng đáp ứng với TKI.

Chỉ số SUVmax thấp hơn ở các trường hợp UTPKTBN biểu mô tuyến có đột biến EGFR gợi ý vai trò thúc đẩy tế bào sống sót của EGFR. Lee EY giả thiết rằng chuyển hóa tế bào tại các tổ chức di căn sẽ thay đổi sau một loạt các sự kiện của tế bào được diễn ra tạo ra quá trình di căn. Điều này có thể lý giải được bởi quá trình chuyển hóa ở các khối u nguyên phát có đột biến EGFR có thể khác với các khối u di căn. Kết quả nghiên cứu cho thấy SUVmax ở hạch hoặc tổ chức di căn ở những bệnh nhân UTPKTBN biểu mô tuyến có đột biến EGFR thì thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân không có đột biến EGFR. Tuy nhiên ở khối u nguyên phát tại phổi thì không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm này. Có lẽ chuyển hóa thấp tại những khối u có EGFR đột biến liên quan đến chỉ có một tỷ lệ rất ít các bệnh nhân này có biểu hiện quá mức của gen GLUT-1 so với những bệnh nhân không có đột biến EGFR (23% so với 58%) [4].

Kết quả ở bảng 3 đã cho thấy có sự khác nhau về chuyển hóa ở các tế bào khối u di căn có đột biến EGFR và khối u không có đột biến EGFR. Kết quả giá trị SUVmax trung bình tương đương với kết quả nghiên cứu của các tác giả Mak et al [8], nhưng lại thấp hơn tác giả Chung et al [9]. Sự khác nhau về kết quả có thể giải thích là do sự ảnh hưởng của type mô bệnh học lên quá trình tính toán SUVmax: tế bào vảy thường lấy nhiều FDG hơn tế bào biểu mô tuyến [3]. Đặc biệt, tác giả Huang còn cho rằng nếu SUVmax lớn hơn 9,5 thì

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. (2013) Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 15:415–453.
- Dacic S. (2008). EGFR assays in lung cancer. Adv Anat Pathol. 15:241–247.
- Mai Trọng Khoa, Trần Hải Bình và CS (2011). Giá trị của PET/CT/CT trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. Số 2 năm 2011; trang 101-108.
- Lee EY, Khong PL, Lee VH, Qian W, Yu X, Wong MP.(2015) Metabolic phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation.Clin Nucl Med. 40(3):e190-5.
- Huang CT, Yen RF, Cheng MF, et al. (2010). Correlation of F-18 fluorodeoxyglucosepositron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced

nhiều khả năng khối u có mang đột biến EGFR [5].

Trong thực hành lâm sàng, xét nghiệm đột biến EGFR không phải lúc nào cũng thực hiện được, đặc biệt trong những trường hợp khối u ở những vị trí khó sinh thiết, hoặc bệnh nhân từ chối sinh thiết lại cho kết quả xét nghiệm lần đầu tiên không tốt. Do vậy, chỉ số SUVmax, cùng với một số chỉ số khác như tuổi, giới, tình trạng hút thuốc... là một chỉ số góp phần dự đoán khả năng đột biến của EGFR.

Cuối cùng, nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra được sự khác biệt về chỉ số SUVmax của kỹ thuật chụp PET/CT và tình trạng đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN biểu mô tuyến giai đoạn III và IV. Tuy nhiên, vì không thể sinh thiết toàn bộ các tổn thương để làm giải phẫu bệnh nên bác sĩ đọc kết quả PET/CT là những bác sĩ có nhiều kinh nghiệm để loại trừ các hạch viêm và phản ứng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiền hành trên 31 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến. Kết quả thu được như sau: chỉ số SUVmax tại các hạch và mô di căn thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có đột biến gen so với nhóm không có đột biến gen (SUVmax trung bình tương ứng tại hạch là 4,7 so với 7,8 và SUVmax trung bình ở mô di căn là 4,0 so với 7,9; $p < 0,05$); và không khác biệt ở mô nguyên phát giữa hai nhóm (SUV max tương ứng là 8,4 so với 9,3; $p > 0,05$). Vì vậy, chỉ số SUVmax có thể được coi là một yếu tố dự báo tình trạng đột biến EGFR trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn.

lung adenocarcinoma. Med Oncol. 27:9–15.

6. Mai Trọng Khoa (2009): Ứng dụng kỹ thuật PET và PET/CT trong lâm sàng, Tạp chí Y học lâm sàng, 5/2009, tr. 19-25.

7. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phan Sỹ An, Lê Chính Đại và cộng sự (2010): Ứng dụng kỹ thuật chụp hình PET/CT trong ung thư tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai, Y học thành phố Hồ Chí Minh, tr. 570-579.

8. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, et al. (2011). Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Oncologist. 16:319–326.

9. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, et al. (2014). FDG PET/CT/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 140:89–98.

ABSTRACT

STUDY THE CHANGE OF SUVMAX INDEX ON PET/CT IN THE RELATION WITH EGFR MUTATION STATUS IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA LUNG CANCER STAGE III, IV AT BACH MAI HOSPITAL

Purpose: Study the change of SUVmax index on PET/CT in the relation with EGFR mutation status in patients with adenocarcinoma lung cancer stage III, IV at Bach Mai hospital. Therefore, we could estimate the predict value of this index in for EGFR mutation status.

Patients and methods: Thirty-one patients with adenocarcinoma lung cancer stage III, IV with verified EGFR mutations (12 EGFR mutants, 19 EGFR wild-type) by Strip Assay (Vienalab) and having pretreatment PET/CT were retrospectively reviewed.

Results: SUVmax index of the metastases in adenocarcinoma with EGFR-mutant were lower than adenocarcinoma with EGFR wild-type (nodal SUVmax 4,7 vs 7,8, distant metastasis SUVmax 4,0 vs 7,9, respectively; both $p < 0,05$). No statistical significant difference was observed in the primary tumors SUVmax between the 2 groups (SUVmax 8,4 vs 9,3, $p > 0,05$).

Conclusions: SUVmax index was lower in the metastasis favors the presence of EGFR mutations in stage III, IV lung adenocarcinoma, and SUVmax index is an independent predictor of EGFR mutations. Key Words: EGFR mutations, adenocarcinoma, PET/CT, SUVmax.

KẾT QUẢ NỘI SOI PHÉ QUẢN SINH THIẾT DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN U PHỔI

Trần Tân Cường*, Mai Xuân Khẩn**
* Trường trung cấp Quân y I, ** Bệnh viện 103.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả nội soi phế quản sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm trong chẩn đoán nguyên nhân các khối u phổi.

Đối tượng nghiên cứu: 60 bệnh nhân u phổi.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng, siêu âm qua nội soi phế quản và sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm.

Kết quả: Qua nội soi phế quản sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm cho 60 bệnh nhân u phổi chúng tôi thấy:

- Siêu âm qua nội soi phế quản phát hiện tổn thương là 88,3%, với u ngoại vi là 84,4%.
- Hình ảnh thường gặp của siêu âm qua nội soi phế quản trong ung thư phế quản là tăng âm, không đồng nhất (72,9%). Phát hiện hạch rốn phổi, trung thất qua nội soi phế quản siêu âm là 83,3% (30/36).
- Kết quả lấy bệnh phẩm của kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản là 88,1%.
- Kết quả chẩn đoán tế bào sau sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản, tỷ lệ dương tính chung là 79,6%, với ung thư phế quản là 85,4%.
- Tai biến, biến chứng: Sốt: 6,1 %, chảy máu tại chỗ: 8,1 %.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U phổi là thuật ngữ chung để chỉ các bóng mờ ở phổi có kích thước ≥ 10 mm, giới hạn tương đối rõ và mờ đậm thuần nhất [2]. 95% - 98% u phế quản là ác tính, trong đó chủ yếu là ung thư phế quản. Căn nguyên lành tính của u phổi chiếm khoảng 2 - 5% tổng số u nguyên phát ở phổi và khoảng 15% các nốt mờ ở phổi [1]. Chẩn đoán nguyên nhân các khối u tròn đơn độc ở phổi bằng can thiệp lấy bệnh phẩm, làm chẩn đoán tế bào qua soi phế quản còn gặp nhiều khó khăn, nhất là với các khối u nhỏ, ở sâu trong lồng ngực thì khó sinh thiết đúng được vị trí tổn thương. Năm 1990, siêu âm qua nội soi phế quản ống mềm (endobronchial ultrasound - EBUS) ra đời đã làm tăng giá trị chẩn đoán tổn thương phổi nói chung và các khối ung thư phế quản nói riêng. Ở Miền Bắc Việt Nam, lần đầu tiên được trang bị máy siêu âm qua nội soi phế quản để chẩn đoán nguyên nhân các khối u ở phổi.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả nội soi phế quản sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm trong chẩn đoán nguyên nhân các khối u phổi.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 60 bệnh nhân được chẩn đoán là u phổi, điều trị nội trú tại khoa Lao và Bệnh phổi - Bệnh viện 103, thời gian từ tháng 3/2012 - 4/2013, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

- + Chẩn đoán bệnh nhân u phổi:
- Có hoặc không có triệu chứng lâm sàng
- Trên phim X-quang ngực và/hoặc phim chụp CLVT lồng ngực: có khối mờ đường kính ≥ 10 mm. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có chống chỉ định với nội soi phế quản và/hoặc sinh thiết hút

sinh thiết xuyên thành phế quản. Bệnh nhân HIV. Bệnh nhân không đồng ý làm các kỹ thuật.

2. Nội dung và phương pháp

2.1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

+ Lâm sàng: Tuổi, giới, yếu tố nguy cơ, thời gian biểu hiện bệnh, triệu chứng toàn thân, triệu chứng hô hấp, triệu chứng hệ thống

+ Cận lâm sàng: Công thức máu, X-quang ngực chuẩn thẳng và nghiêng.

- CLVTLN.

- Nội soi phế quản.

2.2. Siêu âm qua nội soi phế quản: Siêu âm qua nội soi phế quản nhằm phát hiện tổn thương, hạch rốn phổi, trung thất.

60 bệnh nhân nghiên cứu được làm siêu âm qua nội soi phế quản, trong đó 49 bệnh nhân được làm sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản.

Tiến hành tại phòng soi phế quản - khoa Lao và Bệnh phổi - Bệnh viện 103

+ **Thiết bị và dụng cụ:** Hệ thống máy nội soi Olympus BT 40 gồm: Tay cầm, ống soi, bộ phận quang học và đầu dò siêu âm tia tia, tần số 20 MHz, bán kính xuyên sâu 4 cm.

* Quy trình kỹ thuật

- Tiến hành nội soi phế quản.
- Giữ ống soi ở vị trí nghi ngờ tổn thương.
- Đưa đầu dò siêu âm qua kinh sinh thiết, siêu âm ở vị trí nghi ngờ tổn thương và vị trí các hạch lympho ở carina, rốn phổi.
- Tìm hình ảnh tổn thương.
- Chụp ảnh tổn thương.
- Đo kích thước tổn thương, khoảng cách từ tổn thương đến thành phế quản để tiến hành EBUS-TBNA.
- Rút bỏ đầu dò khỏi kinh sinh thiết, đưa dụng cụ sinh thiết vào lấy mẫu bệnh phẩm.

2.3. Sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản

+ **Dụng cụ:** Dùng kim NA-201SX-4022 22-Gauge, chiều dài kim = 1,5 cm. Thực hiện với các khối u cách thành phế quản < 1,5 cm.

+ **Chỉ định:** Tổn thương cách thành phế quản trên siêu âm qua nội soi phế quản < 1,5 cm.

+ Tiến hành kỹ thuật :

- Luồn kim theo lòng ống soi, xác định vị trí chọc kim.

- Tho退 đầu catheter ra khỏi ống soi khoảng 3cm.

- Người phụ đẩy kim ra khỏi vỏ Catheter.

- Người soi đâm mạnh và nhanh mũi kim qua khoảng liên sụn phế quản.

- Tiến hành hút áp lực âm tính bằng bơm tiêm 10ml.

- Rút kim.

Có thể tiến hành sinh thiết hút xuyên thành phế quản ở 2-3 vị trí để lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán tế bào.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

1.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi	Số lượng (n=60)	Tỷ lệ (%)
22- 40	12	20,0
40 – 59	17	28,3
60 – 70	16	26,7
70 - 79	15	25,0
X ± SD		55,86 ± 15,77
Nam	40	66,7
Nữ	20	33,3

Theo các y văn trong và ngoài nước, bệnh nhân ung thư phế quản chủ yếu gặp ở nam giới, độ tuổi > 40. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy (bảng 1): nam giới 66,7%, nữ giới 33,3%. Tỷ lệ nam / nữ là 2/1, tuổi > 40 chiếm 80%. Tuổi trung bình là $55,86 \pm 15,77$, tuổi cao nhất là 79, thấp nhất là 22. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả trong nước: Hoàng Thị Hiệp (1999) nghiên cứu 51 bệnh nhân ung thư phế quản, lứa tuổi hay gặp từ 40–70 chiếm 86,3%. Phạm Thị Thu Hiền năm (2007), nghiên cứu 139 bệnh nhân ung thư phế quản, tuổi trung bình là 58, tuổi thấp nhất là 33, tuổi cao nhất là 85, tỷ lệ nam/nữ là 4,3/1. Tuổi trung bình bệnh nhân ung

thư phế quản của chúng tôi thấp hơn của một số tác giả trên thế giới. Có sự khác biệt này là do: Tuổi thọ trung bình của các nước phát triển và một số nước ở Châu Á (Nhật Bản, nam 77 tuổi và nữ 82 tuổi) cao hơn người Việt Nam. Yoshikawa M., Sukoh N. và cộng sự (cs) (2007) nghiên cứu 121 bệnh nhân ung thư phế quản tuồi trung bình là 66,2, tuồi thấp nhất là 38, tuồi cao nhất là 82, tỷ lệ nam / nữ là 1,45/1.

Bảng 2. Phân loại nguyên nhân u phổi

Nguyên nhân	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ung thư phế quản	49	81,7
Nguyên nhân khác	U lao	7
	Viêm phổi dạng tròn	4
Tổng	60	100

Theo Phạm Ngọc Hoa (2009): 95% - 98% u phế quản là ác tính, trong đó chủ yếu là ung thư phế quản. Căn nguyên lành tính chỉ chiếm tỷ lệ khoảng 2% - 5% tổng số u nguyên phát ở phổi và khoảng 15% các nốt mờ ở phổi. Nguyên nhân lành tính hay gấp là hamartomas (50% - 70%), còn lại là lao, viêm phế quản - phổi và các nguyên nhân khác [1]. Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 2) cũng tương tự như các tác giả khác là ung thư phế quản chiếm tới 81,7% (49/60), các nguyên nhân khác là 18,3% (11/60), trong đó viêm phổi dạng tròn chỉ có 6,6%.

2. Siêu âm qua nội soi phế quản

Bảng 3. Khả năng phát hiện tổn thương của siêu âm qua nội soi PQ

Khả năng phát hiện tổn thương		Siêu âm qua nội soi phế quản	
		Số lượng	Tỷ lệ
Tổn thương	Không	7	11,7
	Có	53	88,3
Tổng		60	100
Tổn thương ngoại vi	Không	7	15,6
	Có	38	84,4
Tổng		45	100

Bảng 3 cho thấy khả năng phát hiện tổn thương của siêu âm qua nội soi PQ là 88,3%, đối với KPQ ngoại vi siêu âm qua nội soi phế quản phát hiện được 84,4%. Kết quả này phù hợp nghiên cứu của Nguyễn Huy Lực, Đỗ Quyết và cs (2013) nhận thấy siêu âm qua nội soi định vị chính xác u ngoại vi là 83,3% [3].

Tỷ lệ này cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới như: Kuo C.H., Lin S. M. và cs (2007) sử dụng ống soi Olympus với đầu dò tia UM-S20-S20R có tần số 20 MHz nghiên cứu 489 bệnh nhân KPQ thấy khả năng phát hiện tổn thương u ngoại vi đạt 82,2% [8].

Zhengxian C., Hongyan R. (2012) sử dụng EBUS với đầu dò tia phát hiện tổn thương ở 135/150 bệnh nhân ung thư phế quản ngoại vi đạt tỷ lệ 90% [10].

Noriaki K., Teruomi M. và cs nghiên cứu 150 bệnh nhân KPQ ngoại vi thấy khả năng phát hiện tổn thương ngoại vi phổi của siêu âm qua nội soi phế quản là 87% .

Bảng 4. Khả năng phát hiện hạch rốn phổi, trung thất của siêu âm qua nội soi phế quản so với chụp cắt lớp vi tính lồng ngực

Hạch rốn phổi, trung thất	CLVTLN	EBUS	p
Số lượng	36	30	
Tỷ lệ	100,0	83,3	> 0,05

Chụp cắt lớp vi tính có giá trị cao trong xác định di căn hạch rốn phổi, trung thất, song độ nhạy, độ đặc hiệu cũng dao động theo các nhóm nghiên cứu khác nhau và phụ thuộc nhiều vào việc lựa chọn đường kính của hạch. Nghiên cứu của Bùi Thương Thương (2001) nhận thấy chụp cắt lớp vi tính xác định hạch to được 100% so với kết quả đánh giá hạch khi phẫu thuật.

Bảng 4 cho thấy khả năng phát hiện hạch rốn phổi, trung thất của siêu âm qua nội soi phế quản là 83,3% (30/36), thấp hơn so với chụp cắt lớp vi tính, nhưng siêu âm qua nội soi lại có thể hướng dẫn để sinh thiết hút xác định được bản chất của hạch lympho. Điều này siêu âm qua nội soi hơn hẳn chụp cắt lớp vi tính. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với Nguyễn Huy Lực, Đỗ Quyết

(2013) nghiên cứu 60 bệnh nhân ung thư phế quản, khả năng phát hiện hạch rốn phổi, trung thất của siêu âm qua nội soi phế quản là 84,21% [3]. Số liệu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của các tác giả nước ngoài do số lượng bệnh nhân ít. Aditya G., Marcus K. và cs (2009) tiến hành siêu âm qua nội soi phế quản ở 235 bệnh nhân ung thư phế quản, nhận thấy khả năng phát hiện hạch rốn phổi, trung thất của siêu âm là 91,2%, kích thước trung bình của hạch lympho là $11,41 \pm 0,23$ mm.

Bảng 5. Hình ảnh tổn thương qua EBUS

Hình ảnh tổn thương	Số lượng (n = 53)	Tỷ lệ (%)
Tăng âm, đồng nhất	3	5,7
Tăng âm, không đồng nhất	38	71,7
Giảm âm, đồng nhất	7	13,2
Giảm âm, không đồng nhất	9	16,0

Bảng 5 cho thấy: Các hình ảnh siêu âm qua nội soi phế quản của bệnh nhân ung thư phế quản rất đa dạng, chủ yếu là hình ảnh tăng âm, không đồng nhất gấp 71,7%, hình tăng âm, đồng nhất chỉ gấp 5,7%. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Chao TY., Lie Ch., và cs (2006) sử dụng siêu âm nội soi với đầu dò 20 MHz nghiên cứu hình ảnh ung thư phế quản của 151 bệnh nhân từ tháng 6 năm 2004 đến tháng 6 năm 2005 nhận thấy có 4 hình ảnh cơ bản: tăng âm, đồng nhất hoặc không đồng nhất, chấm tăng âm và vòng tròn đồng nhất, trong đó tăng âm, không đồng nhất chiếm 73,8% [5].

Bảng 6. Kích thước của khối u trên chụp cắt lớp vi tính lồng ngực và siêu âm qua nội soi phế quản

Kích thước	CLVTLN		EBUS		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
1 - < 2cm	3	5,0	9	17,0	> 0,05
2-3 cm	20	33,3	16	30,2	> 0,05
> 3cm	37	61,7	28	52,8	> 0,05
Tổng	60	100	53	100	

Trên chụp CLVT lồng ngực: khối u kích thước 1- < 2 cm chiếm 5,0%, khối u > 3 cm chiếm 61,7%. Siêu âm qua nội soi phế quản thấy khối u kích thước 1- < 2 cm chiếm 17,0%, khối u > 3 cm chiếm 52,8%. Không có sự khác biệt về kích thước tổn thương đo được giữa 2 phương pháp với $p > 0,05$. (Bảng 6)

Tamiya M., Sasada S (2011) nghiên cứu 115 ung thư phế quản ngoại vi có kích thước ≤ 15 mm trên cắt lớp vi tính lồng ngực, 65,2% tổn thương ngoại vi phổi được phát hiện qua siêu âm nội soi.

Siêu âm qua nội soi phế quản là kỹ thuật mới được áp dụng trên thế giới trong khoảng 20 năm trở lại đây, qua nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, nhận thấy EBUS thực sự có ưu thế trong việc phát hiện tổn thương ung thư phế quản nói chung và u ngoại vi nói riêng, khắc phục được nhược điểm của nội soi phế quản thông thường. Đây là lần đầu tiên kỹ thuật được áp dụng ở miền bắc Việt Nam, vì thời gian nghiên cứu ngắn, số lượng bệnh nhân nghiên cứu ít, số liệu của nghiên cứu chưa thể đại diện cho quần thể nghiên cứu.

Bảng 7. Đo khoảng cách khối u tới thành PQ bằng siêu âm qua nội soi PQ

Khoảng cách khối u	Ung thư phế quản		Nguyên nhân khác	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Sát thành PQ	16	32,6	4	36,3
< 1cm	18	36,7	5	45,5
1- < 1,5 cm	5	10,2	0	0
$\geq 1,5$ cm	10	20,4	2	18,2
Tổng	49	100	11	100

Đây là một chỉ số quan trọng cho bác sĩ lâm sàng trong việc quyết định áp dụng hình thức sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm cho phù hợp tổn thương. Bảng 7 cho thấy, 39 bệnh nhân có tổn thương cách thành phế quản $< 1,5$ cm. Đây là điều kiện cần thiết để tiến hành sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản. Theo Jun H. T., Louis I. và cs (2012) nhận thấy siêu âm qua nội soi phế quản nâng cao hiệu quả chẩn đoán với tổn thương

phổi ngoại vi (65%), kích thước và khoảng cách tổn thương đến thành phế quản đều là những yếu tố ảnh hưởng tới hình ảnh siêu âm nội soi thu được. Tổn thương kích thước <2cm khả năng phát hiện tổn thương chỉ 63%, với tổn thương >2 cm lên tới 85%, tổn thương ác tính cho hình ảnh tổn thương cao hơn tổn thương lành tính (85% so với 66%, p= 0,0025). Tổn thương ngoại vi cách rốn phổi ≤ 50 mm, khả năng thu được hình ảnh tổn thương lên tới 91%, với tổn thương > 50 mm khả năng phát hiện hình ảnh tổn thương giảm xuống còn 66% (p=0,001).

Khả năng phát hiện tổn thương của siêu âm qua nội soi phế quản phụ thuộc vào nhiều yếu tố: kích thước tổn thương lớn, nhưng ở khoảng cách xa, ngoài bán kính quét của đầu dò thì cũng không phát hiện được tổn thương. Trái lại, kích thước tổn thương nhỏ, nhưng tổn thương nằm sát thành phế quản thì khả năng phát hiện tổn thương cao hơn.

Bảng 8. Liên quan giữa bản chất khối u và hình ảnh siêu âm qua nội soi phế quản

Nguyên nhân		HA khối u qua EBUS		Tăng âm		Giảm âm	
		n	%	Đồng nhất	Không đồng nhất	Đồng nhất	Không đồng nhất
Nguyên nhân khác	UTPQ	n	0	0	35	5	8
		%	0	72,9	10,4	16,7	
Nguyên nhân khác	U lao	n	0	2	2	1	1
		%	0	40,0	40,0	20,0	
	Viêm phổi dạng tròn	n	3	1	0	0	0
		%	66,7	33,3	0	0	
Tổng		3		38		7	
						9	

Bảng 8 cho thấy: Ung thư phế quản hình tăng âm, không đồng nhất gấp 72,9%. U lao gặp hình ảnh tăng âm, không đồng nhất là 40,0% và viêm phổi dạng tròn gặp hình ảnh tăng âm, đồng nhất là 66,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn của Noriaki K. (2008) nghiên cứu hình ảnh siêu âm qua nội soi phế quản của 124 bệnh nhân ung thư phế quản, có 52/96 bệnh nhân UTPQ có hình tăng âm, không đồng nhất, 2 bệnh nhân bệnh hạch ác tính có hình ảnh tăng âm, 15/21 bệnh nhân viêm phổi có độ hồi âm đồng nhất, 3 bệnh nhân lao phổi có hình ảnh không đồng nhất. Siêu âm nội soi phế quản là một kỹ thuật mới được áp dụng ở Việt Nam, chúng tôi chưa có nhiều kinh nghiệm về đọc hình ảnh siêu âm qua nội soi phế nên đặc điểm về hình ảnh có một số điểm chưa phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài.

Bảng 9. Liên quan hình ảnh hạch rốn phổi, trung thất với bản chất khối u

Bản chất khối ung thư phế quản		HA hạch qua EBUS		Tăng âm, không đồng nhất	Giảm âm, đồng nhất	Giảm âm, không đồng nhất	Tổng (n=30)
		n	%				
Nguyên nhân khác	UTPQ	n	0	0	19	4	23
		%	0	82,6	17,4		100
	U lao	n	2	0	0	0	2
		%	100,0	0	0		100
	Viêm phổi dạng tròn	n	0	5	0	0	5
		%	0	100,0	0		100

Bảng 9 cho thấy hình ảnh siêu âm hạch ở nhóm UTPQ chủ yếu là hình ảnh giảm âm, đồng nhất

82,6% (19/23), ở nhóm do các nguyên nhân khác đáng chú ý là hình tăng âm, không đồng nhất 100% (2/2) gặp ở hạch trong u lao. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu, do đặc điểm hạch trong bệnh lao hay ngầm vôi hóa.

Theo Franco K-J., Nilius G. và cs (2009) nhận thấy hạch lympho kích thước < 1 cm hình tròn, ranh giới rõ, giảm âm, đồng nhất thường là di căn ung thư. Hạch lympho ranh giới không rõ, có hình tăng âm, không đồng nhất thường do viêm hoặc các nguyên nhân lành tính khác [6]. Nakajima T., Yasufuku K. và cs (2007) nghiên cứu 60 vị trí hạch (37 hạch trung thất, 23 hạch rốn phổi) của 43 bệnh nhân. STHXTPQ dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản cho chẩn đoán tế bào ở 41/43 bệnh nhân đạt 95,3%, trong đó có di căn hạch lympho 23 bệnh nhân. Độ nhạy, độ đặc hiệu và kết quả lấy bệnh phẩm chẩn đoán của sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản là 92%, 100% và 95,3%.

Siêu âm qua nội soi phế quản xác định vị trí hạch, hướng dẫn sinh thiết hạch rốn phổi, trung thất, góp phần chẩn đoán nguyên nhân, chẩn đoán giai đoạn bệnh đang là một hướng phát triển mới. Tuy nhiên do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn ít nên chưa thể đánh giá kết quả sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản vào hạch lympho trong chẩn đoán di căn hạch rốn phổi, trung thất.

3. Sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi PQ

Bảng 10. Kết quả lấy bệnh phẩm của kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản

Số lần sinh thiết	n = 49	Số mẫu bệnh phẩm lấy được	Tỷ lệ (%)
1	28	25	89,3
2	12	22	91,7
3	5	12	80,0
Tổng	67	59	88,1

Bảng 10 cho thấy kết quả lấy bệnh phẩm của kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản đạt 88,1%. Với 1 lần sinh thiết kết quả đạt 89,3%. Với 2 lần sinh thiết kết quả đạt 91,7%, sinh thiết 3 lần chỉ đạt 80,0%. Theo chúng tôi nghĩ sử dụng đầu dò tia hướng dẫn sinh thiết có nhược điểm là không trực tiếp hướng dẫn sinh thiết như đầu dò lồi, do đó khi đưa kim sinh thiết vào sinh thiết nhiều lần, vị trí đầu ống soi có thể di chuyển khỏi vị trí ban đầu được xác định trên siêu âm, điều đó giải thích tại sao sinh thiết lần thứ 3 hiệu quả lấy bệnh phẩm thấp hơn lần thứ 2. Anindita C., Vikramji M. và cs (2012) nghiên cứu 321 bệnh nhân ung thư phế quản ở bệnh viện Washington thời gian từ tháng 8 năm 2010 đến tháng 9 năm 2012. Tiến hành kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản tiến hành sinh thiết 2 lần, nhận thấy độ nhạy là 97%, độ đặc hiệu là 92,7% .

Bảng 11. Liên quan giữa kích thước khối u trên EBUS và kết quả EBUS-TBNA

Kích thước	EBUS-TBNA				Tổng	
	Dương tính		Âm tính			
	n	%	n	%	n	%
1 – < 2 cm	1	100,0	0	0	1	100
2 – 3 cm	9	52,9	8	47,1	17	100
> 3 cm	25	80,6	6	19,4	31	100
Tổng	35	71,4	14	28,6	49	100

Kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản đối với u trung tâm tỷ lệ dương tính là 72,7%, u ngoại vi là 69,6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi số lượng bệnh nhân tiến hành kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản ít, chỉ có 49 bệnh nhân, do đó kết quả thu được thấp hơn của một số tác giả nước ngoài.

Franco F., Flavio F. và cs (2003) nghiên cứu 100 bệnh nhân ung thư phế quản tỷ lệ dương tính với u trung tâm là 69/74 đạt 93%, với u ngoại vi là 19/26 là 73%.

Bảng 11 cho thấy khối u < 2 cm tỷ lệ dương tính đạt 100%. Khối u kích thước 2 – 3 cm tỷ lệ dương tính đạt 52,9%. Khối u > 3 cm tỷ lệ dương tính đạt 80,6%. Do cỡ mẫu nhỏ, lại chia theo nhóm, nhóm kích thước khối u < 2 cm chỉ có 1 bệnh nhân, mặc dù kích thước khối u nhỏ nhưng khối u lại ở sát thành phế quản cho nên tỷ lệ dương tính cao hơn các tác giả nước ngoài.

Bảng 12. Liên quan giữa khoảng cách khối u tới thành PQ và kết quả EBUS-TBNA

Khoảng cách	EBUS-TBNA				Tổng	
	Dương tính		Âm tính			
	n	%	n	%	n	%
Sát thành PQ	15	93,7	1	6,3	16	100,0
< 1 cm	16	88,8	2	21,2	18	100,0
1 – < 1,5 cm	3	60,0	2	40,0	5	100,0
≥ 1,5 cm	1	10,0	9	90,0	10	100,0
Tổng	35	71,4	14	28,6	49	100,0

Với các tổn thương sát thành phế quản, tỷ lệ dương tính đạt cao nhất 93,7%, tổn thương cách thành phế quản <1,5 cm tỷ lệ dương tính đạt 60,0 - 88,8%. Tổn thương cách phế quản 1,5 cm, tỷ lệ dương tính chỉ đạt 10,0%. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Kuo CH., Lin SM. và cs (2007) tiến hành STHXTPQ ở 480 bệnh nhân ung thư phế quản ngoại vi nhận thấy: vị trí của đầu dò hay khoảng cách từ đầu dò tới tổn thương cũng ảnh hưởng tới hiệu quả chẩn đoán, tổn thương ở sát thành phế quản hiệu quả đạt 73,2%, tổn thương ở xa đầu dò siêu âm trong giới hạn < 1,5 cm hiệu quả dao động khoảng 46,3% ($p < 0,01$) [8].

Bảng 13. Kết quả chẩn đoán tế bào sau sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản

Chẩn đoán tế bào sau EBUS_TBNA	Dương tính		Âm tính		Tổng
	n	%	n	%	
Ung thư phế quản	35	85,4	6	14,6	41
Nguyên nhân khác	U lao	2	50,0	2	50,0
	Viêm phổi dạng tròn	2	50,0	2	50,0
Tổng	39	79,6	10	20,4	49

Kết quả chẩn đoán tế bào sau sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản (bảng 13) cho thấy tỷ lệ dương tính chung là 79,6%, riêng nhóm ung thư phế quản đạt 85,4%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài như: Tournoy KG., Rintoul RC., và cs (2009) nghiên cứu 60 bệnh nhân ung thư phế quản, kết quả chẩn đoán tế bào sau EBUS-TBNA là ung thư phế quản ở 46/60 bệnh nhân đạt 77% [9]. Nghiên cứu của Akash V., Kyeongman J., và cs (2013) sử dụng kim 22 Gauge (NA-2015X- 4022) để sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của đầu dò siêu âm tia, tỷ lệ dương tính với ung thư phế quản là 81,1% (30/37) [4].

Bảng 14. Tai biến và biến chứng của kỹ thuật EBUS-TBNA

Tai biến, biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Sốt	3	6,1
Chảy máu tại chỗ	4	8,1
Tràn khí màng phổi	0	0

Sau khi tiến hành sinh thiết ở 49 bệnh nhân, (bảng 14) cho thấy sốt gấp 6,1%, chảy máu sau sinh thiết gấp 8,1 %. Không có bệnh nhân nào bị tràn khí màng phổi. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới. Eberhardt R., Ernst A và cs (2009) sử dụng đầu dò tia UM-S20-20R, tần số 20 Mhz hướng dẫn sinh thiết ở 100 bệnh nhân thấy 3% chảy máu tại chỗ, 2% tràn khí màng phổi. Hammad B., Koichi Y và cs (2012) tiến hành sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản ở 38 bệnh nhân ung thư phế quản, gấp 6,25% bệnh nhân chảy máu sau sinh thiết [7].

IV. KẾT LUẬN

Qua nội soi phế quản sinh thiết dưới hướng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1- Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2010), “Nốt phổi đơn độc”, CT ngực, Nhà xuất bản y học, thành phố Hồ Chí Minh, tr.191-196.

2- Học viện quân y, bộ môn Lao và Bệnh phổi (2008), “ung thư phế quản”, Bệnh phổi và lao, tr.129-135, tr.95-110.

3- Nguyễn Huy Lực, Đỗ Quyết và cs (2013), Hiệu quả bước đầu của nội soi siêu âm phế quản – sinh thiết trong chẩn đoán ung thư phế quản, tạp chí y – dược học quân sự số N3-2013, tr.28-33

4- Akash V., Kyeongman J. et al. (2013), Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis central lung parenchymal lesions, *Yonsei Med J*, 54(3), pp.672-678.

5- Becker H.D. et at. (2006), EBUS: a new dimension in bronchoscopy, *Respiration*, 73, pp.583-586.

6- Franke K-J., Nilius G. et al. (2009), Transbronchial catheter aspiration compared to

dẫn của siêu âm cho 60 bệnh nhân u phổi được điều trị tại khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện 103 thời gian từ tháng 3 năm 2012 đến tháng 4 năm 2013, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Siêu âm qua nội soi phế quản phát hiện tổn thương là 88,3%, với u ngoại vi đạt 84,4%.

- Hình ảnh thường gặp của siêu âm qua nội soi phế quản trong ung thư phế quản là tăng âm, không đồng nhất (72,9%). Phát hiện hạch rốn phổi, trung thất qua siêu âm qua nội soi phế quản là 83,3% (30/36).

- Kết quả lấy bệnh phẩm của kỹ thuật sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản là 88,1%. Với 1 lần sinh thiết kết quả đạt 89,3%. Với 2 lần sinh thiết kết quả đạt 91,7%.

- Kết quả chẩn đoán tế bào sau sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản, tỷ lệ dương tính chung là 79,6%, với ung thư phế quản là 85,4%

- Tai biến, biến chứng của kỹ thuật: Sốt: 6,1 %, chảy máu tại chỗ: 8,1 %.

forceps biopsy in the diagnosis of peripheral lung cancer, *European Journal of medical research*, 14, pp.13-17.

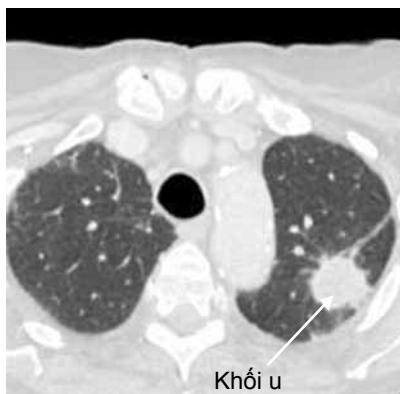
7- Hammad B., Abubakr B. et al. (2012), Diagnostic yield of EBUS TBNA for the evaluation of centrally located peribronchial pulmonary lesions, *Chest*, 142, pp.16-19.

8- Kuo C H., Lin S M. et al. (2007), Diagnosis of peripheral lung cancer with three echoic features via endobronchial ultrasound, *Chest*, 132(2), pp.922-929.

9- Tournoy KG., Rintoul RC. et al. (2009), EBUS – TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy, *Lung cancer*, 63(1), pp.45-9.

10- Zhengxian C., Hongyan R. (2012), An exploratory research of the endobronchial ultrasonography model to estimate the probability of malignancy in patients with peripheral pulmonary lesions, *Chest*, 43, pp.142.

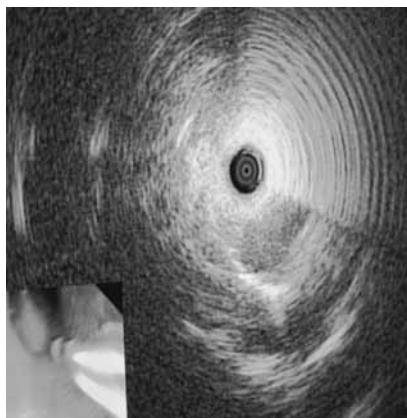
PHỤ LỤC
ẢNH MINH HỌA



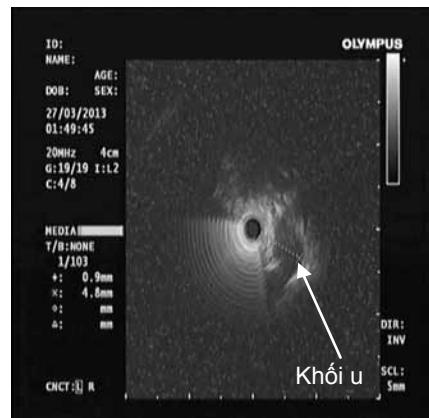
Ảnh: Khối u ngoại vi trên CLVTLN



Ảnh: Nội soi PQ không có tổn thương trong lòng



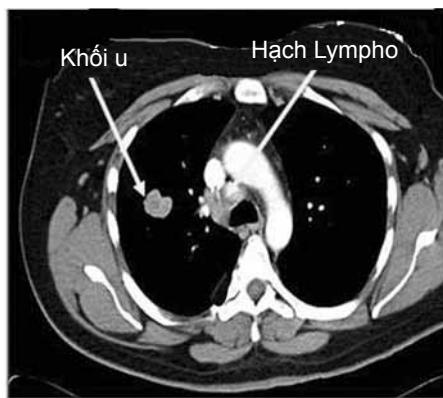
Ảnh: Siêu âm qua nội soi PQ



Ảnh: Kích thước khối u trên siêu âm qua nội soi PQ

BN Đào Ngọc Nh. 69T, Số BA 429-13

PHỤ LỤC
ẢNH MINH HỌA



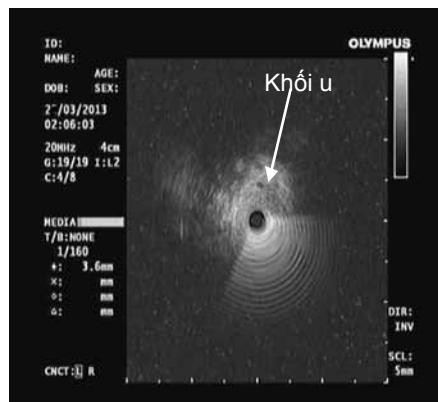
*Ảnh: U ngoại vi và hạch trung thất
Trên phim CLVTLN*



Ảnh: Tù carina và không có tổn thương trong lòng PQ



Ảnh: Hạch lympho dưới carina trên EBUS



Ảnh: Khối ung thư phế quản trên EBUS

ABSTRACT

THE RESULT OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND – GUIDED TRANSBRONCHIAL IN LUNG CANCER DIAGNOSIS

Objectives: evaluation of endobronchial ultrasound – guided transbronchial in lung cancer diagnosis.

Materials: a prospective study was conducted on 60 diagnosed lung cancer.

Methods: Clinical, paraclinical Study and endobronchial ultrasound – guided transbronchial needle aspiration were performed.

Results: endobronchial ultrasound – guided transbronchial needle aspirations had been performed on 60 lung cancer patients. Pulmonary lesions defined by endobronchial ultrasound were 88,3%, endobronchial ultrasound for defined peripheral pulmonary lesions were 84,4%. The popular images of lung cancer using endobronchial ultrasound were heterogeneous hyperechoic (72,9%).

The mediastinal and hilar lymph nodes determined by endobronchial ultrasound were 83,3% (30/36). The results of cytologic specimens from endobronchial ultrasound – guided transbronchial needle aspiration had been 81,1%. The general positive results of cytological diagnosis after endobronchial ultrasound – guided transbronchial needle aspirations were 79,6% (lung cancer is 85,4%).

Complications: Fever 6,1%, local bleeding 8,1%.

SỤT GIẢM KHUẾCH TÁN PHẾ NANG MAO MẠCH Ở BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Phạm Thị Phương Nam*, Đồng Khắc Hưng**, Nguyễn Huy Lực***

*Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, **Học viện Quân y, ***Bệnh viện 103

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Xác định thông số khuếch tán phế nang mao mạch của 14 người tình nguyện khỏe mạnh và 50 bệnh nhân COPD và mối liên quan giữa thông số khuếch tán phế nang mao mạch với một số đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng của bệnh nhân COPD điều trị tại Bệnh viện 103 từ tháng 3 đến tháng 8/2015.

Phương pháp: Tiến hành nghiên cứu tiền cứu kết hợp cắt ngang mô tả.

Kết quả: Ghi nhận sự suy giảm thông số khuếch tán phế nang mao mạch ở BN COPD so với nhóm người tình nguyện khỏe mạnh $11,09 \pm 4,56$ so với $19,22 \pm 4,65$, sự khác biệt với $p < 0,05$. Có mối liên quan giữa khả năng khuếch tán với chỉ số BMI, tình trạng toàn máu, giảm oxy máu động mạch, mức độ tắc nghẽn và phân nhóm giai đoạn COPD.

Kết luận: Có sự suy giảm thông số khuếch tán ở bệnh nhân COPD và có liên quan với chỉ số BMI, đặc điểm khí máu, mức độ và giai đoạn tiến triển bệnh COPD, $p < 0,05$.

Từ khóa: Khuếch tán khí, COPD, phế thân ký.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease) là bệnh lý hô hấp có tỷ lệ mắc và tử vong khá cao. Riêng ở Mỹ, bệnh nhân (BN) COPD hiện nay đã lên tới 32 triệu người và là 1 trong 3 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Tần suất bệnh tại Việt Nam chiếm tỷ lệ khá cao 6,7%, đứng đầu so với 12 nước trong khu vực Đông Nam Á [11].

Bên cạnh các chỉ tiêu thông khí phổi, thăm dò chức năng trao đổi khí là rất quan trọng, là yếu tố dự báo nguy cơ tử vong tốt nhất của COPD. Phế thân ký (Whole body plethysmographie) là một trong những thiết bị hiện đại, cho phép thăm dò chức năng hô hấp một cách toàn diện và chính xác cao. Tại Việt Nam hiện nay, việc ứng dụng thăm dò chuyên sâu nhiều thông số chức năng hô hấp cho bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đặc biệt thông số khuếch tán phế nang mao mạch còn chưa được áp dụng thỏa đáng. Để tìm hiểu rối loạn các thông số khuếch tán phế nang mao mạch ở bệnh nhân COPD chúng tôi nghiên cứu với mục tiêu sau: Xác định các thông số khuếch

tán khí ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng phương pháp phế thân ký. Nghiên cứu mối liên quan giữa thông số khuếch tán phế nang mao mạch với một số đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng của bệnh nhân COPD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

14 người tình nguyện khỏe mạnh là cán bộ nhân viên Học viện Quân y, người ưu tú khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện 103. 50 bệnh nhân COPD được chẩn đoán xác định COPD (theo GOLD 2015) đang điều trị tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện Quân Y 103 từ 3/2015 - 9/2013, không có chống chỉ định thăm dò chức năng hô hấp, sau đợt bùng phát và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Vật liệu nghiên cứu: Máy đo thể tích toàn thân của hãng Care Fusion (Hoa Kỳ), sản xuất năm 2013. Được chuẩn định hàng ngày, bình O₂, bình khí nén Methan 0,3%, Cacbon monoxit 0,3%, oxygen 21...

Thăm dò khuếch tán khí DLCO:

Tất cả các đối tượng đều được ghi tên, tuổi, chiều cao, cân nặng bằng thước và cân bàn, với BN COPD nhập thêm chỉ số hemoglobin. Đối tượng được nghỉ ít nhất 15 phút và không dùng các chất kích thích (thuốc lá, cà phê, bia rượu trong ngày đo), không được ăn no trước 1 giờ, thông nhất đo ở tư thế ngồi. Đo khuếch tán khí bằng phương pháp ngừng thở, sau mỗi lần đo nghỉ 5 phút và thực hiện lại phép đo 3 lần. Chọn và in kết quả tốt nhất.

2. Phương pháp nghiên cứu: cắt ngang mô tả kết hợp tiến cứu.

Các dữ liệu thu thập bao gồm:

- Các thông tin về tuổi, giới, cân nặng chiều cao, BMI (Body Mass Index).
- Phân loại mức độ tắc nghẽn theo GOLD 2015.
- Phân giai đoạn COPD: A,B,C,D theo GOLD 2015.
- Đánh giá kết quả khí máu động mạch [2]: Toan hóa máu khi $pH < 7,25$, tăng thán máu $pCO_2 > 45\text{mmHg}$, giảm oxy máu khi $PO_2 < 80\text{ mmHg}$.

• Xác định các thông số khuếch tán mao mạch phế nang bằng phương pháp phế thân ký tiến hành tại khoa Thăm dò chức năng hô hấp - Bệnh viện 103 bằng máy phế thân ký của hãng Care Fusion (Hoa Kỳ), sản xuất năm 2013.

- Đánh giá khả năng khuếch tán mao mạch:

Pasche A. (2012) [9]: DLCO bình thường: 75 – 125% số lý thuyết.

Pellegrino R và CS (2005)[12] đề xuất mức độ giảm khuếch tán khí:

◦ Nhẹ khi 60% số lý thuyết $< DLCO <$ giới hạn dưới.

◦ Vừa khi 40% số lý thuyết $\leq DLCO \leq 60\%$ số lý thuyết.

◦ Nặng khi $DLCO < 40\%$ số lý thuyết.

Giá trị DLCO lý thuyết điều chỉnh với $Hb = DLCO$ lý thuyết $\times [(1,7 Hb / (10,22 + Hb)]$.

Các số liệu được xử lý bằng SPSS 16.0 và EXEL 6.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm của nhóm BN COPD như sau:

- Tuổi của nhóm BN COPD trong nghiên cứu từ 52 – 80 tuổi.
- Chỉ số khối cơ thể BMI (Body Mass Index) của nhóm BN COPD trung bình là $19,13 \pm 2,65$.
- Gầy với $BMI < 18,5$: có 21 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao 42%.

Bình thường với $18,5 \leq BMI < 25$ có 26 bệnh nhân 52%.

Tăng cân và béo phì $BMI \geq 25$ chỉ có 3 bệnh nhân chiếm 3%.

- Phân loại mức độ tắc nghẽn theo GOLD 2015: GOLD 1 ($FEV_1 \geq 80\%$) nhẹ: 8 BN chiếm 17,3%.
- GOLD 2 ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$) vừa: 14 BN chiếm 26,9%.

GOLD 3 ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$) nặng: 22BN chiếm 42,3%.

GOLD 4 ($FEV_1 < 30\%$ SLT) rất nặng: 7 BN chiếm 13,5%.

Nhận xét: BN tắc nghẽn mức độ nặng (GOLD 3) chiếm tỷ lệ cao nhất.

- Phân giai đoạn COPD: A,B,C,D theo GOLD 2015.

Nhóm A ít nguy cơ, ít triệu chứng: 12 bệnh nhân chiếm 24%.

Nhóm B ít nguy cơ nhiều triệu chứng: 7 bệnh nhân chiếm 14%.

Nhóm C nhiều nguy cơ ít triệu chứng: 6 bệnh nhân chiếm 12%.

Nhóm D nhiều nguy cơ nhiều triệu chứng: 25 bệnh nhân chiếm 50%.

Nhận xét: Một nửa số BN COPD nghiên cứu ở giai đoạn D.

- Đặc điểm khí máu động mạch (theo Lê Tuyết Lan)[2].

Chúng tôi tiến hành xét nghiệm khí máu cùng thời điểm với thăm dò khuếch tán khí, kết quả 9 BN tăng thán máu ($pCO_2 > 45\text{mm Hg}$) chiếm 18% và 17 bệnh nhân có tình trạng giảm oxy máu động mạch ($pO_2 < 80\text{mmHg}$) chiếm 34%. Tuy nhiên chỉ có 1 BN COPD bị toan máu nhẹ còn bù $pH 7,32$.

2. Sự suy giảm khả năng khuếch tán phế nang mao mạch của BN COPD

Bảng 1. Thông số khuếch tán phế nang mao mạch của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Đơn vị	Người khỏe mạnh (n = 14)			Bệnh nhân COPD (n = 50)			p
		min	max	Mean ± SD	min	max	Mean ± SD	
DLCO	mmolCO/min /mmHg	12,3	26,6	19,22 ± 4,65	4,9	22,9	11,09±4,56	< 0,05
%DLCO so với SLT	%	76	131	97,36 ± 14,94	33	165	75,72±30,86	< 0,05
DLCO adj	mmolCO/min /mmHg				5	22,9	11,14±4,59	
%DLCO so với SLT	%				31	165	76,54±30,86	
VA	Lít				1,92	5,58	3,70± 0,86	
DLCO/VA		3,79	5,84	4,46 ± 0,6	1,48	5	2,92± 0,88	< 0,05
% chỉ số DLCO/ VAso với SLT	%	93	134	109,29 ± 11,7	40	140	78,96± 24,36	< 0,05

Bảng 1 cho kết quả thông số khuếch tán phế nang trung bình của người khỏe mạnh là 19,22 ± 4,65. Ở nhóm COPD, DLCO trung bình chỉ được 11,09 ± 4,56, sự suy giảm khuếch tán khí so với nhóm khỏe mạnh với p < 0,01. Ở nhóm khỏe mạnh DLCO/ VA trung bình 4,46 ± 0,6, (đạt 93 đến 134% so với số lý thuyết). Nhóm BN COPD, DLCO/VA trung bình thấp hơn nhóm người khỏe mạnh 2,92± 0,88, sự khác biệt p< 0,05.

3. Mối liên quan giữa khả năng khuếch tán khí với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

**Bảng 2. Mối liên quan của thông số khuếch tán phế nang mao mạch với nhóm tuổi, chỉ số BMI
của bệnh nhân COPD**

Nhóm tuổi	n	meanDLCOadj ± SD	Chỉ số BMI	n	meanDLCOadj ± SD
50 - 59	9	11,8± 4,53	Gầy	21	9,63 ± 3,51
60 - 69	30	10,46± 3,99	Trung Bình	26	12,08 ± 5,02
70 - 80	11	12,42± 6,1	Tăng cân	3	13,47 ± 5,95
Tổng	50	11,14± 4,59	Tổng	50	11,14 ± 4,59
P		> 0,05	P		< 0,05

Nhận xét: Không thấy có mối tương quan giữa thông số khuếch tán và các nhóm tuổi. Ngược lại có mối tương quan thuận giữa thông số khuếch tán phế nang mao mạch và chỉ số BMI.

Bảng 3. Mối tương quan giữa thông số khuếch tán phế nang mao mạch và một số chỉ số khí máu

PCO2	n	MeanDLCOadj ± SD	PO2	n	MeanDLCOadj ± SD
≤ 45mmHg	41	11,76± 4,77	≥ 80mmHg	33	12,24± 4,8
>45mmHg	9	8,27± 2,04	<80 mmHg	17	8,99±3,15
Tổng	50	11,14 ± 4,59	Tổng	50	11,14 ± 4,59
P		< 0,01	P		< 0,01

Nhận xét: Có sự suy giảm khuếch tán phế nang mao mạch ở bệnh nhân tăng thán và giảm oxy máu động mạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p< 0,01.

Bảng 4. Mối tương quan giữa thông số khuếch tán phế nang mao mạch với mức độ tắc nghẽn và phân nhóm COPD

Độ tắc nghẽn	n	MeanDLCOadj ± SD	Phân nhóm COPD	n	MeanDLCOadj ± SD
Nhẹ	9	14,58± 4,86	A	12	13,67± 3,52
Vừa	14	13,54± 4,53	B	7	13,44± 5,47
Nặng	20	8,71 ± 3,09	C	6	13,84 ± 6,06
Rất nặng	4	8,8 ± 2,96	D	25	8,62 ± 3,01
Tổng	50	11,14 ± 4,59	Tổng	50	11,14 ± 4,59
P		< 0,05	P		< 0,01

Nhận xét: Bảng trên cũng cho thấy giữa các nhóm A, B, C thông số khuếch tán là như nhau, nhưng khi sang nhóm D là nhóm nhiều triệu chứng nhiều nguy cơ thì thông số khuếch tán phế nang mao mạch sụt giảm nặng, $p < 0,01$.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân COPD trong nghiên cứu

BN COPD nam chiếm tỷ lệ chủ yếu 96% độ tuổi từ 52 trở lên, kết quả trên giống nhiều nghiên cứu đều ghi nhận COPD gặp chủ yếu ở nam giới trên 40 tuổi. Nhóm bệnh nhân COPD có số lượng bệnh nhân gầy khá cao 42%. Nghiên cứu của Mai Xuân Khản 2005 cũng cho kết quả tương tự BMI <18 là 38% [1]. Một số tác giả cho rằng bệnh nhân COPD mà có chỉ số BMI thấp do bất kỳ nguyên nhân nào thì tiên lượng cũng xấu và là 1 trong những nguy cơ tử vong cho BN COPD [5],[8].

Nghiên cứu cho thấy BN tắc nghẽn mức độ nặng (GOLD 3) chiếm tỷ lệ cao nhất 42% và một nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu ở nhóm D (nhóm nhiều triệu chứng, nhiều nguy cơ). Như vậy bệnh nhân COPD thường nhập viện ở giai đoạn muộn.

2. Sự suy giảm khả năng khuếch tán phế nang mao mạch của BN COPD

Bảng 1 cho kết quả thông số khuếch tán phế nang trung bình của người khỏe mạnh là $19,22 \pm 4,65$ và đều đạt trên 75% so với số lý thuyết. Như vậy riêng về số lý thuyết DLCO theo tiêu chuẩn của Knudson 1983 dành cho người da vàng áp dụng tính số lý thuyết cho nhóm tình nguyện khỏe mạnh trong nghiên cứu là phù hợp.

Thông số khuếch tán của BN COPD thấp hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh, $11,09 \pm 4,56$ so với $19,22 \pm 4,65$; Tỷ lệ BN có DLCO $< 75\%$ số lý thuyết chiếm 62% (31/50 BN), trong đó mức độ giảm nhẹ 14BN 28%, giảm vừa 23%, giảm nặng 4 BN chiếm 8%. Những bệnh nhân giảm vừa và

nặng này đều thuộc nhóm bệnh nặng nhiều triệu chứng nhiều nguy cơ.

Tỷ lệ DLCO/ VA hay KCO ở nhóm khỏe mạnh đạt trung bình $4,46 \pm 0,6$, tức đạt từ 93 đến 134% so với số lý thuyết. Ở nhóm bệnh nhân COPD, DLCO trung bình là $10,87 \pm 4,1$ chỉ đạt $76,53\% \pm 31\%$ so với số lý thuyết. Như vậy, kết quả trên ghi nhận một sự sụt giảm nghiêm trọng cả về thông số DLCO và chỉ số DLCO/VA ở bệnh nhân COPD so với nhóm khỏe mạnh ($p < 0,05$). Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng ở BN COPD có sự giảm khuếch tán CO do giảm tùng phàn mạch máu đi kèm (phá hủy mao mạch phổi).

3. Mối liên quan giữa khuếch tán phế nang mao mạch và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân COPD

Không thấy có mối tương quan giữa thông số khuếch tán và các nhóm tuổi. Ngược lại có mối tương quan thuận giữa thông số khuếch tán phế nang mao mạch và chỉ số BMI. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng DLCO liên quan mật thiết với chỉ số BMI [5],[8].

Bảng 3, 4 cho thấy sự sụt giảm khuếch tán phế nang mao mạch ở bệnh nhân tăng thán, giảm oxy máu động mạch, sự khác biệt với $p < 0,01$ và sự giảm dần khả năng khuếch tán phế nang mao mạch dần theo mức độ tắc nghẽn, đặc biệt DLCO giảm mạnh ở nhóm tắc nghẽn vừa và nặng. Giữa các nhóm A,B,C không số khuếch tán là như nhau, nhưng khi sang nhóm D là nhóm nhiều triệu chứng nhiều nguy cơ thì thông số khuếch tán phế nang mao mạch sụt giảm nặng, $p < 0,01$. Như vậy, ngoài thông số thông khí phổi FEV1 có thể nói DLCO cũng là yếu tố quan trọng đóng vai trò tiên lượng mức độ nặng bệnh của BN COPD trên cả mức độ tắc nghẽn

cũng như trên biểu hiện lâm sàng. Kết quả trên cũng đồng thuận với một số nghiên cứu sau:

BN COPD, thấy có tới 1/3 số họ có giảm khả năng khuếch tán khí và DLCO giảm có tương quan với độ giảm thể tích phổi, đồng thời độ bão hòa ô xi cũng giảm ở bệnh nhân giảm DLCO và đặc biệt DLCO giảm rõ rệt khi FEV1 < 50% [4] [7]. Theo Boutou A.K [4], DLCO là yếu tố dự báo tốt nhất cho tỷ lệ tử vong hơn các yếu tố khác như các thể tích (FEV1...), các lưu lượng (FEF25,50,75), PaO₂. Bệnh nhân DLCO <27,9% có nguy cơ tử vong cao

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Xuân Khắn (2005), Một số đặc điểm lâm sàng, chức năng hô hấp, nội soi và tế bào dịch rửa phế quản của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, Luận án tiến sĩ y học, Học viện quân y.
2. Lê Thị Tuyết Lan (2004), *Phương pháp phân tích khí trong máu*, Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Boutou AK et al. (2013) "Lung function indice for predicting mortality in COPD" Eur Respir J. 8.
4. Cerveri, Isa(2004), Clinical investigations – COPD – Assessment of Emphysema in COPD: A functional and radiologic study, CHEST, vol 125 No 5 , p 1714- 1718.
5. Diaz et al. (2015) "BPCO – Emphysema – DLCO – Tdm6" Respir Med 2015.
6. GOLD (2015) – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Pocket guide to COPD

ABSTRACT

DECREASE OF DIFUSING CAPACITY FOR CARBON MONOXIDE (DLCO) OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Objective: To determine the DLCO reference values of 14 healthy adults and 50 COPD patients by Body plethysmography methode at 103 hospital. Identify relationship between DLCO mean values with age, BMI and the severity of obstructive, stades COPD.

Methods: Prospective, cross - descriptive.

Results: The DLCO mean in patients COPD was $11,09 \pm 4,59$, decrease than in healthy adults, was $19,22 \pm 4,65$ ($p < 0,05$). There was the relationship between DLCO with BMI, hypercapnia, hypoxemia, and the severity of obstructive, stade of COPD having the statistically significance.

Conclusions: the decrease of DLCO mean of patients COPD. There was the relationship between degree of severity of decrease in DLCO and decrease BMI, severity obtructive, hypercapnemie, hypoxemie,... having the statistically significance.

Keywords: difusing capacity for carbon monoxide (DLCO), Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients, Whole body plethysmographie.

hơn so với nhóm bệnh nhân DLCO > 51%.

V. KẾT LUẬN

Có sự suy giảm khuếch tán phế nang mao mạch ở bệnh nhân COPD, khác biệt với người khỏe mạnh $p < 0,05$. Đồng thời nghiên cứu cũng ghi nhận mối liên quan thuận giữa giảm khuếch tán mao mạch phế nang với giảm chỉ số BMI, tình trạng giảm oxy máu và mức độ cũng như giai đoạn nặng của bệnh. Từ đó thăm dò khuếch tán khí là rất cần thiết, cần được áp dụng rộng rãi hơn trong quá trình theo dõi, tiên lượng và điều trị cho BN COPD.

diagnosis, management and prevention, A guide for Health Care Professionals Updated 2015.

7. Hadeli KO et al (2001), Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8000 patients, CHEST 2001, 120, p88 – 92.

8. Mohsenifar Zab, Robert M (2014) "Measurement of Health Related quality of life in the national emphysema treatmenttrial", CHEST 2014, 126 (3).

9. Pasche A, Fitting JW (2012) "Interpretaion des explorations fonctionnelles respiratoires", Forum Med Suisse 12 (26), p525 – 529.

10. Pellegrino R, Viegi G, Brusaaco V and al. (2005) "Interpretative strategies for lung function tests", Eur Respir Journal 26, p 948 – 968.

11. Wanc. Tan et al. (2003) "COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions", Respirology 8(2): p 192-198

THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ MỘT SỐ CYTOKINE TRONG HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI MỚI AFB (+) TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Kiến Doanh*, Đỗ Khắc Đại**, Đỗ Quyết**, Nguyễn Huy Lực**

*Bệnh viện 74 Trung ương, **Học viện Quân Y

TÓM TẮT

So sánh nồng độ của 9 cytokine ở 39 bệnh nhân lao phổi mới AFB(+) trước và sau điều trị với 32 người bình thường, chúng tôi thu được kết quả: Ở nhóm bệnh nhân lao phổi trước điều trị đã thấy tăng nồng độ trung bình của các cytokine liên quan đến đáp ứng của cả tế bào T_h1 và T_h2 . Xu hướng đáp ứng của T_h1 rõ rệt hơn, biểu hiện ở nồng độ trung bình của IL2, IL12, IFN- γ và TNF- α đã tăng cao hơn nhiều so với nhóm chứng. Sau điều trị, nồng độ trung bình của IL2, IL5, IL12, IL13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α giảm nhưng còn cao hơn so với nhóm chứng, IL4 tăng và IL10 giảm thấp hơn so với nhóm chứng.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Hiện nay, vai trò của hai tiểu quần thể tế bào T_h là T_h1 và T_h2 đã được biết rõ cùng với các kiểu đáp ứng miễn dịch mà chúng tạo ra. Hoạt động theo hướng này sẽ ức chế hướng kia và hậu quả là cân bằng của đáp ứng theo hướng T_h1 hay T_h2 sẽ quyết định hiệu quả của quá trình đáp ứng miễn dịch cũng như có giá trị tiên lượng bệnh. Các cytokine đóng vai trò trung gian trong việc trao đổi tín hiệu giữa các tế bào của hệ thống miễn dịch. Khi hệ thống miễn dịch tương tác với kháng nguyên thì hoạt động chép tiết cytokine của các tế bào miễn dịch sẽ có sự thay đổi, kết quả của sự thay đổi này sẽ định hướng đáp ứng miễn dịch cũng như hiệu quả của đáp ứng chống lại kháng nguyên đó[4].

Nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ 9 cytokine liên quan đến đáp ứng của các tế bào T_h1 và T_h2 trong huyết thanh ở bệnh nhân lao phổi sẽ góp thêm tư liệu về đáp ứng miễn dịch trong bệnh lao, giúp cho việc chẩn đoán và tiên lượng trong theo dõi điều trị. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá sự biến đổi về nồng độ một số cytokine trong huyết thanh máu ngoại vi ở bệnh nhân lao phổi mới AFB (+) trước và sau 8 tháng điều trị.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: 39 bệnh nhân lao phổi mới AFB

(+) gồm 28 nam và 11 nữ (từ 18 đến 83 tuổi, tuổi trung bình $38,72 \pm 16,13$) điều trị tại Bệnh viện 74 Trung ương từ 04/2010 đến 11/2012.

Nhóm chứng: 32 người bình thường gồm 19 nam và 13 nữ (từ 26 đến 59 tuổi, tuổi trung bình $37,16 \pm 8,72$) đến khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện 74 Trung ương.

Các đối tượng trong 2 nhóm được làm xét nghiệm IL2, IL4, IL5, IL10, IL12, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α .

2. Phương pháp nghiên cứu

- Các bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi mới AFB(+) theo tiêu chuẩn của CTCLQG, điều trị phác đồ 2SHRZ/6HE, xét nghiệm nồng độ các cytokine trước và sau hoàn thành điều trị.

- Nhóm chứng được khám lâm sàng, chụp X-quang phổi và một số xét nghiệm cơ bản để loại trừ lao phổi và các bệnh lý khác. Xét nghiệm nồng độ các cytokine.

- Định lượng nồng độ các cytokine trong huyết thanh máu ngoại vi tại Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng sinh y dược học – Học viện Quân y, theo nguyên lý kỹ thuật Flowcytometry – assisted immunoassay với hệ thống Bio-Plex do hãng Bio-Rad chế tạo.

- Tiến hành thu thập số liệu xét nghiệm miễn dịch theo các nhóm bệnh trước điều trị, sau điều trị và nhóm chứng.

- So sánh nồng độ trung bình của các cytokine ở nhóm bệnh trước, sau điều trị và với nhóm chứng.
- Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

Giới	Nhóm	Nhóm chứng (n=32)		Nhóm bệnh (n=39)		p-values
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Nữ	Giới	13	40,6	11	28,2	0,271 ^a
Nam		19	59,4	28	71,8	
Tuổi trung bình ± SD	$37,16 \pm 8,72$		$38,72 \pm 16,13$		0,606 ^b	

a. Chi-squared test

b. T-student test

Tỷ lệ về giới và độ tuổi trung bình giữa hai nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Nồng độ trung bình của 9 cytokine trong huyết thanh ở nhóm bệnh trước điều trị và nhóm chứng

Cytokine	Nhóm	Nhóm chứng (n=32)		Nhóm bệnh (n=39)		p-values
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
IL2		0,52 ± 0,81		9,12 ± 31,39		0,042^c
IL4		0,26 ± 0,10		1,59 ± 2,34		< 0,001^c
IL5		0,53 ± 0,29		4,59 ± 19,29		< 0,001^c
IL10		$1,69 \pm 1,31$		$5,24 \pm 9,87$		0,835 ^c
IL12		0,88 ± 0,44		5,91 ± 14,44		0,037^c
IL13		1,02 ± 0,53		25,70 ± 21,59		< 0,001^c
GM-CSF		20,09 ± 35,82		24,41 ± 38,48		0,001^c
IFN-γ		$30,57 \pm 11,28$		$100,07 \pm 201,42$		0,479 ^c
TNF-α		0,55 ± 0,31		426,57 ± 1936,05		< 0,001^c

c. Mann-Whitney test

Nồng độ trung bình của IL2, IL4, IL5, IL12, IL13, GM-CSF và TNF-α ở nhóm bệnh trước điều trị cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Bảng 3. Nồng độ trung bình của 9 cytokine trong huyết thanh ở nhóm bệnh sau điều trị và nhóm chứng

Cytokine	Nhóm	Nhóm chứng (n=32)		Nhóm bệnh (n=39)		p-values
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
IL2		0,52 ± 0,81		1,94 ± 10,33		< 0,001^c
IL4		0,26 ± 0,10		1,96 ± 1,95		< 0,001^c
IL5		0,53 ± 0,29		1,79 ± 2,23		< 0,001^c
IL10		1,69 ± 1,31		1,13 ± 1,06		0,016^c

Nhóm Cytokine \	Nhóm chứng (n=32)	Nhóm bệnh (n=39)	p-values
IL12	0,88 ± 0,44	2,21 ± 2,49	0,003^c
IL13	1,02 ± 0,53	24,88 ± 17,35	<0,001^c
GM-CSF	20,09 ± 35,82	21,86 ± 18,99	<0,001^c
IFN-γ	30,57 ± 11,28	65,92 ± 121,12	0,991 ^c
TNF-α	0,55 ± 0,31	30,12 ± 57,57	<0,001^c

c. *Mann-Whitney test*

Ở nhóm bệnh sau điều trị nồng độ trung bình của IL2, IL4, IL5, IL12, IL13, GM-CSF và TNF-α cao hơn và IL10 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Bảng 4. So sánh nồng độ trung bình của 9 cytokine trong huyết thanh ở nhóm bệnh trước và sau 8 tháng điều trị

Nhóm bệnh Cytokine \	Trước điều trị (n=39)	Sau điều trị (n=39)	p-values
IL2	9,12 ± 31,39	1,94 ± 10,33	0,042^d
IL4	1,59 ± 2,34	1,96 ± 1,95	0,073 ^d
IL5	4,59 ± 19,29	1,79 ± 2,23	0,308 ^d
IL10	5,24 ± 9,87	1,13 ± 1,06	0,006^d
IL12	5,91 ± 14,44	2,21 ± 2,49	0,815 ^d
IL13	25,70 ± 21,59	24,88 ± 17,35	0,896 ^d
GM-CSF	24,41 ± 38,48	21,86 ± 18,99	0,789 ^d
IFN-γ	100,07 ± 201,42	65,92 ± 121,12	0,012^d
TNF- α	426,57 ± 1936,05	30,12 ± 57,57	0,002^d

d. *Wilcoxon – signed rank test*

Nồng độ trung bình của IL2, IL10, IFN-γ, TNF- α ở nhóm bệnh sau điều trị thấp hơn có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

IV. BÀN LUẬN

Deveci F. và Cs (2005), Chowdhury IH. và Cs (2014) nghiên cứu đã thấy nồng độ trung bình trong huyết thanh của IL10, IL12, IFN-γ và TNF-α ở nhóm lao phổi hoạt động tăng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm lao phổi không hoạt động và nhóm người bình thường [2], [3].

Tang S. và Cs (2013) nhận thấy nồng độ trong huyết thanh của IL2, IFN-γ và TNF-α ở nhóm bệnh nhân lao phổi hoạt động cao hơn có ý nghĩa so với nhóm người bình thường[8].

Boland A. và Cs (2012) đã thấy nồng độ IL4 trong huyết thanh ở bệnh nhân lao phổi mới AFB(+) trước điều trị cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh ($p = 0,017$). Sau điều trị, nồng độ IL4 tăng cao hơn nhưng chưa có ý nghĩa so với trước điều trị ($p = 1$) và còn cao hơn có ý nghĩa so với nhóm người khỏe mạnh ($p = 0,005$)[1].

Morosini M. và Cs (2005) nghiên cứu ở bệnh nhân lao phổi đã thấy tăng IL5 và giảm tỷ lệ IFN-γ/IL5 [6].

Kim SY. và Cs (2012) đã thấy nồng độ IL13 ở nhóm bệnh nhân lao phổi hoạt động cao hơn so

với người khỏe mạnh. Sau 6 tháng điều trị, nồng độ IL13 giảm so với trước điều trị ($p < 0,001$) [5].

Qing L. và Cs (2008) cho thấy nồng độ GM-CSF trong huyết thanh ở bệnh nhân lao phổi hoạt động trước điều trị cao hơn có ý nghĩa so với sau điều trị và so với nhóm người khỏe mạnh ($p = 0,01$)[7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh trước điều trị, nồng độ trung bình của IL2, IL4, IL5, IL12, IL13, GM-CSF, TNF- α cao hơn có ý nghĩa và IL10, IFN- γ cao hơn chưa có ý nghĩa so với nhóm chứng. Sau điều trị, nồng độ trung bình của IL2, IL4, IL5, IL12, IL13, GM-CSF và TNF- α cao hơn và IL10 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Nồng độ trung bình của IL2, IL10, IFN- γ , TNF- α ở nhóm bệnh sau 8 tháng điều

trị thấp hơn có ý nghĩa so với trước điều trị.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ 9 cytokine ở 39 bệnh nhân lao phổi mới AFB(+) trước và sau điều trị với 32 người bình thường, chúng tôi thấy:

Ở bệnh nhân lao phổi AFB(+) trước điều trị có tăng nồng độ trung bình của các cytokine liên quan đến đáp ứng của cả tế bào T_h1 và T_h2. Xu hướng đáp ứng của T_h1 rõ rệt hơn, biểu hiện ở nồng độ trung bình của IL2, IL12, IFN- γ và TNF- α tăng cao hơn nhiều so với nhóm chứng. Sau điều trị, nồng độ trung bình của IL2, IL5, IL12, IL13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α giảm nhưng còn cao hơn so với nhóm chứng, IL10 giảm thấp hơn nhóm chứng và IL4 tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bolad A, Elhaj A, Elagib A (2012), "Cytokines as Immunological Markers for Follow up of Disease Activity During the Treatment of Pulmonary Tuberculosis", *SJ Med Sciences*, 7(4), pp. 219-228.
2. Chowdhury I. H., Ahmed A. M., Choudhuri S. et al. (2014), "Alteration of serum inflammatory cytokines in active pulmonary tuberculosis following anti-tuberculosis drug therapy", *Mol Immunol*, 62(1), pp. 159-68.
3. Deveci F., Akbulut H. H., Turgut T. et al. (2005), "Changes in serum cytokine levels in active tuberculosis with treatment", *Mediators Inflamm*, 2005(5), pp. 256-62.
4. Goldsby R A, Kindt TJ, Osborne BA et al. (2003), "Cytokines", *Immunology*, W.H. Freeman and Company, 5th Edition, pp. 276-298.
5. Kim S. Y., Park M. S., Kim Y. S. et al. (2012), "The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7", *Scand J Immunol*, 76(6), pp. 580-6.
6. Morosini M., Meloni F., Uccelli M. et al. (2005), "Ex vivo evaluation of PPD-specific IFN-gamma or IL-5 secreting cells in the peripheral blood and lungs of patients with tuberculosis", *Int J Tuberc Lung Dis*, 9(7), pp. 753-9.
7. Qing L., L. Jin X. et al. (2008), "Clinical Significance of Determination of Serum GM-CSF and hs-CRP levels After Treatment in Patients with Tuberculosis", *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 15(3), pp. 145-146.
8. Tang S., Cui H., Yao L. et al. (2013), "Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease", *PLoS One*, 8(4), pp. e62385.

ABSTRACT

Comparing levels of 9 cytokines in 39 new tuberculosis patients AFB (+) before and after treatment with 32 normal people, we obtained the results: In pulmonary TB patients before treatment was found increase the average value of the concentration of cytokines related to the response of both Th1 and Th2 cells. Trends of Th1 response more pronounced, expressed in average concentrations of IL2, IL12, IFN- γ and TNF- α was higher than the control group. After treatment, the average concentration of IL2, IL5, IL12, IL13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α decreased but still higher than the control group, IL4 increased and lower IL10 than the control group.

ĐẶC ĐIỂM DỊ DẠNG NANG PHỔI BẨM SINH Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG TỪ 1/2011-7/2015

Nguyễn Thị Mai Hoàn*, Đào Minh Tuấn*, Mai Xuân Khẩn**, Phó Hồng Diệp***

*Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi TW, **Bộ môn Nội- Hô hấp Học viện Quân Y 103

***Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Nhi TW

TÓM TẮT

Dị dạng nang phổi bẩm sinh (Congenital pulmonary airway malformation-CPAM) trước đây gọi là dị dạng nang tuyến bẩm sinh (Congenital cystic adenomatoid malformation-CCAM), là dị dạng hay gặp nhất trong các dị tật bẩm sinh của phổi. Nguyên nhân cơ bản của CPAM không rõ, tỷ lệ khoảng 1/ 30.000 thai.

Mục tiêu: (1) Tỷ lệ của CPAM, (2) Các hình thái của CPAM và (3) Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của CPAM.

Đối tượng: Những bệnh nhân được chẩn đoán CPAM vào Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/2011 – 7/2015.

Phương pháp: Mô tả hồi cứu và tiến cứu.

Kết quả: Trong 5 năm có 73 bệnh nhân CPAM chiếm tỷ lệ 0,19% số bệnh nhân vào viện vì lý do hô hấp, tuổi được phát hiện sớm nhất là 1 ngày, muộn nhất là 15 tuổi, giới nam chiếm 54,79%. Có 52 ca CPAM type I chiếm 71,23%, 15 ca CPAM type II chiếm 19,18% (trong đó có 4 CPAM typII kết hợp với phổi biệt lập), 7 ca CPAM type IV chiếm (9,59%). Biểu hiện lâm sàng trẻ nhỏ tím khi khóc, khò khè, suy hô hấp sơ sinh, trẻ lớn ho dai dẳng, viêm phổi tái nhiễm.

Từ khóa: Dị dạng nang phổi bẩm sinh.

Chữ viết tắt: RLLN: Rút lõm lồng ngực, SHH: Suy hô hấp, GPB: giải phẫu bệnh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị dạng nang phổi bẩm sinh (CPAM) là một nguyên nhân phổ biến gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh và trẻ em. Nó được đặc trưng bởi một khối các nang ở nhu mô phổi với một sự gia tăng bất thường của cấu trúc phế quản [4]. CPAM là sự phát triển bất thường cấu trúc đường thở đoạn cuối trong thời kỳ bào thai, là một trong 4 dị tật bẩm sinh dạng nang cùng với khí phế thũng thùy phổi khổng lồ, phổi biệt lập và nang phế quản. Nó thường xảy ra khoảng cuối tuần thứ 5 và đầu tuần thứ 6 của thời kỳ bào thai do sự phát triển quá mức của các tiểu phế quản tận, kèm theo sự ngăn chặn phát triển phế nang. Bệnh xảy ra ở một hoặc cả hai bên phổi và có thể có các dị dạng phổi hợp khác, nam gấp nhiều hơn nữ [3].

CPAM được mô tả lần đầu tiên bằng CCAM (Congenitalgenital cystic adenomatoid malformation), được Stocker và cộng sự dựa vào mô bệnh học phân thành 3 phân nhóm vào năm 1977 (CCAM typ I, II, III) và mở rộng thành 5 loại với tên mới là dị tật nang phổi bẩm sinh (CPAM) bởi Stocker vào năm 2002 [9] gồm: CPAM typ0 thường loạn sản hoặc bất sản phế nang hoặc những nang rất nhỏ và không thích hợp với cuộc sống. Type I thường 1 nang lớn 2 - 10cm. Type II gồm nhiều các nang nhỏ <2cm. Type III thường là 1 khối nang rắn xung quanh có nhiều nang nhỏ hiểm gấp. Type IV thường u nang lớn lên tới 10cm.

Chẩn đoán CPAM thường được thực hiện ở thời kỳ bào thai hoặc trong giai đoạn sơ sinh khi đứa trẻ có biểu hiện suy hô hấp tiến triển hoặc đến tuổi trưởng thành với những biểu hiện viêm phổi

tái phát chúng có thể gây thiểu sản phổi và có tiên lượng xấu [3].

Mục tiêu của nghiên cứu:

1. *Tỷ lệ của CPAM.*
2. *Các hình thái của CPAM ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*
3. *Biểu hiện lâm sàng của CPAM.*

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca bệnh bằng hồi cứu và tiền cứu.

2. Tiêu chuẩn chọn mẫu: bệnh nhân CPAM có kết quả sinh thiết GPB.

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Lâm sàng: khò khè, suy hô hấp sau đẻ, ho kéo dài dai dẳng, viêm phổi tái nhiễm.

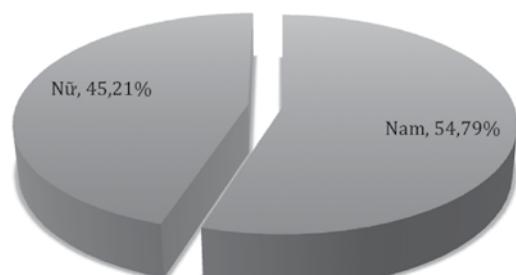
Cận lâm sàng: chụp CT scan cho kết quả nang phổi kết hợp với kết quả sinh thiết GPB.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Tuổi và giới và tiền sử sản khoa của đối tượng nghiên cứu

Trong 5 năm có 73 bệnh nhân CPAM được

phát hiện, chiếm 0,19% bệnh nhân vào viện vì lý do hô hấp.



Hình 1. Biểu đồ phân bố giới tính

Giới: tỷ lệ nam/nữ: $40/33 = 1,21$, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ.

Tuổi: Lứa tuổi chẩn đoán thường <1 tuổi chiếm (53,42%) cũng tương đương với các nghiên cứu trước. Tuổi phát hiện sớm nhất là 1 ngày có 3 trường hợp, lớn nhất 15 tuổi, trong đó sơ sinh 6 trường hợp chiếm 8,22% đều là CPAM type II.

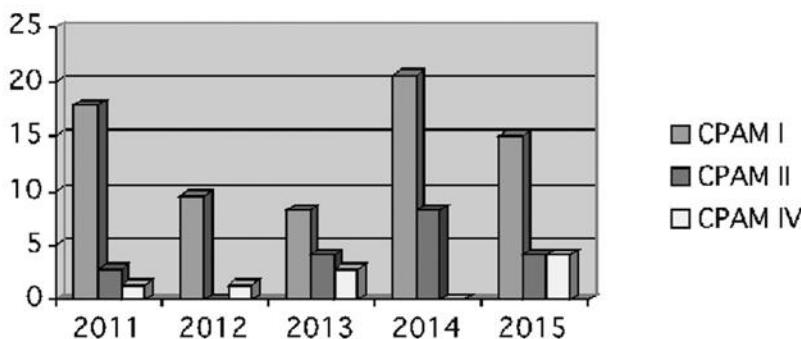
Tiền sử: Trong số các bệnh nhân CPAM không ghi nhận được các tiền sử sản khoa rõ ràng: có 2 ca mẹ có biểu hiện dư ối, 1 trường hợp phát hiện CPAM khi thai ở tháng thứ 6.

2. Phân loại các hình thái dị dạng nang phổi bẩm sinh

Bảng 1. Phân loại các hình thái của CPAM

	CPAM type I		CPAM type II		CPAM type IV		TỔNG	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
2011	13	17,81	2	2,74	1	1,37	16	21,92
2012	7	9,59	0	0,00	1	1,37	8	10,96
2013	6	8,22	3	4,11	2	2,74	11	15,07
2014	15	20,55	6	8,22	0	0,00	21	28,77
2015	11	15,07	3	4,11	3	4,11	17	23,29
Tổng	52	71,23%	14	19,18%	7	9,59 %	73	100 %

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 73 bệnh nhân được chẩn đoán CPAM, trong đó 52 ca CPAM type I chiếm (71,23%), 14 ca CPAM type II chiếm (19,18%), 7 ca CPAM type IV chiếm (9,59%), cũng phù hợp với các nghiên cứu khác. Theo J. Thomas Stocker và Priiest JT et al [8, 9] thì CPAM type I chiếm 60%-70%, type II (10-30%), type IV(5-15%). Có 4 trường hợp CPAM type II kết hợp với phổi biệt lập chiếm 28,57% trong khi đó theo Priest JR[8] thì CPAM typ II có tỷ lệ mắc các bất thường liên quan cao, lên đến 60%[5].

**Hình 2. Biểu đồ tỷ lệ các Typ CPAM theo từng năm**

Tỷ lệ CPAM type I gấp tỷ lệ cao trong tất cả các năm, năm 2012 không phát hiện trường hợp nào type II, 2014 không phát hiện được type IV.

Nghiên cứu này của chúng tôi phân loại các type có tỷ lệ tương đương với các nghiên cứu trước.

Bảng 2. Phân loại các type nang phổi của các tác giả

Năm	Tác giả	CPAM I %	CPAM II %	CPAM III %	CPAM IV %
1997	Stock JT	50-70	15-30	5-10	5-15
2007	Mary Jane B	75	10-15	10	
2013	Matt A.	70	15-20	10	
2011-2015	Chúng tôi	71,23	19,18	0	9,59

Trong nghiên cứu này không phát hiện được trường hợp nào là CPAM typ 0 và typ III. Trong các nghiên cứu của các tác giả trước thì CPAM typ III phát hiện được từ 5-10% và typ 0 <3%.

3. Lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3. Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	CPAM type I		CPAM type II		CPAM type IV		Tổng	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Ho cơn	47	64,38	12	16,44	7	9,59	66	90,41
Sốt	44	60,27	13	17,81	5	6,85	62	84,93
Khò khè	42	57,53	11	15,07	4	5,48	57	78,08
Thở nhanh	37	50,68	9	12,33	6	8,22	52	71,22
Rút lõm lồng ngực	31	42,46	8	10,96	5	6,85	44	60,27
Tím tái	24	32,88	5	6,85	3	4,11	32	43,84
RRFN giảm khu trú	23	31,51	7	9,59	5	6,85	35	47,95
Ran ảm	47	64,38	11	15,07	4	5,48	62	84,93

Lâm sàng

Triệu chứng cơ năng lúc nhập viện: ho cơn (90,41%), sốt (84,93%), khò khè (78,08%). Tím tái tùng cơn (43,84%) chỉ gặp ở trẻ dưới 6 tháng, có 1 trẻ 9 tuổi ho ộc mủ với CPAM type II abces hóa. Thở nhanh thường gặp (71,22%) nhưng không đặc hiệu, rút lõm lồng ngực (60,27%) chủ yếu ở trẻ <1 tuổi. SHH 42 ca chiếm (57,53%) trong đó CPAM type II có 14 chiếm (19,18%), viêm phổi: 46 ca (63,01%).

Biểu hiện đầu tiên để trẻ nhập viện thường là suy hô hấp ở trẻ < 1 tuổi và các dấu hiệu của viêm phổi (ho cơn, sốt, thở nhanh, phổi ran ảm). Khác với các dạng đường thở, dấu hiệu đầu tiên được phát hiện là khò khè.

Bệnh cảnh trước phát hiện dị tật rất thay đổi, tuy nhiên hầu hết đều có biểu suy hô hấp ở trẻ nhỏ và viêm phổi tái nhiễm nhiều lần ở những trẻ lớn, có 2 trường hợp phải xử trí cấp cứu ngay sau đẻ.

Hội chứng nhiễm trùng khi nhập viện chiếm (73,81%), một số không có dấu hiệu nhiễm trùng do đã được điều trị trước khi nhập viện.

Hình ảnh X- Quang:

Hình ảnh bóng khí to hay gấp nhất (82,19%), có thể có các hình ảnh abces (7,14%), một hoặc nhiều bóng khí thay đổi theo thời gian, trung thất bị đẩy lệch trong hầu hết các trường hợp, mức độ lệch theo kích thước của nang, một số các hình ảnh không đặc hiệu như đông đặc nhu mô phổi, xẹp rỗn phổi, viêm phổi thường đi kèm.

CT scan: phát hiện được nhiều nang khí 1 bên thường liên quan với 1 thùy phổi. Phát hiện được 4 trường hợp CPAM kết hợp phổi biệt lập do CT scan dựng hình phát hiện mạch máu bắt thường cung cấp cho thùy phổi (thùy dưới phổi trái) siêu âm Doppler cũng thấy mạch máu này.

Bảng 4: Kích thước của các nang phổi trên CTCT

Kích thước nang	CPAM type I	CPAM type II	CPAM type IV	Tổng
2-10cm	52	1	7	60
< 2cm	0	13	0	13

Hình ảnh bóng khí lớn 2-10cm gấp 60 ca chiếm (82,19%) gồm tất cả các CPAM type I và IV phù hợp với các nghiên cứu khác. Bóng khí < 2cm là 13 ca chiếm (17,81%) trong đó hoàn toàn là CPAM type II cũng phù hợp với các nghiên cứu trước [2].

GPB: 52 CPAM type I, 14CPAM type II (có 2 phổi biệt lập kết hợp với CPACCPAM type II), 7 CPAM type IV, không phát hiện được trường hợp nào CPAM type III và type 0 (do type III tiên lượng rất nặng và type 0 thì rất hiếm).

IV. BÀN LUẬN

CPAM là một dị tật bẩm sinh không có yếu tố di truyền, hiếm gặp, do bất thường u mô thừa của phổi không rõ nguyên nhân. Nam gấp nhiều hơn

nữ, thường giới hạn ở một thùy, nhưng có thể liên quan đến toàn bộ một bên phổi, hoặc cả hai phổi.

Theo nghiên cứu của chúng tôi lứa tuổi dưới 1 tuổi được phát hiện là 53,42%, sơ sinh khoảng 10% chủ yếu là CPAM type II cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới[6, 9]

CPAM typ I bao gồm 1 nang lớn từ 2-10cm, hay gấp nhất chiếm tỷ lệ (71,23%), tỷ lệ CPAM typ II (19,18%) tương đương với các nghiên cứu khác [7, 9]. CPAM type II biểu hiện SHH nặng nề hơn nên trẻ được phát hiện sớm hơn, có 4 trường hợp CPAM type II kết hợp với dị dạng phổi biệt lập cũng phù hợp với các nghiên cứu, không phát hiện được CPAM type III có thể do tiên lượng thể này thường nặng, bệnh nhân tử vong trước khi được phát hiện. CPAM type IV gồm các nang có kích thước lớn, hiếm gặp chiếm 9,59% cũng tương đương với các nghiên cứu khác ≈ 10%. Trong nghiên cứu này không phát hiện được trường hợp nào type 0, điều này cũng phù hợp chúng là rất hiếm ở các nghiên cứu trước.

Các biểu hiện lâm sàng phổi biến nhất của CPAM trong cuộc sống sau khi sinh là suy hô hấp tiến triển bao gồm thở nhanh, thở rên, co rút lồng ngực và tím tái. Ở trẻ lớn thường biểu hiện viêm phổi lặp đi lặp lại.

Chụp X-quang, chụp cắt lớp vi tính có giá trị cao trong chẩn đoán.

Kết quả GPB là tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán phân loại các type CPAM giúp cho tiên lượng bệnh [1].

V. KẾT LUẬN

CPAM là một dị tật nang phổi bẩm sinh. Nó có thể được chẩn đoán ở thời kỳ bào thai, trẻ sơ sinh cũng có khi đến tuổi trưởng thành mới phát hiện được. Biểu hiện lâm sàng sớm đa dạng: ho, khò khè, suy hô hấp ở trẻ nhỏ, trẻ lớn thường gặp với biểu hiện viêm phổi tái diễn. X-quang cho chẩn đoán định hướng, CT scan đánh giá tốt thương tổn, vị trí, các dị dạng kèm theo. Chẩn đoán xác định loại dị dạng nang phổi, phân loại type dựa vào kết quả GPB. CPAM type I hay gấp nhất và có tiên lượng tốt, type III có tiên lượng xấu, type IV hiếm gặp, type 0 rất hiếm gặp và không thích nghi với cuộc sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azizkhan RG Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int.* Jun 2008;24(6):643-657, pp.
2. Biyyam DR, Chapman T, et al. (2010), "Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation", *Radiographics*, 30 (6, pp. 1721-38.
3. Collins J, Stern EJ (2007), "Chest radiology, the essentials", *Lippincott Williams & Wilkins*, pp. ISBN:0781763142.
4. Gluecker T, Lang F, et al. (2001), "2D and 3D CT imaging correlated to rigid endoscopy in complex laryngo-tracheal stenoses", *Eur Radiol*, 11(1), pp. 50-54.
5. Kao SW, Zuppan CW, et al. (2011), "AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: type 2 congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM)", *Radiographics*, 31 (3), pp. 743-8.
6. Laberge JM, Flageole H, et al. (2001), "Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience", *Fetal Diagn Ther*, 16(3), pp. 178-86.
7. Luján M, Bosque M, et al. (2012), "Late-onset congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Embryology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up", *Respiration*, 69(2), pp. 148-54.
8. Priest JR, Williams GM, et al. (2009), "Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy", *Pediatr Pulmonol*, 44, pp. 14-30.
9. Stocker JT (2002), "Congenital pulmonary airway malformation: a new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung.", *Histopathology*, 41(suppl 2), pp. 424-431.

ABSTRACT

CONGENITAL PULMONARY AIRWAY MALFORMATION IN CHILDREN AT THE NATIONAL HOSPITAL OF PAEDIATRICS

Congenital pulmonary airway malformation (CPAM), formerly known as congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM). The underlying cause for CPAM is unknown, is the most common deformity of the lung congenital malformations. It occurs in approximately 1 in every 30,000 pregnancies.

Objective: Frequency, types of congenital pulmonary airway malformation.

Aim: Prevalence of CPAM. Charater of CPAM and clinical charater of CPAM.

Object: Patients with CPAM who were hospitalised in Respiratory department of the National Hospital of Pediatrics from 1/2011 to 7/2015.

Method: prospective descriptive study.

Results: 42 patients CPAM from 1 days to 15 years old. 0.19% of respiratory patients. <12 months old (50%). Male 54.79%. CPAMI 71.23%, CPAM II 19.18% (include 4 patients with pulmonary sequestration), CPAM IV 9.59%. Symptoms: new-born cyanosis when cry, wheezing, respiratory distress, persistent cough, recurrent pneumonia.

Keywords: Congenital pulmonary airway malformation.

NGHIÊN CỨU VÀ TRIỂN KHAI HỆ THỐNG QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Chủ Đức Hoàng*

* Trường Đại học Bách khoa Hà Nội, Hà Nội

TÓM TẮT

Đái tháo đường đang phát triển mạnh và gây ảnh hưởng đến 5,5 triệu người Việt Nam (chiếm 6% dân số) và 348 triệu người trưởng thành trên thế giới – chiếm 6,4% dân số trưởng thành trên toàn cầu. Bệnh nhân đái tháo đường được yêu cầu theo dõi nồng độ glucose trong máu thường xuyên và liên tục để kiểm soát tình trạng bệnh của họ. Tuy nhiên, các giải pháp hiện tại thường bất tiện trong việc ghi nhận thông số, kiểm soát và hỗ trợ tư vấn từ bác sĩ, chuyên gia. Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra một giải pháp tổng thể phục vụ cho cộng đồng người bệnh đái tháo đường và tim mạch tại Việt Nam. Giải pháp hỗ trợ các bệnh viện, phòng khám triển khai các dịch vụ khám chữa bệnh nhanh chóng và hiệu quả, hỗ trợ giảm tải bệnh viện công và tăng cường khả năng tương tác trao đổi giữa bệnh nhân với đội ngũ bác sĩ, chuyên gia. Giải pháp cũng hỗ trợ bệnh nhân tự theo dõi, quản lý quá trình điều trị bệnh, giúp họ dễ dàng tiếp cận với đội ngũ bác sĩ và chuyên gia.

Từ khóa: Theo dõi tiểu đường, bệnh đái tháo đường, đo nồng độ glucose...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (diabetes mellitus), hay còn có tên khác là bệnh tiểu đường, được biết đến là nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa, trong đó có mức đường trong máu cao trong một khoảng thời gian dài. [1][2] Thông thường, các loại tinh bột, chất đường và các chất dinh dưỡng khác được phân tách thành glucose và được máu chuyển đến các tế bào. Các tế bào sử dụng insulin, một chất nội tiết tố do tuyến tụy tiết ra, giúp chuyển hóa glucose thành năng lượng. Nếu không có đủ insulin, hay insulin không được sử dụng đúng, glucose sẽ tăng lên trong máu và nước tiểu, điều này sẽ gây nên rất nhiều vấn đề về sức khỏe. Các triệu chứng thường thấy của hiện tượng lượng đường trong máu cao bao gồm đi tiểu thường xuyên, khát nước nhiều và nhanh chóng. Nếu không có biện pháp kiểm soát và chữa trị, bệnh tiểu đường có thể gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm. [3] Các biến chứng cấp tính bao gồm tiểu đường nhiễm xe-ton axit (diabetic ketoacidosis) - và đường quá cao – nonketotic thâm thấu quá cao (nonketotic hyperosmolar coma). [4] Các biến chứng mãn tính thường gặp như bệnh tim mạch, đột quỵ, suy

thận, loét chân, mù mắt...

Đái tháo đường đang phát triển mạnh và gây ảnh hưởng đến 5,5 triệu người Việt Nam (chiếm 6% dân số) và 348 triệu người trưởng thành trên thế giới – chiếm 6,4% dân số trưởng thành trên toàn cầu. Đến 2030, con số này được dự báo tăng lên đến 7 triệu người Việt Nam và 438 triệu người hay 7,8% dân số trưởng thành trên toàn cầu [5]. Căn bệnh này làm hao tổn chi phí của những người mắc bệnh.



Hình 1: Số lượng người có nguy cơ và mắc bệnh tiểu đường tại Việt Nam

Dân số của Việt Nam trong năm 2015 rơi vào khoảng 92 triệu người, trong đó tỷ lệ mắc tiểu đường đã lên đến con số 5,7% tương đương với 5,244 triệu người. Trong số 5,244 triệu người

mắc tiêu đường thì có 4,2824 triệu người mắc tiêu đường type 2, 367 nghìn người mắc tiêu đường type 1 và 52 phụ nữ mang thai mắc tiêu đường thai kì. Đáng báo động hơn là tỷ lệ tiền tiêu đường và những người đã bị mắc tiêu đường mà chưa được phát hiện lên đến 13,11 triệu người. Trong đó chi phí trung bình cho mỗi bệnh nhân tiêu đường điều trị theo báo cáo của Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội là 800.000 VNĐ. Đái tháo đường tạo ra những gánh nặng kinh tế do gia tăng tỷ lệ mắc bệnh mới và số lượng các thương tật liên quan cùng xuất hiện. Hiện nay, người ta ước tính chi phí chăm sóc y tế hàng năm trên toàn thế giới cho bệnh nhân đái tháo đường vào khoảng 223 tỷ đô-la [6], con số này đang tiếp tục tăng lên theo tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường mới. Mỗi bệnh nhân tiêu đường tại Việt Nam cần tiêu tốn tối thiểu 500 đô-la mỗi năm cho quá trình điều trị bệnh tiêu đường. Hội Đái tháo đường quốc tế (IDF) ước tính chi tiêu cho bệnh đái tháo đường trên toàn thế giới tối thiểu sẽ là 561 tỷ đô-la vào năm 2030 [7,8].

Nghiên cứu của chúng tôi hướng đến một giải pháp tổng thể phục vụ cho cộng đồng người bệnh đái tháo đường và tim mạch tại Việt Nam. Giải pháp hỗ trợ các bệnh viện, phòng khám triển khai các dịch vụ khám chữa bệnh nhanh chóng và hiệu quả, hỗ trợ giảm tải bệnh viện công và tăng cường khả năng tương tác trao đổi giữa bệnh nhân với đội ngũ bác sĩ, chuyên gia. Giải pháp cũng hỗ trợ bệnh nhân tự theo dõi, quản lý quá trình điều trị bệnh, giúp họ dễ dàng tiếp cận với đội ngũ bác sĩ và chuyên gia.

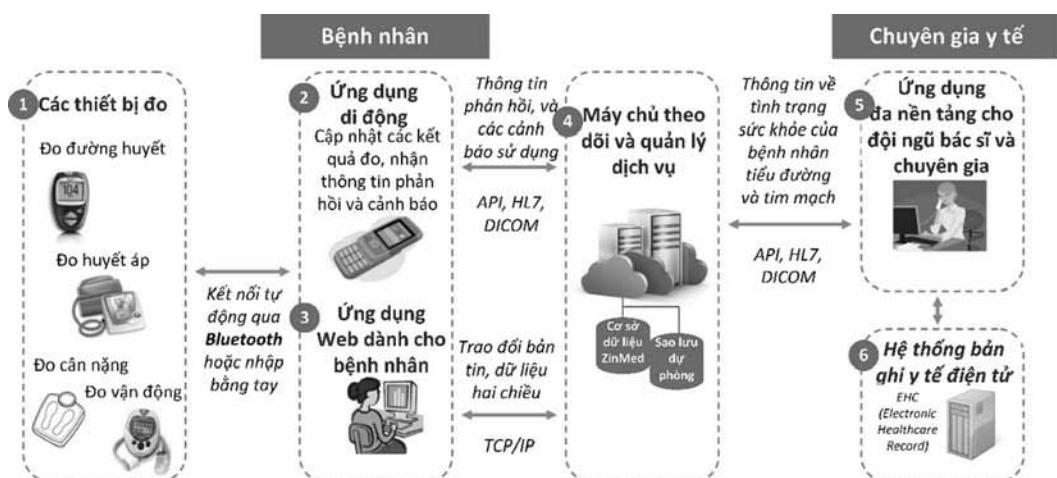
II. ĐÓI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu và thiết kế xây dựng hệ thống được sử dụng trên nền điện toán đám mây, hỗ trợ đa truy cập và đa phân hệ với khả năng bảo mật cao, đáp ứng các tiêu chuẩn an toàn thông tin của Việt Nam và thế giới. Hệ thống cho phép hỗ trợ nhiều nhóm đối tượng tương tác thông qua thiết bị tự động theo dõi, mobile phone, máy tính bảng cũng như máy tính cá nhân. Thông tin được đồng bộ trên máy chủ, cho phép phân quyền tương tác với người thân, bác sĩ hoặc cơ sở khám chữa bệnh.



Hình 2. Sơ đồ tổng quan hệ thống quản lý điều trị bệnh tiêu đường

Công trình “Nghiên cứu và triển khai Hệ thống quản lý điều trị bệnh đái tháo đường” được mô tả trong hình 3 dưới đây với 6 thành phần chính dựa trên các xu hướng công nghệ: Y tế di động từ xa, Điện toán đám mây và Nâng cao năng lực, ý thức chủ động tham gia khám chữa bệnh của bệnh nhân.



Hình 3: Sơ đồ tổng quan hệ thống quản lý điều trị bệnh đái tháo đường và tim mạch

III. KẾT QUẢ

Các thiết bị đo bao gồm tập hợp các thiết bị di động nhỏ gọn theo dõi thông số đường huyết, huyết áp, cân nặng và các tham số vận động để có thể theo dõi và ghi nhận các chỉ số sức khỏe của bệnh nhân. Ứng dụng di động hỗ trợ bệnh nhân và người dùng có thể cập nhật tự động dữ liệu đường huyết, huyết áp, cân nặng và vận động thông qua ứng dụng trên di động. Phần mềm nhỏ gọn, thuần việt và dễ sử dụng. Ứng dụng Web dành cho bệnh nhân hỗ trợ cho bệnh nhân và người dùng cũng như các thành viên trong gia đình có thể nhập thông tin sức khỏe từ xa thông qua mạng internet và máy tính cá nhân. Máy chủ theo dõi và quản lý dịch vụ tích hợp điện toán đám mây và máy chủ cục bộ cho phép quản lý hệ thống cơ sở dữ liệu lớn an toàn và bảo mật nhiều lớp. Ứng dụng đa nền tảng cho đội ngũ bác sĩ và chuyên gia bao gồm ứng dụng di động đa nền tảng và hệ thống website giúp bác sĩ và chuyên gia có thể tương tác với hệ thống trong nhiều thời điểm và vị trí khác nhau. Hệ thống bản ghi y tế điện tử có thể xuất/nhập dữ liệu y tế cá nhân khi bệnh nhân yêu cầu tới các định dạng bất kỳ tuân theo quy định của Bộ Y tế.

Chúng tôi đang xây dựng và hoàn thiện giải pháp Quản lý điều trị bệnh tiểu đường hỗ trợ tám phân hệ khác nhau gồm: Bệnh nhân, người thân, bác sĩ, tiếp nhận, thu ngân, nghiên cứu, đối tác và quản trị như mô tả trong bảng 1.



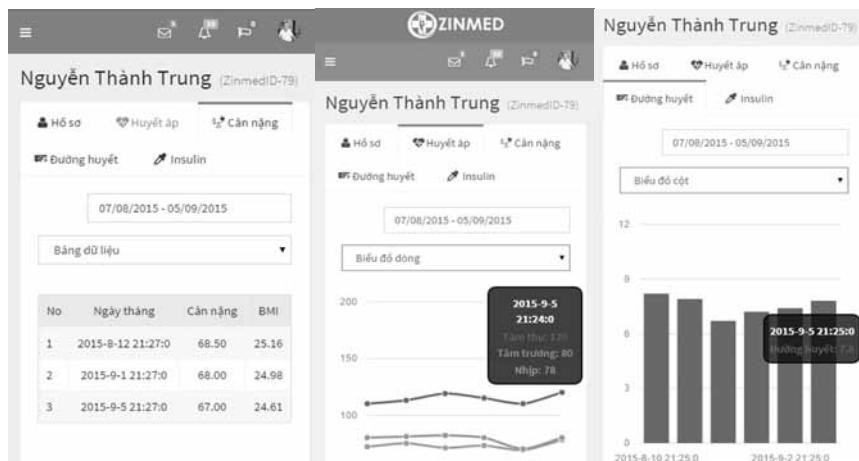
Hình 4. Các phân hệ tương tác với hệ thống quản lý điều trị đái tháo đường

Tính năng chính của tám phân hệ này được mô tả trong bảng 1 dưới đây. Các phân hệ đều được quản lý thống nhất thông qua website điện toán đám mây.

Bảng 1. Tám phân hệ trong giải pháp quản lý điều trị bệnh tiểu đường

STT	Phân hệ	Tính năng chính
1	Bệnh nhân	Hỗ trợ bệnh nhân lưu trữ hồ sơ bệnh án, kiểm tra tình trạng bệnh lý, nhận lời khuyên kịp thời của đội ngũ y bác sĩ và chuyên gia trong hệ thống
2	Người thân	Cho phép theo dõi tình trạng sức khỏe của người thân cùng tham gia trên hệ thống, hỗ trợ hệ thống cảnh báo và báo cáo khi tình trạng sức khỏe của người thân không tốt
3	Tiếp nhận	Hỗ trợ phân hệ bác sĩ và phòng khám, tiếp nhận thông tin của người bệnh và đặt lịch hẹn cũng như tư vấn thuốc
4	Bác sĩ	Phân hệ bác sĩ có thể quản lý bệnh nhân, kiểm tra tình trạng sức khỏe 24/7 của bệnh nhân trong hệ thống của mình và đưa ra lời khuyên kịp thời và đúng đắn
5	Thu ngân	Hỗ trợ bác sĩ cũng như phòng khám, tính toán chi phí cũng như báo cáo thu chi cho bác sĩ, phòng khám
6	Nhà thuốc	Hỗ trợ hợp tác và cung ứng thuốc cho bác sĩ cũng như phòng khám. Đưa ra lời khuyên sử dụng thuốc hợp lý cho người dùng
7	Nghiên cứu	Sử dụng báo cáo cũng như các chỉ số trung bình của bệnh nhân trong hệ thống, từ đó triết xuất ra báo cáo cũng như những số liệu phục vụ cho công việc nghiên cứu
8	Quản trị	Hỗ trợ các phân hệ khác trong hệ thống, quản trị, backup cơ sở dữ liệu, kịp thời đưa ra những điều chỉnh hợp lý khi hệ thống gặp sự cố

Bên cạnh đó với ứng dụng web tùy có độ tùy biến cao, giải pháp có thể dễ dàng truy cập thông qua thiết bị di động, máy tính bảng và máy tính cá nhân. Hình dưới đây là giao diện người dùng di động cho phép bệnh nhân có thể tự nhập các thông số đường huyết, huyết áp, Insulin và cân nặng.



Hình 5. Giao diện sử dụng phân hệ bệnh nhân

Ứng dụng cho phép người thân của bệnh nhân cũng có thể tham gia vào hệ thống. Cho phép họ theo dõi và nhận cảnh báo từ những dữ liệu nhập vào của người thân. Giúp họ có thể cập nhật tình trạng của người thân 24/7. Khi mức độ đường huyết hoặc huyết áp của bệnh nhân tăng quá cao hoặc quá thấp, ngay lập tức hệ thống sẽ gửi cảnh báo đến cho bác sĩ và người thân của bệnh nhân trong hệ thống. Dựa trên những đánh giá, báo cáo và tính toán trong hệ thống. Ứng dụng hỗ trợ xuất báo cáo tổng quan về các chỉ số bệnh nhân bác sĩ. Có thể xử lý và đánh giá ngay trên file Excel.

IV. KẾT LUẬN

Giải pháp hướng đến giá trị xã hội tốt đẹp, nâng cao ý thức của người dân về chăm sóc, điều trị và chữa bệnh, thúc đẩy phát triển kinh tế và thị trường thuốc, thực phẩm chức năng, dụng cụ và thiết bị y tế cho bệnh nhân tiểu đường. Bên cạnh đó, giải pháp cũng hỗ trợ dịch vụ khám chữa bệnh tiên tiến, giảm tải cho bệnh viện và cung cấp thông tin nhanh chóng, chính xác, hiệu quả cho người dân cũng như các tổ chức y tế với ba kết quả chính bao gồm:

1. Hệ thống ứng dụng quản lý điều trị bệnh tiểu đường và tim mạch với nhiều tính năng như

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. "Diabetes Blue Circle Symbol". International Diabetes Federation. 17 March 2006.
2. "About diabetes". World Health Organization. Retrieved 4 April 2014.
3. "Diabetes Fact sheet N°312". WHO. October 2013. Retrieved 25 March 2014.
4. Kitabchi, AE; Umpierrez, GE; Miles, JM; Fisher, JN (Jul 2009). "Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes" *Diabetes Care* 32 (7): 1335–43. doi:10.2337/dc09-9032. PMC 2699725. PMID 19564476.
5. Shoback, edited by David G. Gardner,

tự động kết nối với thiết bị theo dõi và đồng bộ dữ liệu, đẩy tin tức tự động tới bệnh nhân, theo dõi và cảnh báo các trường hợp bất thường.

2. Hệ thống dữ liệu y tế điện tử cá nhân về tiểu đường và tim mạch bao gồm thông tin bệnh lý, dữ liệu của hàng trăm ngàn người dùng, thông tin về phòng khám, bác sĩ, thuốc hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường và tim mạch.

3. Website tương tác, quản lý hệ thống, tích hợp với chuẩn dữ liệu theo quy định của bộ y tế và các tổ chức trên thế giới.

Dolores (2011). "Chapter 17". Greenspan's basic & clinical endocrinology (9th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 0-07-162243-8.

6. RSSDI textbook of diabetes mellitus. (Rev. 2nd ed.). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2012. p. 235. ISBN 9789350254899.

7. "The top 10 causes of death Fact sheet N°310". World Health Organization. Oct 2013.

8. Rippe, edited by Richard S. Irwin, James M. (2010). Manual of intensive care medicine (5th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 549. ISBN 9780781799928.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG THIẾU MÁU Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

Hà Phan Hải An*, Lê Thị Hương Thủy**
 *Trường Đại học Y Hà Nội, **Bệnh viện Đồng Đa, Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả, tiền cứu tiến hành từ 1/2012 đến 6/2012 trên 227 bệnh nhân trưởng thành cả 2 giới được ghép thận từ 3 tháng trở lên, có tình trạng chức năng thận ổn định và đang theo dõi định kỳ tại Khoa Thận - Lọc máu Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Các BN được khảo sát tình trạng thiếu máu và một số nguyên nhân gây thiếu máu. Kết quả cho thấy có 18,1% BN nghiên cứu có thiếu máu, hầu hết ở mức độ nhẹ, không có BN thiếu máu nặng. Phần lớn BN thiếu máu nằm trong độ tuổi 30-49, nữ giới hay bị thiếu máu hơn nam giới. Giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm cơ bản đều nằm trong giới hạn bình thường, trừ ferritin huyết thanh tăng cao hơn trị số bình thường. Tình trạng tăng CRP và ferritin huyết thanh ghi nhận được ở 43,9% và 41,5% số BN thiếu máu. Bệnh thận mạn tính giai đoạn 1 và 2 tương ứng là 2,4% và 43,9%, còn giai đoạn 3 là 53,7%. Mặc dù không có triệu chứng lâm sàng, 58,5% số BN thiếu máu trong nghiên cứu có dấu hiệu viêm - loét dạ dày - tá tràng trên nội soi. Các nguyên nhân gây thiếu máu khác ít gặp ở nhóm BN nghiên cứu. Tình trạng thiếu máu khá phổ biến ở BN sau ghép tạng, ngay cả khi chức năng thận ghép còn rất tốt. Cần chủ động rà soát các nguyên nhân gây thiếu máu và xử lý sớm để hạn chế những ảnh hưởng tiêu cực của thiếu máu lên tình trạng chức năng thận ghép và tỷ lệ sống của BN ghép thận.

Từ khóa: thiếu máu, ghép thận.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là một trong những biểu hiện thường xuyên và không hồi phục của bệnh thận mạn tính (BTMT). Tình trạng thiếu máu làm tăng nguy cơ tử vong ở các bệnh nhân (BN) có các bệnh lý mạn tính kèm theo. Trong dân số nói chung, thiếu máu mạn tính là một trong những nguyên nhân dẫn đến phì đại tâm thất trái và được công nhận là yếu tố nguy cơ cao ở các BN tử vong do nguyên nhân tim mạch [1] [4].

Hiện nay, với liệu pháp điều trị bằng bổ sung erythropoietin ngoại sinh, người ta đã cải thiện được đáng kể mức độ thiếu máu ở các BN bị BTMT. Tuy nhiên, tình trạng này thường xuất hiện khi mức lọc cầu thận (MLCT) giảm xuống dưới 40ml/phút/1,73m² và có khoảng 75% số BN bắt đầu lọc máu với nồng độ hemoglobin (Hb) từ 11g/dl trở xuống [2].

Đối với các BN suy thận mạn tính nặng phải điều trị thay thế bằng phương pháp lọc máu, tình trạng thiếu máu rất thường gặp. Riêng đối với

những người được ghép thận và nếu thận ghép hoạt động tốt, người ta kỳ vọng rằng tình trạng thiếu máu của BN sẽ được cải thiện bền vững mà không cần điều trị bổ sung. Tuy nhiên, trên thực tế vẫn có một tỷ lệ BN nhất định còn tồn tại tình trạng thiếu máu sau ghép thận mặc dù chức năng thận ghép trong giới hạn bình thường.

Vấn đề thiếu máu ở BN sau ghép thận được nhiều tác giả trên thế giới quan tâm, do tình trạng này cũng là yếu tố nguy cơ gây biến cố tim mạch, làm giảm tỷ lệ sống của bệnh nhân và của thận ghép. Ở Việt Nam, ghép tạng nói chung và ghép thận nói riêng vẫn là lĩnh vực còn khá mới mẻ, số lượng BN được ghép thận chưa nhiều và chưa có công trình nghiên cứu trong nước nào đánh giá một cách hệ thống về vấn đề này. Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài "Khảo sát tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân sau ghép thận" nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ mắc, mô tả đặc điểm thiếu máu và tìm hiểu một số nguyên nhân gây thiếu máu ở BN sau ghép thận.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu mô tả, tiền cứu, tiền hành từ tháng 01/2012 - 06/2012 trên tất cả BN trưởng thành, cả hai giới, đã được ghép thận và được theo dõi định kỳ tại Khoa Thận - Lọc máu Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Các BN được chọn vào nghiên cứu đã được ghép thận tối thiểu 3 tháng trước đó, có tình trạng chức năng thận ổn định (MLCT tính theo công thức Cockroft-Gault dao động trong khoảng -1,0 đến +1,0 ml/phút/1,73m²/năm trong tối thiểu 2 năm [5]). Chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu các BN bị mất máu cấp, đang trong tình trạng nhiễm trùng cấp tính, đang mắc các bệnh lý ác tính hoặc có thai. Các BN được thăm khám lâm sàng kỹ, định lượng creatinine huyết thanh để ước tính MLCT theo công thức Cockroft-Gault và phân loại giai đoạn BTMT (theo tiêu chuẩn của Hội Thận học Hoa Kỳ 2002), làm xét nghiệm công thức máu để phát hiện và phân loại tình trạng thiếu máu (theo tiêu chuẩn của WHO). Khi được phát hiện tình trạng thiếu máu, BN sẽ được làm các xét nghiệm và thăm dò để khảo sát nguyên nhân gây

thiếu máu (chức năng gan, tình trạng sắt, vitamin B12, acid folic, tình trạng dinh dưỡng, viêm, nhiễm một số virus, nội soi dạ dày-tá tràng, xét nghiệm phân tim hồng cầu và ký sinh trùng). Các số liệu thu được xử lý bằng phương pháp toán thống kê y học, chương trình SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sử dụng theo p <0,05 hoặc tính theo khoảng tin cậy 95%. Thông tin của BN được bảo mật và chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe mà không nhằm mục đích nào khác. Các xét nghiệm và thăm dò được thực hiện theo đúng quy trình khám chữa bệnh, không phải là nghiên cứu can thiệp và không gây thêm bất cứ nguy cơ nào cho người bệnh tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Có 227 BN (152 nam - 66,9% và 75 nữ - 31,1%) đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và được đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi phát hiện được 41 người có thiếu máu, chiếm tỷ lệ 18,1%.

Đặc điểm lâm sàng của nhóm 41 BN có thiếu máu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân thiếu máu (n=41)

Đặc điểm	Chỉ số trung bình	Số BN	%	
Giới Nam:Nữ	1:1,28			
Nam		18	43,9	
Nữ		23	56,1	p = 0,001
Tuổi, năm	40,9 ± 10,5			Trẻ nhất 20, già nhất 60
20 - 29		5	12,2	
30 - 39		16	39,0	
40 - 49		10	24,4	(63,4)
≥ 50		10	24,4	
Chỉ số khối cơ thể (BMI)				
< 18,5		5	12,2	
18,5 - 25		32	78,2	
> 25		4	9,7	

Phần lớn BN thiếu máu ở độ tuổi 30-49, và nữ giới hay bị thiếu máu hơn nam giới. Rất ít BN bị thừa cân.

Bảng 2. Kết quả một số chỉ số xét nghiệm máu của nhóm BN có thiếu máu (n=41)

Chỉ số	Giá trị			Độ lệch
	Thấp nhất	Cao nhất	Trung bình	
Xét nghiệm huyết học				
Hồng cầu (T/l)	3,00	5,30	3,90	0,49

Chỉ số	Giá trị			Độ lệch
	Thấp nhất	Cao nhất	Trung bình	
Hb (g/l)	83,00	126,00	109,71	9,69
MCV (f/l)	64,00	100,00	89,14	6,58
MCHC (g/l)	323,00	347,00	325,56	19,05
Xét nghiệm sinh hóa				
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	62,00	141,00	101,70	21,70
Albumin (g/l)	27,00	50,00	42,27	4,14
Protein (g/l)	64,00	87,00	76,21	5,13
Acid folic (nmol/l)	9,30	194,70	34,26	30,01
Vitamin B ₁₂ (pmol/l)	54,00	1244,00	469,54	229,11
Sắt ($\mu\text{mol/l}$)	6,08	48,00	18,58	8,32
Ferritin (ng/ml)	10,28	5794,00	606,53	933,46
Transferin (mg/dl)	154,00	365,00	241,61	42,38
CRP (mg/dl)	0,07	22,58	1,88	4,01

Giá trị trung bình các xét nghiệm huyết học và sinh hóa đều nằm trong giới hạn bình thường mặc dù dao động trong một dải khá rộng, chỉ riêng ferritin huyết thanh là ở mức cao.

Xem xét tình trạng thiếu máu ở nhóm BN nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy hầu hết các trường hợp chỉ thiếu máu mức độ nhẹ, không có ai thiếu máu nặng. Có tới 36,6% số BN thiếu máu có kích thước hồng cầu bất thường (bảng 3).

Bảng 3. Phân loại thiếu máu

	Đặc điểm	Số BN	%
Mức độ thiếu máu	Nhẹ	33	80,5
	Vừa	8	19,5
	Nặng	0	0
Phân loại theo thể tích hồng cầu (HC)	HC nhỏ	8	19,5
	HC trung bình	26	63,4
	HC to	7	17,1

Các nguyên nhân có thể liên quan đến tình trạng thiếu máu được khảo sát và kết quả được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Các nguyên nhân liên quan đến tình trạng thiếu máu

Chỉ số khảo sát	Đặc điểm	Số BN	%
Albumin máu	< 40g/l	12	29,3
	$\geq 40 \text{ g/l}$	29	70,7
CRP	Bình thường < 1 mg/l	23	56,1
	Tăng $\geq 1 \text{ mg/l}$	18	43,9
Ferritin huyết thanh	Giảm	4	9,7
	Bình thường	20	48,8
	Tăng	17	41,5

Chỉ số khảo sát	Đặc điểm	Số BN	%
Sắt huyết thanh	Giảm	0	0
	Bình thường	35	84,4
	Tăng	6	14,6
Transferrin huyết thanh	Giảm	7	17,1
	Bình thường	34	82,9
	Tăng	0	0
Acid Folic huyết thanh	Giảm	0	0
	Bình thường	36	87,8
	Tăng	5	12,2
Vitamin B12	Giảm	4	9,8
	Bình thường	30	73,2
	Tăng	7	17,0
Tình trạng nhiễm virus viêm gan	Có nhiễm	33	80,5
	Không nhiễm	8	19,5
Kết quả nội soi dạ dày-tá tràng	Bình thường	17	41,5
	Có tổn thương viêm/loét	24	58,5
Kết quả XN phân	Có KST	0	0
Giai đoạn bệnh thận mạn theo MLCT ước tính	GĐ 1 (90-120ml/ph)	1	2,4
	GĐ 2 (60-89ml/ph)	18	43,9
	GĐ 3 (30-59ml/ph)	22	53,7

Không ghi nhận được rõ tình trạng thiếu sắt hay thiếu acid folic ở các BN nghiên cứu, nhưng có một tỷ lệ nhỏ BN thiếu vitamin B12. Hơn 40% số BN nghiên cứu có chỉ điểm của tình trạng viêm. Gần một nửa số BN thiếu máu vẫn có chức năng thận tốt (BTMT giai đoạn 1-2). Đặc biệt, 58,5% số BN này có biểu hiện tổn thương niêm mạc dạ dày-tá tràng trên nội soi.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ thiếu máu ở BN sau ghép thận trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,1%, mặc dù không phải rất cao so với số liệu được một số tác giả nước ngoài đã công bố [9], nhưng vẫn đáng được ghi nhận và lưu ý xứng đáng. Nhìn chung, tình trạng thiếu máu ở các BN sau ghép thận chưa được chú ý đến một cách đầy đủ. Đối với nhóm BN này, người ta quan tâm nhiều hơn đến tình trạng thải ghép và sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, cũng như giải quyết các biến chứng khác. Tuy nhiên, tình trạng thiếu máu có thể dẫn đến phì đại tim thất trái, suy tim xung huyết, góp phần làm tăng tỷ lệ biến cố tim mạch gây tăng tỷ lệ tử vong. Đây cũng là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ thải ghép, làm tiến triển BTMT ở BN ghép thận. Nhóm nghiên cứu Darshika Chhabra theo dõi 1023 BN

sau ghép thận trong thời gian 4 năm nhận thấy có sự liên quan giữa tình trạng thiếu máu với tỷ lệ tử vong và thải ghép [3]. Việc phát hiện sớm và điều trị tối ưu tình trạng thiếu máu ở BN sau ghép thận góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như giảm tỷ lệ tử vong cho nhóm BN này.

Tỷ lệ thiếu máu ở nữ giới cao hơn rõ rệt so với nam giới trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi và điều này có thể liên quan đến tình trạng kinh nguyệt ở phụ nữ. Nhóm tác giả TC Mix cũng có nhận xét tương tự và coi sự xuất hiện trở lại chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ là một yếu tố liên quan đến thiếu máu [7]. Bên cạnh đó, có thể phụ nữ thường có xu hướng ăn kiêng để giảm cân hoặc giữ cân ổn định.

Cũng như ở các BN bị BTMT khác, tình trạng chức năng thận ghép có ảnh hưởng rõ rệt lên tình

trạng thiếu máu ở BN sau ghép thận. Tình trạng thiếu máu thường được quan sát thấy từ khá sớm, khi MLCT bắt đầu suy giảm và tỷ lệ cũng như mức độ thiếu máu tăng dần cùng với sự tiến triển của BTMT. Tuy nhiên, nếu chức năng thận ghép trong giới hạn bình thường, cần tìm nguyên nhân gây thiếu máu khác. Tình trạng viêm mạn tính là một trong những nguyên nhân không kinh điển gây thiếu máu ngày càng được quan tâm. Một số tác giả đề cập tới tình trạng viêm trong các nghiên cứu ở BN thiếu máu sau ghép thận thông qua giá trị của CRP. Nghiên cứu của Winkelmayer nhận thấy 40,0% BN có chỉ số CRP cao hơn bình thường [10], cũng tương tự như kết quả của chúng tôi. Bên cạnh đó, sự tăng ferritin máu và có thể đi kèm với transferrin máu giảm đôi khi cũng liên quan đến tình trạng viêm mạn tính sau ghép thận. Điều này nhiều khi gây khó khăn cho việc chẩn đoán tình trạng thiếu máu do thiếu sắt. Chúng tôi không ghi nhận được tình trạng thiếu sắt ở nhóm BN nghiên cứu. Tuy nhiên, Lorenz phát hiện 20,1% BN có thiếu sắt trong tổng số 438 BN ghép thận ở Áo [6], Moore và cộng sự phát hiện ra rằng 60,0% BN ghép thận không có thiếu sắt ở thời điểm bắt đầu ghép đã rơi vào tình trạng thiếu sắt sau ghép thận 6 tháng [8]. Mặc dù tình trạng thiếu hụt vitamin B12, acid folic chưa phải là đáng kể trong nghiên cứu này, do số lượng BN nghiên cứu chưa nhiều, chúng tôi cho rằng vẫn cần lưu ý đến vấn đề này.

Tình trạng viêm loét dạ dày - tá tràng cũng

có thể là một yếu tố góp phần gây thiếu máu. Các BN nghiên cứu của chúng tôi mặc dù không có triệu chứng chủ quan rõ rệt, nhưng được chủ động thăm dò bằng nội soi đường tiêu hóa trên. Ngoài việc phát hiện các tổn thương viêm-loét, đây có lẽ cũng là một thăm dò cần thiết để phát hiện sớm ung thư dạ dày ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao này. Mặc dù không tìm thấy dấu hiệu nhiễm ký sinh trùng trong phân ở nhóm BN nghiên cứu, chúng ta không nên quên tình trạng bệnh lý này trong điều kiện Việt Nam.

Chúng tôi chưa thực hiện được xét nghiệm tìm Parvovirus B₁₉ do chưa có phương tiện trong nước, tuy nhiên đây cũng là một nguyên nhân gây thiếu máu khó điều trị và có thể tới mức độ nặng, gây nguy hiểm cho người nhận thận.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ thiếu máu ở BN sau ghép thận trong nghiên cứu là 18,1%. Hầu hết các BN chỉ thiếu máu nhẹ, không có thiếu máu nặng. Tình trạng thiếu máu ở nhóm BN sau ghép thận có thể liên quan đến tình trạng chức năng thận, tuy nhiên cần lưu tâm đến những nguyên nhân khác như tình trạng thiếu vitamin B12, thiếu acid folic, thiếu sắt, viêm và các thương tổn viêm-loét niêm mạc dạ dày-tá tràng. Vẫn còn một số nguyên nhân gây thiếu máu riêng biệt ở nhóm BN ghép thận/tặng như tình trạng nhiễm Parvovirus B₁₉ chưa được phát hiện do thiếu phương tiện xét nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: Reduced renal function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Soc Cardiol 38: 955 - 962, 2001.
- Anil K. Agarwal, MD - Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Anemia Associated With CKD in Elderly, J Am Soc Nephrol 2006; 17(11): 3053-3061.
- Darshika Chhabra, Monica Grafals, Anton I. Skaro, Michele Parker, Gallon Lorenzo: Impact of Anemia after Renal Transplantation on Patient and Graft Survival and on Rate of Acute Rejection. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 July; 3(4): 1168 - 1174.
- Hessel F. Groenveld, MD - Anemia and Mortality in Heart Failure Patients.
- John S Gill, Marcello Tonelli, Christian H. Mix, Brian J.G. Pereira: The change in Allograft function among long-term kidney transplant recipients. JASN (2003) 14: 1636 - 1642.
- Lorenz M, J Kletzmayr, Perschl A, A Furrer, Horl WH, Sunder Plassmann G: And iron deficiency anemia in longterm kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2002, 13 (3): 794 - 797.

7. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, BJ Pereira, Kausz AT: Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Nov; 3(11): 1426 - 33.
8. Moore LW, Smith SO, RP Winsett, Archiardo SR, Gaber AO: Factor affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 1994; 8(4): 358.
9. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM et al: Popular and management of anemia in renal transplant recipients: a European the study. *Am J Transplant* 2003, 3: 835 - 845.
10. Winkelmayer WC, R Kewalramani, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A: Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. 2004 May; 15(5): 1347 - 52.

ABSTRACT

ANEMIA IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

A prospective, descriptive study conducted in Kidney Diseases and Dialysis Department, Viet Duc Hospital, from January 2012 to June 2012 on 227 adult kidney recipients who have been transplanted for at least 3 months and had stable graft function. The anemia status and its relevant causes have been investigated. Our results showed that the rate of anemia among the studygroup was 18.1%. Majority of patients had mild anemia and were in the age of 30-49 years old. Female patients might be more likely to be anemic. All laboratory parameters but ferritin were within normal ranges. The elevation of CRP anf serum ferritin wa recorded n 43.9% and 41.5% respectively; CKD stage 1 & 2 have ben observedin 2.4% and 43.9% respectively; CKDstage 3 was in 53.7% of patients in anemic group. Although clinical signs were absent, the fibroscopy could detect imflammatory-ulceous lesions in 58.5% of anemic patients. Other causes of anemia were observed less frequently. Anemia was relatively common condition among kidney recipients even in those with adequate graft function. The active investigation for early diagnosis of its causes and thus having appropriate management were recommended in order to limit its negative impact on graft function and patients survival.

Keywords: anemia, kidney transplantation.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MÔI LIÊN QUAN VỚI MÔ BỆNH HỌC CỦA NHÓM BỆNH NHÂN BỆNH THẬN IGA TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Mai Thị Hiền*, Đỗ Gia Tuyền**, Đặng Thị Việt Hà**, Phạm Hoàng Ngọc Hoa*

*Bệnh viện Bạch Mai, **Trường Đại Học Y Hà Nội

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Mục đích của nghiên cứu này là mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học của nhóm bệnh nhân (BN) được chẩn đoán bệnh thận IgA tại khoa Thận Tiết niệu - Bệnh viện Bạch Mai, từ đó đưa ra một bức tranh lâm sàng và mô bệnh học của đối tượng BN này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 83 BN lần đầu được chẩn đoán bệnh thận IgA tiên phát tại khoa Thận Tiết niệu - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2014 - 9/2015. BN được thăm khám, làm các xét nghiệm (XN) công thức máu (CTM), sinh hóa máu (SHM), protein nước tiểu 24h. Sinh thiết thận đối với những BN được chẩn đoán bệnh cầu thận. Những BN được chẩn đoán xác định bệnh thận IgA được phân tích kết quả cho nghiên cứu.

Kết quả: Tuổi trung bình $28,20 \pm 7,99$ (17 - 45), nữ nhiều hơn nam. Lý do khám bệnh chính đồng thời cũng là triệu chứng lâm sàng nổi bật là đái máu đại thể. Số BN có nồng độ IgA máu tăng và tỷ lệ IgA/C3 máu tăng chỉ chiếm khoảng 30% số BN. Protein niệu chủ yếu từ 1-3g/ngày, hội chứng thận hư (HCTH) chỉ chiếm 9,6%. MLCT chủ yếu $> 60 \text{ ml/ph}/1.73\text{m}^2$ (74,69%). Tổn thương mô bệnh học (MBH) chủ yếu là tăng sinh gian mạch (M1 = 40%) và xơ hóa cầu thận (S1=53%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức lọc cầu thận (MLCT) giữa nhóm có tăng sinh gian mạch (M1) và nhóm teo ống thận/ xơ tổ chức kẽ (T1/T2) với nhóm M0 và T0. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm M0EOS0T0 và M1E1S1T1/T2 về protein niệu, tỷ lệ IgA/C3 máu và nồng độ IgA máu.

Kết luận: nhóm BN bệnh thận IgA trong nghiên cứu có tuổi trẻ, triệu chứng lâm sàng nghèo nàn với triệu chứng đái máu là chủ yếu. Tổn thương MBH nặng nề, tỷ lệ cao tăng sinh gian mạch và xơ hóa cầu thận mặc dù chưa có nhiều biến đổi trên lâm sàng và cận lâm sàng. Cần chỉ định sinh thiết sớm những BN có protein niệu bệnh lý để phát hiện sớm bệnh thận IgA.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Bệnh thận IgA là một trong những thể tần thường cầu thận phổ biến, chiếm khoảng 1/3 tổng số các loại viêm cầu thận và là nguyên nhân phổ biến dẫn tới bệnh thận mạn tính (BTMT) giai đoạn cuối [1]. Bệnh tiến triển tương đối âm thầm và ít triệu chứng nhưng gây suy giảm chức năng thận không hồi phục, khoảng 1/3 số BN bệnh thận IgA tiến triển đến BTMT giai đoạn cuối trong khoảng thời gian từ 10 đến 20 năm [1]. Bệnh gặp nhiều nhất ở châu Á (hay gặp ở Singapore, Nhật, Trung Quốc), tỷ lệ vừa phải ở châu Âu và hiếm hơn ở châu Mỹ [2], [3],[4]. Bệnh thận IgA có triệu chứng

lâm sàng thường kín đáo và không đặc hiệu, biểu hiện bằng những đợt đái máu vi thể hoặc đại thể, có thể kèm theo protein niệu hoặc không, do đó BN dễ được chẩn đoán đái máu đơn độc. Chẩn đoán xác định bệnh phải dựa vào sinh thiết thận, thấy lăng đọng IgA ưu thế ở gian mạch cầu thận [5]. Việc sinh thiết thận chưa được thực hiện thường xuyên ở một số bệnh viện tại Việt Nam do đó dễ dẫn tới bỏ sót chẩn đoán.

Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu về bệnh thận IgA ngoại trừ nghiên cứu của Huỳnh Thoại Loan trên trẻ em. Việc nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và MBH bệnh thận IgA ở

người Việt Nam giúp hiểu được đặc trưng của bệnh ở quần thể người Việt Nam, từ đó đưa ra những chiến lược trong sàng lọc, chẩn đoán sớm cũng như đưa ra các giải pháp làm giảm tiến triển của bệnh thận IgA về phía BTMT giai đoạn cuối. Do đó chúng tôi đặt vấn đề tiến hành nghiên cứu đề tài: “**Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan với mô bệnh học của nhóm bệnh nhân bệnh thận IgA tại khoa Thận Tiết niệu - Bệnh viện Bạch Mai**”. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học của bệnh thận IgA.*
2. *Tìm hiểu mối liên quan một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với đặc điểm mô bệnh học.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 9/2014 đến tháng 8/2015 tại khoa Thận Tiết niệu - Bệnh viện Bạch Mai.

2. Đối tượng nghiên cứu

- * **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:** Các BN được chẩn đoán bệnh thận IgA tiên phát.
- * **Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:** Bệnh cầu thận tiên phát không phải bệnh cầu thận IgA, viêm cầu thận thứ phát, viêm gan B, C, HIV, BN đang có bệnh nhiễm trùng cấp tính.

Bảng 1. Phân loại bệnh thận IgA theo phân loại Oxford [9]

Tổn thương	Định nghĩa	Điểm
Tăng sinh gian mạch	< 4 TB gian mạch/vùng gian mạch = 0 4-5 TB gian mạch/vùng gian mạch = 1 6-7 TB gian mạch/vùng gian mạch = 2 >8 TB gian mạch/vùng gian mạch = 3 Điểm tăng sinh TB gian mạch là điểm trung bình cho tất cả các cầu thận	M0 ≤ 0.5 M1 > 0.5
Xơ hóa cầu thận cục bộ	Bất kể một phần nào của cuộn mao mạch cầu thận bị xơ hóa nhưng không phải toàn bộ cầu thận xơ hóa hoặc có dính	S0: không có xơ hóa, S1: có xơ hóa
Tăng sinh TB nội mao mạch	Tăng sinh TB do tăng sinh TB trong lòng mao mạch cầu thận gây hẹp lòng mao mạch	E0: không có tăng sinh; E1: có tăng sinh
Teo ống thận/xơ tổ chức kẽ	Phần trăm của vùng vỏ thận có teo ống thận hoặc xơ tổ chức kẽ	T0:0-25%; T1:26-50%; T2 > 50%

3. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang.
 - Cố mẫu :Lấy trọn những BN được chẩn đoán bệnh thận IgA.
- * *Nội dung nghiên cứu*
- BN bệnh thận IgA được thăm khám lâm sàng và làm bệnh án theo mẫu nghiên cứu.
 - Các BN được chẩn đoán bệnh cầu thận sẽ được làm các XN (CTM, SHM, protein niệu 24h) và tiến hành sinh thiết thận. Những BN được chẩn đoán xác định bệnh thận IgA được phân tích các kết quả XN máu, nước tiểu và mô bệnh học sinh thiết thận trong nghiên cứu này. Tính mức lọc cầu thận theo công thức MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

* *Một số tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:*

Tiêu chuẩn tăng huyết áp (HA) theo JNC VII [6]: HA tâm thu >140 mmHg và/hoặc HA tâm trương >90 mmHg.

Tiêu chuẩn chẩn đoán protein niệu bệnh lý: > 0,3g/24h [7].

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thận hư (HCTH): protein niệu >3,5g/24h và albumin máu < 25 g/24h [8].

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh cầu thận IgA [9]: có láng đọng ưu thế hoặc đồng ưu thế của IgA ở gian mạch cầu thận trên miễn dịch huỳnh quang hoặc hóa mô miễn dịch.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Tuổi trung bình $28,20 \pm 7,99$ (17 - 45), nữ nhiều hơn nam (46:37).

Lý do khám bệnh: đái máu đại thè chiếm tỷ lệ cao nhất (34%), tinh cờ phát hiện protein niệu (27%), HCTH kém đáp ứng (17%), phù (14%), tăng HA (5%), sau tiền sản giật còn protein niệu (3%).

Đặc điểm LS nghèo nàn với chủ yếu là đái máu đại thè (38,55%). Các triệu chứng khác là phù (22,89 %), THA (20,48%).

Tỷ lệ tăng HA ở nam giới cao hơn ở nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ phù ở nữ giới cao hơn ở nam, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đái máu đại thè ở nữ (47,83%) cao hơn ở nam (27,03%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tiêu chuẩn chẩn đoán BTMT [7]: BTMT giai đoạn I ($MLCT > 90$ ml/ph/1,73m²), giai đoạn II ($MLCT 60-89$ ml/ph/1,73m²), giai đoạn III ($MLCT 30-59$ ml/ph/1,73m²), giai đoạn IV ($MLCT 15-29$ ml/ph/1,73m²), giai đoạn V ($MLCT < 15$ ml/ph/1,73m²).

Tính MLCT theo công thức MDRD, có thể tính online [7].

Tiêu chuẩn tăng nồng độ IgA máu: >350 mg/dl, tăng tỷ lệ IgA/C3 máu $\geq 3,01$ [10], [11].

*Phương pháp tiến hành thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo bệnh án mẫu và xử lý bằng phương pháp thống kê y học với phần mềm Stata. $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

4. Khía cạnh đạo đức

Tất cả các BN được lựa chọn tham gia nghiên cứu được giải thích kỹ về nghiên cứu và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Đặc điểm	Chung	Nam	Nữ	p
Protein niệu (g/24h)				
Trung bình	$3,07 \pm 4,08$	$3,71 \pm 4,92$	$2,58 \pm 3,27$	
< 0,3g	1 (1,28%)	0 (0%)	1(2,27%)	
0,3-0,99 g	23 (29,49%)	10 (29,41%)	13(29,55 %)	
1- 2,99 g	29 (37,18%)	11 (32,35 %)	18 (40,91 %)	
≥ 3 g	25(32,05%)	13(38,24 %)	12(27,27%)	
HCTH	8 (9,6%)	4 (10,81%)	4(8,69%)	$P>0,05$
Nồng độ IgA máu				
Trung bình	$321,15 \pm 110,77$	$343,83 \pm 127,52$	$303,40 \pm 93,29$	$P > 0,05$
Tăng (>350 mg/dl)	28 (31%)	16(40%)	12(24%)	
Tỷ lệ IgA/C3 máu	$2,91 \pm 1,18$	$3,17 \pm 1,26$	$2,71 \pm 1,08$	$P > 0,05$
Tăng ($>3,01$)	27(33,33%)	14(40,00%)	13 (28,26%)	
MLCT (MDRD)				
>90 (BTMT gdI)	22 (26,50%)	8 (21,62%)	14 (30,4%)	$P > 0,05$
60-89 (BTMT gdII)	40 (48,19%)	18 (48,64%)	22 (47,8%)	
30-59 (BTMT gdIII)	14 (16,86%)	6 (16,21%)	8 (17,3%)	
15-29 (BTMT gdIV)	7 (8,4%)	5 (13,5%)	2 (4,3%)	
< 15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi:

- Nhóm có protein niệu từ 1 - 2,99 g/24h chiếm tỷ lệ cao nhất. HCTH chiếm tỷ lệ thấp trong bệnh thận IgA. Tỷ lệ BN có nồng độ IgA máu cao chiếm 31%, có tỷ lệ IgA/C3 máu cao chiếm 33,33%.
- Sự khác biệt về MLCT giữa 2 nhóm nam và nữ không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ BN có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ chiếm đa số ($MLCT > 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ chiếm 74,69%).
- Sự khác biệt về protein niệu 24h, nồng độ IgA máu và tỷ lệ IgA/C3 máu giữa 2 nhóm nam và nữ không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Liên quan MLCT với tăng HA, protein niệu 24h, tỷ lệ IgA/C3 máu và nồng độ IgA máu

Đặc điểm	MLCT ($x \pm sd$)	p
Tăng HA	$58,42 \pm 29,91$	$P < 0,05$
Không tăng HA	$78,78 \pm 24,00$	
Prot niệu $\geq 1\text{g}/24\text{h}$	$72,38 \pm 26,72$	$P > 0,05$
Prot niệu $< 1\text{g}/24\text{h}$	$79,82 \pm 25,65$	
Tỷ lệ IgA/C3 máu $> 3,01$	$77,77 \pm 27,88$	$P > 0,05$
Tỷ lệ IgA/C3 máu $< 3,01$	$67,77 \pm 22,93$	
Nồng độ IgA máu > 350	$66,84 \pm 18,03$	$P < 0,05$
Nồng độ IgA máu ≤ 350	$78,14 \pm 29,03$	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa MLCT của nhóm tăng HA và nhóm không tăng HA, nhóm có tăng nồng độ IgA máu và nhóm không tăng nồng độ IgA máu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MLCT giữa nhóm có protein niệu cao và protein niệu thấp, giữa nhóm có tỷ lệ IgA/C3 máu cao và tỷ lệ IgA/C3 máu thấp.

3. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 4. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	Nam	Nữ	chung
Điểm tăng sinh TB gian mạch $\leq 0,5$	20 (55,56%)	22 (47,83%)	42 (51,22)
Điểm tăng sinh TB gian mạch $> 0,5$	16 (44,44%)	24 (52,17%)	40 (48,78%)
Không tăng sinh TB nội mao mạch (E0)	32 (88,89%)	42 (91,3%)	74(90,24%)
Tăng sinh TB nội mao mạch (E1)	4 (11,11%)	4 (8,7%)	8 (9,76%)
Không một phần nào của cuộn mao mạch cầu thận bị xơ hóa hoặc dính (S0)	14 (38,89%)	15 (32,61%)	29 (35,37%)
Bất kể một phần nào của cuộn mao mạch cầu thận bị xơ hóa hoặc dính (S1)	22 (61,11%)	31 (67,39%)	53 (64,63 %)
Teo ống thận/xơ tổ chức kẽ (0-25%) (T0)	23 (63,89%)	34(73,91 %)	57 (69,51%)
Teo ống thận/xơ tổ chức kẽ (26-50%) (T1)	7 (19,44%)	9 (19,57%)	16 (19,51%)
Teo ống thận/xơ tổ chức kẽ $> 50\%$ (T2)	6 (16,67%)	3 (6,52%)	9 (10,98%)

Nhận xét: Tổn thương tăng sinh tế bào gian mạch và xơ hóa một phần cuộn mao mạch cầu thận là tổn thương hay gặp nhất.

Bảng 5. Mối liên quan mô bệnh học và một số yếu tố

	Pro niệu	Tỷ lệ IgA/C3 máu	MLCT	HA trung bình
M0	2,84 ± 4,30	3,12 ± 1,22	68,55 ± 26,98	92,28 ± 15,73
M1	3,30 ± 3,94 (p > 0,05)	2,67 ± 1,09 (p > 0,05)	80,87 ± 24,71 (p < 0,05)	87,48 ± 11,29 (p > 0,05)
E0	3,03±4,10	2,90±1,17	73,89±26,10	90,43 ± 14,12
E1	3,06±4,11 (p > 0,05)	2,96±1,33 (p > 0,05)	80,75± 30,95 (p > 0,05)	85,4 ± 11,12 (p > 0,05)
S0	3,61±5,17	2,79±0,74	74,86 ±23,80	91,02 ± 13,95
S1	2,77±3,43 (p > 0,05)	2,97±1,36 (p > 0,05)	74,39± 28,04 (p>0,05)	89,35 ± 13,93 (p>0,05)
T0	3,38±4,51	2,93±1,26	72,58 ± 27,08	90,92 ± 13,97
T1	1,76±2,11	2,75±0,90	88,58 ± 17,33	85,19 ± 12,77
T2	3,15±3,74 (p > 0,05)	3,02±1,14 (p > 0,05)	62,16 ±28,37 (p < 0,05)	92,20 ± 14,82 (p > 0,05)

Nhận xét: MLCT ở nhóm M0 so với M1, T0 so với T1/T2 có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Giữa nhóm E0 và E1, S0 và S1 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm protein niệu, tỷ lệ IgA/C3 máu, MLCT, HATB.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

*Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

Trong nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi, số BN nữ nhiều hơn BN nam. Trong nghiên cứu của Francois C. Berthoux và cộng sự, tỷ lệ BN nam chiếm ưu thế [11]. Các BN bệnh thận IgA trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi (28,20 ± 7,99), trẻ hơn so với nghiên cứu của các tác giả Soleymanian T và Suzuki [10], [12].

*Lý do khám bệnh

Đái máu là lý do chủ yếu khiến BN bị bệnh thận IgA đi khám bệnh. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của nhiều nghiên cứu [11], [13]. Tình cờ phát hiện protein niệu là một trong những nguyên nhân khiến BN được chỉ định sinh thiết thận và được chẩn đoán bệnh thận IgA. Kết quả tương tự ở nghiên cứu của Francois C. Berthoux và cộng sự [11]. Điều này cho thấy chỉ định sinh thiết thận sớm ở những BN có protein niệu bệnh lý là điều cần thiết để phát hiện sớm và

ngăn chặn tiến triển của nhiều bệnh cầu thận trong đó có bệnh thận IgA.

*Đặc điểm lâm sàng

Ba đặc điểm chính của bệnh thận IgA trong nghiên cứu của chúng tôi là đái máu, tăng HA và phù trong đó tăng HA chiếm tỷ lệ 20.8%, thấp hơn so với kết quả của tác giả khác là 32%[13], 35.4% [11]. Tỷ lệ tăng HA ở nam giới cao hơn ở nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đái máu và phù ở nữ cao hơn ở nam giới nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của Francois C. Berthoux và cộng sự với tỷ lệ đái máu ở nữ cao hơn ở nam và tỷ lệ tăng HA ở nam cao hơn ở nữ [11].

2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh

*Đặc điểm protein niệu

Tại thời điểm chẩn đoán bệnh, nhóm BN nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về lượng protein niệu 24h. Kết quả của tác giả Francois C. Berthoux và cộng sự thấy nhóm BN nữ có lượng protein niệu thấp hơn so với nhóm

BN nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [11]. Nhóm BN có protein niệu trong khoảng 1-3g/ngày chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả 2 nhóm nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi trong khi tác giả Francois C. Berthoux thấy tỷ lệ nhóm có protein niệu ≥ 1 g/ngày chiếm ưu thế [11].

So sánh protein niệu giữa các nhóm không có tăng sinh gian mạch, không có tăng sinh nội mao mạch, không có xơ hóa cầu thận và không có xơ tổ chức kẽ (M0,E0,S0,T0) và nhóm có tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, xơ hóa cầu thận và xơ tổ chức kẽ (M1,E1,S1,T1/T2) không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi khác với tác giả Malgorzata Mizerska-Wasiak với protein niệu ở nhóm E1, S1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm E0, S0 [14].

*Đặc điểm nồng độ IgA máu và tỷ lệ IgA/C3 máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IgA máu của 2 nhóm BN nam và nhóm BN nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Số BN có nồng độ IgA máu cao (>350 mg/dl) chiếm 31%. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả với tỷ lệ BN bệnh thận IgA có tăng nồng độ IgA máu chiếm 28-32% số BN [15], [16].

Tỷ lệ IgA/C3 máu ở nhóm M0 so với M1, E0 so với E1, S0 so với S1, T0 so với T1/T2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi khác với nhiều tác giả khác cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này [17], [14].

*Đặc điểm mức lọc cầu thận

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm có MLCT > 60 ml/ph/1.73m² chiếm 74,69%. Như vậy chức năng thận ở nhóm nghiên cứu phần lớn ở mức bình thường hoặc suy thận mức độ nhẹ.

Nhóm có MLCT < 30 ml/ph/1.73m² tại thời điểm phát hiện bệnh chiếm tỷ lệ 8,4%. Nhiều nghiên cứu cho rằng đây là điểm cắt mà chức năng thận suy giảm mạnh và khi BN bệnh thận IgA phát hiện bệnh ở thời điểm này thì chức năng thận không có khả năng hồi phục [11].

So sánh MLCT của nhóm tăng HA so với nhóm không tăng HA thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Có thể một số BN có tiền sử

tăng HA không được phát hiện và điều trị, do đó khó phân biệt MLCT giảm do hậu quả của tăng huyết áp hay do bệnh thận IgA. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MLCT nhóm có protein niệu ≥ 1 g/ngày và nhóm có protein niệu < 1 g/ngày. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự [18]. Điều này được lý giải là protein niệu tại thời điểm chẩn đoán không phải là yếu tố tiên lượng thận mà tiến triển của protein niệu theo thời gian ảnh hưởng đến chức năng thận. Việc tồn tại dai dẳng protein niệu >1 g/ngày là yếu tố tiên lượng tồi cho chức năng thận [9], [18].

*Đặc điểm mô bệnh học

Kết quả cho thấy tồn thương xơ hóa một phần cuộn mao mạch cầu thận là tồn thương hay gấp nhất.

Protein niệu ở các nhóm M0,E0,S0,T0 so với nhóm M1,E1,S1,T1/T2 không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi khác với tác giả Malgorzata Mizerska-Wasiak với protein niệu ở nhóm E1, S1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm E0, S0 [14].

Tỷ lệ IgA/C3 máu/C3 ở nhóm M1E1S1T1/T2 so với nhóm M0E0S0T0 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi khác với nhiều tác giả khác cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này [17], [14].

MLCT ở nhóm M1 so với M0, T1/T2 so với T0 thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. MLCT ở nhóm E1 với E0, S1 với S0 thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, đặc điểm về tăng sinh gian mạch và xơ tổ chức kẽ trong các đặc điểm về MBH có liên quan đến MLCT. Kết quả của chúng tôi tương tự của tác giả Su-Fang Shi và cộng sự thấy M1 và T1/T2 với MLCT tại thời điểm khởi phát bệnh có liên quan có ý nghĩa thống kê [18]. Tuy nhiên tác giả còn tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa MLCT và đặc điểm về xơ hóa một phần cầu thận. Trong một nghiên cứu khác, các tác giả thấy mối liên quan của cả 4 đặc điểm mô bệnh học (tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, xơ hóa một phần cầu thận và teo ống thận/xơ tổ chức kẽ) với MLCT [9].

V. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi trẻ, tỷ lệ nữ nhiều hơn nam. Triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, chủ yếu là đái máu đại thể. Protein niệu chủ yếu ở dưới ngưỡng thận hư. Tỷ lệ thương mề

bệnh học cho thấy xơ hóa cầu thận chiếm tỷ lệ lớn mặc dù chức năng thận còn tốt. Có mối liên quan giữa đặc điểm về tăng sinh gian mạch và xơ tổ chức kẽ với MLCT. Nên sinh thiết thận sớm ở bệnh nhân có protein niệu để chẩn đoán sớm bệnh thận IgA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kiryluk K., L.Y., Sanna-Cherchi S., Rohanizadegan, M., et al., *Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis*. PLoS Genet, 2012. 8(6): p. e1002765.
2. Woo K.T., C.G.S., Pall A., et al, *The changing pattern of glomerulonephritis in Singapore over the past two decades*. Clin Nephrol, 1999. 52(2): p. 96-102.
3. Suzuki K., H.K., Tanabe K., et al (2003), *Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan*. Kidney Int, 2003. 63(6): p. 2286-94.
4. Donadio J.V., G.J.P., *IgA nephropathy*. N Engl J Med, 2002. 347(10): p. 738-48.
5. Glasscock, R.J., *IgA nephropathy: challenges and opportunities*. Cleve Clin J Med, 2008. 75(8): p. 569-76.
6. Chobanian A. V., B.G.L., Black H. R., et al, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA, 2003. 289(19): p. 2560-72.
7. National Kidney Foundation, I., *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*
- PART 4. DEFINITION AND CLASSIFICATION OF STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE**
1. *DEFINITION AND STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE* NKF KDOQI GUIDELINES 2002.
8. Hull, R.P. and D.J. Goldsmith, *Nephrotic syndrome in adults*. BMJ, 2008. 336(7654): p. 1185-9.
9. Working Group of the International IgA Nephropathy Network, t.R.P.S., Roberts I. S., et al *The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility*. Kidney Int, 2009. 76(5): p. 546-56.
10. Suzuki, H., et al., *Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy*. J Nephrol, 2013. 26(4): p. 708-15.
11. Francois C. Berthoux and Hesham Mohey, *Clinical Course of Primary IgA Nephropathy*, 2009, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- 5 Toh Tuck Link, Singapore 596224.
12. Soleymanian, T., et al., *Prognostic factors and therapy assessment of IgA nephropathy: report from a single unit in Iran*. Ren Fail, 2011. 33(6): p. 572-7.
13. Rector's, B., *Immunoglobulin A Nephropathy*, in *The Kidney 9 edition* 2011, ELSEVIER SAUNDERS. p. 30.
14. Małgorzata Mizerska-Wasiak1, J.M., Agnieszka Rybi-Szumińska3 et al., *CLINICAL NEPHROLOGY - IGA NEPHROPATHY, LUPUS NEPHRITIS, VASCULITIS*, in *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013.
15. Maeda, A., et al., *Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy*. J Clin Lab Anal, 2003. 17(3): p. 73-6.
16. Bruce A. Julian and Robert J. Wyatt, *Clinicopathologic Findings*, in *Recent Advances in IgA Nephropathy changed* 2009, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. p. 11.
17. Mizerska-Wasiak M1, M.J., Rybi-Szumińska A et al., *Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy*. Pediatr Nephrol. 2015 Jul; 2015. 30(7):1113-20. doi: 10.1007/s00467-014-3024-z.: p. 4.
18. Shi S. F., W.S.X., Jiang L., et al, *Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the Oxford classification*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(9): p. 2175-84.

ABSTRACT

CLINICAL, PARACLINICAL MANIFESTATION AND CORRELATION WITH HISTOLOGIC FEATURES IN IgA NEPHROPATHY PATIENTS IN NEPHROLOGY DEPARTMENT OF BACH MAI HOSPITAL

Background: the aim of this study was to evaluate clinical, paraclinical manifestation and correlation with histologic features in IgA nephropathy patients in nephrology department at Bach Mai Hospital from 9/2014 to 9/2015.

Method: This is a cross-sectional study based on clinical and paraclinical data of 83 IgA nephropathy patients. Our study analyzed 24 - hour proteinuria, serum albumin, serum IgA concentration, IgA/C3 ratio, serum creatinine, GFR (calculated by MDRD formula), and kidney biopsy finding accordance with Oxford classification. There are four variables: The mesangial hypercellularity (M), endocapillary hypercellularity (E), segmental glomerulosclerosis (S), tubular atrophy/interstitial fibrosis (T) (MEST score).

Results: Mean age 28.20 ± 7.99 (range from 17 to 45 years). Hematuria was the main reason for consult of IgA nephropathy patients. Proteinuria range from 1-3g/day were mainly and nephrotic syndrome account for only 9.6%. Main histologic lesion were mesangial hypercellularity and segmental glomerulosclerosis. No differences between M0E0S0T0 and M1E1S1T1/T2 about proteinuria, serum IgA concentration and serum IgA/C3 ratio. There were significantly differences in GFR between M0 and M1, T0 and T1/T2.

Conclusion: IgA nephropathy patients were almost young with poor clinical data except hematuria. Severity of histological lesion not corresponded with clinical data. Therefore, early renal biopsy are necessary for patients who has proteinuria to detect glomerulopathy and prevention disease progression.

Keywords: IgA nephropathy, GFR, IgA/C3 serum ratio, Oxford, Classification, Renal biopsy.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CỦA VIÊM THẬN BỀ THẬN CẤP TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đặng Thị Việt Hà*, Đỗ Gia Tuyền*, Nguyễn Văn Thanh*, Nguyễn Thị An Thủy*, Mai Thị Hiền**

*Trường Đại học Y Hà Nội, **Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Viêm thận bề thận cấp (VTBTC) là một cấp cứu nội khoa, cần phải điều trị triệt để và đề phòng các biến chứng.

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân VTBTC và tìm hiểu các biến chứng của chúng.

Đối tượng: 103 BN được chẩn đoán VTBTC tại Khoa Thận tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp: mô tả cắt ngang.

Kết quả: Tỉ lệ nữ/nam: 3/1. Nhiễm khuẩn, sốt > 38⁰5 hay gặp nhất nhât 45,6%, sau đó là rét run (34%). Tiêu buốt, rát (46,6%), tiêu máu 10,7%. Võ hông lưng (+): 70,9%, thận to: 13,6%. Cấy nước tiểu (+): 33% . Creatinin > 130 µmol/l chiếm 18,4%. CRP > 0,5 mg/dl: 90,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng BC niệu, HC niệu và protein niệu ở hai nhóm BN cấy nước tiểu (-) và (+) với p < 0,05. Suy thận cấp: 45,9%, nhiễm khuẩn huyết: 16,2%, thận ứ nước, ứ mủ 37,9%.

Kết luận: Cần chẩn đoán sớm VTBTC và điều trị kịp thời, phòng tránh các biến chứng suy thận cấp, nhiễm khuẩn huyết, ứ nước ứ mủ bề thận và các biến chứng khác có thể xảy ra.

Từ khóa: Viêm thận bề thận cấp, biến chứng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN) là trạng thái bệnh lý thường gặp trên lâm sàng, có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Bệnh phổ biến ở cả các nước đang phát triển và các nước phát triển. Ở Mỹ năm 2005, trong số bệnh nhân (BN) bị nhiễm khuẩn phải nhập viện thì NKTN đứng hàng đầu (31%) [8].

Viêm thận bề thận (VTBT) là tình trạng NKTN cao, thể hiện trên lâm sàng với nhiều hình thái khác nhau. Tình trạng nhiễm khuẩn đó có thể là cấp tính hay mạn tính, riêng lẻ hay phối hợp với các bệnh lý khác và thường kèm theo các yếu tố nguy cơ làm cho bệnh có biến chứng và hay tái phát. Một khác do chỉ định quá rộng rãi các thủ thuật như nội soi tiết niệu, đặt sonde bằng quang, thủ thuật sonda khoa hay việc sử dụng bùa bãi các chế phẩm có corticoid cũng là những yếu tố nguy cơ thường gặp, gây tình trạng nhiễm khuẩn dai dẳng rất khó điều trị khỏi. Viêm thận bề thận cấp

(VTBTC) là một cấp cứu nội khoa, có nhiều biến chứng và cần phải điều trị nội trú. Những trường hợp VTBTC không được điều trị đúng thường bị tái phát và có nguy cơ dẫn đến viêm thận bề thận mạn và sau đó là suy thận mạn tính (STMT).

Đã có nhiều tác giả đề cập đến NKTN ở trẻ em và người lớn, đặc biệt là phụ nữ có thai [5], NKTN ở BN hồi sức có đặt ống thông bàng quang, NKTN ở những BN bị đái tháo đường, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, NKTN trong bệnh viện và cả ngoài cộng đồng...[1], [3], [4]. Những vấn đề liên quan đến NKTN vẫn luôn luôn được rất nhiều tác giả trong và ngoài nước quan tâm đến. VTBT chỉ là một hình thái trong số những biểu hiện rất đa dạng và phong phú của NKTN trên lâm sàng. Xuất phát từ thực tế trên, để góp phần vào công việc chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh có hiệu quả hơn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số biến

chứng của viêm thận bể thận cấp tại Khoa Thận - Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai" nhằm mục tiêu:

1) Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân viêm thận bể thận cấp đến điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai.

2) Tìm hiểu một số biến chứng của viêm thận bể thận cấp ở các bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu thực hiện trên 103 bệnh nhân được chẩn đoán viêm thận bể thận cấp (VTBTC) điều trị nội trú tại Khoa Thận tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai.

- Tuổi > =16.

- Một số tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong nghiên cứu:

+ Chẩn đoán VTBTC: Có thể sốt, rét run, đau hông lưng, đái buốt, đái rắt, đái đục. Kết quả xét nghiệm nước tiểu: có BC niệu, có thể có vi khuẩn niệu.

+ Khám phát hiện thận to: Chạm thận (+), có thể khám thấy dấu hiệu bập bềnh thận (+).

+ Khám phát hiện tuyến tiền liệt to: Thăm trực tràng xác định kích thước, mật độ thường mềm, bề mặt nhẵn, không có u cục bất thường, không đau.

2. Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân viêm thận bể thận cấp

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân (n=103)	Tỷ lệ (%)
Hội chứng nhiễm trùng		
Không sốt	22	21,4
Sốt 37,5 - 38,5°C	34	33,0
Sốt > 38,5°C	47	45,6
Rét run	35	34,0
Hội chứng bàng quang		
Đái buốt	48	46,6
Đái rắt	48	46,6
Đái máu	11	10,7
Đái đục	15	14,6
Đau hông lưng	Một bên: 73 Hai bên: 8	Một bên: 70,86 Hai bên: 7,74
Cơn đau quặn thận	Một bên: 15 Hai bên: 3	Một bên: 14,56 Hai bên: 2,91
Võ hông lưng (+)	Một bên: 67 Hai bên: 6	Một bên: 65,04 Hai bên: 5,83
Thận to	Một bên: 12 Hai bên: 2	Một bên: 11,65 Hai bên: 1,95
Thăm trực tràng có TLT to	5	4,9

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

- Các bệnh nhân được tiến hành hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng toàn diện, phát hiện VTBTC, làm xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, nước tiểu, cấy nước tiểu, cấy máu khi có sốt ≥ 38,5°C, siêu âm thận tiết niệu, Xquang hệ tiết niệu, chụp cắt lớp hệ tiết niệu nếu cần.

- Xử lý số liệu: theo thuật toán thống kê trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 16.0.

Đạo đức nghiên cứu:

- Tất cả các bệnh nhân trước khi tiến hành nghiên cứu đều đã được hỏi ý kiến và nhất trí được tham gia nghiên cứu.

- Các số liệu trong đề tài này là của riêng chúng tôi, không hề được sử dụng cho mục đích khác và chưa công bố trên bất kỳ một tạp chí nào.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình: $44,5 \pm 17,6$. Số bệnh nhân ở nhóm từ 20 - 45 chiếm tỷ lệ cao nhất 52,43%. Nữ: 78 (75,7 %), nam: 25 (24,3%), nam/nữ = 1/3.

Nhận xét: Triệu chứng nhiễm khuẩn, sốt > 38,5°C chiếm tỷ lệ cao nhất 45,6%, rét run chiếm tỷ lệ 34%. Trong số các triệu chứng của hội chứng bàng quang hay gặp nhất là tiểu buốt, chiếm 46,6% và như vậy không phải tất cả các bệnh nhân VTBTC đều có sốt hoặc hội chứng bàng quang rõ rệt.

3. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Bảng 2. Công thức máu và sinh hóa máu ở hai nhóm cấy nước tiểu (-) và (+)

		Cấy NT (-)		Cấy NT (+)		Tổng		P
		N	%	N	%	N	100%	
Ure (mmol/l)	≤ 8	56	54,4	22	21,3	78	75,7	< 0,05
	> 8	13	12,6	12	11,7	25	24,3	> 0,05
	Tổng	69	67,0	34	33,0	103	100	< 0,05
	̄X ± SD	5,89 ± 5,29		7,31 ± 5,58		6,36 ± 5,40		< 0,05
Creatinin (μmol/l)	≤ 130	59	57,3	25	24,3	84	81,6	> 0,05
	> 130	10	9,7	9	8,7	19	18,4	> 0,05
	Tổng	69	67,0	34	33,0	103	100	> 0,05
	̄X ± SD	103,03 ± 101,20		120,77 ± 72,86		108,88 ± 92,82		< 0,05
CRP (mg/dl)	< 0,5	7	6,8	3	2,9	10	9,7	> 0,05
	≥ 0,5	62	60,2	31	30,1	93	90,3	< 0,05
	Tổng	69	67,0	34	33,0	103	100	< 0,05
	̄X ± SD	9,14 ± 7,46		9,17 ± 7,57		9,15 ± 7,46		> 0,05
Hồng cầu (T/l)		3,90 ± 0,57		4,02 ± 0,45		3,94 ± 0,53		> 0,05
Hemoglobin (g/l)		130,87 ± 134,13		150,18 ± 213,47		137,24 ± 163,76		> 0,05
Bạch cầu (G/l)		12,33 ± 4,90		12,98 ± 5,45		12,55 ± 5,07		> 0,05

Nhận xét: Số bệnh nhân cấy nước tiểu (+) chiếm 33%. Không có sự khác biệt về HC, Hb, BC ở hai nhóm BN. Số bệnh nhân creatinin > 130 μmol/l chiếm 18,4%. 90,3% bệnh nhân có nồng độ CRP > 0,5 mg/dl. Có sự khác biệt thống kê về nồng độ creatinin và ure máu giữa nhóm cấy nước tiểu (-) và nhóm (+) ($p < 0,05$).

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu

Xét nghiệm		Cấy NT (-)		Cấy NT (+)		Tổng		P
		n	%	n	%	n	%	
BC (tb/μl)	Âm tính	11	10,7	3	2,9	14	13,6	>0,05
	< 100	8	7,8	2	1,9	10	9,7	
	100 - 250	16	15,5	3	2,9	19	18,4	
	≥ 500	34	33,0	26	25,3	60	58,3	
	Tổng	69	67,0	34	33,0	103	100	
	̄X ± SD	286,59 ± 230,05		393,38 ± 196,59		321,84 ± 224,35		< 0,05

Xét nghiệm	Cấy NT (-)		Cấy NT (+)		Tổng		p	
	n	%	n	%	n	%		
HC (tb/ μ l)	Âm tính	19	18,5	4	3,9	23	22,4	>0,05
	< 50	26	25,2	10	9,7	36	34,9	
	50 – 150	18	17,5	12	11,6	30	29,1	
	> 150	6	5,8	8	7,8	14	13,6	
	Tổng	69	67,0	34	33,0	103	100	
	X ± SD	48,91 ± 68,15		86,76 ± 95,16		61,41 ± 79,66	<0,05	
Protein g/l	Âm tính	46	44,7	15	14,6	61	59,2	>0,05
	< 1,0	16	15,5	14	13,6	30	29,1	
	≥ 1,0	7	6,8	5	4,8	12	11,7	
	Tổng	69	67,0	34	33,0	103	100	
	X ± SD	0,21 ± 0,42		0,47 ± 0,88		0,30 ± 0,62	<0,05	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng BC niệu, HC niệu và protein niệu ở hai nhóm BN cấy nước tiểu (-) và (+) với $p < 0,05$.

4. Các biến chứng của VTBTC

Bảng 4. Các biến chứng của VTBTC

Biến chứng	Cấy NT	Cấy NT (-)		Cấy NT (+)		Tổng	
		N	%	N	%	n	%
Suy thận cấp	9	24,3		8	21,6	17	45,9
Nhiễm khuẩn huyết	1	2,7		5	13,5	6	16,2
Thận ứ nước, ứ mủ	10	27,1		4	10,8	14	37,9
Tổng	20	54,05		17	45,95	37	100

Nhận xét: 37/103 bệnh nhân xuất hiện biến chứng, trong đó biến chứng hay gặp nhất là suy thận cấp (45,9%).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $44,5 \pm 17,6$. Tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới ($50,9 \pm 17,6$ so với $42,5 \pm 17,2$). Tỷ lệ VTBTC cấp gấp nhiều nhất ở nhóm tuổi 20-45 (52,4%). Các nghiên cứu khác đều cho thấy tỉ lệ NKTN gia tăng một cách đáng kể ở độ tuổi hoạt động tình dục và sinh đẻ. Theo nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Hưng, viêm thận bể thận ở phụ nữ có thai hay gặp ở lứa tuổi 20 - 35 [3].

Các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều cho thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu ở nữ giới cao hơn nam giới. Ở Việt Nam, theo Nguyễn Văn Xang và cộng sự (1995) nghiên cứu tại Khoa Thận - Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai thì tỷ lệ bệnh nhân nữ NKTN cao gấp hai lần nam giới [6]. Một nghiên cứu khác về NKTN ở bệnh nhân sỏi tiết niệu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ bị sỏi tiết niệu có nhiễm khuẩn tiết niệu cao gấp hai lần nam giới (62% so với 38%). Tại Mỹ, theo Mahini Stalam thì tỷ lệ NKTN giữa nam và nữ là 1/3 ở những người trẻ tuổi [7]. Kết quả nghiên cứu của

chúng tôi số bệnh nhân nữ giới gấp nhiều hơn nam giới, tỷ lệ nữ/nam là 3/1 cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước đã có.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là các triệu chứng của hội chứng bàng quang. Trong đó đái buốt (46,6%), đái rắt (46,6%) là những triệu chứng hay gặp nhất, đái đục chiếm tỷ lệ 14,6% (bảng 1). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự biểu hiện các triệu chứng lâm sàng này ở hai nhóm bệnh nhân cấy nước tiểu âm tính và dương tính. Các kết quả này thấp hơn của tác giả Phan Thị Bích Hồng với đái rắt gấp nhiều nhất chiếm tỷ lệ 64%, đái đục chiếm 63,4% và đái buốt với 55,1% [8].

Triệu chứng đái máu trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 10,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác khi nghiên cứu NKTN tại cộng đồng [1], [2]. Sự xuất hiện của các triệu chứng phụ thuộc vào cơ địa của mỗi cá thể BN, tiêu chuẩn chọn bệnh nhân, thời điểm nghiên cứu. Tiền sử sử dụng kháng sinh cũng làm giảm các triệu chứng dẫn đến sai khác kết quả của nghiên cứu so với thực tế. Hội chứng nhiễm khuẩn thường xuyên có trong nhiễm khuẩn tiết niệu cao. Triệu chứng sốt chiếm tỷ lệ 78,6%, trong đó tỷ lệ sốt > 38,5°C là 45,6%, rét run gặp ở 34,0% BN (bảng 1). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu và y văn, khi có sốt cao > 38,5°C phải chú ý đến những biến chứng của NKTN cao có tổn thương đến nhu mô và đài bể thận. Theo Johnson C. nếu có sốt > 38,5°C kèm lạnh run và đau lưng thì 60% có viêm thận bể thận cấp [6].

Các bệnh nhân VTBTC khi thăm khám có thể phát hiện dấu hiệu thận to, vỗ hông lưng (+) và có biểu hiện có tắc nghẽn đường tiết niệu như cơn đau quặn thận, cầu bàng quang. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dấu hiệu vỗ hông lưng (+) gấp 70,9%, triệu chứng thận to là 13,6%. Các trường hợp có tắc nghẽn đường dẫn niệu phần lớn nguyên nhân do sỏi tiết niệu. Kết quả của chúng tôi thấy tỷ lệ BN có cơn đau quặn thận là 17,5%. (bảng 2). Dấu hiệu chúng tôi gặp nhiều nhất cũng giống như y văn, đó là biểu hiện tình trạng viêm nhiễm, số lượng BC máu tăng >10 G/l chiếm tỷ lệ 63,1% và CRP máu tăng > 0,5mg/dl là 90,3%

(bảng 2). Số lượng BC máu và nồng độ CRP thường được sử dụng để đánh giá phản ứng viêm nhưng hai chỉ số này chỉ có giá trị gợi ý mà không có ý nghĩa quyết định với việc chẩn đoán VTBT cấp. Tình trạng viêm nhiễm kéo dài kèm theo các bệnh lý khác về đường tiết niệu, ảnh hưởng đến chức năng thận, đưa đến biểu hiện của tình trạng suy thận cấp hoặc mạn. Điều này thể hiện ở tỷ lệ HC máu giảm < 4 T/l với tỷ lệ cao là 53,4%, tỷ lệ BN có lượng Hb ở mức < 120 g/l là 59,2%, ure máu tăng > 8 µmol/l chiếm 24,3%, creatinin máu tăng >130 µmol/l chiếm 18,4% (bảng 2).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt về số lượng BC niệu có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm bệnh nhân cấy nước tiểu âm tính và dương tính (bảng 3). Trong 103 bệnh phẩm cấy nước tiểu thì có 03 trường hợp cấy nước tiểu dương tính mà kết quả BC niệu là âm tính. Đây có thể là sai sót trong quá trình lấy mẫu bệnh phẩm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân bố mức tăng HC niệu không có sự khác biệt ở 2 nhóm BN cấy nước tiểu âm tính và dương tính. Theo Nguyễn Văn Xang nghiên cứu NKTN ở BN sỏi tiết niệu cũng cho thấy không có sự khác biệt về mức độ HC niệu. HC niệu không là dấu hiệu đặc trưng trong NKTN nói chung. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về xét nghiệm protein niệu ở hai nhóm BN cấy nước tiểu dương tính và âm tính ($p > 0,05$) nhưng sự khác biệt về giá trị trung bình của protein niệu lại có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (bảng 3).

Vi khuẩn niệu dương tính là một yếu tố chắc chắn cho chẩn đoán VTBT và NKTN nói chung. Tuy nhiên, tiêu chuẩn này trên thực tế chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố liên quan như thời điểm nghiên cứu, địa điểm nghiên cứu, kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm, vấn đề thu thập và bảo quản mẫu bệnh phẩm, tiêu chuẩn kỹ thuật của từng labo, tiêu chuẩn lựa chọn BN trong nghiên cứu, đặc biệt là tiền sử sử dụng kháng sinh trước đó. Vì vậy tỷ lệ cấy nước tiểu dương tính có thể khác nhau theo từng tác giả. Trong 103 BN có biểu hiện VTBT cấp trên lâm sàng thì có 34 BN cấy nước tiểu (+) chiếm tỷ lệ là 33%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của Phan

Thị Bích Hồng (2001) [8] nhưng cao hơn Lê Đăng Hà (29,6%) [1].

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy 37/103 bệnh nhân có biến chứng. Đây là hậu quả của viêm thận bể thận cấp để quá muộn, không được điều trị đúng và đủ, hoặc không loại bỏ được các yếu tố thuận lợi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biến chứng hay gặp nhất là suy thận cấp (45,9%), ú nước mủ thận có 14 trường hợp chiếm 37,9% trong đó 10/13 trường hợp có sỏi tiết niệu. Những biến chứng này cũng đã được báo cáo trước đó [4], [9]. Tình trạng nhiễm khuẩn kéo dài ảnh hưởng đến chức năng thận, góp phần thúc đẩy tình trạng suy thận. Một trường hợp cấy nước tiểu âm tính nhưng vẫn có nhiễm khuẩn huyết và 1 trường hợp vừa có NKTN vừa có nhiễm khuẩn huyết nhưng vi khuẩn gây NKTN và vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết khác nhau, do vậy không thể chứng minh được các bệnh nhân này bị nhiễm khuẩn huyết do NKTN. Việc chẩn đoán VTBT cấp có biến chứng nhiễm khuẩn huyết cần phải dựa

vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, đồng thời xem xét chặt chẽ tiền sử và điều trị của tuyển trước. Tiền sử sỏi lâu năm hoặc có nhiều đợt đau mỏi hông lưng không điều trị; bệnh nhân không được khám và điều trị kịp thời hoặc điều trị không đúng và đủ... là các yếu tố gây tình trạng VTBT cấp nặng có biến chứng.

V. KẾT LUẬN

- Viêm thận bể thận cấp gặp ở nữ giới nhiều gấp 3 lần so với nam giới. Không phải tất cả các bệnh nhân đều có dấu hiệu sốt hoặc hội chứng bàng quang rõ rệt. Võ hông lưng (+): 70,9%, thận to: 13,6%. Cấy nước tiểu (+): 33%. Creatinin > 130 µmol/l: 18,4%. CRP > 0,5 mg/dl: 90,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng BC niệu, HC niệu và protein niệu ở hai nhóm BN cấy nước tiểu (-) và (+) với $p < 0,05$.

- Biến chứng hay gặp nhất của VTBTC là suy thận cấp: 45,9% sau đó là thận ú nước, ú mủ 37,9% và nhiễm khuẩn huyết: 16,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đăng Hà, Đăng Lan Anh, Phạm Văn Ca và cộng sự (1996). Tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu của bệnh nhân khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai năm 1996, *Chương trình giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn thường gặp*, trang 163-167.
2. Phan Thị Bích Hồng (2001). Đặc điểm lâm sàng và căn nguyên vi sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu điều trị tại Khoa Thận- Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai, *Luận văn Thạc sĩ Y học chuyên ngành Nội khoa*, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Nguyễn Vĩnh Hưng (2009). Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm viêm thận bể thận ở phụ nữ mang thai, *Tạp chí Y học thực hành* (675), số 9, 16-18.
4. Nguyễn Văn Xang, Đỗ Thị Liệu và cộng sự (1996). Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu bằng Ceftazidime (Fortum), *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học Bệnh viện Bạch Mai 1995-1996*, 337- 342.
5. Chen SS, Chen KK, Lin T.L (1998).

Complicated Urinary tract infection analysis of 179 patients, Chin mad J (Taipei), Infectieuses 37, 594-598.

6. Johnson C.(1991). Definitions Classification and clinical presentation of urinary tract infections, *The medical clinics of North America*, 242-255.

7. Mahini Stalam, Donald Kaye (2004). Antibiotic agebt in the elderly, *Infectious Disease Clinic of North America*, 533-549.

8. Mouy DD, Fabre R., Cavallo J-D (2007). Community – acquierd urinary tract infection in 15-65 years old female patients in France Suscepibility of E.coli according to history, *Medicine et maladies infectieuses* 37, 594-598.

9. Puri P, Cascios, Lakshmandass G, Colhoun E (1998). Urinary tract infection and renal damage in sibling vecicoureteral reflux, *J-Urol*, 1028-1030.

10. Toye B and Ronal A.R (1992). Approach to infections of the genitourinary tract, including perinephric abcess and prostatitis, *Text book of internal medicine* 2, 1595-1600.

ABSTRACT**CLINICAL FEATURES, LABORATORY FINDINGS AND COMPLICATION OF ACUTE PYELONEPHRITIS**

Background: Acute pyelonephritis is a potentially organ – and/or life threatening infection that often lead to complications and renal scare.

Methods: Reviews clinical characteristics, subclinical and complication of acute pyelonephritis patients were observed in Nephro-urology department of Bach Mai Hospital.

Results: A total of 103 acute pyelonephritis enrollees were analysed, with female/male: 3/1. Manifestation and complications: fever > 38^oC was most common (45.6%), followed by chills (34%). Brûlure mictionnel: 46.6%, hematuria 10.7%. Flappe lombaire (+): 70.9%, the kidney swelling: 13.6%. Urine culture (+): 33%. Creatinine > 130 µmol / l: 18.4%. Serum CRP > 0.5 mg / dL: 90.3%. There were differences with statistical significance in the number leucocytes urine, urinary red blood cells and proteinuria in two groups of patients with urine culture (-) and (+) ($p < 0.05$). Acute renal failure: 45.9%, hydronephrosis and kidney pus: 37.9%, sepsis: 16.2%.

Conclusion: Acute pyelonephritis is a severe disease, it should be early diagnosed and treated promptly in order to minimize its complications .

Keywords: pyelonephritis, complications.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA VIÊM CẦU THẬN LUPUS VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Nghiêm Trung Dũng*, Đỗ Gia Tuyên**, Đặng Thị Việt Hà**

*Bệnh viện Bạch Mai; **Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: phân loại tổn thương mô bệnh học trong VCT lupus theo tổ chức thận học quốc tế/ tổ chức mô bệnh học thận quốc tế(ISN/RPS) 2003, tìm hiểu mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang với 130 bệnh nhân VCT lupus có sinh thiết thận và phân loại tổn thương theo ISN/RPS 2003. Tìm hiểu mối liên quan với các đặc điểm tổn thương trên lâm sàng và xét nghiệm.

Kết quả: số bệnh nhân nhóm nghiên cứu là 130 trong đó có 114 nữ, 16 nam, tỷ lệ có ANA dương tính là 122(94.6%), DsDNA dương tính 90(69.8%); đặc điểm tổn thương mô bệnh học: class I 2(1.54%), class II 2(1.54%), class III 27(20.77%), class IV 78(60%), class V21(16.15%); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổn thương ban mới, viêm màng tim/phổi, huyết áp trung bình, protein niệu 24h, creatinin máu và mức lọc cầu thận với các loại tổn thương mô bệnh học khác nhau với $p<0.05$ (fisher's exact test, kruskal wallis test.) Tỷ lệ lảng đọng khi nhuộm huỳnh quang miễn dịch IgG (86.2%); IgA (65%); IgM(53.7%); C3(90.2%);C4(43.1%); C1q(91.9%); full house(41.5%).

Kết luận: Tổn thương thận lupus trong nghiên cứu của chúng tôi là khá nặng, trong đó class IV chiếm tỷ lệ cao nhất. Có mối liên quan thuận giữa tổn thương mô bệnh học với lâm sàng và cận lâm sàng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus - SLE) là một bệnh tự miễn điển hình của tổ chức liên kết mà nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được hiểu rõ. Trên lâm sàng bệnh biểu hiện tổn thương ở nhiều cơ quan (da, cơ xương khớp, tim mạch, thận, thần kinh...).

Tổn thương thận trong SLE là một trong những tổn thương quan trọng, tỷ lệ bệnh nhân SLE có tổn thương thận giao động từ 60-70% [1]. Biểu hiện ở thận có thể là hội chứng cầu thận cấp, hội chứng thận hư (HCTH), suy thận cấp có thể kèm theo các tổn thương khác ngoài thận như co giật, viêm cơ tim cấp... tiền lượng nặng gây tử vong nhưng cũng có thể hồi phục nếu được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Vì vậy việc chẩn đoán xác định, chẩn đoán thể bệnh để giúp cho việc điều trị cho từng thể bệnh là rất quan trọng trong tiên lượng bệnh[2, 3].

Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu về tổn thương mô bệnh học trong viêm cầu thận (VCT) lupus. Tại Việt Nam, trước đây có một vài nghiên cứu về vấn đề này tuy nhiên sử dụng bảng phân loại cũ của WHO 1974 -1995 có nhiều hạn chế trong việc kết nối giữa tổn thương mô bệnh học và lâm sàng, chưa có định nghĩa rõ ràng về định tính và định lượng....Năm 2003, một phân loại mới của Hội thận học và Hội mô bệnh học thận quốc tế (ISN/RPS) đã ra đời nhằm giúp khắc phục những nhược điểm trên[4]. Ngoài ra, phân loại mới này còn kết hợp với bảng tính điểm NIH (National Institute of Health) để đánh giá tình trạng tổn thương và tính chỉ số hoạt động hoặc mạn tính ở các lớp (class), nhờ đó tổn thương được đánh giá chính xác, rõ ràng và có giá trị hơn cho lâm sàng. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Đặc điểm mô bệnh học của VCT lupus theo phân loại của Hội thận học quốc tế/ hội mô bệnh học Thận 2003 – ISN/RPS 2003**” với hai mục tiêu:

1. Đặc điểm mô bệnh học của viêm cầu thận Lupus theo phân loại Hội thận học quốc tế/Hội mô bệnh học thận 2003 (ISN/RPS).

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với các đặc điểm trên lâm sàng và cận lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

- 130 bệnh nhân(BN) VCT lupus được chẩn đoán và điều trị tại khoa Thận-Tiết niệu - Bệnh viện Bạch mai từ tháng 6 năm 2014 đến tháng 8 năm 2015.

- Các bệnh nhân được chẩn đoán lupus ban

đở hệ thống khi có ít nhất 4/11 tiêu chuẩn của Hội Khớp học Mỹ năm 1982, chỉnh sửa năm 1997[5]

- Chẩn đoán VCT lupus khi chẩn đoán xác định Lupus ban đở hệ thống kèm theo protein niệu $\geq 0.5\text{gr}/24\text{h}$.

- Bệnh nhân sau khi chẩn đoán VCT lupus trên lâm sàng được sinh thiết thận 2 mảnh:1 mảnh được cố định trong formon trung tính 10% rồi chuyển đúc cắt nhuộm 4 kỹ thuật gồm: H&E, PAS, bạc và Masson Trichrome; mảnh còn lại được bảo quản trong nước muối sinh lý và được dùng để cắt lạnh và nhuộm MDHQ. mảnh sinh thiết làm hiển vi quang học phải có trên 10 cầu thận. Phân loại tổn thương theo ISN/RPS 2003 (bảng 1).

Bảng 1. Phân loại VCT lupus của Hội thận học/ Hội bệnh học thận quốc tế 2003[6]

Class	Phân loại VCT lupus của Hội thận học/ Hội bệnh học thận quốc tế 2003
Class I	VCT lupus gian mạch tối thiểu Cầu thận bình thường trên LM, nhưng lăng đọng miễn dịch gian mạch trên IF.
Class II	VCT lupus tăng sinh gian mạch Chỉ tăng sinh tế bào gian mạch ở mọi mức độ hoặc mở rộng chất nền gian mạch trên LM, với lăng đọng miễn dịch gian mạch. Có thể có ít lăng đọng miễn dịch dưới nội mô hoặc dưới biểu mô thấy trên IF hoặc EM, nhưng không thấy trên LM.
Class III	VCT lupus ồ VCT tăng sinh ngoài mao mạch hoặc nội mao mạch toàn bộ hoặc cục bộ ồ, hoạt động hoặc không hoạt động <50% số cầu thận, đặc trưng với lăng đọng miễn dịch dưới nội mô ồ, có hoặc không có thay đổi gian mạch. Tổn thương hoạt động: VCT lupus tăng sinh ồ Tổn thương hoạt động và mạn tính: VCT lupus lupus xơ hóa và tăng sinh ồ Tổn thương không hoạt động mạn tính với sẹo xơ cầu thận: VCT lupus xơ hóa ồ
Class IV	VCT Lupus lan tỏa VCT tăng sinh ngoài mao mạch hoặc nội mao mạch toàn bộ hoặc cục bộ lan tỏa, hoạt động hoặc không hoạt động $\geq 50\%$ số cầu thận, đặc trưng với lăng đọng miễn dịch dưới nội mô lan tỏa, có hoặc không có thay đổi gian mạch. Class này được chia thành VCT lupus cục bộ lan tỏa (IV-S) khi $\geq 50\%$ số cầu thận có tổn thương cục bộ và VCT lupus toàn bộ lan tỏa (IV-G) khi $\geq 50\%$ số cầu thận có tổn thương toàn bộ. Class này bao gồm cả các trường hợp có lăng đọng wire loop nhưng có ít hoặc không có tăng sinh cầu thận. Tổn thương hoạt động: VCT lupus tăng sinh cục bộ lan tỏa Tổn thương hoạt động: VCT lupus tăng sinh toàn bộ lan tỏa Tổn thương hoạt động mạn tính: VCT lupus xơ hóa và tăng sinh cục bộ lan tỏa Tổn thương hoạt động mạn tính: VCT lupus xơ hóa và tăng sinh toàn bộ lan tỏa Tổn thương không hoạt động mạn tính với sẹo xơ: VCT lupus xơ hóa cục bộ lan tỏa Tổn thương không hoạt động mạn tính với sẹo xơ: VCT lupus xơ hóa toàn bộ lan tỏa

Class	Phân loại VCT lupus của Hội thận học/ Hội bệnh học thận quốc tế 2003
Class V	VCT lupus màng Lắng đọng miến dịch dưới biểu mô cục bộ hoặc lan tỏa hoặc có biến đổi hình thái trên hiển vi quang học(LM), huỳnh quang(IF) hoặc hiển vi điện tử (EF), có hoặc không có thay đổi gian mạch. VCT lupus class V có thể kết hợp với Class III hoặc IV. VCT lupus class V có xơ hóa tiến triển.
Class VI	VCT lupus xơ hóa tiến triển ≥ 90% số cầu thận bị xơ hóa toàn bộ mà không có tổn thương hoạt động còn sót lại.

- Tính chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính theo NIH (National Institute of Health) (bảng 2).

Bảng 2. Chỉ số hoạt động và mạn tính theo NIH[6]

Chỉ số hoạt động (0-24)	Điểm
Tăng sinh tế bào nội mao mạch	(0-3+)
Xâm nhập bạch cầu trung tính	(0-3+)
Lắng đọng hyaline dưới nội mô (wireloop)/ trong lòng mạch (hyaline thrombi)	(0-3+)
Hoại tử dạng tơ huyết/ karyorrhexis	(0-3+) x 2
Lièm tế bào	(0-3+) x 2
Viêm mô kẽ	(0-3+)
Chỉ số mạn tính (0-12)	Điểm
Xơ hóa cầu thận	(0-3+)
Lièm xơ	(0-3+)
Teo ống	(0-3+)
Xơ hóa mô kẽ	(0-3+)

- Tiêu chuẩn loại trừ: tiêu bản không đủ tiêu chuẩn để phân loại (<10 cầu thận), bệnh nhân đang mắc viêm gan B, C tiến triển, bệnh nhân đang mang thai hoặc mắc giang mai và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

2.2. Các bước tiến hành:

- Thăm khám lâm sàng và khai thác tiền sử
- Xét nghiệm CLS: công thức máu, sinh hóa máu: urê, creatinin, đường, AST, ALT, albumin, cholesterol, triglyceride, bô thể (C3, C4), IgA, IgG, IgM, IgE, đếm tế bào niệu bằng máy, định lượng protein niệu 24 giờ.

- Kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng Ds-DNA: định lượng bằng phương pháp ELISA, thực hiện tại labo miến dịch của Trung tâm di ứng miến dịch lâm sàng BV Bạch Mai. Nồng độ ANA được đo bằng mật độ quang học (OD), điểm cắt đánh giá là 1,2 OD. Nồng độ anti-DsDNA được đo bằng IU/ml, điểm cắt đánh giá là 60 IU/ml.

- Phân loại tổn thương mô bệnh học cầu thận làm 6 loại từ Class I đến Class VI, riêng class III và Class IV được phân loại chi tiết hơn (bảng 2.1). Tất cả các khối nến được cắt mảnh có độ dày 1,5µm và tiến hành nhuộm 4 kỹ thuật:H&E, PAS, bạc, Methenamine và Masson Trichrome.Các tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 40, 100, 200, 400 lần. Mảnh sinh thiết thận tươi bảo quản trong nước muối sinh lý được cắt lạnh và nhuộm MDHQ với bộ 6 kháng thể: IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q.

- Chỉ số hoạt động (AI) và mạn tính (CI) theo NIH (bảng 2.2): Với AI (tổng là 24 điểm) được phân thành 3 nhóm :

- + I (hoạt động nhẹ) khi chỉ số hoạt động từ 0-8
- + II (hoạt động vừa) khi chỉ số hoạt động từ 9 – 16
- + III (hoạt động mạnh) khi chỉ số hoạt động từ 17 – 24 .

Với CI (tổng là 12 điểm) cũng được chia thành 3 nhóm :

- + I (thấp) với CI ≤ 1.
- + II (vừa) với CI = 2, 3.
- + III (cao) với CI ≥ 4.
- Mức lọc cầu thận (GFR) được tính công thức cockroft gault và theo độ thanh thải creatinin niệu 24h sau đó lấy giá trị trung bình.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

130 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu theo tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, tổng số bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu là 130.

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3. Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm VCT lupus (n=130)
Tuổi (X ± SD)	30.02 ± 9.44
Tuổi được phát hiện bệnh	28.75±9.6
Giới tính (tỷ lệ % nữ) (Nữ/Nam)	87.69 % (7.1/1)
Thời gian mắc bệnh (tháng)	15.13 ± 29.43
Yếu tố gia đình	4 (3.1%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 30 trong đó bệnh nhân lớn nhất là 58 tuổi, trẻ nhất là 15 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 7.1/1. Có 3.1% BN có yếu tố gia đình.

2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Tỷ lệ xuất hiện (n=130)
Ban cánh bướm	79 (60.8%)
Ban dạng đĩa	0 (0%)
Da tăng nhạy cảm ánh sáng	50 (38.5%)
Loét niêm mạc	5 (3.9%)
Viêm khớp	33 (25.4%)
Rụng tóc	46 (35.4%)
Sốt không do NK	26 (20%)
Tràn dịch màng tim/phổi	78 (60%)
Co giật/rối loạn tâm thần	4 (3.1%)
Đái máu	113 (86.9%)
Trụ niệu	61 (46.9%)
Kháng thể kháng nhân ANA	122 (94.6%)
Kháng thể kháng DsDNA	90 (69.8%)

Nhận xét: Tần thương ban cánh bướm, tràn dịch màng tim/phổi gặp nhiều nhất, ít gặp các rối loạn tâm/thần kinh, loét niêm mạc và không có bệnh nhân nào có tần thương ban dạng đĩa.

3. Phân loại mô bệnh học của viêm cầu thận lupus theo ISN/RPS 2003

Bảng 5. Phân loại mô bệnh học VCT lupus theo phân loại ISN/RPS 2003

Class	n (số ca)	AI	CI
I	2 (1.54%)	0	0
II	2 (1.54%)	0.5±0.7	1±1.4

Class		n (số ca)	AI	CI
III	A	15 (11.54%)	6.1±1.9	0.4±0.5
	A / C	8 (6.15%)	3.4±1.1	2.4±1.8
	C	4 (3.08%)	1.3±0.9	3.0±2
IV	A	31 (23.85%)	8.8±3.1	0.7±1.3
	A / C	47 (36.15%)	8.1±3.5	3.5±2.2
	C	0	0	0
V		21 (16.15%)	0.8±0.9	1.2±1.4
VI		0	0	0
p			0.0001	0.0001

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương class III và class IV chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu, trong đó class IVG(A/C) gấp tỷ lệ cao nhất.

Bảng 6. Tần xuất gấp các thứ typ của class IV

Class		A		A/C		C		Tổng	
		n	%	n	%	n	%	N	%
IV	S	10	38.5%	16	61.5%	0	0%	26	100
	G	21	40.4%	31	59.6%	0	0%	52	100

Nhận xét: S(A/C) và G(A/C) chiếm tỷ lệ chính trong thứ typ S và G. Không gặp tổn thương S(C) và G(C).

Bảng 7. Các loại tổn thương dạng hoạt động thường gặp

Đặc điểm tổn thương	n	Tần suất %
Tăng sinh tế bào nội mao mạch	89	68.5%
Xâm nhập bạch cầu trung tính	47	36.2%
Wireloop/Hyaline thrombi	72	55.4%
Hoại tử dạng tơ huyết (karyorrhexis)	20	15.4%
Liêm tế bào	57	43.9%
Viêm mô kẽ	102	78.5%

Nhận xét: Viêm mô kẽ và tăng sinh tế bào nội mao mạch là thường gặp nhất trong tổn thương mang tính chất hoạt động chiếm. Hai loại tổn thương nặng là liêm tế bào và hoại tử dạng tơ huyết gặp.

Bảng 8. Các loại tổn thương dạng mạn tính thường gặp

Đặc điểm tổn thương	n	Tần suất %
Xơ hóa cầu thận (ő/toàn bộ)	72	55.4%
Xơ hóa mô kẽ	28	21.5%
Teo ống thận	55	42.3%

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có xơ hóa cầu thận (ő hoặc toàn bộ hoặc có cả hai) là 55.4%, xơ hóa mô kẽ ít gặp.

4. Phân bố lăng đọng miễn dịch trên kính hiển vi huỳnh quang (IF)

Bảng 9. Phân bố của lăng đọng miễn dịch trên IF

Lăng đọng miễn dịch	Tần suất % dương tính	
	n	%
IgG	106	86.2%
IgA	80	65%
IgM	66	53.7%
C3	111	90.2%
C4	53	43.1%
C1q	113	91.9%
Full house	51	41.5%

Nhận xét: Hầu hết các phức hợp miễn dịch cho tỷ lệ lăng đọng cao trên 2/3 tổng số. trong đó IgG, C3 và c1q cho tỷ lệ cao nhất. Tỉ lệ Full house (IgG, IgA, IgM, C3, C1q (+)) là 51 ca chiếm 41.5%.

5. Mối liên quan giữa mô bệnh học với lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 10. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm \ Class	I (n= 2)	II (n=2)	III (n=27)	IV (n=78)	V (n=21)	p
Ban cánh bướm	1(50%)	1(50%)	17(63%)	58(74.4%)	2(9.5%)	0.0001
Đau khớp	1(50%)	2(100%)	10(37%)	16(20.5%)	4(19%)	0.04
Tràn dịch tim/phổi	0(0%)	0(0%)	14(51.9%)	56(71.8%)	8(38.1%)	0.002
HA trung bình	83.3±14.1	83.3 ± 0.0	90.6±13.6	101.7 ±14.7	97.7 ±15.3	0.003
Creatinin máu	71.5±2.1	91.0±26.8	134.1±130.8	192.6±151.1	92.9 ±49.6	0.0001
GFR ml/phút	69.1±4.9	53.3±4.8	60.8±28.7	48.8±26.8	79.6±32.2	0.0017
Hemoglobin (g/l)	121.5±13.4	79.5±9.2	103.9±17.6	92.4±20.0	119.5±18.8	0.0001
Protein niệu 24h	0.82±0.32	1.6±1.13	5.63±6.01	7.98±5.61	4.91±3.89	0.0008
Nồng độ DsDNA	49.98±52.2	166.6±214.1	207.9±194.8	204.2±162.2	94.9±96.9	0.07

Nhận xét: sự khác biệt về huyết áp trung bình, nồng độ hemoglobin, nồng độ creatinin máu mức lọc cầu thận và protein niệu 24h ở các nhóm tổn thương thận theo ISN/RPS có ý nghĩa thống kê với p<0.05 (fisher's exact test, kruskal wallis test).

Bảng 11. Mối liên quan giữa chỉ số hoạt động (AI) với lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm \ Phân loại AI	Nhóm I N=92	Nhóm II N=35	Nhóm III N=2	p
Ban cánh bướm	50 (54.4%)	26 (74.3%)	2(100%)	0.044
Đau khớp	27 (29.3%)	6 (17.4%)	0(0%)	0.26
Tràn dịch tim/phổi	53 (57.6%)	24 (68.6%)	1(50%)	0.46
Huyết áp trung bình	96.5±15.3	102.2±14.8	105±16.5	0.086
Creatinin máu	137.2±118	215.9±173.3	272±8.4	0.0001
GFR ml/phút	62.4±29.2	42.1±26.6	20.4±1.1	0.0002
Hemoglobin (g/l)	102.6±23.2	92.2±16.0	89±4.2	0.06
Protein niệu 24h(g/24h)	5.95±5.1	9.01±6.4	6.68±3.4	0.035
Nồng độ DsDNA	166.4±159.2	222±177.2	353.1±31.6	0.042

Nhận xét: sự khác biệt về nồng độ creatinin, mức lọc cầu thận, tình trạng thiếu máu và nồng độ DsDNA ở 3 nhóm có chỉ số AI thấp, trung bình và cao là có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$ (kruskal wallis test).

Bảng 12. Mối liên quan của chỉ số mạn tính(CI) với lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm	Phân loại CI	Nhóm I N=68	Nhóm II N=38	Nhóm III N=23	p
Huyết áp trung bình	94.2±14.3	98.7±14.3	104.2±14.8	0.0002	
Creatinin máu	101.8±66.2	158.9±122.3	310.4±206.7	0.0001	
GFR ml/phút	66.2±26.3	54.3±30.6	29.8±22.2	0.0001	
Hemoglobin (g/l)	104.0±20.2	95.6±24.4	93.0±19.4	0.07	
Protein niệu 24h(g/24h)	6.55±5.8	6.89±5.3	7.33±5.7	0.65	
Nồng độ DsDNA	209.2±179.6	155.7±141.5	156.6±152.0	0.33	

Nhận xét: không có sự khác giữa các nhóm phân loại chỉ số mạn tính với tình trạng thiếu máu, nồng độ DsDNA; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với huyết áp trung bình, creatinin máu và mức lọc cầu thận ở 3 nhóm $p < 0.05$ (kruskal wallis test).

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Các nghiên cứu về bệnh SLE đã khẳng định đây là bệnh tự miễn gặp chủ yếu ở nữ trong độ tuổi sinh đẻ với tỷ lệ từ 9-12 lần so với nam giới[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao 87.7%, tỷ lệ nữ/nam là 7.1/1, tuổi trung bình là 30. Nghiên cứu của Ohata A. (2003) trên 19.000 bệnh nhân SLE tại Nhật bản cho thấy phần lớn bệnh nhân phát bệnh trong độ tuổi 20-39, tuổi trung bình là 33.7 [7]. Nghiên cứu của Haddiya I. và cộng sự trên 114 bệnh nhân ở Maroc có độ tuổi trung bình 29.89, tỷ lệ nữ/nam là 7.76/1[8]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Ohata A. và Haddiya I.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu là tổn thương ban cánh bướm xuất hiện ở 60.8% trong khi đau khớp chỉ xuất hiện ở 25.4%, loét niêm mạc chỉ có 3.9% và tràn dịch màng tim/phổi 60%. Trong khi đó kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu năm 2001 trên 80 BN VCT lupus cho tỷ lệ tương ứng là 68.8%, 70%, 13.8% và 40.1%[9]. Varun D và cộng sự nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của 188 BN VCT lupus ở Ấn Độ cho thấy tỷ lệ xuất hiện ban cánh bướm là 54%, đau khớp là 70% và loét niêm mạc là 42% [10] tỷ lệ

cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ gặp các triệu chứng lâm sàng với một số nghiên cứu của các tác giả ngoài nước có thể được giải thích yếu tố liên quan đến chủng tộc.

Tỷ lệ bệnh nhân có Kháng thể kháng ANA dương tính là 94.6 % và DsDNA dương tính là 69.8% kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của Đỗ Thị Liệu 95% và 76% [9] và của Varun D là 95.3% và 52.8% nhưng với hiệu giá DsDNA cao hơn (100UI/I)[10] nghiên cứu của chúng tôi là 60UI/I.

2. Đặc điểm mô bệnh học của VCT lupus theo phân loại ISN/RPS 2003

Kết quả mô bệnh học của 130 BN VCT lupus được phân loại theo ISN/RPS 2003 là: Class I 2(1.54%); Class II 2(1.54%); Class III 27(20.77%); Class IV 78(60%); Class V 21(16.15%). Như vậy tổn thương class IV là gặp nhiều nhất, tiếp đến là class III điều này chứng tỏ bệnh nhân được sinh thiết đều ở trong giai đoạn bệnh nặng và tiến triển, tổn thương thận nhẹ (class I, II) gặp ít nhất chỉ có 2 bệnh nhân. Chúng tôi không gặp trường hợp nào class VI vì thông thường những BN này suy thận nặng và thận thường xơ hóa trên siêu âm nên sinh thiết ít được chỉ định vì nhiều biến chứng. Kết

quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhiều tác giả trong và ngoài nước: nghiên cứu của Haddiya I. và cs trên 96 BN tỷ lệ class IV là 62.5%, class III là 10.5%[8]; nghiên cứu của Varun D và cs cho tỷ lệ class IV và III là 45% và 26.5% [10]; nghiên cứu của Đỗ thị Liệu năm 2001 theo phân loại của WHO trên 80 BN cho tỷ lệ class IV 67.4% và class III 11.3% [9].

Với tổn thương class III gặp nhiều nhất là III(A) với 15/27 (55.6%); III(A/C) là 8/27(29.6%). Một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng nhận thấy gặp nhiều tổn thương III(A) hơn là tổn thương III(C), nghiên cứu của Hiramatsu N. và cs cho thấy class III(A) gặp tới 65%, III(A/C) là 35% và không gặp tổn thương III(C)[11].

Tổn thương class IV là một tổn thương đa dạng được chia thành nhiều dưới lớp nhỏ. Trong 78 BN class IV của chúng tôi thì gặp IV-S(A) 10(12.8%); IV-S(A/C) 16(20.5%); IV-G(A) 21(26.9%); IV-G(A/C) 31(39.8%); không gặp Class IV(C). Như vậy tổn thương IV (A/C) gặp nhiều nhất điều này chính tỏ trong class IV thường gặp tổn thương hoạt động và mạn tính đi kèm hoặc tổn thương hoạt động, ít khi gặp trường hợp class IV mạn tính độc lập (IV-C). Nếu ta gặp trường hợp tổn thương class IV(C) cần lưu ý liệu có phải đó là class VI hay không. Một lý do khác khiến class IV(A/C) chiếm tỷ lệ cao đó là cách phân loại của ISN đánh giá hoạt động và mạn tính mang tính bán định lượng, mặc dù thể bệnh rất hoạt động nhưng chỉ cần có một tổn thương ở cục bộ nhỏ của mạn tính là đã xếp vào A/C và ngược lại. Do vậy cần kết hợp thêm bảng NIH để đánh giá thêm cho việc tiên lượng điều trị bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN class V là 21 (16.15%). Đặc điểm tổn thương của class V là lắng đọng miễn dịch dưới biểu mô có thể quan sát được trên kính hiển vi quang học khi nhuộm Bạc. Tỷ lệ tổn thương class V gặp khác nhau ở các nghiên cứu: nghiên cứu của Haddiya I. và cs cho kết quả class V là 8.3%[8]; Wafaey G và cs trên 148 BN cho tỷ lệ class V là 22.9%[12]..., nguyên nhân có thể do không có kính hiển vi điện tử nên việc đánh giá cũng sẽ khác nhau đặc biệt khi có tổn thương phổi hợp class III-V hoặc class IV-V.

Với tổn thương class VI không gặp trường hợp nào trong nghiên cứu của chúng tôi, vì với những BN class VI có một tỷ lệ khá lớn là thận kích thước nhỏ và xơ hóa nên ít được chỉ định sinh thiết. Một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng gặp tỷ lệ rất thấp class VI, như nghiên cứu của Brono và cs cũng không gặp trường hợp bệnh nhân class VI [13].

Trong các tổn thương dạng hoạt động trên bảng 3.5, hay gặp nhất là viêm mô kẽ và tăng sinh tế bào nội mạch với tỷ lệ gặp lần lượt là 78.5% và 68.5%. Kết quả này có thấp hơn nghiên cứu của Shariati-Sarabi[14] và Austin[15] nhưng cũng các tác giả cũng đều nhấn mạnh đây là hai dạng hay gặp nhất trong tổn thương hoạt động. Hai tổn thương nặng nhất trong nhóm tổn thương cấp tính là hoại tử/ karyorrhexis và liềm tế bào lại chiếm tỉ lệ thấp nhất 15.4% và 43.9%. Kết quả này phù hợp với kết quả của tác giả Shariati – Sarabi cũng cho rằng tần suất hay gặp tiếp theo là thâm nhiễm bạch cầu và wireloop/ hyaline thrombi và ít gặp nhất cũng là hai tổn thương nặng gồm hoại tử/ karyorrhexis và liềm tế bào chiếm chưa tới một nửa số trường hợp (lần lượt là 38% và 40.8%). Tỉ lệ hoại tử/ karyorrhexis của tác giả Austin tuy cao hơn tỉ lệ của chúng tôi, nhưng cùng chung đặc điểm là mức độ nặng chiếm tỉ lệ thấp (chỉ có 3/72 trường hợp, chiếm 4.2%).

Trong loại tổn thương mạn tính, nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ xơ hóa mô kẽ là 21.5% và teo ống thận là 42.3%. Kết quả này tương tự như tác giả Shariati-Sarabi nhưng thấp hơn của Austin[15].

3. Phân bố lắng đọng miễn dịch trên IF

Bảng 9 cho thấy tỷ lệ lắng đọng miễn dịch là khá cao chiếm trên 2/3 trường hợp, tỷ lệ cao nhất gặp ở IgG (86.2%); C3(90.2%) và c1q (91.9%), tỷ lệ lắng đọng thấp nhất là c4 với 43.1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhiều tác giả trên thế giới như của Gomma [16] Cameron[17] cũng cho tỷ lệ cao ở các phức hợp IgG; C3 và c1q.

Như vậy, tuy có sự khác biệt về thứ tự tần suất gặp của các phức hợp miễn dịch giữa nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả trên, nhưng đều có điểm chung là chiếm tỉ lệ khá

cao (trên 2/3 trường hợp). Riêng với bô thể C4 thì các nghiên cứu đều gặp tàn suât thấp (chỉ khoảng một nửa số trường hợp)- nghiên cứu của chúng tôi là 43.1%. Điều này hợp lý vì “Full house” được định nghĩa là tĩ lệ đồng dương tính của bộ 3 kháng thể IgG, IgA, IgM, các bô thể C3 và C1q và là đặc trưng của VCT lupus nên khả năng xuất hiện lớn.

4. Liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với lâm sàng và cận lâm sàng

Tổn thương class III và IV gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ lần lượt là 20.7% và 60%. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm BN class III và IV có tỷ lệ lâm sàng ban mới cánh bướm, tràn dịch màng tim/phổi cao hơn so với các class I, II và V khác biệt của các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p<0.05$ (fisher's exact test); cũng trong nhóm BN class III và IV chỉ số creatinin, protein niệu 24h cao hơn ở các nhóm khác và mức lọc cầu thận giảm thấp hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với $p<0.05$ (kruskal wallis test). Điều này được giải thích class III và IV là tổn thương nặng về mô bệnh học, thể hiện bệnh đang trong giai đoạn hoạt động, do vậy có tổn thương đa dạng về lâm sàng kèm theo tổn thương thận nặng thể hiện qua xét nghiệm. Nghiên cứu của Đỗ thị Liệu năm 2001 cũng cho thấy rằng tổn thương class III và IV có tổn thương lâm sàng nặng và đa dạng [9]; nghiên cứu của Zhaleh S. và cs trên 71 BN VCT lupus tại Iran cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổn thương lâm sàng và chức năng thận giữa các nhóm [18].

Ngoài chia loại tổn thương thành 6 nhóm, ISN/NPS 2003 còn đánh giá tổn thương theo chỉ số hoạt động (AI), mạn tính(CI) dựa vào bảng NIH và đều chia làm 3 nhóm nhẹ, vừa, nặng. Với nhóm có chỉ số AI vừa và nặng cho thấy tổn thương thận nặng hơn nhóm có AI nhẹ thể hiện qua chỉ số creatinin máu, mức lọc cầu thận, protein niệu và nồng độ DsDNA, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0.05$ (kruskal wallis test). Cũng tương tự khi so sánh triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm ở 3 nhóm có chỉ mạn tính (CI) khác nhau cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về huyết áp, creatinin máu và mức lọc cầu thận, những

bệnh nhân có chỉ số AI, CI cao thì huyết áp cao, creatinin cao hơn và mức lọc cầu thận thấp hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P<0.05$ (kruskal wallis test). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng nhiều điểm tương tự như của một số tác giả nước ngoài[18],[19].

V. KẾT LUẬN

1. Đặc điểm mô bệnh học của viêm cầu thận Lupus theo phân loại Hội thận học quốc tế/ Hội mô bệnh học thận 2003 (ISN/RPS)

- Tổn thương class III và IV là gặp nhiều nhất, đây là tổn thương nặng và hoạt động của bệnh, trong đó class IV chiếm tỷ lệ 60%.

- Đối với tổn thương dưới lớp IV thường gặp tổn thương dạng hoạt động và mạn tính xen kẽ (A/C) chiếm 60.3% trong tổng số bệnh nhân class IV.

- Đánh giá chỉ số hoạt động (AI) và mạn tính (CI) theo bảng NIH: nhóm bệnh nhân có chỉ số hoạt động thấp (AI 0-8) và mạn tính thấp (CI 0-1) chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 92/129 (71.3%) và 68/129 (52.7%).

- Tăng sinh tế bào nội mạch và viêm mô kẽ là hai loại tổn thương thường gặp nhất của dạng hoạt động với tỷ lệ gấp 68.5% và 78.5%, trong khi đó tổn thương nặng nhất là Hoại tử dạng tơ huyết (karyorrhexis) chiếm tỷ lệ không cao chỉ gấp 15.4%.

- Lắng đọng miễn dịch huỳnh quang IgG (86.2%); IgA (65%); IgM (53.7%); C3(90.2%); C4(43.1%); c1q(91.9%) và full house là 41.5%.

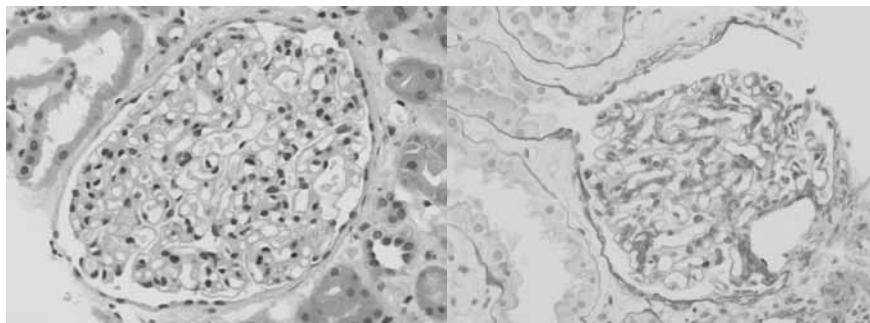
2. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

- Có mối liên quan giữa tổn thương nặng trên mô bệnh học ở nhóm bệnh đang ở giai đoạn hoạt động class III, IV với triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm (ban cánh bướm, viêm màng tim/phổi, huyết áp trung bình, creatinin máu, protein niệu 24h cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với $p<0.05$.

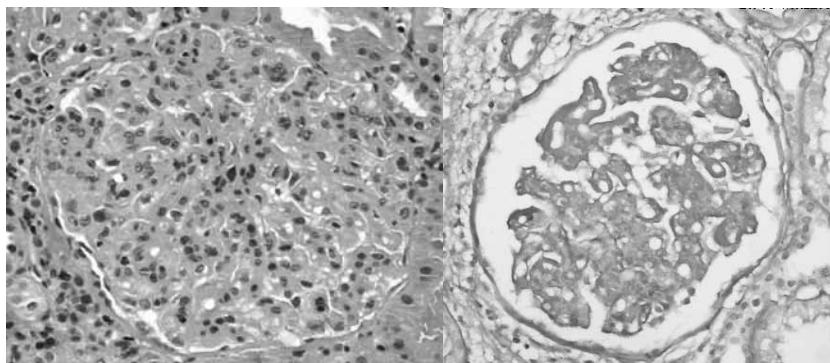
- Có mối liên quan thuận giữa chỉ số hoạt động (AI) và mạn tính (CI) huyết áp trung bình, nồng độ creatinin máu, protein niệu 24h ở nhóm nghiên cứu với $p<0.05$.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA CHO NGHIÊN CỨU

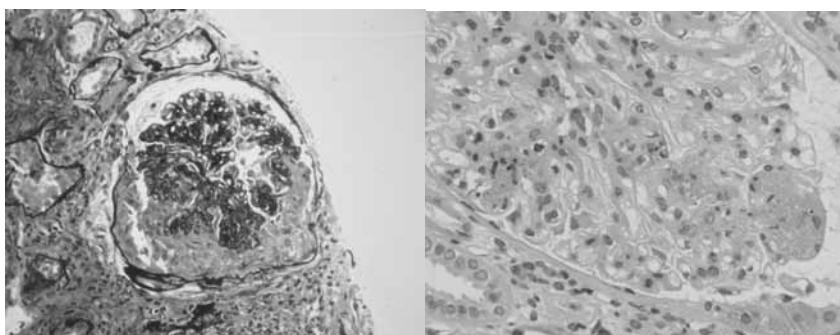
1. Class I:



2. Class III/ IV:

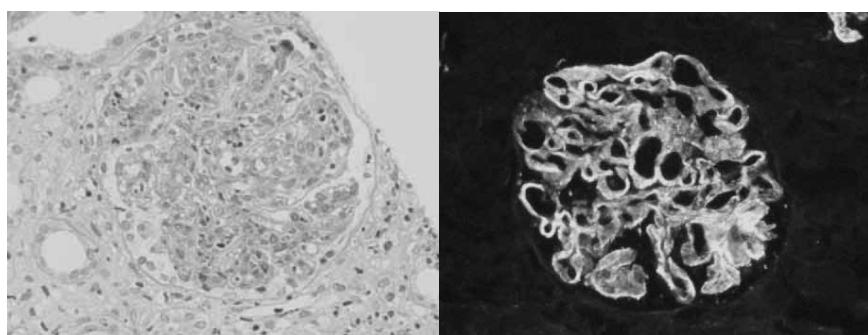


SE9482: tăng sinh nội mao mạch SE9477: wireloop



SF672: Liêm tế bào

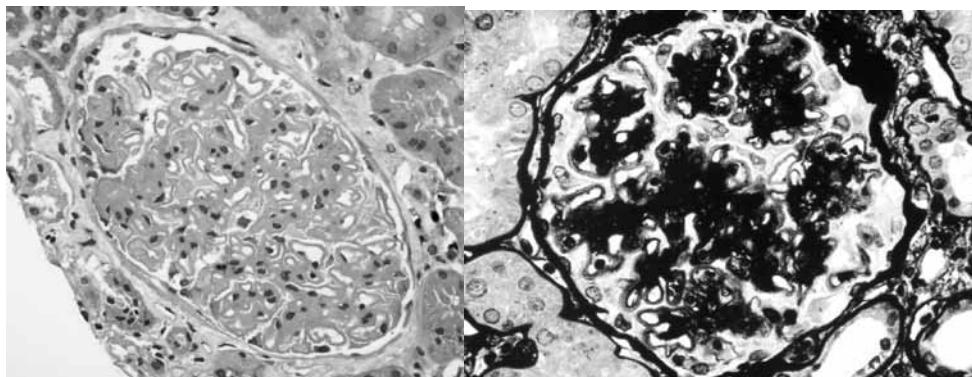
SF3226: Hoại tử+karyorrhexis



SG749: Xâm nhập bạch cầu

SG3529: MDHQ (+) IgG

3. Class V:



SF9902: Dày màng đáy và hình ảnh gai (spike)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hill G.S., T.F., Bach J.F *Systemic lupus erythematosus morpho logic correlation with immunologic and clinical data at the time of biopsy.* The American Journal of Medicine, 1978. **64**: p. 61-79.
2. Yeung C.K., W.W.S., Wong K.L. et al, *Acute deterioration in renal function in systemic lupus erythematosus.* Q.J.M, 1985. **56(219)**: p. 393-402.
3. Fujita Y., Y.S., Yura T. et al. , *A case of an elderly SLE patient associated with acute renal failure.* Nippon. Jizo, 1993. **19-1**: p. 263-270.
4. Ken-Ei Sada and Hirofumi M., *Usefulness of ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis.* The Korean academy of medical sciences, 2009. **24**: p. 7-10.
5. Hochberg MC., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter].* . Arthritis Rheum, 1997. **40**: p. 1725.
6. Weening J.J. at al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.* J Am Soc Nephrol, 2004. **15**: p. 241-250.
7. Ohta A, N.M., Nishina M, et al *Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan.* Mod Rheumatol 2003. **23**: p. 759-764.
8. Haddiya I. et al., *Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients.* Int J Nephrol Renovasc Dis, 2013. **6**: p. 249-258.
9. liệu, đ.t., *Nghiên cứu đối chiếu lâm sàng và mô bệnh học thận ở bệnh nhân viêm cầu thận do bệnh Lupus ban đỏ hệ thống.* luận án tiến sĩ, 2001. **Học viện quân Y.**
10. VARUN DHIR, A.A., and at al, *Long-Term Outcome of Lupus Nephritis in Asian Indians.* Arthritis Care & Research, 2012. **64(5)**: p. 713-719.
11. Hiramatsu N. et al, *Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions.* Rheumatology (Oxford), 2008. **47(5)**: p. 702-707.
12. Wafaey G. et al, *Clinicopathological characteristics of lupus nephritis in Western region of Saudi Arabia: An experience from two tertiary medical centres.* Journal of Microscopy and Ultrastructure 2014. **2**: p. 12-19.
13. Bruno L. et al , *The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment.* QJM, 1999. **92(4)**: p. 211-218.
14. Zhaleh S. et al., *Analysis of clinicopathologic correlations in Iranian patients with lupus nephritis.* Int J Rheum Dis, 2013. **16(6)**: p. 731-738.

15. Austin A.H. et al., *Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome.* Kidney international, 1984. **24**: p. 689-695.
16. Wafaey G. et al., *Clinicopathological characteristics of lupus nephritis in Western region of Saudi Arabia: An experience from two tertiary medical centres.* Journal of Microscopy and Ultrastructure, 2014. **2(1)**: p. 12-19.
17. Cameron J.S. et al., *Systemic lupus with nephritis: a long-term study.* Q J Med., 1979. **48(189)**: p. 1-24.
18. Zhaleh S. et al., *Analysis of clinicopathologic correlations in Iranian patients with lupus nephritis.* International Journal of Rheumatic Diseases, 2013. **16**: p. 731-738.
19. Zhaleh S. et al., *Clinicopathological Correlation in Asian Patients with Biopsy-Proven Lupus Nephritis.* International Journal of Nephrology, 2015: p. 6.

ABSTRACT

CORRELATION OF CLINICAL, LABORATORY AND PATHOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS

Objective: Lupus nephritis is an example of glomerulonephritis mediated by immune complex. The object of our study was to determine the prevalence of particular pathological types of Lupus nephritis in our group of patients, to establish if there was a correlation of clinical, laboratory and pathological findings.

Materials and methods: The study included 130 patients diagnosed Lupus Nephritis, who had biopsy of kidneys. Clinical and pathological features of these patients were analyzed in a cross-sectional study.

Results: 114 females (87.6%) and 16 males (13.4 %) were studied; ANA were positive in 122 (94.6%), DsDNA were positive in 90(69.8%); The frequency of cases according to ISN/RPS classification: class I 2(1.54%), class II 2(1.54%), class III 27(20.77%), class IV 78(60%), class V 21(16.15%). There was the significant relationship between several features such as: new malar rash, Pericarditis / Pleurisy, hypertension, 24-hour proteinuria, serum creatinine level, GFR with ISN/RPS classification, $p < 0.05$ (fisher's exact test, kruskal wallis test). Immunofluorescence examination revealed positive staining for IgG (86.2%); IgA (65%); IgM(53.7%); C3(90.2%); C4(43.1%); C1q(91.9%); full house(41.5%).

Conclusions: Lupus nephritis seems to be severe in our study, with a predominance of class IV. There is a correlation between some laboratory, clinical and laboratory findings and histopathological Lupus classification on renal biopsy.

Keywords: lupus nephritis, ISN/RPS 2003.

NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA CYSTATIN C TRONG ĐÁNH GIÁ BIẾN ĐỔI CHỨC NĂNG THẬN SỚM Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2 CÓ TỒN THƯƠNG THẬN

Đoàn Văn Đệ*, Phạm Quốc Toản*, Hoàng Trung Vinh*

*Học viện Quân Y

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu vai trò của cystatin C trong đánh giá biến đổi chức năng thận giai đoạn sớm tồn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2.

Đối tượng và phương pháp: 136 BN ĐTD type 2 có tồn thương thận và nhóm chứng 69 BN ĐTD type 2 không có tồn thương thận. Đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, xét nghiệm thường quy, xét nghiệm cystatin C huyết thanh, ước lượng MLCT dựa vào creatinin và cystatin C huyết thanh.

Kết quả: nồng độ cystatin C huyết thanh liên quan có ý nghĩa với tồn thương thận xác định dựa vào microalbumin niệu, creatinin liên quan chưa có ý nghĩa. Tỉ lệ bệnh nhân thuộc các mức MLCT ước lượng dựa vào cystatin C khác biệt có ý nghĩa so với creatinin, ước lượng MLCT dựa vào cystatin C có thể phát hiện thêm 29,4% bệnh nhân suy thận.

Bàn luận: Đánh giá chức năng thận dựa vào cystatin C có thể phát hiện biến đổi chức năng thận ở giai đoạn sớm tồn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2.

Từ khóa: cystatin C, đái tháo đường, tồn thương thận.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn tính do đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới suy thận giai đoạn cuối ở các nước phát triển, đang ngày càng gia tăng ở Việt Nam. Chẩn đoán bệnh thận mạn tính dựa vào dấu hiệu tồn thương thận hoặc giảm mức lọc cầu thận. Ở giai đoạn sớm tồn thương thận do đái tháo đường, cấu trúc màng lọc cầu thận đã có sự biến đổi, khả năng lọc các chất hòa tan có trọng lượng phân tử lớn hơn 6000 dalton bị thay đổi trong khi khả năng lọc các chất trọng lượng phân tử nhỏ như creatinin vẫn bình thường, khi đó mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào creatinin không phản ánh chính xác khả năng lọc thực tế của thận, tạo “khoảng mù creatinin”. Cystatin C là một protein gồm 120 acid amin có trọng lượng phân tử 13000 dalton, hệ số thanh thải cystatin C sẽ phản ánh mức lọc cầu thận biến đổi tương ứng với tồn thương thận giai đoạn sớm do đái tháo đường. Đề tài nhằm mục tiêu: “nghiên cứu vai trò cystatin C trong đánh giá biến đổi chức năng thận sớm ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2 có tồn thương thận”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

205 bệnh nhân ĐTD type 2 gồm 136 trường hợp có tồn thương thận (nhóm nghiên cứu - N1) và 69 trường hợp không có tồn thương thận (nhóm chứng - N2) điều trị tại BV Nội tiết Trung ương từ tháng 5 đến tháng 12 năm 2012.

Loại trừ khỏi nghiên cứu những BN có bệnh lý cấp tính: nhồi máu cơ tim cấp tính, đột quỵ não, nhiễm khuẩn, tiền hôn mê và hôn mê.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Thiết kế nghiên cứu:** tiến cứu, cắt ngang, so sánh.

* **Nội dung nghiên cứu:**

- + Khám lâm sàng.
- + Huyết áp được đo bằng phương pháp Korotkoff.
- + Xét nghiệm các chỉ số huyết học bằng máy tự động.

+ Xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa máu lúc đói: glucose, HbA1c, creatinin.

+ Mức lọc cầu thận ước lượng bằng creatinin theo công thức MDRD: $MLCT_{cre}$ (mL/phút mỗi $1,73 m^2$) = $186 \times (\text{nồng độ creatinin}/88,4)^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203}$.

+ Xét nghiệm cystatin C huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục, lấy mẫu máu buổi sáng ở tất cả các BN.

+ Mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào cystatin C huyết thanh ($MLCT_{cys}$) theo công thức được khuyến cáo bởi Hội thận học Quốc tế (KDIGO - 2012): $MLCT_{cys} = 76,7 \times \text{CysC}^{-1,19}$

+ Xét nghiệm protein niệu/24 giờ.

+ Xét nghiệm microalbumin niệu ở những

bệnh nhân có protein niệu âm tính.

*** Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:**

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD theo Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF-2012).

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận dựa vào tiêu chuẩn Hội Thận học Hoa Kỳ năm 2012, mức albumin niệu tính theo tỉ lệ ACR: Albumin/creatinin niệu (mg/g): < 30 là bình thường (MAU (-)); 30 – 300: MAU (+); > 300: MAC (+). $MLCT$ chia làm 5 mức, mức 3 chia thành 3a và 3b.

+ Chẩn đoán thiếu máu dựa và khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (2011).

+ Chẩn đoán tăng huyết áp theo JNC VII (2002).

* Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, tỉ lệ BN dựa và mức độ tổn thương thận và một số biến chứng ở bệnh nhân nghiên cứu (n = 205)

Đặc điểm	N1 (n = 136)	N2 (n = 69)	p
Nam/nữ (%/%)	47,5/52,5	44,9/55,1	> 0,05
Tuổi (năm)	$62,4 \pm 11,5$	$57,8 \pm 10,9$	< 0,05
Microalbumin niệu (+) (n,%)	84 (61,8)		
Macroalbumin niệu (+) (n,%)	52 (38,2)		
Thiếu máu	60 (44,1)	11 (15,9)	< 0,05
Tăng huyết áp	63 (46,3)	3 (4,5)	< 0,05

+ Tỉ lệ theo giới giữa các nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

+ Tuổi trung bình nhóm tổn thương thận cao hơn so với nhóm chứng.

+ BN có tổn thương thận mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ cao nhất (44,9%).

+ Tỉ lệ BN tăng huyết áp và thiếu máu ở nhóm tổn thương thận cao hơn so với nhóm chứng bệnh.

Bảng 2. Biến đổi một số chỉ số xét nghiệm của nhóm nghiên cứu

Chỉ số	N1 (n = 136)	N2 (n = 69)	p
Glucose (mmol/l)	$10,8 \pm 5,2$	$13,3 \pm 4,8$	> 0,05
HbA1c (%)	$8,7 \pm 2,2$	$9,6 \pm 1,9$	> 0,05
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$111,3 \pm 63,6$	$71,3 \pm 11,3$	< 0,05
$MLCT_{cre}$ (ml/p)	$65,9 \pm 25,2$	$91,7 \pm 15,7$	< 0,05
Cystatin C (mg/l)	$1,51 \pm 0,78$	$0,85 \pm 0,16$	< 0,05
$MLCT_{cys}$	$60,3 \pm 28,9$	$96,8 \pm 21,3$	< 0,05

+ Giá trị trung bình glucose máu và HbA1c ở hai nhóm khác biệt chưa có ý nghĩa.

+ Giá trị trung bình nồng độ creatinin, cystatin C huyết thanh ở nhóm tồn thương thận cao hơn so với nhóm chứng không có tồn thương thận.

+ Giá trị trung bình mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào creatinin và cystatin C huyết thanh ở nhóm tồn thương thận thấp hơn so với nhóm chứng.

Bảng 3. Tỉ lệ BN dựa theo phân loại mức lọc cầu thận của KDIGO-2012

Giai đoạn	N1 (n = 136)		N2 (n = 69)
	MAU (+)	MAC (+)	
1	16 (19,1)	4 (7,7)	37 (53,6)
2	45 (53,6)	33 (63,5)	32 (46,4)
3a	7 (8,3)	4 (7,7)	0
3b	8 (9,5)	5 (9,6)	0
4	6 (7,1)	5 (9,6)	0
5	2 (2,4)	1 (1,9)	0

Tỉ lệ BN có MLCT giảm nhẹ (60-90 ml/p/1,73 m²) ở nhóm tồn thương thận cao hơn so với nhóm chứng, trong đó có 45 BN thuộc nhóm nghiên cứu với MAU (+) và 32 BN thuộc nhóm chứng bệnh với MAU (-).

Bảng 4. So sánh tuổi, giới, thời gian phát hiện đái tháo đường và tăng huyết áp của bệnh nhân có mức lọc cầu thận từ 60-90 ml/p với MAU (+) so với nhóm chứng bệnh

Đặc điểm	MAU (+) (n=45)	MAU (-) (n=32)	p
Tuổi	63,9 ± 10,9	60,8 ± 10,9	> 0,05
Nam/nữ	46,7/53,3	28,1/71,9	> 0,05
Thời gian ĐTD	6,4 ± 5,3	6,5 ± 6,0	> 0,05
Thời gian THA	4,7 ± 4,6	4,7 ± 3,8	> 0,05
Creatinin(μmol/l)	82,0 ± 14,3	76,2 ± 10,9	> 0,05
Cystatin C(mg/l)	1,17 ± 0,43	0,96 ± 0,15	< 0,05
MLCT _{cre} (ml/p)	76,2 ± 7,2	78,9 ± 7,8	> 0,05
MLCT _{cys} (ml/p)	69,9 ± 22,7	80,8 ± 14,3	< 0,05

+ Tỉ lệ giới, giá trị trung bình tuổi, thời gian phát hiện ĐTD và THA của BN có MLCT trong khoảng 60 - 90 ml/p với MAU (+) tương đương với những BN có MAU (-).

+ Giá trị trung bình nồng độ creatinin, mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào creatinin huyết thanh khác biệt không có ý nghĩa giữa những BN có MAU (+) so với MAU (-) với MLCT ước tính theo creatinin trong khoảng 60 - 90 ml/p.

+ Giá trị trung bình nồng độ cystatin C ở những BN có MLCT_{cre} trong khoảng 60 - 90 ml/p với MAU (+) cao hơn có ý nghĩa so với MAU (-). Ngược lại giá trị trung bình MLCT_{cys} ở BN có MAU (+) thấp hơn có ý nghĩa so với BN có MAU (-).

Bảng 5. So sánh tỉ lệ bệnh nhân theo mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào cystatin C và creatinin huyết thanh theo phân mức mức lọc cầu thận của KDIGO (2012)

Phân loại MLCT	Dựa vào $MLCT_{cys}$		Dựa vào $MLCT_{cre}$		p
	n	%	n	%	
1	23	16,9	20	14,7	< 0,05
2	35	25,8	78	57,3	
3a	31	22,8	11	8,1	
3b	27	19,8	13	9,6	
4	18	13,2	11	8,1	
5	2	1,5	3	2,2	
Tổng	136	100	136	100	

Tỉ lệ BN thuộc các mức MLCT ước lượng dựa vào cystatin C và creatinin khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 6. Mối liên quan giữa mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào cystatin C với mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào creatinin trong chẩn đoán suy thận

		MLCT _{cre} (ml/p)		Tổng
		< 60	≥ 60	
MLCT _{cys} (ml/p)	< 60	38	40	78
	≥ 60	0	58	58
Tổng số		38	98	136

Ước lượng MLCT dựa vào cystatin C làm tăng thêm 29,4% (40/136) bệnh nhân suy thận ($MLCT < 60 \text{ ml/p}$).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân ĐTD týp 2 ở lứa tuổi cao, tương đồng ở nam so với nữ, tuổi trung bình ở nhóm tổn thương thận cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng bệnh (bảng 1). Điều đó lý giải rằng sau thời gian từ 5 đến 10 năm phát hiện đái tháo đường sẽ xuất hiện các biến chứng trong đó có biến chứng thận. Tỉ lệ bệnh nhân biến chứng thận thẻ MAU (+) cao hơn so với thẻ MAC (+) (bảng 1). Tỉ lệ bệnh nhân có thiếu máu và tăng huyết áp ở nhóm tổn thương thận cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng bệnh (bảng 1). Kiểm soát kém glucose máu là yếu tố thúc đẩy tổn thương thận xuất hiện và tiến triển, kết quả cho thấy glucose máu và HbA1c ở bệnh nhân nghiên cứu đều ở mức cao (bảng 2). Giá trị trung bình creatinin, cystatin C của nhóm tổn thương thận cao hơn so với nhóm chứng bệnh, ngược lại $MLCT_{cre}$ và $MLCT_{cys}$ của nhóm tổn thương thận thấp hơn so với nhóm chứng bệnh (bảng 2). Phân tích sâu hơn tỉ lệ bệnh nhân theo các mức $MLCT$ dựa vào khuyến

cáo năm 2012 của Hội thận học quốc tế KDIGO thấy tỉ lệ bệnh nhân có $MLCT$ trong khoảng 60-90 ml/p thuộc nhóm tổn thương thận cao hơn so với nhóm chứng bệnh (bảng 3). Trong đó chúng tôi thấy ở khoảng $MLCT$ từ 60-90 ml/p có 45 BN MAU (+) thuộc nhóm tổn thương thận và 32 BN MAU (-) thuộc nhóm chứng, hai nhóm này có sự tương đồng về tuổi, giới, thời gian đái tháo đường, thời gian tăng huyết áp (bảng 4). Giá trị trung bình creatinin và $MLCT_{cre}$ giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa (bảng 4). Tuy nhiên, khi phân tích với cystatin C cho thấy, giá trị trung bình cystatin C ở nhóm có MAU (+) cao hơn có ý nghĩa nhóm MAU (-), ngược lại $MLCT_{cys}$ ở nhóm MAU (+) thấp hơn có ý nghĩa nhóm MAU (-). Với cystatin C huyết thanh là chất chỉ điểm đánh giá mức lọc cầu thận có thể giúp phát hiện biến đổi chức năng thận ở những BN có tổn thương thận giai đoạn sớm với biểu hiện MAU (+).

Ở bệnh nhân có tổn thương thận giai đoạn sớm, mức lọc cầu thận ước lượng dựa vào creatinin và cystatin C sẽ nhận những khoảng

giá trị khác nhau. Phân tích cho thấy với nhóm nghiên cứu đã chọn, sự khác biệt là có ý nghĩa (bảng 5). Nồng độ cystatin C biến đổi theo xu hướng tăng lên ở BN ĐTD type 2 có tổn thương thận giai đoạn sớm, do đó MLCT ước lượng bằng cystatin C cũng biến đổi theo xu hướng giảm, có thể thấp hơn ngưỡng 60 ml/phút, trong khi MLCT ước lượng bằng creatinin vẫn bình thường hoặc giảm nhẹ và vẫn ở trên ngưỡng 60 ml/phút. Tỉ lệ BN suy thận (MLCT < 60 ml/p) tăng thêm 29,4% khi MLCT ước lượng bằng cystatin C so với ước lượng bằng creatinin huyết thanh (bảng 6), nếu chỉ đánh giá MLCT bằng creatinin đơn độc sẽ bỏ

sót tỉ lệ đáng kể BN có suy thận mà không được chẩn đoán. Trong khuyến cáo của Hội thận quốc tế KDIGO-2012 về chẩn đoán bệnh thận mạn tính nói chung và bệnh thận mạn do ĐTD nói riêng, cystatin C được sử dụng như là chỉ số sinh học giúp khẳng định chẩn đoán suy thận khi $MLCT_{cre}$ cho giá trị xấp xỉ 60 ml/phút.

V. KẾT LUẬN

Sử dụng cystatin C huyết thanh như là chất chỉ số sinh học đánh giá chức năng thận có thể phát hiện sớm biến đổi chức năng thận ở giai đoạn tổn thương thận sớm do đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Byung-Wan Lee, Sung-Hee Ihm (2007) "The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy" *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol 78, pp 428–434.
2. Frans J. Hoek (2003) "A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate" *Nephrol Dial Transplant*, Vol 18, pp 2024–2031.
3. Grubb A (2011) "Cystatin C as a biomarker in kidney disease", *Biomarker in kidney disease*, first edition, pp 291-306.
4. Jan Kyhse-Andersen, Camilla Schmidt (1994) "Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle-Enhanced Turbidimetric Method, Is a Better Marker than Serum Creatinine for Glomerular Filtration Rate" *Clinical Chemistry*, Vol 40 (10), pp 1921-26.
5. Lesley A Stevens, Josef Coresh (2008) "Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD" *American Journal Kidney Disease*, Vol 51(3), pp 395–406.
6. Stevens G (2002) "Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis" *Am J Kidney Dis*, Vol 40(2), pp 221-6.

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM CYSTATIN C AS AN INDICATOR OF EARLY RENAL FUNCTION DECLINE IN TYPE 2 DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

Objectives: To evaluate the clinical usefulness of serum cystatin C levels in predicting renal dysfunction in type 2 diabetic nephropathy patients.

Materials and methods: Plasma samples were obtained from 136 type 2 diabetic nephropathy patients and 69 diabetes patients without nephropathy for the determination of the levels of creatinine and cystatin C. GFR was estimated by serum creatinine and cystatin C. In addition, we classified all participants according to the urine albumin/creatinine ratio.

Results: Serum cystatin C was significantly higher in albuminuric diabetic patients compared with normoalbuminuria, the cystatin C estimated GFR was significantly lower in the albuminuric groups compared with the normoalbuminuric groups. Cystatin C showed a highly significant difference in detecting early decline in diabetic nephropathy patients, added 29.4% renal failure.

Conclusion: We concluded that estimation of the serum cystatin C level is a useful, practical and noninvasive tool for early detection of renal dysfunction in the diabetic nephropathy pts.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG TIẾT NIỆU VÀ MỘT SỐ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH PHÂN PHÌ ĐẠI TUYẾN TIỀN LIỆT

Ngô Tuấn Minh*, Lê Việt Thắng*

*Bệnh viện Quân Y 103

TÓM TẮT

Nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng ở 71 bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt.

Kết quả cho thấy: Nghiêm khuẩn đường tiết niệu liên quan với tuổi, nhóm tuổi trên 75 có tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu cao hơn nhóm tuổi dưới 75, $p<0,05$. OR=4,81. Nhóm có nhiễm khuẩn đường tiết niệu có điểm IPSS và điểm QoL trung bình cao hơn nhóm bệnh nhân không có nhiễm khuẩn đường tiết niệu, $p<0,001$; Bệnh nhân có albumin máu giảm có tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu cao hơn nhóm albumin máu bình thường, $p<0,05$. OR=4,34. Tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở nhóm bệnh nhân có thể tích nước tiểu tồn dư trên 50ml cao hơn nhóm có thể tích nước tiểu tồn dư dưới 50ml, OR=6,63, $p<0,05$. Không thấy liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và kích thước tuyến tiền liệt, $p>0,05$.

Từ khóa: Phì đại tuyến tiền liệt, Nghiêm khuẩn đường tiết niệu, Nước tiểu tồn dư.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phì đại tuyến tiền liệt là một bệnh phổ biến ở các nước phát triển có tuổi thọ cao, thường gặp ở những người 50 tuổi trở lên. Sự chèn ép tổ chức khối tăng sinh vào đường niệu là nguyên nhân gây cản trở đường niệu và là điều kiện thuận lợi gây ra các biến chứng như nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Theo điều tra dịch tễ học của Trần Đức Hòe và cộng sự năm 1995 thì tỷ lệ phì đại tuyến tiền liệt ở nam giới trên 50 tuổi là 50% và tỷ lệ này tăng dần theo lứa tuổi [2]. Phì đại tuyến tiền liệt tuy không trực tiếp đe dọa đến tính mạng người bệnh nhưng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, đặc biệt là những người cao tuổi khi khả năng tự phục vụ hạn chế. Một trong các biến chứng cấp tính thường gặp của phì đại tuyến tiền liệt là biến chứng nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Nếu không được phát hiện sớm, điều trị đúng, trong một vài trường hợp có thể gây sẹo đáng kể ở đường tiết niệu, hậu quả về lâu dài có thể gây suy thận. Nếu hiểu các yếu tố thuận lợi, các yếu tố nguy cơ gây lên nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở bệnh nhân phì đại tuyến

tiền liệt giúp chúng ta phòng tránh, giảm được tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: “*Nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng là 71 bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt (PD TTL) điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 7-2014 đến tháng 7-2015.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Các bệnh nhân có khối lượng tuyến tiền liệt $\geq 25g$ trên siêu âm, có thể có hoặc không kèm theo các triệu chứng phì đại tuyến trên lâm sàng. Loại trừ các trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, cắt ngang nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Chọn mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu.

Bệnh nhân được khai thác các tuổi, điểm IPSS, điểm QoL, xét nghiệm sinh hóa máu, phân tích nước tiểu, siêu âm hạch tiết niệu.

Chẩn đoán PĐTTL theo Hội tiết niệu thận học Việt Nam năm 2013) [1]:

Đánh giá và phân chia mức độ tình trạng tắc nghẽn bằng bảng điểm đánh giá IPSS (International Prostatic Symptomatic Score).

Đánh giá mức độ ảnh hưởng của PĐTTL đến

chất lượng cuộc sống sử dụng bảng khuyến cáo của Hội nghị tiết niệu quốc tế - 1991 QoL (Quality of life).

Phân độ thể tích nước tiểu tồn dư (PVR) theo đồng thuận quốc tế lần thứ 5 về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt [4].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Tuổi trung bình $71,44 \pm 8,06$ tuổi, thời gian phát hiện bệnh trung bình $4,5 \pm 3,1$ năm.

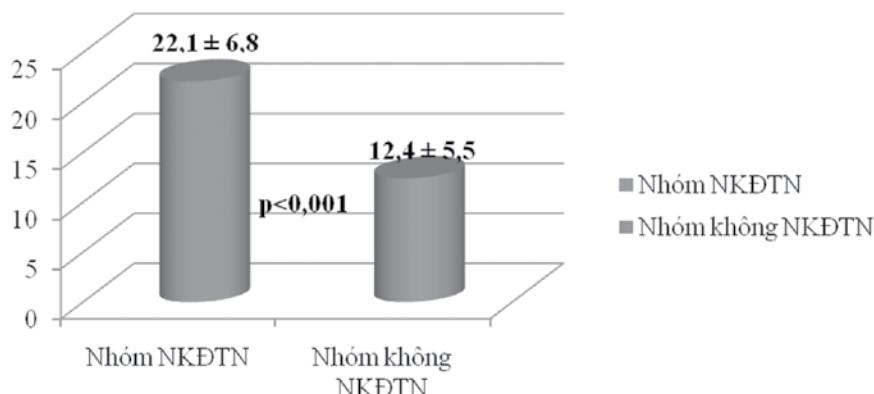
1. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và một số biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt

Bảng 1. Liên quan giữa tình trạng nhiễm khuẩn đường tiết niệu và tuổi

Đặc điểm	NKTN (n=11)		Không NKTN (n=60)		p	OR
	Số BN	%	Số BN	%		
Tuổi ≥ 75 (n=23)	7	30,4	16	69,6	< 0,05	4,81
Tuổi < 75 (n=48)	4	8,3	60	91,7		

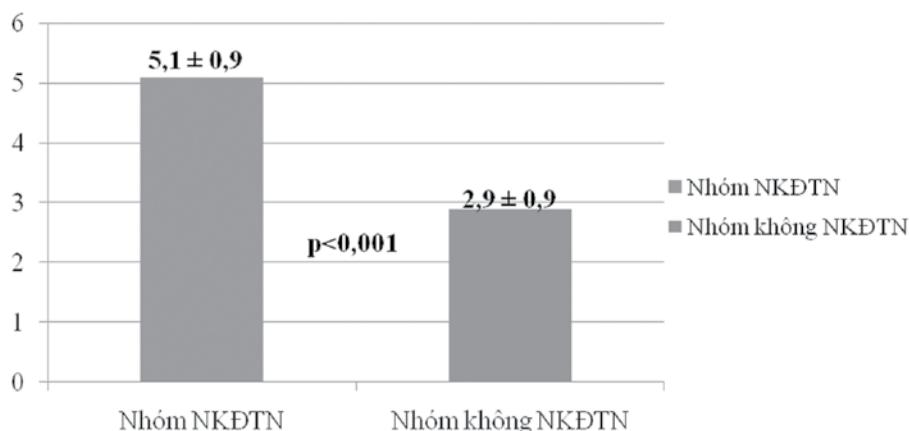
Nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiết niệu tăng theo tuổi, do tuổi càng cao, bàng quang giảm khả năng tổng nước tiểu khi nằm lâu hoặc do các bệnh thần kinh, giảm tiết protein Tamm Horfall, tuyến tiền liệt phì đại và giảm các yếu tố diệt khuẩn.

Nhóm bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có khả năng bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu cao hơn 4,81 lần so với nhóm tuổi nhỏ hơn 75 tuổi, với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của Hồ Thị Hồng cũng cho thấy, các bệnh nhân có nhóm tuổi càng cao thì càng tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiết niệu [3]. Tác giả Rowe T.A., Juthani-Mehta M. nghiên cứu về NKĐTN ở người già nhận định tuổi cao là yếu tố nguy cơ của NKĐTN (2014) [9], nghiên cứu của các tác giả Deville W, Yzermans J và cộng sự [7], Teresa Raposo, Antonio Rodrigues, Adelaide Almeida [8] cũng cho kết quả tương tự.



Biểu đồ 1. So sánh mức độ rối loạn tiểu tiện theo thang điểm IPSS giữa hai nhóm có NKĐTN và không NKĐTN

Điểm IPSS trung bình của nhóm có NKTN là $22,1 \pm 6,8$ cao hơn nhóm không có NKTN $12,4 \pm 5,5$, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Các bệnh nhân có NKTN có triệu chứng đường tiểu dưới nặng hơn, thường xuyên hơn nhóm BN không có NKTN, tình trạng tắc nghẽn đường niệu nặng nề hơn.

**Biểu đồ 2. So sánh điểm chất lượng cuộc sống QoL giữa hai nhóm có NKDTN và không NKDTN**

Điểm chất lượng cuộc sống QoL ở nhóm có nhiễm khuỷn đường tiết niệu ($5,1 \pm 0,9$) cao hơn so với nhóm không có nhiễm khuỷn đường tiết niệu ($2,9 \pm 0,9$), có ý nghĩa với $p < 0,001$. Do phải trải qua tình trạng nhiễm khuỷn tiết niệu tái diễn, các triệu chứng rối loạn tiểu tiện nặng nề nên điểm QoL trung bình ở nhóm có NKTN rất cao.

2. Mối liên quan giữa nhiễm khuỷn đường tiết niệu và một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt

Bảng 2. Liên quan giữa tình trạng nhiễm khuỷn đường tiết niệu và tình trạng giảm albumin máu

Nhóm Albumin máu	NKTN (n=11)		Không NKTN (n=60)		OR, p
	Số BN	%	Số BN	%	
Giảm (n=19)	6	31,6	13	68,4	OR=4,34
Bình thường (n=52)	5	9,6	47	90,4	p< 0,05

Nhóm bệnh nhân giảm albumin máu có tỷ nhiễm NKTN là 31,6%, cao hơn nhóm có albumin máu bình thường (9,6%), khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. OR=4,34. Vậy tình trạng dinh dưỡng kém có lẽ suy giảm miễn dịch của bệnh nhân và có liên quan đến tình trạng NKTN. BN có albumin máu giảm có khả năng bị NKTN cao gấp 4,34 lần BN có albumin máu bình thường. Nghiên cứu Allon M, Radeva M, Bailey J và cs (2005) cũng chỉ ra mối liên quan giữa giảm albumin máu và tình trạng nhiễm khuỷn trên đối tượng bệnh nhân lọc máu chu kỳ [5]. Tác giả Toba K, Sudoh N, Ouchi Y và cs cũng nhận định giảm albumin huyết thanh là yếu tố nguy cơ của NKTN[11].

Bảng 3. Liên quan giữa tình trạng nhiễm khuỷn đường tiết niệu và thể tích nước tiểu tồn dư

Nhóm PVR	NKTN (n=7)		Không NKTN (n=59)		OR, p
	Số BN	%	Số BN	%	
≥ 50 ml (n = 9)	3	33,3	6	66,7	OR=6,63
< 50 ml (n = 57)	4	7,0	53	93,0	p<0,05

Nước tiểu tồn dư trong phì đại tuyến tiền liệt được tạo thành là do cơ chế bít tắc đường ra của dòng nước tiểu ở cổ bàng quang [10], đây sẽ là môi trường thuận lợi cho vi khuỷn trú ngụ và phát triển.

Tỷ lệ bệnh nhân NKTN ở nhóm có PVR ≥ 50 ml cao hơn nhóm PVR < 50 ml, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Khả năng bị NKTN ở nhóm BN có PVR mức độ trung bình và nặng cao hơn nhóm có PVR là

6,63 lần (OR=6,63). Nghiên cứu của Caron F, Alexandre K, Pestel-Caron M và cs (2015) cũng chỉ ra mối liên quan giữa thể tích nước tiểu tồn dư và tình trạng NKDTN [6].

Bảng 4. Liên quan giữa tình trạng nhiễm khuẩn đường tiết niệu với kích thước tuyến tiền liệt trên siêu âm

KT TTL trên siêu âm (gram)	NKTN (n=7)		Không NKTN (n=59)		p
	Số BN	%	Số BN	%	
25 - < 30 (n= 10)	2	20	8	80	> 0,05
30 - 39 (n=24)	4	16,7	20	83,3	
40 - 49 (n=14)	1	7,1	13	92,3	
50 - 59 (n=10)	1	10	9	90	
> 60 (n=13)	3	23,1	10	76,9	

Không có sự liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và kích thước tuyến tiền liệt trên, p > 0,05. Như vậy ta thấy kích thước tuyến tiền liệt không đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh NKTN ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, tuy nhiên không phát triển về phía đường niệu, không gây hẹp đường niệu thì không phải là yếu tố thuận lợi cho NKTN, một tuyến tiền liệt có kích thước nhỏ tuy nhiên sự phì đại của nó lại phát triển vào trong lòng đường niệu sẽ gây bít tắc dòng nước tiểu, tạo nước tiểu tồn dư trong bàng quang, gây ra các triệu chứng đường niệu dưới và đó là điều kiện thuận lợi cho NKTN.

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở 71 BN phì đại tuyến tiền liệt, chúng tôi rút ra một vài nhận xét sau:

+ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu liên quan với tuổi, tuổi càng cao tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu càng cao, p < 0,05. OR=4,81. Nhóm có nhiễm khuẩn đường tiết niệu có điểm IPSS và điểm QoL trung bình cao hơn nhóm bệnh nhân không có

nhiễm khuẩn đường tiết niệu, p < 0,001.

+ Bệnh nhân có albumin máu giảm có tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu cao hơn nhóm albumin máu bình thường, p < 0,05. OR=4,34. Tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở nhóm bệnh nhân có thể tích nước tiểu tồn dư trên 50ml cao hơn nhóm có thể tích nước tiểu tồn dư dưới 50ml, OR=6,63, p < 0,05. Không thấy liên quan giữa nhiễm khuẩn đường tiết niệu và kích thước tuyến tiền liệt, p > 0,05.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Vũ Lê Chuyên (2013), "Hướng dẫn xử trí tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt", Hội Tiết niệu thận học Việt Nam.
- Trần Đức Hòe (1996), "Kết quả điều tra dịch tễ học u xơ tuyến tiền liệt", *Tạp chí Y học Quân sự*, 2, tr.69-74.
- Hồ Thị Hồng (2013), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu cấp tính", Học viện Quân Y, Thành phố Hồ Chí Minh.
- Abrams P., Griffiths D., Hofner K. (2000),

"The Urodynamic assessment of lower urinary tract symptom", *Benign Prostatic Hyperplasia*, 5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia, pp.227-82.

5. Allon M., Radeva M., Bailey J., et al. (2005), "The spectrum of infection-related morbidity in hospitalized haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant*, 20(6), pp.1180-6.

6. Caron F., Alexandre K., Pestel-Caron M., et al. (2015), "High bacterial titers in urine are predictive of abnormal postvoid residual urine

in patients with urinary tract infection”, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 83(1), pp.63-7.

7. Deville W. L., Yzermans J. C., van Duijn N. P., et al. (2004), “The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy”, *BMC Urol*, 4, pp.4.

8. Linhares I., Raposo T., Rodrigues A., et al. (2013), “Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009)”, *BMC Infect Dis*, 13, pp.19.

9. Rowe T. A., Juthani-Mehta M. (2014), “Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults”, *Infect Dis Clin North Am*, 28(1), pp.75-89.

10. Ruud Bosch J. L. (1995), “Postvoid residual urine in the evaluation of men with benign prostatic hyperplasia”, *World J Urol*, 13(1), pp.17-20.

11. Toba K., Sudoh N., Ouchi Y., et al. (1993), “The importance of the host nutritional and immune status on the prognosis of urinary tract infection in the elderly”, *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 30(6), pp.487-96.

ABSTRACT

STUDY ON RELATION BETWEEN URINARY TRACT INFECTION AND SOME CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN PROSTATE HYPERPLASIA PATIENTS

Study on relation between urinary tract infection and some clinical and laboratory characteristics in 71 patients with prostate hypertrophy. The results showed that: ratio of urinary tract infections of patients with over 75 ages is higher significantly than that of under 75 patients, $p < 0.05$, OR = 4.81. In urinary tract infection patients, average scores of IPSS and QoL are higher than patients without urinary tract infection, $p < 0.001$; Ratio of urinary tract infection in serum low albumin is higher patients with normal blood albumin, $p < 0.05$. OR = 4.34. Prevalence of urinary tract infection of patients with post void residual greater than 50ml higher than group with post void residual less than 50ml, OR = 6.63, $p < 0.05$. No relation between urinary tract infections and prostate size, $p > 0.05$.

Keywords: Prostate Hyperplasia, Urinary Tract Infection, Post Void Residual.

THIẾU MÁU Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ

Phạm Tân Đạt*, Bùi Văn Mạnh**, Trương Quý Kiên**

* Bác sĩ Nội trú Thận học HVQY, ** Khoa Thận- Lọc máu BV 103, HVQY

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 155 bệnh nhân (BN) trong đó có 38 ca có theo dõi dọc được ghép thận (GT) và theo dõi sau ghép tại Bệnh viện Quân Y 103.

Kết quả cho thấy: Tỷ lệ BN thiếu máu là 47,1%. Mức độ thiếu máu chủ yếu là nhẹ - vừa (68/155 BN). Các chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố tăng có ý nghĩa từ tháng thứ nhất sau ghép. TM ở BN sau ghép thận có mối liên quan với: mức lọc cầu thận (MLCT) (tỷ lệ thiếu máu tăng tương ứng với sự giảm MLCT), thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) Neoral. Không thấy sự liên quan có ý nghĩa giữa thiếu máu với Ferritin huyết thanh (HT) và Folat HT.

Từ khóa: Ghép thận, thiếu máu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là một biện pháp điều trị tối ưu cho BN bị suy thận mạn tính giai đoạn cuối (STMTGĐC). Sự phục hồi và cải thiện chất lượng sống sau ghép là ưu điểm cơ bản nhất của GT. Tuy nhiên sau ghép vẫn còn tồn tại hoặc xuất hiện những nguy cơ mới có thể ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của thận ghép và BN. Thiếu máu là một vấn đề thường gặp sau GT nhưng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời, phù hợp sẽ làm gia tăng nguy cơ tử vong và ảnh hưởng xấu đến chức năng thận ghép. Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm:

- *Khảo sát tỷ lệ thiếu máu sau ghép thận và sự biến đổi các chỉ số hồng cầu trước và trong năm đầu sau ghép.*

- *Tìm hiểu mối liên quan giữa thiếu máu sau ghép thận với: Mức lọc cầu thận (MLCT), loại thuốc ức chế miễn dịch dùng sau ghép, nồng độ Ferritin và Folat huyết thanh.*

II. ĐÓI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đồi tượng nghiên cứu

155 bệnh nhân sau GT được chia thành 2 nhóm: Nhóm TM gồm 73 BN, nhóm không TM gồm 82 bệnh nhân. Trong đó 38 ca được theo dõi dọc trong năm đầu sau ghép ở các thời điểm tuần thứ 2, tháng thứ 1, 3, 6 và 1 năm.

Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ:

- Tiêu chuẩn chọn BN: BN ghép thận tại BV 103, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN có thận ghép mất chức năng phải trở lại điều trị bằng lọc máu; BN đang sốt hoặc có nhiễm trùng tiền triỀn, có thai, mắc các bệnh ác tính.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang 155 BN và có tiền cứu, theo dõi dọc trên cùng BN (38 BN trong nhóm) ở các thời điểm 2 tuần, 1 tháng, 3, 6, 12 tháng sau ghép.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Lập mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Hẹn bệnh nhân lịch tái khám. Khi bệnh nhân đến khám được khám lâm sàng, lấy mẫu máu, nước tiểu để xét nghiệm theo kế hoạch.

- Tổng hợp và phân tích số liệu theo thuật toán thống kê ứng dụng phần mềm SPSS 20.0.

Phương pháp khám lâm sàng:

- Khai thác bệnh sử: tuổi, giới, thời gian GT, nguồn thận ghép, loại thuốc chống thải ghép đang dùng và liều lượng, các triệu chứng liên quan đến thiếu máu hiện có: mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, mắt ngứa, giảm trí nhớ.

- Khám lâm sàng: chiều cao, cân nặng, khám thiếu máu (da xanh, niêm mạc nhợt, tiếng thổi ở tim...).

Phương pháp tiến hành thu thập kết quả xét nghiệm:

Các số liệu cần thu thập: Công thức máu (HC, HST, HCT), sinh hóa máu (ure, creatinin, ferritin, folat, nồng độ thuốc chống thải ghép: C0/ C2).

Phương pháp tiến hành một số xét nghiệm:

+ Công thức máu: xác định bằng máy đếm Laser.

+ Định lượng nồng độ đáy của thuốc Cyclosporin A (CsA)/ Prograf trên máy Axym, các xét nghiệm sinh hóa và nước tiểu được làm tự động trên máy Axym và Olympus tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân Y 103.

Tiêu chuẩn áp dụng:

- Chẩn đoán thiếu máu sau ghép theo Hội ghép tạng Hoa Kỳ [5].
- Tính hệ số thanh thải Creatinin theo công thức Cockcroft-Gault.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm tình trạng thiếu máu sau ghép

Bảng 1.1. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng thiếu máu trước - sau ghép

Giới	TM	Trước ghép					Sau ghép				
		Không thiếu máu (n)	Thiếu máu (n)				Không thiếu máu (n)	Thiếu máu (n)			
			Nặng	Vừa	Nhẹ	Tổng [n (%)]		Nặng	Vừa	Nhẹ	Tổng [n (%)]
Nam	1	8	25	81	114(73,5)	68	1	18	19	38(24,5)	
Nữ	2	5	20	13	38(24,6)	14	4	8	23	35(22,6)	
Tổng [n,(%)]	3(1,9)	13	45	94	152 (98,1)	82(52,9)	5	26	42	73 (47,1)	

Trước ghép 98,1% số BN ghép có thiếu máu biểu hiện cả 3 mức độ và chủ yếu là mức độ nhẹ (94/155). Sau ghép tình trạng thiếu máu được cải thiện rõ rệt so với trước ghép từ 98,1% xuống còn 47,1%. Kết quả này tương đồng với hầu hết các tác giả trên thế giới thấy tỷ lệ TM sau ghép thận dao động từ 20% – 60 % [2],[8],[7].

Bảng 1.2. Biến đổi hồng cầu, huyết sắc tố trung bình trước- sau ghép

Thời điểm	Chỉ số	HST (g/l) ($\bar{X} \pm SD$)	Hồng cầu (T/l) ($\bar{X} \pm SD$)	Số lượng.tỷ lệ BN hồi phục TM [n,(%)]
Trước ghép ¹ (n = 38)		103,55 ± 17,79	3,60 ± 0,69	
Sau ghép	Tuần T2 ² (n = 38)	111,44 ± 17,74	3,93 ± 0,75	16(16/38)
	Tháng T1 ³ (n = 38)	114,58 ± 16,22	4,02 ± 0,58	20(20/38)
	Tháng T3 ⁴ (n = 38)	124,28 ± 16,98	4,42 ± 0,71	23(23/38)
	Tháng T6 ⁵ (n = 30)	127,13 ± 16,01	4,61 ± 0,71	26(26/30)
	Năm T1 ⁶ (n = 19)	128,58 ± 18,19	4,79 ± 0,75	17(17/19)
p		p(1-2) > 0,05; p(1-3) < 0,05, p(1-4), p(1-5), p(1-6) < 0,001		

Kết quả cho thấy giá trị huyết sắc tố trung bình và số lượng hồng cầu thay đổi có ý nghĩa tại thời điểm 1 tháng sau ghép so với thời điểm trước ghép ($p < 0,05$), đặc biệt sự thay đổi thể hiện rõ ràng từ tháng thứ 3 trở đi, điều này phù hợp với sự biến đổi chức năng thận ghép. Sau ghép 3 tháng chức năng thận ghép được bắt đầu đi vào giai đoạn hồi phục và ổn định dần [3]. Trong giai đoạn 2 tuần sau ghép, chúng tôi nhận thấy sự biến đổi này chưa có ý nghĩa do những tổn thương do phẫu thuật gây ra (mất máu, viêm nhiễm,...), thậm chí có BN phải được lọc máu hỗ trợ sau ghép do quá trình thải ghép cấp, do thận ghép chậm phục hồi chức năng.

Tình trạng TM phục hồi ngay từ tuần thứ 2 sau ghép (16/38 BN không còn TM), tuy nhiên khảo sát liên tục trong 1 năm đầu thấy vẫn có một tỷ lệ nhỏ các BN không phục hồi TM trong năm đầu sau ghép.

2. Mối liên quan giữa thiếu máu sau ghép với một số yếu tố

Bảng 2.1. Liên quan giữa thiếu máu sau ghép thận và mức ferritin HT

Nhóm Ferritin	Thiếu máu (n = 73)		Không thiếu máu (n = 82)		Tổng [n,(%)]
	n	%	n	%	
Thấp (< 10 µg/l)	2	66,7	1	33,3	3(100)
Bình thường (10 – 300 µg/l)	29	42,6	39	57,4	68(100)
Cao (>300 µg/l)	42	50	42	50	84(100)
p		> 0,05			

Bảng 2.1 cho thấy chưa mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng Ferritin HT và thiếu máu ($p > 0,05$). Ferritin là protein chủ yếu dùng để dự trữ sắt, ferritin khi không được bám vào sắt gọi là apo-ferritin. Apo-ferritin là đại phân tử polymer gồm 24 tiểu đơn vị polypeptide. Nếu không còn apo-ferritin để bám vào thì sắt sẽ ở kế cận các phức hợp ferritin - sắt và tạo thành hemosiderin là dạng sắt không sử dụng được, sắt trong hemosiderin không thể cung cấp cho cơ thể khi cần thiết.

Nghiên cứu Loren Z. đã chỉ ra rằng thiếu hụt sắt là một trong những yếu tố nguy cơ của thiếu máu sau ghép thận, tỷ lệ thiếu ferritin trong nghiên cứu của Loren trên 438 bệnh nhân ở Áo lên đến 20,1% [6], tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi ferritin huyết thanh trong nghiên cứu đa số nằm trong giới hạn bình thường và cao. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của Lê Thị Hương Thủy, tác giả cũng chưa nhận thấy có sự liên quan giữa TM và thiếu hụt ferritin HT [1].

Bảng 2.2. Liên quan giữa thiếu máu sau ghép thận và mức folat HT

Nhóm Folat	Thiếu máu (n = 73)		Không thiếu máu (n = 82)		Tổng [n,(%)]
	n	%	n	%	
Thấp (<5,3 ng/ml)	3	60	2	40	5(100)
Bình thường (5,3 – 14,4 ng/ml)	46	49,4	47	50,6	93(100)
Cao (>14,4 ng/ml)	24	42,1	33	57,9	57(100)
p		> 0,05			

Kết quả ở bảng 2.2 cho thấy phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có lượng folat huyết thanh trong giới hạn bình thường và cao ở cả 2 nhóm, sự khác biệt về tỷ lệ thiếu máu ở các nồng độ folat khác nhau là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Có 4,1% (3/73) bệnh nhân thiếu máu trong nghiên cứu có giảm folat huyết thanh. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của Karakus S. và cộng sự khi nghiên cứu trên 100 bệnh nhân thiếu máu sau ghép thấy trong số 60 bệnh nhân thiếu máu hồng cầu trung bình có 9 bệnh nhân có giảm folat huyết thanh (15%), 18 bệnh nhân trong số 30 bệnh nhân thiếu máu hồng cầu to có giảm folat huyết thanh (60%), tính chung cho cả nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có giảm folat là 27% [4], thiếu folat HT chủ yếu do cung cấp thiếu trong chế độ ăn, bị mất qua đường tiêu hóa. Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa tìm thấy các nguyên nhân khả dĩ có thể gây thiếu folat HT nằm trong nhóm trên.

Bảng 2.3. Liên quan giữa thiếu máu và mức lọc cầu thận

Nhóm MLCT (ml/ph)	Thiếu máu (n = 73)		Không thiếu máu (n = 82)		Tổng [n(%)]
	n	%	n	%	
> 90	0	0	1	100	1(100)
60 – 90	15	25,4	44	74,6	59(100)
30 – 59	55	59,8	37	40,2	92(100)
15 – 29	3	100	0	0	3(100)
p	p < 0,05				

Bảng 2.3 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thiếu máu theo MLCT sau ghép ($p < 0,05$). Tỷ lệ BN có thiếu máu tăng lên tương ứng với sự giảm MLCT (từ 25,4% ở mức lọc cầu thận 60-90 ml/phút tăng lên đến 100% tương ứng mức lọc cầu thận từ 15-30 ml/phút). Thiếu máu xuất hiện ở những bệnh nhân sau ghép có chức năng thận suy giảm cũng giống như ở những bệnh nhân suy thận mạn tính, do chức năng thận không bão đảo dẫn tới khả năng sản xuất erythropoietin suy giảm gây thiếu máu. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Lê Thị Hương Thủy và các tác giả trên thế giới sự giảm mức lọc cầu thận có liên quan với thiếu máu sau ghép [1], [2],[7].

Khi khảo sát mối tương quan của lượng huyết sắc tố và mức lọc cầu thận của toàn bộ các bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi thấy lượng huyết sắc tố có mối tương quan thuận, tương quan mức độ vừa với mức lọc cầu thận sau ghép ($r = 0,466$, $p < 0,001$).

Bảng 2.4. Liên quan giữa thiếu máu và loại thuốc UCMD sau ghép

Thuốc	Thiếu máu (n = 73)		Không thiếu máu (n = 82)		Tổng [n(%)]
	n	%	n	%	
Neoral	54	57,4	40	42,6	94 (100)
Prograf	19	31,1	42	68,9	61 (100)
p	p < 0,05				

Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm BN điều trị bằng Neoral là 57,4% cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm dùng Prograf là 31,1% ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Unah [7], tuy nhiên trong nghiên cứu của Winkenmayer lại cho thấy điều ngược lại là Tacrolimus là có liên quan đến sự giảm hemoglobin máu [9]. Có sự khác biệt này có lẽ là do ở nhóm bệnh nhân dùng Neoral có thời gian sau ghép thận dài hơn, do đó chức năng của thận ghép giảm dần theo thời gian sau ghép và đi kèm với nó là tỷ lệ TM cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 155 BN ghép thận (38 BN theo dõi dọc năm đầu sau ghép) tại Bệnh viện Quân Y 103 chúng tôi rút ra kết luận:

- Sau ghép tình trạng thiếu máu được phục hồi rõ rệt, tuy nhiên tỷ lệ TM sau ghép thận còn cao (47,1%). Mức độ thiếu máu sau ghép chủ yếu là nhẹ - vừa (68/155 BN). Các chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố tăng có ý nghĩa từ sau tháng thứ 1 ($p <0,05$) và tăng nhanh từ tháng thứ 3 trở đi so với trước ghép ($p <0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Hương Thủy (2012), "Nghiên cứu tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân sau ghép thận". *Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.*
2. Elsayed H., Sany D., Eldin E. N., et al. (2012), "Prevalence and association of post-renal transplant anemia". *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 23 (3), 461-6.
3. Iwamoto H., Nakamura Y., Konno O., et al. (2014), "Correlation between post kidney transplant anemia and kidney graft function". *Transplant Proc*, 46 (2), 496-8.
4. Karakus S., Kanbay M., Koseoglu H. K., et al. (2004), "Causes of anemia in renal transplant recipients". *Transplant Proc*, 36 (1), 164-5.
5. Kasiske B. L., Vazquez M. A., Harmon W. E., et al. (2000), "Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation". *J Am Soc Nephrol*, 15 (5), 1347-52.

ABSTRACT

ANEMIA IN PATIENTS POST RENAL TRANSPLANTATION AND ITS RELATION WITH SOME FACTORS

A cross-sectional study conducted on 155 kidney transplant recipients at 103 Hospital (38 cases following-up).

The results showed: the rate of anaemia was 47,1%. All of anaemic patients were level average and mild anaemia. The red blood cell, hemoglobin index increased significantly from the first month after transplant. Post-transplantation anaemia have relations to: Glomerular filtration rate (the rate of anaemia increased corresponding to a decrease in glomerular filtration rate), immunosuppressive drug Neoral. The relation was not significantly between anemia and level serum Ferritin, Folat.

Keyword: Kidney transplantation; Anaemia.

- TM sau ghép có liên quan với: MLCT (tỷ lệ TM tăng tương ứng với sự giảm MLCT, $p <0,05$), thuốc UCMD Neoral (BN điều trị bằng Neoral có tỷ lệ TM cao hơn so với Prograf, $p <0,05$). Chưa thấy mối liên quan có ý nghĩa với mức ferritin huyết thanh, folat huyết thanh ($p >0,05$).

Am Soc Nephrol, 11 Suppl 15, S1-86.

6. Lorenz M., Kletzmayr J., Perschl A., et al. (2002), "Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients". *J Am Soc Nephrol*, 13 (3), 794-7.
7. Unal A., Sipahioglu M. H., Akcakaya M., et al. (2008), "An underappreciated problem in renal transplant recipients: anemia". *Transplant Proc*, 40 (5), 1399-403.
8. Vanrenterghem Y., Ponticelli C., Morales J. M., et al. (2003), "Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey". *Am J Transplant*, 3 (7), 835-45.
9. Winkelmayer W. C., Kewalramani R., Rutstein M., et al. (2004), "Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients". *J Am Soc Nephrol*, 15 (5), 1347-52.

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA CẤU TRÚC KHỐI CƠ THỂ VÀ MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NỮ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 ĐÃ MÃN KINH

Đặng Hồng Hoa*, Bùi Văn Thụy**, Bùi Mỹ Hạnh***

*Bệnh viện E, **Cao đẳng Y tế Thái Bình, ***Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 đang ngày càng trở nên phổ biến ở Việt Nam và toàn cầu. Những hậu quả do ĐTĐ typ 2 trên hệ vận động thường là sự mất cơ, yếu cơ, loãng xương, làm tăng nguy cơ trượt ngã, gãy xương do loãng xương.

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa cấu trúc khối cơ thể và mật độ xương ở bệnh nhân nữ ĐTĐ typ 2 đã mãn kinh.

Phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang tiền hành trên 68 bệnh nhân nữ, ĐTĐ typ 2 đã mãn kinh và 40 người khỏe mạnh (đối chứng). Các đối tượng nghiên cứu được tiến hành các xét nghiệm thường quy cơ bản, đo mật độ xương và chỉ số khối cơ thể bằng phương pháp DXA trên máy Hologic Discovery 4500.

Kết quả: Khối lượng cơ toàn thân, khối lượng cơ chi, mật độ xương của nhóm ĐTĐ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Trong nhóm ĐTĐ, những người có mật độ xương bình thường thì có khối lượng cơ cao hơn những người có giảm mật độ xương và loãng xương ($p < 0,05$).

Kết luận: Khối lượng cơ của người ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm chứng, có mối liên quan giữa giảm mật độ xương và giảm khối lượng cơ ở những bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

Từ khóa: Cấu trúc khối cơ thể, đái tháo đường typ 2, mật độ xương.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 đang ngày càng trở nên phổ biến. Đây là bệnh được xếp hàng thứ tư trong danh sách các bệnh không lây nhiễm với tỷ lệ người mắc đang tăng nhanh ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Số người mắc bệnh ĐTĐ typ 2 ngày càng gia tăng như hiện nay là do sự tăng trưởng dân số nhanh chóng, tốc độ đô thị hóa nhanh, sự lão hóa, tăng tỷ lệ người bị béo phì và ít vận động trong cộng đồng. ĐTĐ typ 2 là một rối loạn chuyển hóa do nhiều nguyên nhân và thường đồng hành với các bệnh tăng huyết áp, bệnh tim mạch, béo phì, hội chứng chuyển hóa, loãng xương... đó có thể là những nguyên nhân trực tiếp hoặc gián tiếp dẫn đến các tình trạng thiếu cơ và yếu cơ làm cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 dễ bị trượt ngã, làm tăng nguy cơ gãy xương do loãng xương và các hệ lụy khác cho bệnh nhân.

Việc tìm hiểu cấu trúc khối cơ thể, tình trạng thiếu cơ ở bệnh nhân ĐTĐ có thể tạo điều kiện can thiệp sớm, làm giảm thiểu nguy cơ trượt ngã và tiến triển của bệnh loãng xương ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đặc biệt ở người cao tuổi là những đối tượng “dễ bị tổn thương” đòi hỏi được chăm sóc đặc biệt của y tế là rất cần thiết.

Mục tiêu của đề tài: “Khảo sát mối liên quan giữa cấu trúc khối cơ thể và mật độ xương ở bệnh nhân nữ ĐTĐ typ 2 đã mãn kinh”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 108 phụ nữ đã mãn kinh đến khám và điều trị tại Bệnh viện E từ 03/2014 đến tháng 8/2014 tự nguyện tham gia nghiên cứu và đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ được trình bày dưới đây:

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:

Nhóm bệnh: 68 bệnh nhân nữ được chẩn đoán ĐTD theo tiêu chuẩn ADA 2012. Nhóm chứng: 40 phụ nữ không có tiền sử mắc bệnh ĐTD và các bệnh nội khoa khác gây ảnh hưởng đến mật độ xương của bệnh nhân.

Tiêu chuẩn loại trừ: các đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) không phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu**Thiết kế nghiên cứu:**

- + Nghiên cứu tiền cứu, có đối chứng.
- + Các bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng, xét nghiệm cơ bản máu và nước tiểu, đo mật độ xương (MDX) và cấu trúc khói cơ thể (CTK) bằng phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA) theo mẫu bệnh án thống nhất

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu**

Chỉ số	Nhóm ĐTD (n = 68)	Nhóm chứng (n = 40)	p
Tuổi (năm)	62,63 ± 8,7	63,6 ± 9,0	> 0,05
Chiều cao (cm)	150,1 ± 4,56	149,8 ± 4,36	> 0,05
Cân nặng (kg)	53,72 ± 7,17	53,1 ± 5,32	> 0,05
BMI (kg/m ²)	23,54 ± 2,68	23,48 ± 2,24	> 0,05
Thời gian mãn kinh	13,82 ± 8,01	14,17 ± 8,96	> 0,05
Thời gian phát hiện ĐTD (năm)	5,54 ± 3,39	-	
Glucose máu (mmol/l)	11,50 ± 4,96	5,43 ± 0,86	< 0,05
HbA1c (%)	9,78 ± 2,35	-	

Nhận xét: các đặc điểm chung của hai nhóm ĐTNC là tương đương nhau ($p > 0,05$).

Bảng 2. Đặc điểm về CTK cơ thể của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm ĐTD (n= 68)	Nhóm chứng (n = 40)	p
Khối lượng cơ toàn thân (kg)	29,67 ± 3,10	34,93 ± 2,49	< 0,05
Tỉ lệ khói cơ toàn thân (% LM)	54,89 ± 3,59	65,39 ± 7,48	< 0,05
Khối lượng xương toàn thân (kg)	1,62 ± 0,36	1,66 ± 0,31	> 0,05
Khối lượng mỡ toàn thân (kg)	19,89 ± 3,92	18,56 ± 3,43	> 0,05
Tỉ lệ mỡ toàn thân (%FM)	36,79 ± 3,75	35,33 ± 4,13	> 0,05
Tổng khối lượng cơ tứ chi (ASM kg)	13,33 ± 1,30	13,74 ± 1,13	< 0,05
Tỷ lệ cơ tứ chi (% ASM)	25,34 ± 2,85	26,59 ± 2,66	< 0,05

thực hiện tại thời điểm nghiên cứu.

Các biến số nghiên cứu:

- + Thông tin chung: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI), các thuốc đã điều trị trước khi tham gia nghiên cứu.

- + Xét nghiệm sinh hóa máu: Glucose máu lúc đói (mmol/lít); HbA1C (%); chức năng thận: Ure (mmol/lit), Creatinin (μmol/lit); men gan: GOT, GPT (UI/ lit); các thành phần mỡ máu.

- + Đo mật độ xương và chỉ số khối cơ thể bằng phương pháp DXA trên máy Hologic Discovery 4500.

- + Tính tỷ lệ phần trăm khói mỡ (%FM); khói nạc (%LM); khối lượng cơ tứ chi (ASM), tỷ lệ % cơ tứ chi so với trọng lượng cơ thể (%ASM).

Xử lý số liệu: Số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm Epi Info 7.0.

Nhận xét: khối lượng cơ, tỷ lệ % khối cơ so với trọng lượng toàn thân, khối lượng cơ chi của nhóm ĐTD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm MĐX của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số		Nhóm ĐTD (n= 68)	Nhóm chứng (n = 40)	p
MĐX(gram/cm ²)	CSTL	$0,823 \pm 0,095$	$0,869 \pm 0,079$	< 0,05
	CXD	$0,629 \pm 0,102$	$0,673 \pm 0,083$	< 0,05

Nhận xét: MĐX tại CSTL và CXD nhóm ĐTD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,05$).

Bảng 4. Liên quan giữa khối lượng cơ với MĐX - CSTL ở bệnh nhân ĐTD typ 2

Chỉ số	MĐX CSTL(n=68)		p
	Bình thường	Giảm MĐX/ LX	
Khối lượng cơ toàn thân (kg)	(n=12) $33,94 \pm 2,42$	(n=56) $30,97 \pm 3,15$	< 0,05
Khối lượng cơ chi (ASM) (kg)	(n=13) $14,07 \pm 1,45$	(n=55) $12,81 \pm 1,50$	< 0,05

Nhận xét: khối lượng cơ toàn thân và khối lượng cơ chi ở nhóm có MĐX-CSTL bình thường cao hơn có ý nghĩa so với nhóm giảm MĐX hoặc loãng xương($p<0,05$).

Bảng 5. Liên quan giữa khối lượng cơ với MĐX - CXD ở bệnh nhân ĐTD typ 2

Chỉ số	MĐX CXD (n=68)		p
	Bình thường	Giảm MĐX/ LX	
Khối lượng cơ toàn thân (kg)	(n=14) $33,23 \pm 2,45$	(n=54) $31,42 \pm 3,57$	< 0,05
Khối lượng cơ chi (ASM) (kg)	(n=15) $14,31 \pm 1,34$	(n=53) $12,69 \pm 1,43$	< 0,05

Nhận xét: khối lượng cơ toàn thân và khối lượng cơ chi ở nhóm có MĐX-CXD bình thường cao hơn có ý nghĩa so với nhóm giảm MĐX hoặc loãng xương ($p<0,05$).

V. BÀN LUẬN

Đái tháo đường typ 2 là một tình trạng rối loạn chuyển hóa có thể gây ra nhiều hậu quả đối với cơ thể như các biến cố trên tim mạch, thận, não, thần kinh... Đối với hệ vận động ĐTD typ 2 có thể gây loãng xương, thiếu cơ hoặc yếu cơ vì vậy làm tăng nguy cơ ngã và gãy xương do loãng xương ở những đối tượng này.

Theo một số tác giả cho thấy sự thiếu hụt insulin và dư thừa cytokin ảnh hưởng lên khối cơ nhiều hơn khối mỡ, tình trạng kháng insulin và sự dư thừa các cytokine ở bệnh nhân ĐTD làm giảm tổng hợp protein cho cơ thể và thúc đẩy sự suy thoái của đường kính sợi cơ. Bên cạnh đó các tổn thương vi mạch và đầu mút dây thần kinh chi phối các sợi cơ dẫn đến sự tổn thương các dây thần kinh vận động của cơ cũng là một cơ chế của sự mất cơ [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi,

CTK cơ thể của các ĐTNC cho thấy khối cơ toàn thân trung bình của nhóm ĐTD thấp hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$; khối xương toàn thân, khối mỡ và tỷ lệ khối mỡ của nhóm ĐTD thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Như vậy, sự khác biệt lớn nhất về cấu trúc khối cơ thể của nhóm ĐTD và nhóm chứng thể hiện trong sự khác biệt về khối cơ và cũng phù hợp với các nghiên cứu đã công bố trước đây.

Năm 2005, Strotmeyer ES và cộng sự đã nghiên cứu mối liên quan giữa MĐX và cấu trúc khối cơ thể ở những bệnh nhân ĐTD typ 2 cũng nhận thấy có sự giảm đáng kể khối lượng cơ trong CTK cơ thể, sự giảm sút này có liên quan với tình trạng giảm cảm giác ngoại vi và giảm mức hoạt động thể lực các đối tượng trên [10].

Park và cs (2006), đã nghiên cứu mối liên

quan giữa khối cơ và hoạt động thể chất ở bệnh nhân ĐTD cũng nhận thấy có sự mất cơ nhiều hơn và có liên quan đến giảm sức mạnh cơ bắp của các đối tượng này so với nhóm chứng[8].

Ở người bình thường, sự giảm khối cơ chi là một hiện tượng của quá trình lão hóa, có nghĩa là tuổi càng cao thì khối cơ chi càng giảm. Mô hình khuyết tật của Nagi Disablemen [trích từ 2] đã cho thấy sự sụt giảm khối cơ chi sẽ làm giảm sức mạnh của chi, giảm mức hoạt động thường ngày và cuối cùng là cần sự trợ giúp của gậy, xe lăn để thực hiện các hoạt động thể chất, đồng thời sự suy giảm khối cơ chi còn làm tăng nguy cơ té ngã. Như vậy, khối cơ chi là khối cơ quan trọng nhất trong các hoạt động thể chất của cơ thể. Ở bệnh nhân ĐTD, tình trạng hoạt động thể chất thấp vừa là hậu quả vừa là nguyên nhân của tình trạng sụt giảm khối cơ chi nhanh hơn so với nhóm không có ĐTD. Nghiên cứu của Park và cs (2007), khi nghiên cứu theo dõi dọc 3 năm khối lượng cơ bắp và sức mạnh cơ bắp trên 1840 người cao tuổi Hàn Quốc từ 70-79 tuổi trong đó có 302 bệnh nhân typ 2 đã cho thấy có sự sụt giảm nhanh chóng cả về khối lượng cơ (đặc biệt là khối cơ chi) và sức mạnh cơ bắp trên một đơn vị cơ, trong khi ở các đối tượng không bị ĐTD sự thay đổi là không đáng kể[9]. Lee SJ và cs (2010) nghiên cứu kéo dài 4 năm trên 3153 người Hồng Kông, trong đó có 442 bệnh nhân ĐTD typ2 đã cho thấy mất khối cơ ở bệnh nhân ĐTD cao gấp 1,8 - 2 lần so với người bình thường[4].

Có nhiều cơ chế giải thích tình trạng giảm

MĐX ở bệnh nhân ĐTD typ 2 như: sự gia tăng các yếu tố gây viêm như IL-6, TNF α , sự kháng insulin của tổ chức trong khi insulin là hormon có tác dụng kích thích tổng hợp chất nền của xương rất cần thiết cho quá trình khoáng hóa bình thường của xương, các stress oxy hóa...[3][6]. Ngô Thị Thu Trang (2013) khi nghiên cứu MĐX ở bệnh nhân ĐTD typ 2 nhận thấy MĐX tại CSDL và CXĐ ở nhóm ĐTD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,01$)[7]. Moseley (2011), nghiên cứu trên 78 nam giới và 56 phụ nữ ĐTD typ 2 tuổi từ 40 - 65 cũng cho thấy khối cơ toàn cơ thể ảnh hưởng tích cực lên MĐX tại CSDL và CXĐ[5].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của các nghiên cứu khác đã công bố đều cho thấy có mối liên quan giữa giảm MĐX ở CSDL và CXĐ với sự giảm khối lượng cơ toàn thân và khối cơ chi ở những bệnh nhân ĐTD typ 2.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cấu trúc khối cơ thể, mật độ xương ở CSDL và CXĐ của 68 bệnh nhân nữ đã mãn kinh đang điều trị ĐTD typ 2 so sánh với 40 phụ nữ khỏe mạnh có độ tuổi tương đương, chúng tôi nhận thấy:

Ở bệnh nhân ĐTD typ 2: khối lượng cơ toàn thân, khối lượng cơ chi thấp hơn so với nhóm chứng ($p<0,05$); mật độ xương ở CSDL và CXĐ thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$); có mối liên quan giữa giảm MĐX ở CSDL và CXĐ với sự giảm khối lượng cơ toàn thân và khối cơ chi ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Aleman-Mateo H.; Lopez Teros MT.; Ramirez FA et al (2014), "Association between insulin resistance and low relative appendicular skeletal muscle mass: evidence from a cohort study in community-dwelling older men and women participants", *The journals of gerontology.Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(7), p. 871-7. 15
- Coffin-Zadai CA. (2007), "Disabling our diagnostic dilemmas", *Physical therapy*, 87(6), p. 641-53. 27
- Dominguez LJ., Muratore M., Quarta E. et al (2004), "Osteoporosis and diabetes", *Reumatismo*, 56(4), p. 235-41. 13
- Lee JS.; Auyeung T W.; Leung J. et al(2010), "The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults", *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 27(12), p. 1366-71.53
- Moseley KF.; Dobrosielski DA.; Stewart KJ. et al (2011), "Lean mass and fat mass predict bone mineral density in middle-aged individuals with noninsulin-requiring type 2 diabetes mellitus", *Clinical endocrinology*, 74(5), p. 565-71.

6. Napoli N.; Strollo R.; Paladini A. et al (2014), "The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes", *International journal of endocrinology*, 2014, p. 6907- 13.
7. Ngô Thị Thu Trang (2013), "Đánh giá mật độ xương ở bệnh nhân nữ đái tháo đường typ 2". Luận văn bác sĩ nội trú, Học viện quân Y, tr 45 - 91.
8. Park SW.; Goodpaster H.; Strotmeyer ES. et al (2006), "Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study", *Diabetes*, 55(6), p. 1813-8.
9. Park SW.; Goodpaster H.; Strotmeyer ES. et al (2007), "Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study", *Diabetes care*, 30(6), p 1507-12.
10. Strotmeyer ES.; Cauley JA.; Schwartz AV. et al (2005), "Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study", *Archives of internal medicine*, 165(14), p. 1612-7.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is becoming more popular in Vietnam and worldwide. The Diabetes mellitus consequences on the musculoskeletal system usually lose muscle, muscle weakness, osteoporosis, increase the risk of slipping which are the cause of osteoporotic fractures.

Objective: To explore the association between body mass structure and bone density in patients with type 2 diabetes were female menopause.

Methods: prospective study, described cross conducted on 68 diabetes mellitus women and 40 postmenopausal healthy individuals (controls). The study subjects were conducting routine tests basic, bone density and body mass index using DXA on Hologic Discovery 4500.

Result: the whole body muscle mass, limbs muscle mass and bone density of the diabetes mellitus group were lower than controls ($p<0.05$). In the diabetes mellitus group, those with normal bone density have higher muscle mass than who have bone loss and osteoporosis ($p<0.05$).

Conclusion: muscle mass of the diabetes mellitus are higher than control group, there was a relationship between bone loss and decreased muscle mass.

Keywords: body composition, diabetes mellitus, bone density.

XÉT NGHIỆM KHÁNG THỂ ANTI-CCP HUYẾT THANH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Lưu Thị Bình*

*Trường đại học Y-Dược Thái Nguyên

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số yếu tố liên quan với xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (VKDT).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiền cứu 52 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR 1987 và EULAR 2010.

Kết quả: Tỷ lệ nữ/nam: 2/1. 76,9% bệnh nhân có anti CCP huyết thanh (+); 67,3% bệnh nhân có RF (+); 25% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có anti CCP(+) và RF(-). Bệnh nhân nữ, bệnh nhân có mức độ đau khớp nặng trên lâm sàng có tỷ lệ anti CCP (+) cao hơn các bệnh nhân nam, bệnh nhân có đau khớp mức độ nhẹ và trung bình với $p < 0,05$. Tỷ lệ anti CCP (+) và nồng độ trung bình của anti CCP ở nhóm bị bệnh giai đoạn sớm cao hơn nhóm giai đoạn muộn ($118 \pm 90,64 \text{ UI/ml}$ với $85,9 \pm 80,1 \text{ UI/ml}$).

Kết luận: Anti CCP huyết thanh (+) là xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán bệnh VKDT. Tỷ lệ anti CCP (+) cao hơn ở nhóm bệnh nhân nữ, bệnh nhân bị bệnh giai đoạn sớm, đau khớp nặng trên lâm sàng. Độ nhạy của anti CCP cao hơn RF trong tất cả các giai đoạn bệnh, đặc biệt ở giai đoạn sớm của bệnh.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp (VKDT), kháng thể anti CCP (anti CCP), yếu tố dạng thấp (RF).

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh viêm khớp mạn tính thường gặp nhất trong nhóm bệnh khớp viêm. Bệnh được xếp vào nhóm bệnh tự miễn, có tổn thương cơ bản tại màng hoạt dịch của khớp. Cho đến nay vẫn chưa rõ nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh. Trên thế giới tỉ lệ VKDT vào khoảng 1% dân số [1], [3],[6]. Chẩn đoán bệnh VKDT nếu chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng và chụp Xquang thường chỉ được phát hiện được bệnh ở giai đoạn muộn. Để chẩn đoán sớm nhiều trường hợp phải dựa vào xét nghiệm miễn dịch. Trước đây xét nghiệm yếu tố dạng thấp (RF) là tiêu chuẩn miễn dịch duy nhất giúp cho chẩn đoán bệnh. Hiện nay các nghiên cứu đã chứng minh xét nghiệm kháng thể anti CCP trong chẩn đoán VKDT có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán xác định bệnh, đặc biệt là ở giai đoạn sớm khi triệu chứng lâm sàng chưa rõ hoặc chưa đủ tiêu

chuẩn, khi những bệnh nhân có xét nghiệm yếu tố dạng thấp (RF) âm tính, đồng thời xét nghiệm này còn có ý nghĩa tiên lượng bệnh cao [4], [6]. Vì vậy xét nghiệm kháng thể anti CCP đã được đưa vào trong tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT của Hội thấp khớp châu Âu năm 2010 (EULAR) [6].

Tại Thái Nguyên, chúng tôi đã triển khai và áp dụng thành công kỹ thuật xét nghiệm định lượng kháng thể anti CCP huyết thanh trong chẩn đoán bệnh VKDT, giúp nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị cho các bệnh nhân VKDT. Để khẳng định giá trị của xét nghiệm cũng như có các đánh giá riêng trên đối tượng bệnh nhân VKDT tại Thái Nguyên chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Xác định mối liên quan giữa nồng độ kháng thể anti CCP huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Gồm 52 bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn sau:*

- Các bệnh nhân được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 [3].

- Các bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có kèm bệnh lý ung thư, bệnh tự miễn khác.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả.

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiền cứu từng trường hợp.

- Chọn mẫu có chủ đích, cỡ mẫu toàn bộ.

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 11/2013 - 10/2014.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh Viện Đa Khoa Trung ương Thái Nguyên, Bệnh viện Trường Đại Học Y Thái Nguyên, Bệnh viện A Thái Nguyên.

3. Nội dung nghiên cứu

3.1. Chỉ tiêu nghiên cứu

* Lâm sàng:

- + Giai đoạn bệnh (sớm: < 1 năm, muộn: ≥ 1 năm).

- + Vị trí khớp viêm đầu tiên, số lượng khớp viêm (<3 khớp, 3-10 khớp, >10 khớp).

- + Đánh giá mức độ đau: theo thang điểm VAS (từ 10-40đ: đau nhẹ, từ >40-60đ: đau vừa, từ >60-100đ: đau nặng). [7]

- + Đánh giá đợt tiến triển: khi chỉ số Ritchie ≥ 9 [6].

- + Đánh giá mức độ hoạt động bệnh: Chỉ số DAS 28 [6].

* Cận lâm sàng:

- Tổn thương khớp trên Xquang: chia làm 4 giai đoạn theo Steinbrocker [3].

- + Giai đoạn 1: Chưa có thay đổi, chỉ có hình ảnh mát chất khoáng đầu xương.

- + Giai đoạn 2: Hình bào mòn xương, hình hốc trong xương, hẹp nhẹ khe khớp.

- + Giai đoạn 3: Khe khớp hẹp rõ, bờ nhám nhở, dính khớp 1 phần.

- + Giai đoạn 4: Dính và biến dạng khớp trầm trọng, bán trật khớp, lệch khớp.

- Xét nghiệm định lượng miễn dịch yếu tố dạng thấp trong huyết thanh (RF): Âm tính (<8IU/ml), dương tính (≥8UI/ml). Xét nghiệm tại khoa Vi sinh BVĐKTU'TN.

- Xét nghiệm định lượng thể kháng anti CCP huyết thanh: Phương pháp ELISA - miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA) định lượng anti CCP thể hệ thứ hai (anti CCP2). Thực hiện trên máy Architect của Abbott Hoa Kỳ, sử dụng Kit của hãng Euro Dianostica Thụy Điển. Xét nghiệm tại khoa sinh hóa BVĐKTU'TN.

- Đánh giá kết quả: Âm tính < 5 UI/ml, dương tính ≥ 5 UI/ml.

3.2. Phương pháp thu thập số liệu

- Tất cả các bệnh nhân có dấu hiệu gợi ý đều được khám lâm sàng, hỏi bệnh, chụp X-quang khớp cổ bàn tay (bệnh nhân viêm đa khớp), với khớp tồn thương ở bệnh nhân chỉ viêm tại 1 vị trí khớp; làm các xét nghiệm huyết học, sinh hóa (cơ bản), máu lắng, CRP, định lượng RF, định lượng anti CCP.

- Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán được thu thập dữ liệu đầy đủ theo chỉ tiêu nghiên cứu và được lưu các thông tin vào bệnh án nghiên cứu thống nhất theo mẫu.

- Phân tích các yếu tố liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở các bệnh nhân VKDT với kết quả xét nghiệm anti CCP huyết thanh.

4. Xử lý số liệu: Theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung

- Tỷ lệ bệnh nhân nữ/nam: 2/1. Tuổi trung bình $56,34 \pm 11,0$.

- 100% bệnh nhân có đợt tiến triển bệnh rõ: Điểm Ritchie trung bình là $14,65 \pm 9,61$ và VAS trung bình là $67,7 \pm 12,92$. 73,1% bệnh nhân VKDT có giai đoạn hoạt động bệnh ở mức độ mạnh ($DAS28 > 5,1$).

- 76,9% (40/52) bệnh nhân có anti CCP huyết thanh (+), trong đó có 92,5% dương tính mạnh với nồng độ anti CCP trung bình trong huyết thanh là: $142,0 \pm 68,3$ UI/ml.

2. Xác định mối liên quan giữa kháng thể anti CCP huyết thanh với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân VKDT

Bảng 1. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với giới tính

Anti CCP	Giới		Nữ		Nam		p
	n	%	n	%			
Anti CCP(+)	29	82,3	11	64,7	6	35,3	<0,05
Anti CCP(-)	6	17,1	6	35,3			

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nữ có nồng độ anti CCP (+) chiếm tỷ lệ cao 82,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 2. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP với tiêu chuẩn chẩn đoán ACR và EULAR

Anti CCP	EULAR 2010 (n=17)			ACR 1987 (n=35)			p
	n	%	$\bar{X} \pm SD$	n	%	$\bar{X} \pm SD$	
Anti CCP(+)	16	94,1	$145,3 \pm 105,71$	24	68,6	$119,2 \pm 103,95$	<0,05
Anti CCP (-)	1	5,9		11	31,4		

Nhận xét: 94,1% bệnh nhân VKDT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn EULAR có anti CCP (+). 31,4% bệnh nhân chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR có anti CCP (-). Giá trị trung bình về nồng độ anti CCP ở các bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn EULAR 2010 cao hơn ACR 1987. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với giai đoạn bệnh trên lâm sàng

Anti CCP	Giai đoạn sớm (n=24)			Giai đoạn muộn (n=28)			p
	n	%	$\bar{X} \pm SD$ (UI/ml)	n	%	$\bar{X} \pm SD$ (UI/ml)	
AntiCCP (+)	19	79,2	$118,0 \pm 90,64$	21	75,0	$85,92 \pm 80,1$	>0,05
AntiCCP (-)	5	20,8		7	25,0		

Nhận xét: Giai đoạn sớm bệnh nhân có tỷ lệ xét nghiệm anti CCP(+) cao hơn và mức nồng độ với giá trị trung bình cao hơn giai đoạn muộn >30 UI/ml.

Bảng 4. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với thời gian cứng khớp buổi sáng

Anti CCP	Thời gian CKBS	<1h		$\geq 1h$		p
		n	%	n	%	
Anti CCP (+)		15	88,2	25	71,4	>0,05
Anti CCP (-)		2	11,8	10	28,6	
Tổng		17	100	35	100	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có anti CCP huyết thanh (+) cao hơn ở nhóm bệnh nhân có thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài dưới 1h. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với số lượng khớp viêm

Số lượng Anti CCP	< 3 khớp		≥ 3 - 10 khớp		> 10 khớp		p
	n	%	n	%	n	%	
Anti CCP (+)	9	81,8	22	75,9	9	75,0	>0,05
Anti CCP (-)	2	18,2	7	24,1	3	25,0	
Tổng	11	100	29	100	12	100	

Nhận xét: Tỷ lệ các bệnh nhân có anti CCP(+) cao ở nhóm bệnh nhân có viêm <3 khớp. Ngược lại tỷ lệ bệnh nhân có anti CCP (-) cao hơn ở nhóm bệnh nhân có viêm >10 khớp. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 6. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với mức độ đau khớp trên lâm sàng (theo VAS)

Mức độ đau Anti CCP	Trung bình		Nặng		p
	n	%	n	%	
Anti CCP(+)	15	68,2	25	83,3	<0,05
Anti CCP(-)	7	31,3	5	16,7	
Tổng	22	100	30	100	

Nhận xét: Các bệnh nhân đau khớp mức độ nặng trên lâm sàng có tỉ lệ anti CCP(+) cao hơn nhóm anti CCP (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 7. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với tốc độ máu lắng giờ đầu

Tốc độ máu lắng Anti CCP	Bình thường		Tăng giờ đầu		p
	n	%	n	%	
Anti CCP (+)	6	15,0	34	85,0	>0,05
Anti CCP (-)	2	16,7	10	83,3	
Tổng	8	15,5	44	84,6	

Nhận xét: Tốc độ máu lắng giờ đầu tăng cao ở cả hai nhóm anti CCP (+) và anti CCP (-).

Bảng 8. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với giai đoạn tổn thương trên X-quang

Giai đoạn AntiCCP	Sớm (giai đoạn 1,2)		Muộn (giai đoạn 2,3)		p
	n	%	n	%	
Anti CCP (+)	23	71,2	17	85,0	>0,05
Anti CCP (-)	9	28,2	3	25,0	
Tổng	32	100	20	100	

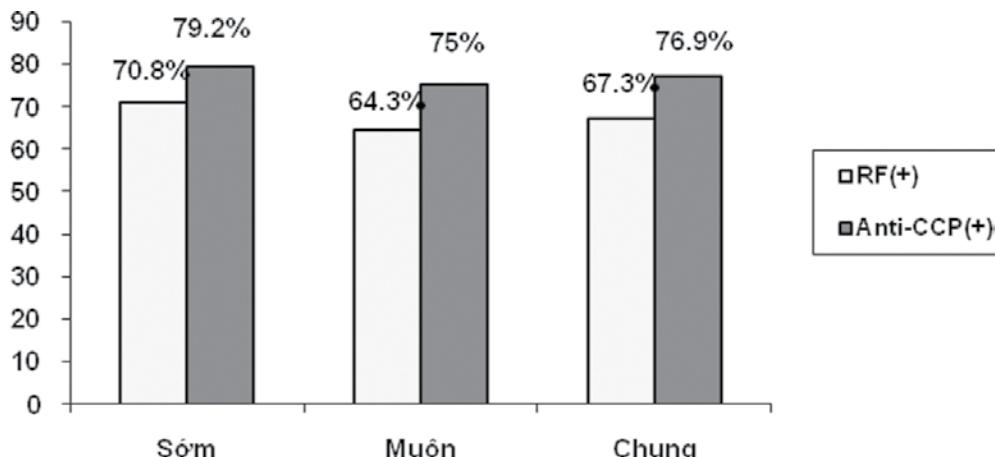
Nhận xét: Bệnh nhân xét nghiệm anti CCP(+) trong huyết thanh có tổn thương Xquang ở giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao 85,0%.

Bảng 9. Kết quả xét nghiệm anti CCP kết hợp với RF huyết thanh

Anti CCP Giai đoạn	Anti CCP (+) (n=40)				Anti CCP(-) (n=12)				p
	RF(+)	RF(-)	RF(+)	RF(-)					
Sớm (n=24)	13	54,2	6	25,0	4	16,7	1	4,2	>0,05
Muộn (n=28)	14	50,0	7	25,0	4	14,3	3	10,7	
Tổng số	27	51,9	13	25,0	8	15,4	4	7,7	

Nhận xét:

- 51,9% bệnh nhân có cả antiCCP(+) và RF(+).
- 25% bệnh nhân VKDT chỉ có xét nghiệm anti CCP(+) trong khi RF(-)



Biểu đồ 1. So sánh độ nhạy của xét nghiệm anti CCP và RF huyết thanh theo các giai đoạn bệnh

Nhận xét: Độ nhạy của anti CCP cao hơn RF trong các giai đoạn bệnh. Đặc biệt ở giai đoạn sớm tỷ lệ anti CCP(+) và RF(+) đều cao hơn giai đoạn muộn.

IV. BÀN LUẬN

- Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả các bệnh nhân VKDT gặp chủ yếu là nữ. Gần đây có rất nhiều quan điểm ủng hộ vai trò của các hormon giới tính trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh tự miễn hệ thống. Bệnh VKDT cũng là một bệnh tự miễn. Cũng chính vì thế sự mất cân bằng hormon trong thời kỳ tiền mãn kinh và mãn kinh được coi là một yếu tố nguy cơ làm khởi phát bệnh VKDT, và làm cho tỷ lệ anti CCP (+) cao hơn nhóm bệnh nhân nam với $p<0,05$ (bảng 1).

- 94,1% bệnh nhân VKDT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn EULAR 2010 có anti CCP (+). 68,6% bệnh nhân chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1987 có anti CCP (-). Giá trị trung bình về nồng độ anti CCP ở các bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn EULAR 2010 cao hơn ACR 1987 - Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu trên

thế giới đã chứng minh mặc dù độ nhạy và độ đặc hiệu của hai tiêu chuẩn chẩn đoán là tương đương nhau, nhưng bộ tiêu chuẩn EULAR 2010 có giá trị chẩn đoán sớm bệnh VKDT hơn là bộ tiêu chuẩn ACR 1987. Vì vậy kết quả bảng 2 càng khẳng định giá trị chẩn đoán sớm của xét nghiệm anti CCP [5],[6].

- Bảng kết quả 3, 4, 5 cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) về tỷ lệ anti CCP (+) và (-) ở các nhóm bệnh nhân. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân có anti CCP(+) chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân bị bệnh giai đoạn sớm (79,2%) và có viêm <3 khớp (81,8%) trong đó 100% bệnh nhân bị VKDT thê 1 khớp đều có anti CCP(+) ở mức độ mạnh. Kết quả này phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Anh, Nguyễn Thị Thanh Mai [1],[2], [4], [5].

- Có mối liên quan giữa mức độ đau trên lâm sàng với tỷ lệ kháng thể anti CCP (+) (bảng 6). 83,3% bệnh nhân đau mức độ nặng có anti CCP dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Đau khớp mức độ nặng biểu hiện qua điểm VAS trung bình là $67,7 \pm 12,92$ điểm, các xét nghiệm phản ứng viêm cấp như tốc độ máu lắng và CRP tăng rõ rệt.

- Kết quả này càng khẳng định nồng độ kháng thể trong huyết thanh thường tăng ở các bệnh nhân đau khớp mức độ nặng và có tốc độ máu lắng giờ đầu tăng nên có tỷ lệ anti CCP (+) cao (bảng 7).

- Khi đổi chiều giai đoạn tổn thương trên X-quang với tỷ lệ anti CCP (+) (bảng 8) cho kết quả: 85% bệnh nhân có anti CCP (+) có tổn thương X-quang ở giai đoạn muộn, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu khác [1], [2]. Có thể do các tổn thương trên X-quang thì cố định trong khi nồng độ anti CCP thay đổi theo quá trình điều trị. Theo tác giả Van der Helm và cộng sự cho thấy nhóm bệnh nhân có kháng thể anti CCP (+) có nhiều khớp bị tổn thương trên X-quang hơn nhóm bệnh nhân có anti CCP (-) [7].

- Mối liên quan giữa Anti CCP và RF huyết thanh: Về mặt lí thuyết, cả hai xét nghiệm này có khả năng phát hiện bệnh là như nhau. Vì thế nên trong tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh theo EULAR 2010, cả Anti CCP và RF đều được đưa vào tiêu chuẩn với vai trò tương đương nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi gấp tỷ lệ anti CCP huyết thanh (+) ở 76,9% bệnh nhân so với tỷ lệ RF (+) ở 67,3% bệnh nhân, chứng tỏ anti CCP có độ nhạy cao hơn trong chẩn đoán, đặc biệt ở giai đoạn sớm của bệnh (biểu đồ 1). Nếu chỉ sử dụng đơn thuần xét nghiệm định lượng RF chúng tôi sẽ bỏ sót gần 25% số bệnh nhân trong cả giai đoạn sớm và muộn, còn nếu chỉ sử dụng anti CCP thì cũng sẽ bỏ sót khoảng 15% số bệnh nhân ở cả hai giai đoạn sớm và muộn (bảng 9), nếu sử dụng cả hai xét nghiệm thì sẽ bao phủ được 92,3% (48/52) bệnh nhân, trong đó có 51,9% bệnh nhân dương tính với cả hai xét nghiệm. Theo nghiên cứu của Debaugnies và cộng sự nếu cả RF và Anti CCP âm tính thì hầu như không phải VKDT, tuy nhiên vẫn có tỷ lệ 10 - 20% bệnh nhân VKDT thuộc

nhóm này. Trường hợp anti CCP âm tính nhưng RF dương tính gợi ý bệnh thấp hoặc nhiễm trùng, do RF không đặc hiệu riêng cho bệnh VKDT, nên xét nghiệm này có giá trị định hướng chẩn đoán ở các bệnh nhân huyết thanh âm tính với RF và nghi ngờ viêm khớp dạng thấp, cũng như ở các trường hợp bệnh tổ chức liên kết khác có RF dương tính. Khi anti CCP dương tính và RF âm tính thường thấy trong giai đoạn sớm của VKDT. Trường hợp đồng thời cả RF và anti CCP dương tính có giá trị rất cao trong chẩn đoán VKDT [4]. Như vậy giá trị của xét nghiệm anti CCP được khẳng định là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn RF, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định này và phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [1], [2], [5].

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ bệnh nhân nữ, bệnh nhân có mức độ đau khớp nặng trên lâm sàng ở nhóm anti CCP(+) cao hơn nhóm anti CCP(-) có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

- Không có sự khác biệt về mức độ tiến triển, mức độ hoạt động bệnh ở 2 nhóm bệnh nhân có anti CCP huyết thanh (+) và (-).

- Tỷ lệ anti CCP huyết thanh (+) ở nhóm bệnh nhân VKDT giai đoạn sớm cao hơn nhóm bệnh giai đoạn muộn trên cả lâm sàng và X-quang.

- Nồng độ trung bình của anti CCP huyết thanh ở nhóm:

+ Bệnh giai đoạn sớm trên lâm sàng cao hơn nhóm giai đoạn muộn ($118,0 \pm 90,64$ với $85,92 \pm 80,1$).

+ Nhóm bệnh nhân được chẩn đoán bệnh theo EULAR 2010 cao hơn nhóm được chẩn đoán theo ACR 1987 ($145,3 \pm 105,71$ với $119,2 \pm 103,95$).

- 76,9% bệnh nhân có anti CCP huyết thanh (+), 67,3% bệnh nhân có RF (+); 25% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có anti CCP(+) trong khi RF(-).

- Độ nhạy của anti CCP cao hơn RF trong tất cả các giai đoạn bệnh, đặc biệt ở giai đoạn sớm tỷ lệ anti CCP và RF đều cao hơn giai đoạn muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Kim Anh (2010), "Nghiên cứu đặc điểm một số tự kháng thể trong bệnh viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện đa khoa Cần Thơ". Luận văn cao học.
2. Nguyễn Thị Thanh Mai, cs (2007), "Bước đầu xác định mối liên quan giữa kháng thể anti-CCP 2 và một số yếu tố trong bệnh viêm khớp dạng thấp", *Tạp chí Nội Khoa* 5, tr. 67.
3. Edworthy SM Arnett FC, Bloch DA, et al (1988), "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum* 31, pp. 315-24.
4. F. Debaugnies, et al (2013), "Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: a comparison of different assays for the diagnosis of rheumatoid arthritis", *Scand J Rheumatol*. 42(2), pp. 108-14.
5. J. Avouac, L. Gossec, M. Dougados (2006), "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review", *Ann Rheum Dis*. 65(7), pp. 845-51.
6. J. S. Smolen, et al (2014), "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update", *Ann Rheum Dis*. 73(3), pp. 492-509.
7. Van der Helm, Verpoort Kirsten, Breedveld Ferdinand, et al (2005), "Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis", *Arthritis Research & Therapy*, 7 (5), pp. R949 - R958.

ABSTRACT

ANTI CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES AND RELATED FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Objectives: Identify some related factors with anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis patients.

Method: A cross-sectional descriptive.

Subjective: 52 patients diagnosed Rheumatoid arthritis according to the criteria of ACR 1987 and EULAR 2010.

Results: The sex ratio was 2:1 for male: female. 76.9% patients had positive anti CCP, 67.3% positive RF, 25% result of patients was positive anti CCP and negative RF. The positive ratio of anti CCP was higher in female patients and patients had severe pain ($p<0.05$). The early stage had positive ratio and average level of anti CCP higher than late stage (118 ± 90.64 UI/ml with $85,9 \pm 80,1$ UI/ml).

Conclusion: Positive anti CCP antibodies played an important role in confirming the diagnosis of RA. The positive ratio of anti CCP was higher in female patients, patients had severe pain and early stage of disease. With higher sensitivity than RF, especially in the early stage of RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis (RA), Anti cyclic citrullinated peptides (Anti CCP), Rheumatid factor (RF).

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Nguyễn Ngọc Châu*, Võ Văn Nội*, Trần Hồng Xinh**

*Bệnh viện Quân Y 103, **Học viện Quân Y

TÓM TẮT

Nghiên cứu trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 31 người khỏe mạnh tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 4/2014 đến tháng 4/2015. Tiến hành khảo sát chỉ số HOMA2-IR, đánh giá tình trạng kháng insulin và tim mối tương quan giữa chỉ số HOMA2-IR với chỉ số DAS 28, với tốc độ máu lắng.

Kết quả: Nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có chỉ số HOMA2-IR và tỷ lệ kháng insulin cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê; giữa chỉ số HOMA2-IR với chỉ số DAS 28, với tốc độ máu lắng có mối tương quan thuận.

Từ khóa: viêm khớp dạng thấp, kháng insulin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh khớp tương đối phổ biến tại nước ta, chiếm khoảng 0,5% dân số và 20% các bệnh nhân khớp điều trị tại bệnh viện [1]. Từ năm 2002 đến nay, các nghiên cứu nhận thấy có sự gia tăng tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp so với những người không mắc bệnh này [4], và tương quan thuận với diễn biến viêm khớp. Các lí giải được đưa ra dựa trên vai trò của quá trình viêm mạn tính trong cơ chế bệnh sinh của bệnh [6]. Ở Việt Nam, chưa có các nghiên cứu về kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng kháng insulin với chỉ số DAS 28 và tốc độ máu lắng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 38 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị VKDT tại khoa Khớp và Nội tiết - Bệnh viện Quân Y 103, không mắc các bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh gan, thận mạn tính. Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT của Hội thấp khớp

học Mỹ và Liên đoàn chống thấp khớp châu Âu (ACR/EULAR 2010).

- Nhóm chứng: 31 người khỏe mạnh (là các đối tượng đi kiểm tra sức khỏe định kỳ) tại khoa Khám bệnh- Bệnh viện Quân Y 103.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu cắt ngang mô tả, có so sánh đối chứng.

- Đối tượng nghiên cứu được đo các chỉ số: vòng bụng, chiều cao, cân nặng, lấy máu tĩnh mạch sau thời gian nhịn ăn 12 giờ làm các xét nghiệm glucose, insulin.

+ Tính toán chỉ số HOMA2-IR trên phần mềm của Trường Đại học Oxford.

+ Kháng insulin dựa trên tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới 1989: kháng insulin khi chỉ số HOMA2-IR lớn hơn tứ phân vị trên của nhóm chứng.

+ Tính toán chỉ số DAS 28- tốc độ lắng máu trên phần mềm của liên đoàn chống thấp khớp châu Âu.

+ Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 và Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=40)	Nhóm chứng (n=31)	p
Tuổi(năm)	$56,9 \pm 7,9$	$59,3 \pm 7,3$	> 0,05
Giới (nữ/nam)	30/8 (3,75)	25/6 (4,17)	> 0,05
Vòng bụng(cm)	$80,7 \pm 11,4$	$76,6 \pm 6,9$	> 0,05
BMI(kg/m ²)	$20,80 \pm 2,70$	$21,81 \pm 1,71$	> 0,05
DAS28	$6,33 \pm 1,51$		

Tuổi, giới, vòng bụng và chỉ số khối cơ thể có thể ảnh hưởng đến tình trạng kháng insulin. Chúng tôi đã lựa chọn nhóm chứng để có sự tương đồng cao nhất về các chỉ số này giữa 2 nhóm.

Đồng thời, bảng trên cũng cho thấy đặc điểm bệnh viêm khớp dạng thấp của nhóm bệnh: thường ở tuổi trung niên, ưu thế ở nữ giới. Kết quả này tương đồng với các tác giả trên thế giới và trong nước [2], [3]. Chỉ số DAS 28 trung bình của nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Đào Hùng Hạnh [3], La Montagna [7] do các bệnh nhân có trình độ dân trí và mức sống thấp hơn, họ chỉ đến viện khi bệnh đã ở mức trầm trọng.

2. Tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

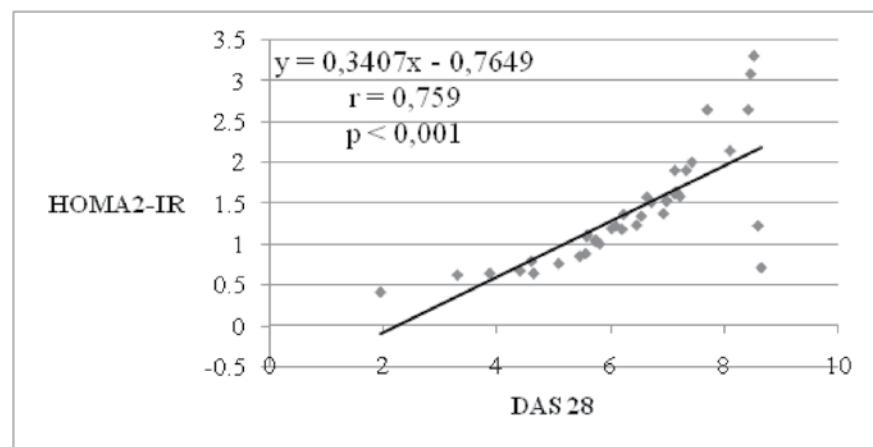
Bảng 3. Đặc điểm tình trạng kháng insulin của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng	HOMA2-IR	p	Kháng insulin		P
			Số lượng	%	
Nhóm bệnh (n=38)	$1,39 \pm 0,68$	< 0,05	23	60,52%	< 0,05
Nhóm chứng (n= 31)	$1,00 \pm 0,27$		8	25,80%	
Tổ phân vị trên	1,17				

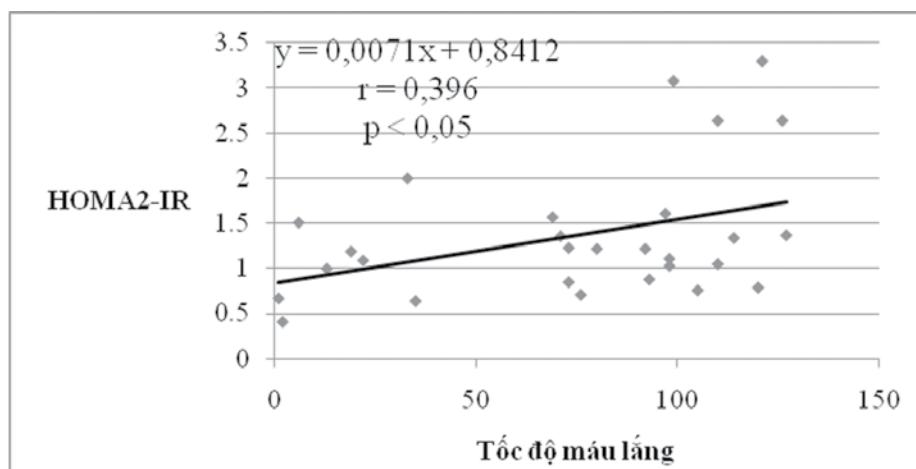
Để đánh giá tình trạng kháng insulin, chúng tôi chọn chỉ số HOMA2-IR vì ưu điểm độ chính xác cao, tương quan chặt chẽ với nghiệm pháp “kẹp glucose”, không xâm nhập và đơn giản, thuận tiện. Kết quả thu được chỉ số HOMA2-IR và tỷ lệ kháng insulin của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với Mahmoud E.S.[8], Shahina D.[9],... Một số nghiên cứu khác dùng chỉ số QUICKI cũng cho kết quả tương tự của chúng tôi: Chung C.P.[2], La Montagna[7]. Tỷ lệ kháng insulin của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là 60,52%, nhỏ hơn so với Shahina D.[9], do chúng tôi đã loại trừ tất cả các trường hợp có tái tháo đường kèm theo. Các giả thuyết đưa ra đều chủ yếu dựa trên vai trò của quá trình viêm mạn tính trong viêm khớp dạng thấp: các cytokine như

TNFα, IL-6 làm cản trở quá trình truyền tín hiệu của insulin [6], mặt khác thì các adipokine của mô mỡ như adiponectin, leptin và resistin cũng tham gia vào quá trình hình thành kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [5], [6]. Một số yếu tố có thể cũng có vai trò tạo nên kháng insulin như: tình trạng giảm hoạt động thể chất, tác động của các thuốc điều trị (glucocorticoid, DMARDs), tuy nhiên các bằng chứng đưa ra chưa nhiều. Hơn nữa, khi nghiên cứu một số bệnh có quá trình viêm mạn tính khác như lupus ban đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp cũng có gia tăng tình trạng kháng insulin song không rõ rệt như viêm khớp dạng thấp [2]. Điều này ủng hộ cho một giả thuyết có sự tham gia của nhiều yếu tố trong việc hình thành tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

3. Mối liên quan giữa chỉ số HOMA2-IR với tốc độ lăng máu và chỉ số DAS 28



Để lượng giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp, chúng tôi sử dụng chỉ số DAS 28 bởi tính chính xác và dễ áp dụng. Các giả thuyết về mối liên quan giữa chỉ số HOMA2-IR và DAS 28 đã được đề cập đến trong một số nghiên cứu: Shahina D. ($r= 0,5$; $p< 0,001$) [10]; Mahmoud E.S. ($r = 0,926$; $p <0,001$)[8]. Kết quả chúng tôi thu được so với các nghiên cứu đã công bố là phù hợp. Đồng thời, kết quả này cũng ủng hộ giả thuyết về vai trò của quá trình viêm trong sự hình thành kháng insulin. Bởi lẽ, khi chỉ số DAS 28 càng cao đồng nghĩa với quá trình viêm diễn ra mạnh mẽ, thì chỉ số HOMA2- IR càng lớn. Để xem xét sâu hơn, chúng tôi khảo sát mối tương quan giữa chỉ số HOMA2-IR với tốc độ máu lăng- một marker sinh học của quá trình viêm.



Kết quả thu được là mối tương quan thuận, mức độ vừa giữa chỉ số HOMA2-IR và chỉ số DAS 28. Kết quả này tương đồng với Dessein và La Montagna, tuy họ sử dụng chỉ số CRP thay cho tốc độ máu lăng [4], [7]. Trong trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi không có bệnh lý viêm cấp và mạn tính khác nên có thể coi tốc độ máu lăng là một chỉ dấu tin cậy cho tình trạng viêm khớp trong nhóm bệnh.

Như vậy, các kết quả thu được góp phần cung cấp vai trò của quá trình viêm trong sự hình thành kháng insulin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Để làm rõ hơn giả thuyết này, cần thiết kế nghiên cứu dọc, đánh giá sự kháng insulin khi có sự thay đổi mức độ hoạt động và các chỉ số viêm trong nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về tình trạng kháng insulin ở 38 bệnh nhân VKDT và 31 người bình thường tương đồng về tuổi, giới, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Chỉ số HOMA2-IR của nhóm bệnh ($1,39 \pm 0,68$) cao hơn nhóm chứng ($1,00 \pm 0,27$) có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ kháng insulin của nhóm bệnh (60,52%) cao hơn nhóm chứng (25,80%) có ý nghĩa thống kê.

- Chỉ số HOMA2-IR và chỉ số DAS 28 có mối tương quan thuận, mức độ chặt ($r = 0,759, p < 0,001$).

- Chỉ số HOMA2-IR và tốc độ máu lắng có mối tương quan thuận, mức độ vừa ($r = 0,396, p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn tim thận khớp nội tiết- Học viện Quân y. Viêm khớp dạng thấp. Bệnh học nội khoa. 2008, tập 2, tr.32.

2. Chung CP. et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2008, vol.196(2), pp.756-763.

3. Dao H.H., Do Q.T. and Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthritis Research & Therapy. 2010, vol.12(6), pp.218.

4. Dessein P.H., Anne E.S. and Barry I.J. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2002, vol.4, pp.239-245.

5. Gutierrez D.A. et al. Impact of Increased

Adipose Tissue Mass on Inflammation, Insulin Resistance and Dyslipidemia. Curr Diab Rep. 2009, vol. 9(1), pp.26-32.

6. Karvounaris A.S., Sidiropoulos P.I. and Bumpas T.D. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology and clinical implications. Arthritis Research and Therapy. 2008, vol.10(3), pp.1-9.

7. La Montagna G. et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Diabetes Vasc Dis Res. 2007, vol.4, pp.130-135.

8. Mahmoud E.S. A., Rehab A.E.R, Rania A.A., Nouran A. and Sameh A.M. (2014) Insulin resistance as a risk factor for subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. The Egyptian Rheumatologist. 2014, vol 36, pp.7-13.

9. Shahina D., Mesbahc A., Houssend M. and Eltorabyb E. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. Clinical Biochemistry. 2010, vol.43, pp.661-665.

ABSTRACT

STUDY ON INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

This study was designed in 38 patients who were diagnosed and treated at department of Rheumatology and Endocrinology, Hospital 103 and 31 healthy controls from April, 2014 to April, 2015. All of them were tested on glucose, insulin, calculated HOMA2-IR and analyse the correlations between HOMA2-IR and DAS28, HOMA2-IR and vitesse de sedimentation sanguine. Results: The mean of HOMA2-IR and percentage of insulin resistance was higher, respectively. There were correlations between HOMA2-IR with DAS 28, between HOMA2-IR with the vitesse de sedimentation sanguine.

Keywords: rheumatoid arthritis, insulin resistance.

TỶ LỆ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐAU THẮT LƯNG Ở MỘT SỐ ĐỒI TƯỢNG LAO ĐỘNG KHÁM TẠI PHÒNG KHÁM NỘI – BỆNH VIỆN BÃI CHÁY, QUẢNG NINH

Nguyễn Tường Vân*, **Đoàn Văn Đệ****

* Bệnh viện Bãi Cháy Quảng Ninh; ** Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến đau thắt lưng (ĐTL) tại một số đồi tượng đến khám tại Phòng khám Nội – Bệnh viện Đa khoa Bãi Cháy, Quảng Ninh.

Đồi tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 455 đồi tượng trong độ tuổi lao động đến khám tại Phòng khám Nội – Bệnh viện Đa khoa Bãi Cháy, Quảng Ninh từ tháng 1/2015 đến tháng 5/2015.

Kết quả: Tỷ lệ ĐTL là 78,5%, độ tuổi hay gặp nhất là 31 – 40 tuổi. Nhóm có tuổi từ 35 tuổi trở lên có tỷ lệ ĐTL cao hơn dưới 35 tuổi, nhóm có tư thế làm chủ yếu là ngồi và cúi có tỷ lệ ĐTL cao hơn nhóm có tư thế làm chủ yếu là đứng.

Kết luận: Tỷ lệ ĐTL khá cao, đặc biệt ở công nhân, người làm việc ngồi, cúi nhiều.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ĐTL là bệnh lý thường gặp, có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi của cả hai giới. Tỷ lệ thay đổi theo từng nước, nhưng nói chung có tới 70 – 85% dân số bị ít nhất một lần đau thắt lưng trong đời. Chi phí y tế cho ĐTL khá cao. Khó mà đánh giá được hết các thiệt hại mà ĐTL gây ra cho toàn xã hội. Nguyên nhân và hình thái bệnh lý đau thắt lưng rất phong phú và phức tạp do cấu tạo phức tạp của CSDL và chức năng mang tính chất là cột trụ cơ thể của cột sống. Có nhiều đề tài nghiên cứu về ĐTL song chưa có đề tài nào khảo sát đầy đủ về ĐTL và các yếu tố liên quan. Quảng Ninh là một tỉnh nằm ở phía Đông Bắc của tổ quốc, có nền công nghiệp tương đối phát triển. Thành phố Hạ Long là trung tâm của tỉnh với ngành công nghiệp du lịch phát triển cùng với các khu công nghiệp lớn trong vùng. Đặc điểm dân cư tương đối trẻ, công việc liên quan nhiều đến lao động trực tiếp như công nhân bốc vác, nhân viên lễ tân phục vụ du lịch có thể là một yếu tố gây ra ĐTL, ngoài ra các yếu tố khác như tư thế lao động, số giờ lao động liên tục, công việc căng thẳng cũng có thể gây ĐTL. Đề tài được thực hiện với mục tiêu: *Khảo sát*

tỷ lệ, một số yếu tố gây đau thắt lưng ở một số đồi tượng trong độ tuổi lao động khám tại phòng khám nội - Bệnh viện Bãi Cháy, Quảng Ninh.

II. ĐỒI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đồi tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân trong độ tuổi lao động: 18 – 55 (đối với nữ), 18- 60 (đối với nam) khám tại phòng khám nội - Bệnh viện Bãi Cháy – Quảng Ninh đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Loại khỏi nghiên cứu các bệnh nhân đang cấp cứu chấn thương vùng thắt lưng, bệnh nhân đang mang thai, bệnh nhân đang trong tình trạng nặng nề nguy kịch, bệnh nhân đang mắc các bệnh hiểm nghèo khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, so sánh tỷ lệ ĐTL ở các nhóm bệnh nhân ở các ngành nghề khác nhau.

- Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

Tính cỡ mẫu : sử dụng công thức tính cỡ mẫu mô tả.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu cần tính, Z trị số Z liên quan đến mức độ tin cậy. Nếu mức độ tin cậy là 95% thì Z = 1,96, p là tần xuất ước lượng ĐTL (chọn 0,5), q = 1 - p, d là sai số, ước tính 0,05.

Thay vào công thức tính :

$$n = \frac{1,96 \times 1,96 \times 0,5 \times 0,5}{0,05 \times 0,05} = 384$$

Thực tế chúng tôi lấy mẫu nghiên cứu là 455 bệnh nhân.

- **Chẩn đoán ĐTL:** Là đau vùng CSDL giới hạn trên là bờ dưới xương sườn 12, hai bên là hai khối cơ lưng to, dưới là bờ trên hai gai chậu sau. ĐTL có thể gây hạn chế vận động, kèm theo các điểm đau vùng thắt lưng (có thể ở một bên hoặc cả hai bên).

- **Đánh giá ĐTL theo WHO năm 1999[7].**

- **Xử lý số liệu:** bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0 và Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung về nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố theo nhóm tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số lượng (n=455)	Tỷ lệ (%)
18-30	111	24,4
31-40	170	37,4
41-50	123	27
51-60	51	11,2
Tổng	455	100
TB±SD	37,9 ±9,3	
Giới	Nam	176
	Nữ	279

- Các bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $37,9 \pm 9,3$ tuổi, độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 31 – 40 tuổi (37,4%), nhóm từ 51 – 60 tuổi có tỷ lệ thấp nhất (11,2%). Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với nghiên cứu của Lê Thế Biểu về tình trạng ĐTL ở các đối tượng lao

động thuộc một số đơn vị quân đội Hải Dương và Quảng Ninh với nhóm tuổi tập trung cao nhất là 30-39 (43,41%)[2].

- Nam có 176 bệnh nhân, chiếm 38,7%, nữ có 279 bệnh nhân, chiếm 61,3% tổng số bệnh nhân. Như vậy, số bệnh nhân nữ cao gấp đôi số bệnh nhân nam. Điều này có thể do phụ nữ thường quan tâm tới sức khỏe nhiều hơn nam giới và thường xuyên đi kiểm tra sức khỏe hơn. Bên cạnh đó, do đặc thù địa phương là khu vực du lịch phát triển nên đối tượng nữ công nhân, nữ nhân viên khách sạn khá đông.

Bảng 2. Tỷ lệ ĐTL trong tiền sử và hiện tại

Nhóm NC	Số lượng (n=455)	Tỷ lệ (%)
Bệnh sử có ĐTL	295	64,8
ĐTL hiện tại	173	38
Chỉ ĐTL trong tiền sử	172	37,8
Chỉ ĐTL ở hiện tại	50	11
ĐTL trong tiền sử và hiện tại	123	27
ĐTL cả trong tiền sử và/ hoặc hiện tại	345	75,8
Không ĐTL	110	24,2

Tỷ lệ ĐTL trong tiền sử chiếm 64,8%; ĐTL tại thời điểm đến khám chiếm 38% tổng số bệnh nhân, tỷ lệ ĐTL chung (ĐTL trong tiền sử và/ hoặc hiện tại là 75,8%). ĐTL tái phát (có đau cả tiền sử và hiện) tại khá cao (27%). Dáng đi đứng thẳng là một nấc thang quan trọng trong tiến hóa của loài người và cũng chính dáng đi đứng thẳng này cột sống thắt lưng phải chịu tải trọng của cả phần trên cơ thể. Trong quá trình lao động, tải trọng mà cột sống thắt lưng phải chịu còn tăng nhiều hơn. Bên cạnh đó, cột sống thắt lưng có tầm vận động rất lớn, với các động tác cúi, ngửa, nghiêng, xoay nên cũng dễ dàng bị tổn thương nếu các động tác vận động không đúng. Nghiên cứu của Lê Thế Biểu cho tỷ lệ ĐTL chung là 52,4%; nghiên cứu của Lưu Thị Hà về thực trạng ĐTL của công nhân nhà máy luyện thép Thái Nguyên cho tỷ lệ ĐTL chung là 31,2%. Nghiên cứu của Miwako năm 2007 cho tỷ lệ ĐTL chung là 74,3%[4][2][1].

Bảng 3. Phân bố nhóm ĐTL theo lứa tuổi

Nhóm tuổi	Bệnh sử có ĐTL		ĐTL hiện tại		ĐTL chung		Không ĐTL	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
18-30	59	20	30	17,3	68	19,6	43	39,1
31-40	108	38,6	67	37,8	133	38,6	37	33,6
41-50	90	29,6	21	13,1	102	29,6	21	19,1
51-60	38	11,8	55	31,8	42	12,2	9	8,2
Tổng	295	100	173	100	345	100	110	100

- Ở nhóm bệnh nhân có ĐTL, nhóm tuổi gấp nhiều nhất là 31-40 tuổi (38,6%), nhóm ít nhất là 51-60 tuổi (12,2%). Đặc biệt nhóm tuổi 51-60 tuổi có ĐTL ở thời điểm đi khám bệnh chiếm tỷ lệ khá cao (31,8%).

- Nếu chia bệnh nhân thành hai nhóm là nhóm từ 35 tuổi trở lên và nhóm dưới 35 tuổi thì nhóm bệnh nhân từ 35 tuổi trở lên có tỷ lệ ĐTL cao hơn nhóm dưới 35 tuổi có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$; chỉ số OR = 2,2. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp nghiên cứu của Nguyễn Thị Toán cho kết quả lứa tuổi hay gấp ĐTL nhất là 30-40 tuổi chiếm 35,5%[3]. Đây là lứa tuổi lao động chính, thể lực còn tốt, sức chịu đựng của hệ thống cơ, xương tốt và cũng thường phải chịu áp lực công việc cao, lao động thể lực nặng nên tỷ lệ ĐTL cao.

Bảng 4. Tư thế lao động

Tư thế	Có ĐTL (n=345)		Không ĐTL (n=110)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đứng	122	35,4	56	50,9
Ngồi	163	47,2	39	35,5
Cúi	51	14,8	7	6,4
Đứng + ngồi	7	2,0	5	4,5
Đứng + cúi	2	0,6	3	2,7
Tổng	345	100	110	100

Trong các bệnh nhân ĐTL, tư thế lao động hay gấp nhất là ngồi (47,2%), sau đó là đứng (35,4%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng ĐTL là công nhân chiếm hơn $\frac{1}{4}$ tổng số bệnh nhân ĐTL nói chung. Sau đó đến người làm nghề tự do và nội trợ. Đây là các công việc vất vả, thời gian làm việc kéo dài, căng thẳng nên tỷ lệ ĐTL cao. Tỷ lệ này còn phản ánh cơ cấu nghề nghiệp nói chung của địa phương nơi bệnh viện tiếp nhận và điều trị bệnh nhân. Nếu chia làm hai nhóm là nhóm có tư thế làm chủ yếu là ngồi và cúi và nhóm có tư thế làm chủ yếu là đứng thì nhóm có tư thế làm chủ yếu là ngồi và cúi có tỷ lệ ĐTL cao hơn so với nhóm có tư thế làm chủ yếu là đứng có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ và tỷ suất chênh OR=2. Người ta thấy rằng, áp lực cột sống thắt lưng ở tư thế nằm

khoảng 10 – 20 kg lực, tư thế đứng là 100 kg lực, tư thế ngồi là 150 kg lực. Như vậy người phải làm ở tư thế ngồi là chủ yếu thường xuyên sẽ có nguy cơ ĐTL cao hơn người làm ở tư thế đứng và thay đổi. Tư thế ngồi không chỉ phụ thuộc vào ghế ngồi mà còn phụ thuộc vào thói quen và công việc người đó phải đảm nhiệm. Tư thế ngồi thích hợp được khuyên là trực của cột sống và trực của xương đùi, trực của xương đùi và cẳng chân đều tạo thành góc 120 độ, lưng tựa vào ghế, hai tay đặt lên thành ghế. Đó là tư thế tốt nhất để giảm tải trọng lên cột sống gây ra bởi nửa người trên. Bên cạnh đó, để hạn chế ĐTL cần thay đổi tư thế làm việc thường xuyên. Đây là một vấn đề quan trọng trong sắp xếp, bố trí công việc và nơi làm việc, điều kiện làm việc[6][5].

IV. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ BN trong bệnh sử có ĐTL chiếm 64,8%; ĐTL tại thời điểm đến khám chiếm 38%; ĐTL tái phát (có đau cả tiền sử và hiện tại) khá cao (27%), ĐTL chung (ĐTL trong tiền sử và/hoặc hiện tại) chiếm tỷ lệ cao (75,8%), không ĐTL có tỷ lệ thấp (24,2%).

- Đối tượng hay gặp ĐTL nhất là công nhân,

độ tuổi có ĐTL hay gặp nhất là 31 – 40 tuổi chiếm 33,7%.

- Nhóm từ 35 tuổi trở lên có tỷ lệ ĐTL cao hơn nhóm dưới 35 tuổi với OR = 2,2.

- Nhóm có tư thế làm chủ yếu là ngồi và cúi có tỷ lệ ĐTL cao hơn nhóm có tư thế làm chủ yếu là đứng với OR = 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lưu Thị Hà (2012) "Nghiên cứu thực trạng đau thắt lưng ở công nhân nhà máy Luyện thép Thái Nguyên và áp dụng một số giải pháp can thiệp", *Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Thái Nguyên*.
2. Lê Thế Biểu (2001) "Nghiên cứu tình hình đau thắt lưng ở một số đối tượng lao động và đơn vị quân đội thuộc tỉnh Hải dương – Quảng Ninh", *Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội*.
3. Nguyễn Thị Toán (2004) "Nghiên cứu bệnh rung toàn thân tần số thấp để bổ sung vào danh mục bệnh nghề nghiệp được hưởng bảo hiểm", *Báo cáo tổng kết đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ*.
4. Miwako Nagasu (2007) "Prevalence and

risk factors for low back pain among professional cooks working in school lunch services", *BMC Public Health* 7,171-180.

5. Roger Chou (2009) "Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain", *Spine*, 34, 1066-1077.

6. Schaller A (2015) "Physical activity and health related quality of life in chronic low back pain patients: a cross sectional study", *BMC Musculoskeletal disorders*, 19.

7. WHO expert consultation (2004) "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies", *THE LANCET • Vol 363 •*, 157–63.

ABSTRACT

PREVALENCE AND THE FACTORS RELATED TO LOW BACK PAIN IN PEOPLE AT GENERAL CLINIC OF BAI CHAY HOSPITAL, QUANG NINH PROVINCE

Aim: To study the prevalence and the factors related to low back pain (LBP) in people at general clinics of Bai Chay hospital, Quang Ninh province.

Subjects and methods: A cross-sectional survey was performed for 455 people at working age examined at general clinic of Bai Chay hospital, Quang Ninh province.

Results: The prevalence of LBP was found 78.5%, the most common age group was 31-40 years old. The ratio of low back pain of people under 35 years old, of people working in sitting and bending is higher than those of people more than 35 years old or people standing working.

Conclusion: The prevalence of LBP is high, especially in workers relating to, sitting, bending work.

TÌNH HÌNH NHIỄM HBV VÀ HCV Ở ĐỐI TƯỢNG TIÊM CHÍCH MA TÚY TRÊN ĐỊA BÀN THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Phạm Hữu Quốc*, Trần Việt Tú*

* Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm HBV, HCV và kiểu gen thường gặp của HBV và HCV ở đối tượng tiêm chích ma túy tại Thành phố Hồ Chí Minh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang kết hợp xét nghiệm labo trên 986 mẫu huyết thanh trên đối tượng tiêm chích ma túy trong thời gian khảo sát từ tháng 4/2014 đến tháng 12/2014 bằng xét nghiệm ELISA tầm soát HBsAg và anti-HCV, sau đó mẫu dương tính được tiến hành xét nghiệm định genotype bằng xét nghiệm sinh học phân tử HBV - qPCR ; HBV Genotype - rPCR và HCV - RT - qPCR ; HCV Genotype RT – rPCR.

Kết quả: 120/986 mẫu dương tính với HBsAg (12,2%) và 550/986 dương tính với anti-HCV (55,8%); 44 mẫu dương tính với cả HBsAg và anti-HCV (4,5%). Kết quả HBV-DNA trên 120 mẫu HBsAg (+): 18 mẫu genotype B; 26 mẫu genotype C. Kết quả HCV-RNA trên 550 anti-HCV (+): 47 mẫu genotype 1; 127 mẫu genotype 6; 11 mẫu có cả genotype 1 và 6). Số mẫu (+) với cả HBV-DNA và HCV-RNA là 21.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan do virút B và C (HBV và HCV) là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm vì bệnh thường để lại nhiều biến chứng nặng nề như: xơ gan, ung thư gan ... và tỷ lệ tử vong rất cao. Việc chẩn đoán và điều trị sớm bệnh này là rất quan trọng cho việc theo dõi diễn tiến và tiên lượng của bệnh, đồng thời ngăn ngừa sự lây lan của những tác nhân này ra cộng đồng [3],[7],[8] .

Hiện nay có khoảng 2 tỷ người trên thế giới đã từng bị nhiễm HBV và khoảng 360 triệu người viêm gan mạn tính. Trong đó ước tính 15 – 40% người sẽ phát triển thành xơ gan và ung thư gan và khoảng hơn 1 triệu người tử vong do HBV mỗi năm [8].

Việt Nam ở vào vùng dịch lưu hành cao, nhiều nghiên cứu về tần suất nhiễm HBV cho thấy tỷ lệ này dao động từ 10 – 15% [2,3]. Và đặc biệt, cũng như HIV, đường lây truyền của HBV đa dạng: Qua đường máu, quan hệ tình dục và từ mẹ sang con. Đáng lưu ý là đối tượng nhiễm HBV không triệu chứng có nguy cơ lây nhiễm cao trong cộng đồng.

Theo các nghiên cứu thống kê, tỷ lệ nhiễm HCV trên thế giới khoảng 2% (170-200 triệu người), tuy nhiên tỷ lệ nhiễm có sự thay đổi tùy theo từng khu vực. Ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HCV từ 4 – 10%, tùy từng địa phương, thành phố Hồ Chí Minh là 10% và Hà Nội là 4% [3],[7],[8].

Mặt khác, có sự khác nhau về phân phối kiểu gen của HCV trên thế giới. Tại Mỹ, type 1a chiếm tỷ lệ cao hơn cả, trong khi đó nhóm 1b lại phổ biến ở Tây Âu, type 5 thường gặp ở các quốc gia châu Phi, type 1 và 6 lại chiếm tỷ lệ cao ở các nước Đông Nam Á, gồm cả Việt Nam. Một nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy type 1a và 1b chiếm 45-50%, type 6a chiếm 17-20% [7],[8].

Đường lây truyền HCV chủ yếu qua đường máu. Những yếu tố nguy cơ cho lây nhiễm bao gồm: Sử dụng ma túy qua đường tiêm chích, thường xuyên phải truyền máu và các sản phẩm của máu, hoạt động tình dục không an toàn, truyền từ mẹ sang con... Từ năm 1990, xét nghiệm tầm soát được thực hiện với các mẫu

máu của người cho đã làm giảm đáng kể nguy cơ lây nhiễm theo con đường này. Tuy nhiên, đa số những người bệnh nhiễm HCV, kể cả những trường hợp viêm gan cấp tính do HCV, biểu hiện lâm sàng thường không rõ ràng, men gan tăng giảm thất thường và có thể không phát hiện thấy vi rút, vì thế biến chứng thường nồng nè và tỷ lệ tử vong cao [3].

Xuất phát từ tình hình thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

1) Khảo sát tình hình nhiễm HBV và kiểu gen của HBV ở đối tượng tiêm chích ma túy tại thành phố Hồ Chí Minh.

2) Khảo sát tình hình nhiễm HCV và kiểu gen của HCV ở đối tượng tiêm chích ma túy tại thành phố Hồ Chí Minh.

3) Xác định tỷ lệ đồng nhiễm HBV và HCV ở đối tượng này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu huyết thanh được lấy từ các học viên tại một số trung tâm cai nghiện ma túy trên địa bàn thành phố Hồ Chí Minh.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, xét nghiệm labo, tiền cứu.

2.2. Kỹ thuật nghiên cứu:

- Xét nghiệm tầm soát nhiễm HBV (HBsAg) và HCV (anti-HCV) bằng kỹ thuật ELISA.

- Xét nghiệm định lượng và định genotype HBV-DNA bằng phương pháp HBV - qPCR và HBV Genotype – rPCR.

- Xét nghiệm định lượng và định genotype HCV-RNA bằng phương pháp HCV - RT - qPCR và HCV Genotype RT – rPCR.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả xét nghiệm tầm soát HBsAg và anti-HCV

Bảng 1. Kết quả tầm soát HBV và HCV

N = 986	HBsAg (+)		Anti-HCV (+)		HBsAg (+) và Anti-HCV (+)	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
	120	12,2%	550	55,8%	44	4,5%

Kết quả xét nghiệm sàng lọc 986 mẫu máu từ các học viên cai nghiện ma túy cho thấy tỷ lệ nhiễm HCV cao hơn nhiều so với tỷ lệ nhiễm HBV. Trong khi tỷ lệ HBsAg (+) ở những đối tượng tiêm chích ma túy tương đương với kết quả điều tra ở cộng đồng thì tỷ lệ nhiễm HCV lại cao hơn rất nhiều: 55,8% ở mẫu nghiên cứu và khoảng 2 % ở cộng đồng trên toàn thế giới. Đây thực sự là một nguồn lây rất quan trọng và là một thực trạng khi các học viên này tái hòa nhập cộng đồng.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm HBV-DNA

HBV-DNA	Số lượng	Tỷ lệ
Dương tính	44	36,7%
Âm tính	76	63,3%
Tổng	120	100%

Tỷ lệ số mẫu dương tính với HBV-DNA là 36,7% trong tổng số 120 trường hợp có xét nghiệm HBsAg (+).

Trường hợp HBsAg (+) nhưng HBV-DNA (-) được coi là mang mầm bệnh không hoạt động [2],[3]. Tỷ lệ này trong cộng đồng dao động từ 10-15%. Tuy nhiên, đây cũng có thể là nguồn lây nhiễm HBV, đặc biệt với những người không biết mình đang mang mầm bệnh.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm kiểu genotype của HBV

HBsAg (+) (n = 120)	Genotype B		Genotype C	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
	18	15%	26	21,7%

Kết quả khảo sát trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp 2 kiểu gen là genotype B (15%) và C (21,7%), không có đồng nhiễm cả genotype B và C. Đây là kiểu gen thường gặp ở Việt Nam và châu Á. Nguy cơ ung thư gan trên những người có kiểu gen B cao hơn so với kiểu gen C, còn kiểu gen C lại thường gặp ở những người xơ gan [9],[10].

Bảng 4. Kết quả xét nghiệm HCV-RNA

HCV-RNA	Số lượng	Tỷ lệ
Dương tính	185	33,6 %
Âm tính	315	57,3 %
Không xác định	50	9,1 %
Tổng	550	100%

Kết quả khảo sát cho thấy, trong số 550 mẫu huyết thanh có anti-HCV (+) chỉ có 185 mẫu cho kết quả HCV-RNA (+), chiếm 33,6%. Trường hợp có HCV-RNA dương tính chứng tỏ vi rút đang hoạt động, đây cũng là xét nghiệm cần thiết để giúp cho điều trị bệnh (định lượng HCV-RNA) [4],[5],[6].

Bảng 5. Kết quả xét nghiệm kiểu genotype của HCV

HCV-RNA (+) N=185	Genotype 1		Genotype 6		Genotype 1 và 6	
	SL	TL	SL	TL	SL	TL
	47	25,4%	127	68,6%	11	5,9%

Kết quả khảo sát của chúng tôi trên 185 mẫu huyết thanh có HCV-RNA (+) cho thấy, kiểu gen thường gặp trên đối tượng nghiên cứu là genotype 1 (25,4%) và genotype 6 (68,6%), tỷ lệ đồng nhiễm cả 2 loại genotype 1 và 6 là 5,9%, không gặp trường hợp nào thuộc genotype 2 và 3. Kết quả này cũng tương đối phù hợp với những nghiên cứu trong nước [1],[3].

Bảng 6. Tỷ lệ đồng nhiễm HBV-DNA và HCV-RNA

	HBV-DNA và HCV-RNA	HBsAg và anti-HCV
Số lượng	21/44	44/986
Tỷ lệ	47,7%	4,5%

Kết quả khảo sát khi tiến hành xét nghiệm sinh học phân tử 44 trường hợp đồng nhiễm HBsAg và anti-HCV cho thấy có 21 trong số 44 trường hợp đồng thời dương tính với cả HBV-DNA và HCV-RNA, chiếm 47,73%. Điều này cho thấy xét nghiệm sinh học phân tử là cần thiết để xác định khả năng đồng nhiễm với cả 2 loại vi rút viêm gan HBV và HCV [4],[10].

IV. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 986 mẫu huyết thanh từ những người tiêm chích ma túy, chúng tôi có một số nhận xét sau:

- Tỷ lệ dương tính với HBsAg là 120/986 (12,2%), với anti-HCV là 550/986 (55,78%), đồng nhiễm với cả HBsAg và anti-HCV là 44/986 (4,5%).

- Tỷ lệ dương tính với HBV-DNA là 44/120 (36,7%), trong đó genotype B là 18 (15%); genotype C là 26 (59%), không có mẫu nào đồng nhiễm với cả genotype B và C.

- Tỷ lệ dương tính với HCV-RNA là 185/550 (33,6%), trong đó genotype 1 là 47 (25,4%); genotype 6 là 127 (68,6%), đồng nhiễm với cả genotype 1 và 6 là 11 (5,9%).

- Tỷ lệ đồng nhiễm với cả HBV-DNA và HCV-RNA là 21/44 (47,7%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thanh Hảo et al (2000). *Genotype virút viêm gan C ở Việt Nam*. Hội nghị chuyên đề bệnh gan mật. Hội gan mật Hà Nội. Tháng 4/2000.
2. Hoàng Ngọc Hiển (2008), *Viro sinh vật học*, NXB Quân đội.
3. Nguyễn Văn Mùi (2002), *Bệnh viêm gan vi rút*. NXB Y học.
4. Phạm Hùng Vân (2009), *PCR và realtime PCR các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp*, NXB y học.
5. Considering HCV treatment. Know your genotype and viral load. HCV Advocate. June, 2003. Vol. 6, issue 6. www.hcvadvocate.org.
6. Genotypes Explained. Hepatitis-central.com/hcv/genotype.
7. Lavanchy (2004), Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures, *J. Viral Hepat*, vol 11, p97-107.
8. Norder. H., et al (2004), Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide : genotype, subgenotypes and HBsAg subtypes, *Intervirology*, vol.47, p.289-309.
9. Sirirung Songsivilai et al. A Serotyping assay for Hepatitis C virus in Southeast-Asia. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, September 1998, p. 737 – 739, Vol. 5, No. 5.
10. Stuyver et al. Second-Generation Line Probe Assay for Hepatitis C Virus Genotyping. Journal of clinical microbiology, Sept. 1996, p. 2259-2266.

ABSTRACT

Object: Having studied the state of HBV and HCV infection on people - who drug injection in HCM city.

Subjects and methods: Cross-section study, prospective, experimental laboratory on 986 serum samples from people - who drug injection from 4/2014 to 12/2014 with determine technic ELISA to detect HBsAG and anti-HCV. Then positive samples would be continued testing molecular biology to identify HBV, HCV genotype (HBV - qPCR; HBV Genotype - rPCR and HCV - RT - qPCR; HCV Genotype RT – rPCR).

Results: 120/986 positive HBsAg samples (12.2%); 550/986 positive anti-HCV samples (55.8%); 44 positive HBsAg and anti-HCV samples (4.5%). HBV-DNA testing result on 120 positive HBsAg samples (18 genotype B; 26 genotype C); HCV-RNA testing result on 550 positive anti-HCV samples (47 genotype 1; 127 genotype 6; 11 genotype 1 and 6); 21 positive HBV-DNA and HCV-RNA samples.

Conclusions: Infectious rate HBV and HCV was high in this study. HBV genotype B and C, HCV genotype 1 and 6 was common.

Key words: HBV genotype, HCV genotype.

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHẾ QUẢN

Phạm Thị Kim Nhung*, Nguyễn Huy Lực*, Nguyễn Linh Toàn*

*Học viện Quân Y

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ nhiễm HPV và mối liên quan của HPV với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phế quản. 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phế quản bằng xét nghiệm mô bệnh học, điều trị nội trú tại khoa Lao và bệnh phổi, Bệnh viện 103 từ 3/2012 đến 4/2013. Mẫu mô bệnh ung thư được xét nghiệm HPV PCR.

Kết quả: tuồi trung bình $63,6 \pm 10,9$; tỷ lệ nam/nữ : 4/1. Tỷ lệ nhiễm HPV trong mô phổi ung thư là 20%, trong đó HPV 16 gấp 13,3%, HPV 6 gấp 6,7%. Tỷ lệ HPV, HPV 16 và HPV 6 (+) ở nhóm BN nam lần lượt là 19,4%; 11,1%; 8,3%; nhóm BN nữ chỉ nhiễm HPV 16 (22,2%). 21,7% BN UTBM vảy có HPV (+), trong đó HPV 16 gấp 8,7%, HPV 6 gấp 13%. Chỉ có HPV 16 (+) ở nhóm UTBMT và UTTBN với tỷ lệ tương ứng là 15,8% và 33,3%. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng nhiễm HPV và phân type HPV với giới, tình trạng hút thuốc, typee mô bệnh học, đặc điểm tồn thương trên nội soi phế quản, đặc điểm XQ ($p > 0,05$).

Từ khóa: Ung thư phế quản (UTPQ), Human Papilloma Virus (HPV).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi nguyên phát hay ung thư phế quản (UTPQ) là loại ung thư gấp phổ biến nhất, tính theo tỷ lệ tử vong: ung thư phổi đứng đầu ở nam giới và đứng thứ hai ở nữ, sau ung thư vú. Mỗi năm có tới 1,4 triệu ca mới được phát hiện. UTPQ có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn, thường phát hiện muộn và kết quả điều trị hạn chế.

Căn nguyên của UTPQ vẫn chưa thật sáng tỏ. Hút thuốc lá được chứng minh là nguy cơ quan trọng nhất và là nguyên nhân chủ yếu gây ra 80% trường hợp ung thư phổi trên toàn thế giới. Ngày nay, khi lĩnh vực sinh học phân tử ngày càng phát triển, người ta đi sâu vào mối liên quan giữa ung thư phổi với các dấu ấn sinh học và virus.

Human Papilloma Virus (HPV) thuộc họ Papillomaviridae. Nhiều y văn đề cập đến vai trò của HPV đối với các bệnh lý ác tính ở người trong đó có ung thư phổi [3]. Các nghiên cứu đã chứng minh vai trò của HPV như một yếu tố gây ung thư, nhưng tỷ lệ này thay đổi đáng kể theo vùng miền,

phụ thuộc vào địa lý. Ở châu Âu tần số trung bình là 17%, châu Mỹ 15%, châu Á 35,7%, nhìn chung tỷ lệ mắc HPV ở BN ung thư phổi trung bình là 24,5%. Trong 53 nghiên cứu được công bố trong tạp chí ung thư phổi [4], các tác giả đã nêu ra HPV có thể là nguyên nhân gây ung thư phổi thứ hai sau hút thuốc lá. Cho đến nay, các nhà khoa học vẫn chưa khẳng định được mối liên hệ nhân quả giữa HPV và ung thư phổi nhưng đây được coi như một phát hiện để tiếp tục nghiên cứu nhằm khẳng định thực sự HPV có liên quan với ung thư phổi hay không. Đây là một hướng mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi trong tương lai.

Xuất phát từ những nhận xét trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm các mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân ung thư phế quản.
2. Mối liên quan của HPV với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phế quản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

45 BN được chẩn đoán xác định UTPQ bằng xét nghiệm mô bệnh học, điều trị nội trú tại khoa A3 Bệnh viện 103 từ 3/2012 - 4/2013.

2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** tiền cứu, mô tả, cắt ngang.

- **Nghiên cứu lâm sàng:** thu thập các số liệu về tuổi, giới, thời gian phát hiện bệnh, các yếu tố nguy cơ, triệu chứng hô hấp, toàn thân, hệ thống và triệu chứng di căn xa, bệnh kết hợp.

- **Chụp X quang phổi chuẩn và CLVT lồng ngực:** phân tích tổn thương theo trình tự: vị trí tổn

thương, hình thái tổn thương và các tổn thương phối hợp.

- **Nội soi phế quản:** quan sát mô tả tổn thương trong lòng phế quản, đồng thời thực hiện kỹ thuật sinh thiết lấy bệnh phẩm tại vị trí tổn thương để chẩn đoán xác định và định type UTPQ và làm xét nghiệm HPV.

- **Xét nghiệm mô bệnh:** bệnh phẩm sau khi sinh thiết được cố định ngay trong dung dịch fixmon 10%, gửi đến kết quả tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện 103.

- **Nghiên cứu HPV tại khối u bằng xét nghiệm PCR**

- **Xử lý số liệu:** theo phương pháp thống kê, sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới

Giới \ Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	Số lượng (n=36)	Tỷ lệ %	Số lượng (n=9)	Tỷ lệ %	Số lượng (n=45)	Tỷ lệ %
< 40	1	2,2	1	2,2	2	4,4
40 - 49	2	4,4	0	0	2	4,4
50 - 59	9	20	3	6,7	12	26,7
60 - 69	13	28,9	2	4,4	15	33,3
≥ 70	11	24,5	3	6,7	14	31,2
Tổng	36	80	9	20	45	100
	$p < 0,01$					
$\bar{X} \pm SD$	$63,9 \pm 10,2$		$62,4 \pm 14,3$		$63,6 \pm 10,9$	
	$p > 0,05$					

Giới tính: Tỷ lệ nam chiếm đa số (80%), tỷ lệ nam/nữ là 4/1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

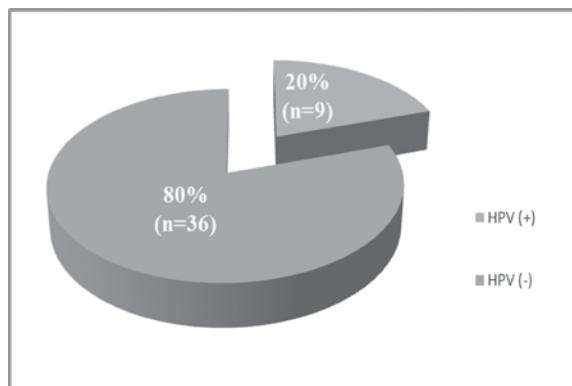
Tuổi mắc bệnh: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $63,6 \pm 10,9$, trẻ nhất là 38 tuổi, già nhất là 85 tuổi, gấp với tỷ lệ cao là nhóm trên 50 tuổi (91,2%).

Lê Tuấn Anh (2012), nghiên cứu 112 BN UTPQ nhận thấy tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1, tuổi trung bình là 60,2 ± 16,9, tần suất gấp cao nhất là nhóm tuổi 50 – 69 (67,9%) [1].

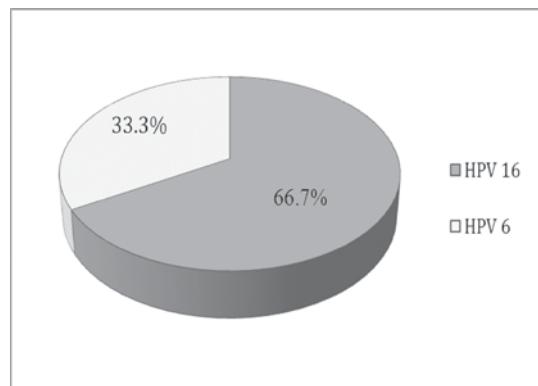
Paliogiannis P. (2013) [7] khi tiến hành phân tích 4325 BN UTPQ ở miền bắc Sardinia, Ý trong khoảng thời gian từ 1992 – 2010 thấy tuổi trung bình của nam là 68,1; nữ là 67; tỷ lệ nam/nữ là 4,6/1. Tỷ lệ này gần tương đương trong nghiên cứu của Spaggiari L. (2013) [9] (nam/nữ là 4,4/1) khi nghiên cứu 167 BN UTPQ được phẫu thuật.

Như vậy, kết quả về sự phân bố tuổi giới trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự nhận xét của các tác giả khác.

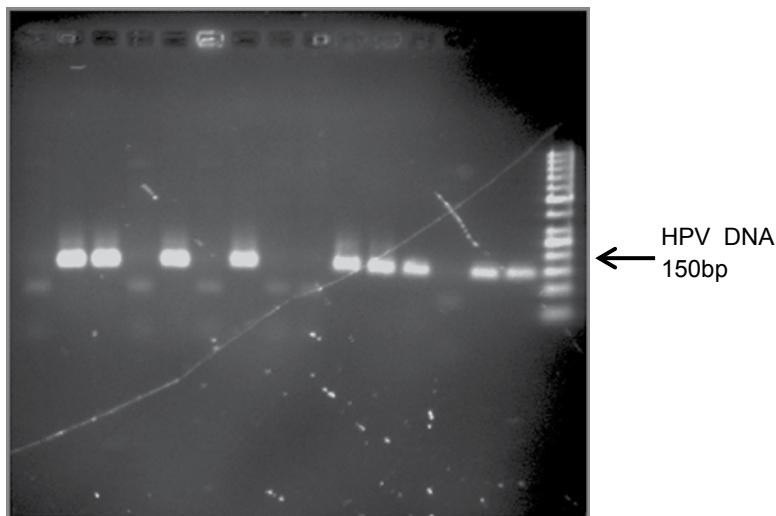
2. Tỷ lệ nhiễm và phân typee HPV



Biểu đồ 1. Kết quả xét nghiệm HPV



Biểu đồ 2. Phân typee HPV



Hình 1. Hình điện di sản phẩm PCR của HPV được thực hiện bằng phản ứng nest-PCR từ mô sinh thiết của bệnh nhân UTPQ điện di trên thạch Agarose 1,5%, nhuộm Ethidium bromide và chụp trên máy Gel-doc

Từ hình ảnh điện di ta nhận thấy băng vạch của sản phẩm PCR HPV DNA rất rõ nét và ở kích thước 150 bp (thang chuẩn 50 bp). HPV (+) gặp ở 9/45 BN, chiếm tỷ lệ 20%. Trong 9 BN có HPV (+) khi tiến hành giải trình tự gen, thấy chỉ có 2 typee 6 và 16, trong đó HPV 16 chiếm đa số 66,7% và HPV 6 gấp 33,3%.

Srinivasan M. và cs (2009) [10] phân tích tỷ lệ nhiễm HPV ở 2435 BN UTPQ, thu thập từ 37 nghiên cứu đã được công bố, cho thấy có sự dao động lớn về tỷ lệ nhiễm giữa các khu vực, vùng miền (0 - 78,3%). 50% các báo cáo ở châu Âu (7/14) so với 22% (4/18) báo cáo ở châu Á cho

thấy tỷ lệ nhiễm thấp (0 - 10%). Khi phân tích định type HPV 16 và 18 bằng phương pháp sử dụng mồi chung (consensus HPV primers) thấy: tỷ lệ nhiễm ở châu Á (HPV 16 gấp 11,6%; HPV 18 gấp 8,8%) cao hơn ở châu Âu (HPV 16 gấp 3,5%; HPV 18 gấp 3,6%). Các tỷ lệ này cao hơn khi sử dụng mồi đặc hiệu (HPV - specific primers).

Wang Y. và cs (2008) khi nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV 16 và 18 trên 313 BN UTPQ không tế bào nhỏ thấy tỷ lệ (+) là 44,1% (138/313), trong khi tỷ lệ này là 4,2% (4/96) ở nhóm chứng không ung thư - lấy tổ chức phổi lành tính [11].

Như vậy, các nghiên cứu riêng rẽ trong phạm vi các quốc gia cũng như các phân tích đa trung tâm cho thấy có sự có mặt của HPV DNA trong mẫu mô phổi ung thư, với các tỷ lệ dao động trong phạm vi khá rộng. Tuy nhiên, chiếm đa số vẫn là các typee HPV nguy cơ cao, đặc biệt type 16, 18. Các typee này cũng được thấy

với tỷ lệ cao trong các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung. Từ các kết quả thu được, hầu hết các tác giả đều đặt ra câu hỏi về vai trò của HPV trong UTPQ. Vì vậy cần nhiều nghiên cứu hơn để xác định tình trạng nhiễm cũng như phân typee HPV để làm sáng tỏ vai trò của HPV trong UTPQ.

3. Mối liên quan của HPV với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1. HPV và giới tính

Bảng 2. Tỷ lệ nhiễm, phân type HPV theo giới

Type HPV	Nam (n = 36)	Nữ (n = 9)	P
HPV (n = 9)	7 (19,4%)	2 (22,2%)	> 0,05
HPV 16 (n = 6)	4 (11,1%)	2 (22,2%)	> 0,05
HPV 6 (n = 3)	3 (8,3%)	0 (0%)	> 0,05

Tỷ lệ HPV (+) ở nhóm BN nam là 19,4%, ở nhóm nữ là 22,2%. Tỷ lệ HPV 16 (+) gấp 11,1% ở nam; 22,2% ở nữ. Tỷ lệ HPV 6 (+) gấp 8,3% ở nam; 0% ở nữ. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm và không nhiễm HPV cũng như phân typee HPV 16 và 6 theo giới ($p > 0,05$).

Fei Y. và cs (2006) [5] khi nghiên cứu trên 73 BN UTPQ không tế bào nhỏ được phẫu thuật tại Bệnh viện Đại học Wuhan Trung Quốc từ 1997 - 2003 nhận thấy tỷ lệ nhiễm HPV khá cao (50/73 - 68,5%) trong đó tỷ lệ nhiễm theo giới là 64,1% ở nam và 73,5% ở nữ, không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm theo giới ($p = 0,39$). Riêng ở phân type HPV 16 (+) thấy 33,3% ở nam, cao hơn so với 17,6% ở nữ, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Park M.S. và cs (2007) khi nghiên cứu 112 BN UTPQ không tế bào nhỏ ở Hàn Quốc thấy tỷ lệ nhiễm HPV của nhóm BN nam so với nữ là 10% so với 13,6% ở nhóm HPV 16 (+); 9,8% so với 11,1% ở nhóm HPV 18 (+); 32,2% so với 36,4% ở nhóm HPV 33 (+). Số liệu cũng chỉ ra không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng nhiễm và giới tính [8].

3.2. HPV và typee mô bệnh học

Bảng 3. Tỷ lệ nhiễm HPV và phân typee HPV theo typee mô bệnh học

Phân type mô bệnh học	HPV (+)	HPV 16 (+)	HPV 6 (+)
	Số lượng (%)		
(1) UTBMV (n = 23)	5 (21,7)	2 (8,7)	3 (13)
(2) UTBMT (n = 19)	3 (15,8)	3 (15,8)	0
(3) UTTBN (n = 3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0
p	p12 > 0,05 p23 > 0,05 p13 > 0,05	p12 > 0,05 p23 > 0,05 p13 > 0,05	

Tỷ lệ nhiễm HPV (+) ở các type mô học UTBMV, UTBMT và UTTBN lần lượt là 21,7%, 15,8% và 33,3%. Phân typee HPV 16 gấp 8,7% trong UTBMV, 15,8% trong UTBMT, và 33,3% trong UTTBN. Phân typee HPV 6 chỉ gấp trong UTBMV (13%). Không có mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HPV, phân type HPV 16 và HPV 6 với type mô bệnh học UTPQ ($p > 0,05$).

Yu Y. và cs (2009) tiến hành nghiên cứu ở khu vực phía Tây Trung Quốc: 180 mẫu mô bệnh học vùi nến, cho thấy tỷ lệ HPV (+) trong 3 type mô bệnh học lần lượt là 37/72 (51,4%) UTBMV; 6/37 (16,2%) UTBMT và 16/71 (22,5%) mẫu không ung thư. Trong đó tỷ lệ HPV nguy cơ cao type 16 và 18 ở mẫu UTBMV cao hơn hẳn so với nhóm chứng không ung thư ($p < 0,001$). Tỷ lệ cụ thể nhiễm HPV 16 trong nhóm UTBMV: gấp 21 mẫu (29,2%), HPV 18 gấp 6 mẫu (8,3%) và 4 mẫu (+) cả 2 type (5,6%). Nhóm chứng chủ yếu nhiễm HPV 6 (9 mẫu) [12].

Theo Goto A. và cs (2011) [6], khi phân tích

176 mẫu UTBMV và 128 mẫu UTBMT thấy tỷ lệ HPV (+) lần lượt là 6,3% và 7%. Aguayo F. và cs (2007) nhận thấy tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm UTBMV cao hơn hẳn và có ý nghĩa thống kê so với nhóm UTBMT (46% so với 9%; $p = 0,001$) [2].

Các nghiên cứu trên thế giới chủ yếu tập chung xác định tình trạng nhiễm và kiểu gen HPV trên UTPQ không tế bào nhỏ. Mặc dù kết quả phân bố theo type mô bệnh học cũng khá dao động, nhưng đều có khuynh hướng gấp với tỷ lệ cao ở UTBMV và UTBMT. Điều này có thể giải thích bởi đặc tính sinh học của HPV - đó là ái tính với lớp tế bào biểu mô bề mặt niêm mạc.

3.3. HPV và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác

Bảng 4. Tỷ lệ nhiễm HPV theo tình trạng hút thuốc

Kết quả định tính HPV	Hút thuốc (n = 21)		Không hút thuốc (n = 24)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
HPV (+)	5	23,8	4	16,7	> 0,05
HPV (-)	16	76,2	20	83,3	
Tổng	36	100	9	100	

Tỷ lệ nhiễm HPV là 23,8% trong số những BN có tiền sử hay hiện tại có hút thuốc lá, thuốc lào; 16,7% trong số không hút thuốc. Trong nhóm hút thuốc, tỷ lệ nhiễm HPV 16 và HPV 6 lần lượt là 14,3% và 9,5%. Trong khi ở nhóm không hút thuốc, hai tỷ lệ này tương ứng là 12,5% và 4,2%. Không có mối liên quan giữa tình trạng hút thuốc và tình trạng nhiễm HPV cũng như phân type HPV ($p > 0,05$).

Fei Y. và cs (2006) [5] thấy tỷ lệ HPV (+) ở nhóm có hút thuốc là 63,6%, ở nhóm không hút thuốc là 72,5%, không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HPV với tình trạng hút thuốc ($p > 0,05$). Riêng phân type HPV 16 (+), tỷ lệ hút thuốc là 33,3% cao hơn so với nhóm không hút thuốc là 20%, nhưng cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Park M.S. và cs (2007) thấy tỷ lệ những BN có HPV 16, 18 và 33 (+) ở nhóm hút thuốc lần lượt là 8,7%; 10,9% và 30,4%; ở nhóm không hút thuốc lần lượt là 20%; 5% và 45%. Phân tích cũng chỉ ra không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng nhiễm HPV và tình trạng hút thuốc [8].

Bảng 5. Tỷ lệ nhiễm HPV theo hình thái tổn thương trên nội soi phế quản

Hình thái tổn thương trên NSPQ	HPV (+) (n = 9)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	
Thâm nhiễm niêm mạc (n = 34)	7	20,6	> 0,05
U sùi trong lòng PQ (n = 18)	4	22,2	> 0,05
Chít hẹp PQ (n = 28)	7	25	> 0,05
Chảy máu trong lòng PQ (n = 2)	1	50	> 0,05

Trong số hình thái tổn thương thâm nhiễm niêm mạc, HPV (+) 20,6%. Tỷ lệ này lần lượt là 22,2%, 25% và 50% trong các tổn thương u sùi, chít hẹp lòng phế quản và chảy máu trên nội soi phế quản ống mềm. Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV và các hình thái tổn thương trên nội soi ($p > 0,05$).

Bảng 6. Tỷ lệ nhiễm HPV theo hình ảnh tổn thương trên XQ

Hình thái tổn thương	HPV (+) (n = 9)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	
Khối mờ dạng tròn (n = 31)	7	22,6	> 0,05
Tràn dịch màng phổi (n = 18)	7	38,9	< 0,05
Xẹp phổi (n = 12)	3	25,0	> 0,05
Dạng "giống" viêm phổi (n = 7)	2	28,6	> 0,05
Hạch trung thất, rốn phổi (n = 8)	3	37,5	> 0,05
Khối mờ dạng tròn + TDMP (n = 9)	5	55,6	> 0,05
Khối mờ dạng tròn + xẹp phổi (n = 6)	2	33,3	> 0,05

Trong nhóm có HPV (+) gặp chủ yếu trên các hình thái tổn thương XQ là khối mờ dạng tròn (7/9 BN - 77,8%), tràn dịch màng phổi (7/9 BN - 77,8%) và tổn thương kết hợp tràn dịch màng phổi với khối mờ dạng tròn (5/9 BN - 55,6%).

Hầu hết các hình thái tổn thương trên XQ không có mối liên quan với tình trạng nhiễm HPV ($p > 0,05$), trừ dạng tổn thương tràn dịch màng phổi ($p < 0,05$).

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng nhiễm HPV của 45 bệnh nhân UTPQ điều trị nội trú tại Khoa AM3 - Bệnh viện 103 trong thời gian từ 3/2012 - 4/2013, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân ung thư phế quản

- BN UTPQ chủ yếu là nam giới, tỷ lệ nam/nữ là 4/1; tuổi trung bình $63,6 \pm 10,9$; lứa tuổi gặp nhiều nhất là trên 50 tuổi (91,2%).

- Tỷ lệ nhiễm HPV trong mô phổi ung thư là 20%, trong đó HPV 16 gấp 13,3% và HPV 6 gấp

6,7%. Tỷ lệ HPV, HPV 16 và HPV 6 (+) ở nhóm BN nam lần lượt là 19,4%; 11,1%; 8,3%; nhóm BN nữ chỉ nhiễm HPV 16 (22,2%).

2. Mối liên quan của HPV với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- 21,7% BN UTBMT có HPV (+), trong đó HPV 16 gấp 8,7%, HPV 6 gấp 13%. Chỉ có HPV 16 (+) ở nhóm UTBMT và UTTBN với tỷ lệ tương ứng là 15,8% và 33,3%.

- Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng nhiễm HPV và phân type HPV với giới, tình trạng hút thuốc, type mô bệnh học, đặc điểm tổn thương trên nội soi phế quản, đặc điểm XQ ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Tuấn Anh(2012), *Nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với hóa mô miến dịch và yếu tố tăng trưởng nội mạch ở bệnh nhân ung thư phế quản*, Luận án tiến sĩ Y học, HVQY, Hà Nội.

2. Aguayo F., Castillo A., Koriyama C. et al. (2007), “Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile”, *British Journal of Cancer*, 97(1), pp. 85-91.

3. Carpagnano G.E., Koutelou A., Natalicchio M.I. et al. (2011), “HPV in exhaled breath

condensate of lung cancer patients”, *British Journal of Cancer*, 105, pp. 1183-1190.

4. Eldridge L., “Does HPV Cause Lung Cancer?” <http://lungcancer.about.com/od/causesoflungcancer1/f/hpvlungcancer.htm>.

5. Fei Y., Yang J., Hsieh W.C. et al. (2006), “Different human papillomavirus 16/18 infection in Chinese non-small cell lung cancer patients living in Wuban, China”, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 36(5), pp. 274-279.

6. Goto A., Li C.P., Ota S. et al. (2011), "Human papillomavirus infection in lung and esophageal cancers: analysis of 485 Asian cases", *Journal of Medical Virology*, 83(8), pp. 1383-1390.
7. Paliogiannis P., Attene F., Cossu A. et al. (2013), "Lung cancer epidemiology in North Sardinia, Italy", *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 8(1).
8. Park M.S., Chang Y.S., Shin J.H. et al. (2007), "The prevalence of human papillomavirus infection in Korean non-small cell lung cancer patients", *Yonsei Medical Journal* 48(1), pp. 69-77.
9. Spaggiari L., Tessitore A., Casiraghi M. et al. (2013), "Survival after extended resection for mediastinal advanced lung cancer: lessons learned on 167 consecutive cases", *The Annals of Thoracic Surgery*, 95(5), pp. 1717-1725.
10. Srinivasan M., Taioli E., Rain C.C. (2009), "Human papillomavirus typee 16 and 18 in primary lung cancer-a meta-analysis", *Carcinogenesis*, 30(10), pp. 1722-1728.
11. Wang Y., Wang A., Jiang R. et al. (2008), "Human papillomavirus typee 16 and 18 infection is associated with lung cancer patients from the central part of China", *Oncology Reports*, 20(2), pp. 333-339.
12. Yu Y., Yang A., Hu S. et al. (2009), "Correlation of HPV-16/18 infection of human papillomavirus with lung squamous cell carcinomas in Western China", *Oncology Reports*, 21(6), pp. 1627-1632.

SUMMARY

STUDY OF HUMAN PAILLOMA VIRUS (HPV) INFECTION IN LUNG CANCER PATIENTS

The aim of this study is to determine the rate of HPV infection and relation between HPV and some clinical and paraclinical features in lung cancer patients. 45 inpatients in tuberculosis and lung diseases department, 103 Hospital from March 2012 to April 2013 were diagnosed lung cancer by histopathology. The lung cancer tissue samples were tested for HPV by PCR technique. Results: mean age: 63.6 ± 10.9 , male/female: 4/1. The rate of HPV infection in lung cancer tissue is 20%, including 13.3% of HPV typee 16 and 6.7% of HPV typee 6. The rate of HPV, HPV 16 and HPV 6 in male group is 19.4%, 11.1% and 8.3% respectively; there is only HPV 16 in female group with the rate of 22.2%. 21.7% of squamous carcinoma samples has HPV positive, including 8.7% of HPV 16 and 13% of HPV 6. The HPV positive rate in adenocarcinoma and small cell carcinoma samples is 15.8% and 33.3% respectively, in which only HPV 16. There is no correlation with statistical significance between HPV infection and HPV typee with the gender, smoking status, histopathology typee, characteristics of lesion on bronchoscopy and chest x-ray image.

Key words: lung cancer, Human Papilloma Virus (HPV).

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG BỆNH ZONA LÊN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN

Ngô Văn Hòa*, Lê Thị Hồng Thanh*

*Bệnh viện 103

TÓM TẮT

Bệnh Zona (herpes zoster) là một nhiễm trùng da cấp tính gây nên do Varicella zoster virus. Đây là một bệnh da thường gặp trong số các bệnh da do virus.

Mục tiêu: Khảo sát ảnh hưởng của bệnh Zona lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu. Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dựa theo bảng câu hỏi của Finley và cộng sự.

Kết quả: Tất cả các bệnh nhân bị Zona đều bị ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Từ khóa: Zona, chất lượng cuộc sống.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Bệnh Zona (herpes zoster) là một nhiễm trùng da cấp tính gây nên do Varicella zoster virus. Đây là một bệnh da thường gặp trong số các bệnh da do virus. Ở Việt Nam, bệnh Zona chiếm 41,53% tổng số bệnh da do virus và chiếm 5,33% tổng số các bệnh da điều trị nội trú tại Viện Da liễu Quốc gia từ 1994 đến 1998. Zona thường ít ảnh hưởng đến tính mạng, nhưng do tính chất đau nhiều, đặc biệt là đau càng tăng lên và tồn tại lâu ở người càng nhiều tuổi mặc dù đã hết tổn thương da, còn gọi là đau sau Zona làm ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống người bệnh. Từ trước đến nay, trên thế giới có nhiều tác giả nghiên cứu về bệnh Zona, đã khẳng định sự ảnh hưởng của bệnh đến chất lượng cuộc sống, cũng như ảnh hưởng của đau sau Zona đến chất lượng cuộc sống.

Ở Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, điều trị bệnh Zona, cũng như vắc xin phòng bệnh nhưng cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá ảnh hưởng của bệnh Zona đến chất lượng cuộc sống người bệnh. Do vậy chúng tôi đã tiến hành đề tài này với mục tiêu: **Đánh giá ảnh hưởng của bệnh Zona đến chất lượng cuộc sống người bệnh.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

144 bệnh nhân mắc bệnh Zona điều trị nội và ngoại trú tại Khoa Da liễu Bệnh viện 103 và Khoa Da liễu Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 10/2012 - 6/2013.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Zona

Chủ yếu dựa vào lâm sàng

+ Mụn nước, phỏng nước, mụn mủ, dát đỏ thành chùm trên nền da viêm đỏ khu trú dọc theo đường đi của dây thần kinh tổn thương chi phối và thường bị ở một bên cơ thể.

+ Đau

. Đau trước nổi mụn một vài ngày.

. Đau với các tính chất, mức độ khác nhau (theo thang điểm Likert).

+ Triệu chứng khác

Sưng hạch phụ cận (\pm), sốt (\pm)...

Chẩn đoán tế bào Tzanck (một số trường hợp): có tế bào gai lênh lanh và tế bào đa nhân khổng lồ.

Mô bệnh học (một số trường hợp): Hình ảnh hư biến phình của Unna.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

+ Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là Zona, điều trị nội trú, ngoại trú tại Khoa Da liễu - Bệnh viện 103 và Khoa Da liễu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

+ Không phân biệt tuổi, giới, nghề nghiệp.

+ Không phân biệt các hình thái lâm sàng của Zona.

+ Đóng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống

+ Bệnh nhân không hợp tác.

+ Bệnh nhân đang dùng thuốc chống thải ghép.

+ Bệnh nhân có các bệnh lý nặng, ảnh hưởng đến khả năng giao tiếp, trả lời câu hỏi.

2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

- Phương pháp xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm EPI 6 với độ tin cậy 95%.

So sánh 2 giá trị trung bình và 2 tỷ lệ dùng T-student và χ^2 .

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**1. Ảnh hưởng của bệnh đến hoạt động hàng ngày****Bảng 1. Ảnh hưởng của bệnh đến hoạt động hàng ngày**

Chỉ tiêu đánh giá	Mức độ ảnh hưởng							
	Không		Ít		Nhiều		Rất nhiều	
	n	%	n	%	n	%	n	%
H/ động hàng ngày (chăm sóc nhà cửa, mua sắm...)	7	4,9	41	28,5	67	46,5	29	20,1
Điểm TB	1,82 ± 0,81							
Â/h trang phục	29	20,1	40	27,8	51	35,4	24	16,7
Điểm TB	1,49 ± 0,1							

Nhận xét:

Số bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến hoạt động hàng ngày (chăm sóc nhà cửa, mua sắm...) chiếm tỷ lệ cao nhất 46,5%. Số bệnh nhân không bị ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày chỉ chiếm tỷ lệ 4,9%.

2. Ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và thể dục thể thao**Bảng 2. Ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và TDTT**

Chỉ tiêu đánh giá	Mức độ ảnh hưởng							
	Không		Ít		Nhiều		Rất nhiều	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Ảnh hưởng tới H/động xã hội hay giải trí	24	16,7	34	23,6	66	45,8	20	13,9
Điểm TB	1,57 ± 0,93							
Ảnh hưởng tới H/động thể dục, thể thao	23	16,0	34	23,6	55	38,2	32	22,2
Điểm TB	1,67 ± 1							

Nhận xét:

- Số bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến hoạt động xã hội hay giải trí chiếm tỷ lệ cao nhất 45,8%. Số bị ảnh hưởng rất nhiều chỉ chiếm 13,9%.

- Số bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều tới hoạt động thể dục, thể thao chiếm tỷ lệ 38,2%, tiếp đến là số bị ảnh hưởng ít 23,6%. Nhóm không bị ảnh hưởng chỉ chiếm tỷ lệ 16%.

3. Ảnh hưởng đến công việc và học tập

Bảng 3. Ảnh hưởng đến công việc và học tập

Chỉ tiêu đánh giá	Mức độ ảnh hưởng							
	Không		Ít		Nhiều		Rất nhiều	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ảnh hưởng đến công việc và học tập	22	15,3	35	24,3	42	29,2	45	31,3
Điểm TB	1,76 ± 1,05							

Nhận xét:

Số bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều đến công việc và học tập chiếm tỷ lệ cao nhất 31,3%, tiếp đến là số bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều chiếm 29,2%. Số bệnh nhân không bị ảnh hưởng tới công việc và học tập chỉ là 15,3%.

4. Ảnh hưởng của bệnh đến các mối quan hệ cá nhân và đời sống tình dục

Bảng 4. Ảnh hưởng của bệnh đến các mối quan hệ cá nhân

Chỉ tiêu đánh giá	Mức độ ảnh hưởng							
	Không		Ít		Nhiều		Rất nhiều	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ảnh hưởng đến các MQLH	43	29,9	33	22,9	54	37,5	14	9,7
Điểm TB	1,27 ± 1							
Ảnh hưởng đến đời sống TD	84	58,7	18	12,6	24	16,8	17	11,9
Điểm TB	0,81 ± 1,1							

Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến các mối quan hệ chiếm tỷ lệ cao 37,5%, nhóm bị ảnh hưởng rất nhiều chiếm tỷ lệ thấp nhất 9,7%.

- Đối với đời sống tình dục nhóm bệnh nhân không bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ 59%; nhóm bị ảnh hưởng ít chiếm tỷ lệ 12,5%, nhóm ảnh hưởng nhiều là 16,7% và nhóm bị ảnh hưởng rất nhiều là 11,8%.

5. Đánh giá chung về ảnh hưởng của bệnh Zona đến chất lượng cuộc sống người bệnh

Bảng 5. Đánh giá chung về ảnh hưởng của bệnh Zona đến CLCS người bệnh

Chỉ tiêu đánh giá	Mức độ ảnh hưởng				Điểm TB
	Không	Ít	Nhiều	Rất nhiều	
n	0	34	71	39	
%	0	23,6	49,3	27,1	15,4 ± 6,4

Nhận xét:

Có 49,3% số bệnh nhân nghiên cứu bị ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống; 27,1% bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều; 23,6% bệnh nhân bị ảnh hưởng ít. Không có bệnh nhân nào bị bệnh mà không bị ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

IV. BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày

Đánh giá mức độ ảnh hưởng của bệnh Zona đến các hoạt động hàng ngày dựa vào các hoạt động như chăm sóc nhà cửa, mua sắm, chăm sóc người thân, vườn tược...

Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy số bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến hoạt động hàng ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 46,5%, tiếp đến là số bệnh nhân bị ảnh hưởng ít 28,54%; số bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều chiếm tỷ lệ thấp hơn 20,1%. Số bệnh nhân không bị ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày là 4,9%. Ảnh hưởng chủ yếu là do bệnh nhân bị đau đớn làm bệnh nhân mệt mỏi chán nản không muốn làm bất cứ việc gì.

Việc lựa chọn trang phục trong bệnh Zona cũng là một vấn đề quan trọng, nếu tổn thương ở vùng liên sườn, ngực, bụng làm bệnh nhân đau đớn nhiều. Khi mặc các loại quần áo chất kích thích vào tổn thương làm bệnh nhân đau nhiều hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến CLCS về trang phục chiếm tỷ lệ nhiều nhất 35,4%, tiếp đến là số bệnh nhân bị ảnh hưởng ít 28,7%. Nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều đến vấn đề trang phục chiếm tỷ lệ thấp nhất 16,7%.

2. Ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và thời gian giải trí

Kết quả bảng 2 cho thấy nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến hoạt động xã hội hay giải trí chiếm tỷ lệ cao nhất 45,8%, tiếp đến là nhóm bị ảnh hưởng ít 23,6%, nhóm không bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ 16,7% và nhóm bị ảnh hưởng rất nhiều chiếm tỷ lệ ít nhất 13,9%.

Về ảnh hưởng tới hoạt động thể dục thể thao nhóm bị ảnh hưởng nhiều cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 38,2%, kế đến là nhóm bị ảnh hưởng ít 23,6%; nhóm không bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ thấp nhất 16%.

3. Ảnh hưởng đến công việc và học tập

Bảng 3 cho thấy nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều đến công việc và học tập chiếm tỷ lệ cao nhất 31,3%, sau đó là nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều 29,2%. Nhóm không bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ thấp nhất 15,3%. Khi bị Zona đây là một bệnh nhiễm trùng cấp tính có tổn thương da làm bệnh nhân đau đớn, mệt mỏi nhiều

trường hợp không thể tập trung để làm việc thậm chí phải nghỉ học nghỉ làm để đến các cơ sở y tế chữa bệnh. Việc này làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến hiệu quả làm việc, học tập của bệnh nhân.

4. Ảnh hưởng đến các mối quan hệ cá nhân và hoạt động tình dục

Bảng 4 cho thấy nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến các mối quan hệ chiếm tỷ lệ cao nhất 37,5%, kế đến là nhóm bệnh nhân không bị ảnh hưởng 29,9%, ít nhất là nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều 9,7%. Khi bị tổn thương da và cảm giác đau đớn làm bệnh nhân ngại tiếp xúc, xa lánh mọi người. Mặt khác trong Zona cảm giác đau đớn là cảm giác tồi tệ nhất mà bệnh nhân phải gánh chịu, đau đớn làm rối loạn giấc ngủ gây nên tình trạng lo âu ở bệnh nhân giảm hứng thú tình dục trên bệnh nhân. Tuy nhiên ở bảng 4 chúng tôi thấy một số lượng lớn bệnh nhân 59% không bị ảnh hưởng tới đời sống tình dục. Theo chúng tôi lý do vì độ tuổi mắc bệnh ở nghiên cứu này chủ yếu là trên 50 tuổi (85,3%) nên nhu cầu tình dục không còn nhiều, đặc biệt là nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi (62,6%) gần như nhu cầu tình dục rất ít nên số bệnh nhân không bị ảnh hưởng đến đời sống tình dục trong nghiên cứu cao.

5. Đánh giá chung về ảnh hưởng của bệnh Zona đến CLCS người bệnh

Qua nghiên cứu 144 bệnh nhân Zona chúng tôi thấy rằng tất cả các bệnh nhân khi đã bị bệnh đều bị ảnh hưởng đến CLCS, điểm trung bình về mức độ ảnh hưởng của bệnh là $15,4 \pm 6,4$ điểm. Số bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều đến CLCS chiếm tỷ lệ cao nhất 49,3%, tiếp đến là số bệnh nhân bị ảnh hưởng rất nhiều là 27,1%. Số bệnh nhân bị ảnh hưởng ít chiếm tỷ lệ 23,6%. Như vậy sơ bộ có thể kết luận bệnh Zona có ảnh hưởng đến CLCS người bệnh và mức độ ảnh hưởng của bệnh ở mức ảnh hưởng nhiều (bảng 5).

V. KẾT LUẬN

- Tất cả các bệnh nhân bị Zona đều bị ảnh hưởng đến CLCS.

- Số bệnh nhân bị ảnh hưởng đến CLCS ở mức nhiều chiếm tỷ lệ cao nhất 49,3%. Nhóm ảnh hưởng rất nhiều là 27,1%, nhóm ít bị ảnh hưởng chỉ chiếm 23,6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bùi Khánh Duy - Chủ biên (2008), "Zona", *Giáo trình bệnh da và hoa liễu*, NXB Quân đội nhân dân, tr. 193 - 195.
2. Đỗ Văn Khoát (1998), *Nghiên cứu tình hình bệnh zona tại Viện Da liễu Việt Nam từ 1994-1998*. Luận văn thạc sĩ y học.
3. Nguyễn Thị Đào (1999), *Vấn đề đau sau Zona*, Nội san Da liễu số 2, tr. 20 - 35.
4. Kati Lukas & Alexander Edte & Isabelle Bertrand. "The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: patient-reported outcomes in six European countries" J Public Health 2 December 2011.
5. Katz J., Cooper E.M., Walther R.R., et al. (2004), "Acute Pain in Herpes Zoster and Its Impact on Health- Related Quality of life", CID, Vol.39, No.3, p.342- 348.(tài liệu số 2)
6. Mélanie Drolet PhD., Marc Brisson PhD, Kenneth E. et. al. (2010) "The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study". CMAJ. November 9, 2010. 182(16).
7. Robert W Johnson., Didier Bouhassira., et al. "The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life" Johnson et al. BMC Medicine 2010.

ABSTRACT**STUDY OF EFFECTS OF HERPES ZOSTER ON QUALITY OF PATIENT'S LIFE**

Herpes zoster is an acute skin infection caused by Varicella zoster virus . This is a common skin disease of viral skin diseases.

Objective: Survey the effects of Herpes zoster on the quality of life of patients.

Method: Prospective, cross-sectional study. Assessing the quality of life of patients based on Finley questionnaire.

Result: The quality of life is affected by zona disease in all patients.

Key words: Herpes zoster, Quality of life.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH THỦY ĐẬU BẰNG ACYCLOVIR KẾT HỢP BÔI FUCIDIN TẠI KHOA DA LIỄU, BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Tô Thị Thanh Nga*, Lê Thị Hồng Thanh*, Phạm Hoàng Khâm*

* Bệnh viện 103

TÓM TẮT

Bệnh thủy đậu là bệnh da nhiễm trùng cấp tính do Varicella Zoster virus (VZV) gây ra.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh thủy đậu bằng uống Acyclovir kết hợp bôi kem Fucidin.

Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp có đối chứng so sánh. Nhóm nghiên cứu: 32 bệnh nhân được uống Acyclovir 400 mg x 5 viên/24 giờ, tại chỗ bôi kem fucidin 2%, 2 lần/24 giờ x 10 ngày. Nhóm đối chứng: 30 bệnh nhân được bôi Kem acyclovir 5%, 5 lần/24 giờ x 10 ngày. Đánh giá hiệu quả điều trị trong vòng 10 ngày, từ 10 – 15 ngày và sau 15 ngày.

Kết quả: Sau 5 và 10 ngày điều trị tỷ lệ vảy tiết ẩm, vảy tiết khô không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, $p > 0,05$.

Từ khóa: Thủy đậu, Acyclovir, Fucidin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thủy đậu (Varicella, Chickenpox) là bệnh da nhiễm trùng cấp tính do Varicella Zoster virus (VZV) gây ra. Bệnh thủy đậu có ở mọi nơi trên thế giới với những tỷ lệ khác nhau theo độ tuổi, vùng khí hậu và vùng dân cư đã được tiêm chủng hay chưa. Ở châu Âu và Bắc Mỹ, 90% số trẻ em mắc thủy đậu ở độ tuổi dưới 10 và 5% trên 15 tuổi. Bệnh lây truyền chủ yếu do hít phải virus từ những giọt nước bọt lơ lửng trong không khí hoặc tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết từ các mụn nước và các vết chợt trên da người bệnh [1]. Vì vậy, bệnh dễ lây lan thành dịch. Bệnh thủy đậu nói chung lành tính, nhưng nếu không được điều trị kịp thời, có thể gây nên những biến chứng như viêm phổi, viêm cầu thận cấp, viêm cơ tim, viêm tinh hoàn, viêm tụy,... nặng nhất là viêm não với các di chứng rối loạn tiền đình, liệt, mù và đần độn. Về điều trị thủy đậu, hiện nay trên thế giới và tại Việt Nam thường sử dụng những loại thuốc hoặc chế phẩm kháng virus hay hỗ trợ miễn dịch như acyclovir, foscarnet, vidarabine, interferon... Các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam cho thấy hiệu quả và an toàn của acyclovir trong điều trị thủy đậu [3],[4],[5],[6]. Tuy nhiên, ở nước ta cho

đến nay vẫn chưa có đề tài nào nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh thủy đậu bằng uống acyclovir kết hợp bôi fucidin. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: “Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh thủy đậu bằng uống Acyclovir kết hợp bôi Fucidin”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

1.1. Đối tượng nghiên cứu:

a) Bệnh nhân

- Bệnh nhân: Bệnh nhân ≥ 13 tuổi được chẩn đoán xác định là thủy đậu đến khám và điều trị tại Khoa Da Liễu - Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 1 năm 2015 – 7 năm 2015 gồm 62 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm:

Nhóm nghiên cứu: 32 BN

- Toàn thân: uống Acyclovir theo liều lượng viên 200 mg x 10 viên/ngày. Mỗi lần 2 viên cách nhau 4 giờ x 7 – 10 ngày. Cetirizine 10mg x 1 viên /ngày x 10 – 15 ngày.

- Tại chỗ: Kem fucidin 2%, bôi 2 lần/ngày, sáng, chiều x 10 – 15 ngày.

Nhóm đối chứng: 30 BN.

- Toàn thân: Các thuốc đường toàn thân như nhóm nghiên cứu.

- Tại chỗ: Kem Acyclovir 5% bôi 5 lần/ngày x 10 – 15 ngày.

b) Tiêu chuẩn chẩn đoán: chủ yếu dựa vào lâm sàng

+ Tổn thương cơ bản: là các mụn nước, mụn mủ nhỏ kích thước 0,1- 0,5 cm mọc trên nền dát đỏ, sau vài ngày vùng trung tâm hơi lõm xuống, có thể vảy tiết nhỏ ở phía trên.

+ Vị trí khu trú: rải rác toàn thân, thường xuất hiện tuần tự từ đầu, mặt đến thân mình và tứ chi.

+ Có thể kèm theo sốt, mệt mỏi, viêm long đường hô hấp.

+ Xét nghiệm chẩn đoán tế bào Tzanck (một số trường hợp): có tế bào ly gai và tế bào đa nhân khổng lồ.

c) Tiêu chuẩn chọn BN:

+ Bệnh nhân ≥ 13 tuổi.

+ Được chẩn đoán xác định bệnh thủy đậu.

+ Khởi phát bệnh trong vòng 72 giờ.

+ Tự nguyện tham gia nghiên cứu, có địa chỉ và điện thoại rõ ràng.

d) Tiêu chuẩn loại trừ BN

+ BN bị những bệnh như gan, thận, phổi nặng, BN HIV/AIDS.

+ BN đang có thai hoặc cho con bú.

+ BN có tiền sử dị ứng, không dung nạp với acyclovir, acid fucidic.

+ Người nhiễm các bệnh virus khác như viêm gan siêu vi trùng, zona.

+ BN không tuân thủ theo qui trình, không

đồng ý hợp tác.

e) Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị:

Thời gian đánh giá kết quả điều trị khỏi bệnh trong vòng < 10 ngày, từ 10 – 15 ngày và sau 15 ngày [2].

1.2. Vật liệu nghiên cứu

- Viên nang Acyclovir STADA ® 200mg.

- Kem Fucidin: typ 15 gram, dạng kem.

Sản xuất bởi LEO Laboratories Limited., Cashel Road, Dublin 12 Ireland.

Nhập khẩu bởi Công ty cổ phần dược liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, TP Hồ Chí Minh.

- Kem Acyclovir 5% của nhà sản xuất Stadapharm GmbH.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh

Nhóm nghiên cứu: 32 BN

- Toàn thân: uống Acyclovir theo liều lượng viên 200 mg x 10 viên/ngày. Mỗi lần 2 viên cách nhau 4 giờ x 7 – 10 ngày. Cetirizine 10mg x 1 viên / ngày x 10 – 15 ngày.

- Tại chỗ: Kem fucidin 2%, bôi 2 lần/ngày, sáng, chiều x 10 – 15 ngày.

Nhóm đối chứng: 30 BN

- Toàn thân: Các thuốc đường toàn thân như nhóm nghiên cứu.

- Tại chỗ: Kem Acyclovir 5% bôi 5 lần/ngày x 10 – 15 ngày.

2.2. Phương pháp xử lý số liệu: xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học. So sánh kết quả bằng χ^2 có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Diễn biến lâm sàng bệnh thủy đậu của nhóm NC

Bảng 1. Diễn biến lâm sàng bệnh thủy đậu của nhóm NC (n=32)

	Khám lần đầu		Sau 5 ngày ĐT		Sau 10 ngày ĐT	
	n	%	n	%	n	%
Dát đỏ	21	65,6	2	6,3	0	0,0

	Khám lần đầu		Sau 5 ngày ĐT		Sau 10 ngày ĐT	
Mụn nước	32	100	9	28,1	0	0,0
Mụn mủ	14	43,8	8	25,0	0	0,0
Trợt loét, rỉ dịch	22	68,8	14	43,8	0	0,0
Vảy ẩm	16	50,0	29	90,6	3	9,4
Vảy khô	0	0,0	30	93,8	20	62,5

Nhận xét:

- Sau 5 ngày điều trị: đa số các thương tổn dát đỏ, mụn nước giảm nhiều. Tỷ lệ còn dát đỏ 6,3%; mụn nước 28,1; mụn mủ 25%, trợt loét rỉ dịch 43,8%. Có 90,6 BN có vảy tiết ẩm và 93,8% BN có vảy tiết khô.

- Sau 10 ngày điều trị: không có BN nào còn dát đỏ, mụn nước, mụn mủ, vết trợt, vảy tiết ẩm thành các vảy tiết khô đang bong 62,5% hoặc đã bong.

2. Diễn biến lâm sàng bệnh thủy đậu của nhóm DC**Bảng 2. Diễn biến lâm sàng bệnh thủy đậu của nhóm DC (n=30)**

	Khám lần đầu		Sau 5 ngày ĐT		Sau 10 ngày ĐT	
	n	%	n	%	n	%
Dát đỏ	23	76,7	5	16,7	0	0,0
Mụn nước	30	100	11	36,7	0	0,0
Mụn mủ	12	40,0	11	36,7	0	0,0
Trợt loét, rỉ dịch	21	70,0	12	40,0	0	0,0
Vảy ẩm	7	23,3	27	90,0	1	3,3
Vảy khô	0	0,0	26	86,7	20	66,7

Nhận xét :

- Sau 5 ngày điều trị: đa số các thương tổn dát đỏ, mụn nước giảm nhiều. Tỷ lệ còn dát đỏ 16,7%; mụn nước 36,7; mụn mủ 36,7%, trợt loét rỉ dịch 40%. Có 90 BN có vảy tiết ẩm và 86,7% BN có vảy tiết khô.

- Sau 10 ngày điều trị: không có BN nào còn dát đỏ, mụn nước, mụn mủ, vết trợt, vảy tiết ẩm thành các vảy tiết khô đang bong 66,7% hoặc đã bong.

3. So sánh kết quả điều trị ở 2 nhóm**Bảng 3. So sánh diễn biến lâm sàng sau 5 ngày điều trị ở 2 nhóm**

Tổn thương cơ bản	Nhóm NC		Nhóm DC		So sánh p
	n	%	n	%	
Dát đỏ	2	6,3	5	16,7	p > 0,05
Mụn nước	9	28,1	11	36,7	
Mụn mủ	8	25,0	11	36,7	
Trợt loét rỉ dịch	14	43,8	12	40,0	
Vảy ẩm	29	90,6	27	90,0	
Vảy khô	30	93,8	26	86,7	

Nhận xét :

Tổn thương ở nhóm nghiên cứu tiến triển nhanh hơn với tỷ lệ vảy tiết ẩm, vảy tiết khô lần lượt là 90,6% và 93,8% so với 90,0% và 86,7% ở nhóm đối chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 4. So sánh diễn biến lâm sàng sau 10 ngày điều trị ở 2 nhóm

Tổn thương cơ bản	Nhóm NC		Nhóm DC		So sánh
	n	%	n	%	
Dát đỏ	0	0,0	0	0,0	p > 0,05
Mụn nước	0	0,0	0	0,0	
Mụn mủ	0	0,0	0	0,0	
Tртот loét rỉ dịch	0	0,0	0	0,0	
Vảy ẩm	3	9,4	1	3,3	
Vảy khô	20	62,5	20	66,7	

Nhận xét:

Sau 10 ngày điều trị hầu hết tổn thương của cả 2 nhóm đều tiến triển tốt, tỷ lệ vảy tiết ẩm và vảy tiết khô lần lượt là 9,4% và 62,5% ở nhóm NC so với 3,3% và 66,7% ở nhóm đối chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 5. So sánh kết quả điều trị ở 2 nhóm (n=62)

	Nhóm NC		Nhóm DC		P
	n	%	n	%	
Tốt	27	84,4	22	73,3	
Trung bình	5	15,6	8	26,7	p > 0,05
Kém	0	0,0	0	0,0	
Tổng	32	100	30	100	

Nhận xét:

Tỷ lệ điều trị tốt ở nhóm NC là 84,4% cao hơn so với nhóm DC 73,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

1. Kết quả điều trị của nhóm uống Acyclovir kết hợp bôi Fucidin

Bảng 1 cho thấy sau 5 ngày điều trị đa số các thương tổn dát đỏ, mụn nước, mụn mủ đã giảm nhiều, tổn thương mụn nước đã xẹp hoặc vỡ, đóng vảy tiết ẩm và dần dần thành vảy tiết khô với các tỷ lệ thương tổn là dát đỏ 6,3%, mụn nước 28,1%, mụn mủ 25,0%, vết trót rỉ dịch 43,8%, có 90,6% BN có vảy tiết ẩm và 93,8% BN có vảy tiết khô hoặc đang bong.

Sau 10 ngày điều trị, tổn thương dát đỏ, mụn nước, mụn mủ và vết trót rỉ dịch đã mất hoàn toàn, các vảy tiết ẩm cũng đã tiến triển tốt thành các vảy tiết khô đang bong 62,5% hoặc bong để lại dát giảm sắc tố.

2. Kết quả điều trị của nhóm chứng

Bảng 2 cho thấy sau 5 ngày điều trị tỷ lệ các thương tổn là dát đỏ 16,7%, mụn nước 36,7%, mụn mủ 36,7%, vết trót rỉ dịch 40,0%, có 90,0% BN có vảy tiết ẩm và 86,7% BN có vảy tiết khô hoặc đang bong.

Sau 10 ngày điều trị, không còn các tổn thương dát đỏ, mụn nước, mụn mủ và vết trót rỉ dịch, các vảy tiết ẩm cũng đã tiến triển tốt thành các vảy tiết khô đang bong 66,7% hoặc bong để lại dát giảm sắc tố.

3. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm

Bảng 3 cho thấy sau 5 ngày điều trị kết quả ở nhóm nghiên cứu tiến triển nhanh hơn với tỷ lệ mụn nước 28,1%, mụn mủ 25,0%, vảy tiết ẩm 90,6% và vảy tiết khô là 93,85 so với mụn nước

36,7%, mụn mủ 36,7%, vảy tiết ẩm 90,0% và vảy tiết khô 86,7% ở nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

Bảng 4 cho thấy sau 10 ngày điều trị tiến triển ở 2 nhóm đều tốt với tỷ lệ vảy tiết ẩm và vảy tiết khô ở nhóm nghiên cứu là 9,4%, 62,5% và ở nhóm đối chứng là 3,3% và 66,7%.

Bảng 5 cho thấy kết quả điều trị tốt ở nhóm nghiên cứu là 84,4% cao hơn ở nhóm đối chứng là 73,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu 62 BN thủy đậu điều

trị nội trú tại khoa Da liễu Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 1/2015 đến tháng 7/2015 chúng tôi đưa ra 1 số kết luận như sau:

- Sau 5 ngày, tổn thương ở nhóm nghiên cứu tiến triển nhanh hơn với tỷ lệ vảy tiết ẩm, vảy tiết khô lần lượt là 90,6%; 93,8% so với 90,0% và 86,7% ở nhóm đối chứng, ($p>0,05$).

- Sau 10 ngày điều trị thì tiến triển thương tổn ở 2 nhóm không có sự khác biệt (9,4% và 62,5% so với 3,3% và 66,7%).

- Tỷ lệ điều trị tốt ở nhóm NC là 84,4% cao hơn so với nhóm DC 73,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Khánh Duy (2008), "Giáo trình bệnh da và hoa liễu", NXB Quân đội nhân dân, tr 195 - 199

2. Ngô Tùng Dương (2007), "Nhận xét tình hình, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh Thủy đậu tại bệnh viện 103 từ 1/2004- 6/2007". *Luận án thạc sĩ y học, Hà Nội, tr 5- 17.*

3. Quách Thị Hà Giang (2011), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị bệnh thủy đậu bằng uống Acyclovir". *Luận văn*

bác sĩ nội trú bệnh viện", tr 3 – 20

4. Choo D.C., Chew S.K., Tan E.H., (1995) "Oral acyclovir in the treatment of Adult varicella". *Ann Acad Med Singapore, 24(2):316-21.*

5. Klassen TP, Hartling L (2011), "Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children and adolescents'. Copyright ©

6. Wallace M.R et al (1992), "Treatment of adult varicella with oral acyclovir: A randomized, placebo-controlled study". *Ann Intern, 117:358.*

ABSTRACT

EVALUATING THE RESULTS OF TREATING CHICKENPOX BY ACYCLOVIR COMBINATION FUCIDIN CREAM AT DERMATOLOGY DEPARTMENT, 103 MILITARY HOSPITAL

Chickenpox is an acute skin infection causes by Varicella Zoster acute virus (VZV).

Objective: Evaluate the effectiveness of treatment chickenpox with oral acyclovir combined skin fucidin cream

Method: Controlled intervention comparison.

Research group: 32 patients received acyclovir 400 mg orally 5 times/24hrs for 7 days combined with fucidin cream 2%, applied 2 times/24hrs for 10 days. The control group: 30 patients only received focal acyclovir cream 5%, 5 times/24hrs for 10days. To assess the effectiveness of treatment for 10 days, from 10-15 days and after 15 days.

Results: The ratio of damp flakes , dry flakes was no significantly difference after 5; 10 days of treatment between the 2 groups.

Keywords: chicken pox, Acyclovir, Fucidin.

NHẬN XÉT VỀ LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM CỦA CÁC BỆNH NHÂN VIÊM NỘI TÂM MẠC VI KHUẨN TẠI KHOA TIM MẠCH BỆNH VIỆN VIỆT NAM – THỤY ĐIỂN UÔNG BÍ

Đoàn Dư Đạt* và cộng sự

*Bệnh viện Việt Nam – Thụy Điển Uông Bí

TÓM TẮT

Chúng tôi đã nghiên cứu bệnh viêm nội tâm mạc vi khuẩn (VNTMVK) với mục tiêu nghiên cứu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh VNTMVK.

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu. Đối tượng nghiên cứu ở độ tuổi trung bình là 41 ± 17 tuổi. Nam 13/20 (65%), nữ 7/20 (35%). Vào bệnh viện chủ yếu là do sốt kéo dài 12/20 (60%), có tiền sử bệnh van tim 11/20 (55%). Có triệu chứng suy tim 10/10 (50%), có sùi van hoặc dây chằng 18/20 (90%), vị trí sùi gấp nhiều ở van động mạch chủ 10/20 (50%), van hai lá (6/20; 30%), sùi dây chằng van hai lá 2/20 (10%). Cấy máu dương tính với vi trùng 7/20(35%), chủ yếu là S. Viridans 4/7 (57,1%). S. Viridans còn nhạy cảm với nhóm Bê ta lactam như penicillin (75%), nhóm Chloramphenicol (75%). Điều trị tiến triển tốt 10/20(50%), chuyển tuyến trên 9/20(45%), tử vong tại bệnh viện 1/20(5%). Điều trị bằng kháng sinh thông thường 3 - 4 tuần bệnh tiến triển tốt 50%. Qua nghiên cứu trên chúng tôi xin đưa ra nhận xét sau:

- Bệnh hay gặp trên bệnh nhân có bệnh van tim mắc phải, có biểu hiện sốt kéo dài khi vào nhập viện, thường phát hiện thấy sùi van trên siêu âm.
- Cấy máu dương tính với vi khuẩn chiếm 35%. Vi khuẩn gây bệnh thường do Streptococcus Viridans còn nhạy cảm chính với Penicilline, Chloramphenicol.
- Điều trị bằng kháng sinh thông thường 3 - 4 tuần bệnh tiến triển tốt 50%.

Từ khóa: viêm nội tâm mạc vi khuẩn (VNTMVK).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm nội tâm mạc vi khuẩn (VNTMVK: Osler) là bệnh thường gặp trong lâm sàng. Bệnh thường xuất hiện ở các bệnh nhân bị bệnh tim mạn tính đặc biệt ở bệnh nhân mắc bệnh van tim. Bệnh hay diễn biến nồng và đe dọa tính mạng người bệnh. Ở Việt Nam tỷ lệ VNTMVK chiếm 4,3% (1976 – GS.TS. Đặng Văn Chung). Năm 1993 -1994 theo báo cáo của Viện Tim Mạch tỷ lệ VNTMVK chiếm 1,5% số bệnh nhân nhập viện và tỷ lệ tử vong là 21,4%. Hiện nay, theo tác giả Đỗ Doãn Lợi, tỷ lệ mắc bệnh trung bình hiện nay chiếm 3 - 6/100 000 người, tuổi trung bình 36 - 69 tuổi, tỷ lệ bệnh tăng theo tuổi (5/100.000 người ở độ tuổi dưới 50 tuổi; 15/100.000 người độ tuổi trên 65 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 2/1, tỷ lệ tử vong trong bệnh viện là 16%[3]. Trong chẩn đoán sớm còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt

ở các cơ sở không có khả năng phân lập vi khuẩn qua cấy máu. Hiện nay trên lâm sàng thường sử dụng tiêu chuẩn Duke để chẩn đoán bệnh với kết quả khá chính xác [4]. Để có thêm kinh nghiệm chẩn đoán và điều trị bệnh viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, chúng tôi đã xem xét lại một số bệnh án của bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Mục đích nghiên cứu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh VNTMVK.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng: Các hồ sơ của bệnh viêm nội tâm mạc có cấy máu dương tính tại khoa Tim mạch trong năm 2010 - 2013.

2. Phương pháp tiến hành: Đây là một phương pháp nghiên cứu hồi cứu. Có 20 bệnh án được

chẩn đoán là viêm nội tâm mạc, được đưa vào xem xét một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm. Tất cả các số liệu được tập hợp và xử lý thống kê qua chương trình SPSS16.0.

III. KẾT QUẢ

Tuổi trung bình 41 ± 17 tuổi, thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 69 tuổi.

Bảng 1. Giới hay bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn

STT	Giới	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Nữ	7	35
2	nam	13	65
	Tổng số	20	100,0

Nhận xét: Nam giới bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất (13/20; 65%).

Bảng 2. Nhóm tuổi bị bệnh viêm nội tâm mạc do vi khuẩn

STT	Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	≤ 50	13	65
2	> 50	7	35
	Tổng số	20	100,0

Nhận xét: Nhóm tuổi bị bệnh chủ yếu dưới 50 tuổi (13/20; 65%).

Bảng 3. Tiền sử bệnh tật

STT	Bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Bệnh van tim	11	55
2	Viêm khớp	3	15
3	Tiêm trích ma tuý	1	5
4	Khác	5	25
	Tổng số	20	100

Nhận xét: Bệnh viêm nội tâm mạc do vi khuẩn có tiền sử bị bệnh van tim chiếm cao nhất (11/20; 55%).

Bảng 4. Lý do vào nhập viện của bệnh nhân

STT	Lý do vào	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Sốt kéo dài	12	60
2	Khó thở mệt mỏi	6	30
3	Khác	2	10
	Tổng số	20	100

Nhận xét: Lý do vào nhập viện của bệnh nhân chủ yếu do sốt (12/20; 60%).

Bảng 5. Có biểu hiện suy tim

STT	Suy tim	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Có	10	50
2	Không	10	50
	Tổng số	7	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân viêm nội tâm mạc thường có biểu hiện suy tim kèm theo (10/10; 50%). Không có bệnh nhân nào biểu hiện có nốt Osler ở ngoài da, không có biểu hiện lách to trên lâm sàng.

Bảng 6. Biểu hiện của phân tích huyết học

STT	Công thức máu	Kết quả
1	Hồng cầu	$4,06 \pm 0,97/l$
2	Hb	$109 \pm 31,24g/l$
3	Hct	$0,23/l$
4	Bạch cầu	$13,7 \pm 4,6G/l$
5	Tiểu cầu	$227 \pm 138,2G/l$
6	Máu lắng 1 đầu.	$58,2 \pm 45,3mm$

Nhận xét: Qua kiểm tra công thức máu của các bệnh nhân viêm nội tâm mạc có số lường bạch cầu tăng và máu lắng tăng. Huyết sắc tố giảm nhẹ, tiểu cầu số lượng bình thường.

Bảng 7. Biểu hiện có hồng cầu trong nước tiểu

TT	Hồng cầu niệu	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	có	15	75
2	không	5	25
	Tổng số	20	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân viêm nội tâm mạc có đái máu vi thể chiếm tỷ lệ khá cao (15/20; 75%).

Bảng 8. Kết quả siêu âm phát hiện sùi van tim

STT	Sùi van	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Có sùi van	18	90
2	Không	2	10
	Tổng số	20	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân viêm nội tâm mạc có sùi van tim chiếm tỷ lệ cao (18/20; 90%).

Bảng 9. Vị trí sùi trong 18 trường hợp viêm nội tâm mạc có sùi được phát hiện qua siêu âm

STT	vị trí sùi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Dây chằng	2	12
2	Hai lá	6	33
3	van DMC	10	55
	Tổng số	18	100

Nhận xét: Vị trí sùi trong 18 trường hợp viêm nội tâm mạc có sùi được phát hiện qua siêu âm, hay gặp sùi van động mạch chủ (10/18; 55%).

Bảng 10. Kết quả cấy máu trong các bệnh nhân được chẩn đoán viêm nội tâm mạc

STT	Cấy máu	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Dương tính	7	35
2	Âm tính	13	65
	Tổng số	20	100,0

Nhận xét: Cấy máu dương tính với các vi khuẩn trong các bệnh nhân được chẩn đoán viêm nội tâm mạc chiếm tỷ lệ tương đối cao (7/20; 35%).

Bảng 11. Phân loại vi khuẩn trong những bệnh nhân có cấy máu dương tính

STT	Vị khuẩn	Số lượng
1	S.Viridan	4
2	Tụ cầu	1
3	C.Freundii	1
4	Liên cầu A	1
	Tổng số	7

Nhận xét: vi khuẩn hay gặp trong cấy máu ở những bệnh nhân viêm nội tâm mạc, thường là S.Viridan (4/7; 57%)

Bảng 12. Độ nhạy cảm của vi khuẩn S. Viridan trên với các loại kháng sinh thông thường

STT	Kháng sinh	S (%)	I (%)	R (%)
1	PENG	3/4(75)	1/4(25)	
2	AMP	2/4(50)		2/4(50)
3	VANCO	2/4(50)		2/4(50)
4	GENT	2/4(50)	1/4(25)	1/4(25)
5	CHLOR	3/4(75)		1/4(25)
6	CoTRI			4/4(100)

STT	Kháng sinh	S (%)	I (%)	R (%)
7	ERYTH	2/4(66,7)		1/4(33,3)
8	CEPHA	1/4(25)	2/4(50)	1/4(25)
9	CEFO	2/4(50)		2/4(50)

Nhận xét: S.Viridan còn nhạy cảm với penixilin (75%) và chloramphenicol (75%). Kháng nhiều với ampixilin (50%), Vancomycin (50%) và Cefotaxim (50%).

Các chữ viết tắt: PENG: Penicillin G; AMP: Ampicilin; CEFT: Ceftriaxon; GENT: Gentamicin; CHLOR: Chloramphenicol; CoTRI: Co Trimoxazol; ERYTH: Erythromycin; CEPHA: Cephalexin; CEFO: Cefotaxim.

Bảng 13. Kết quả điều trị theo kháng sinh đồ hoặc penixilin đơn độc, hoặc penixilin + Gentamicin, hoặc Cefotaxim đơn độc hoặc Vancomycin thời gian điều trị 3 - 4 tuần

STT	Kết quả điều trị	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Tiến triển tốt	10	50
2	Chuyển tuyến	9	45
3	Tử vong	1	5
4	Tổng số	20	100,0

Nhận xét: Điều trị khỏi bệnh 10/20 chiếm 50%, chuyển tuyến trên 9/20 chiếm 45%. Đối với tiến triển tốt thường bệnh nhân hết sốt ít nhất 3 tuần, bạch cầu, máu lắng trở về bình thường, cấy máu âm tính. Chuyển tuyến do bệnh nhân xin đi, hoặc không cắt sốt, tình trạng tiến triển xấu.

IV. BÀN LUẬN

Qua xem xét hồi cứu chúng tôi nhận thấy bệnh thường xuất hiện ở đối tượng nam giới ở độ tuổi dưới 50 tuổi chiếm chủ yếu (13/20; 65%) (bảng 2), vào viện chủ yếu là do sốt trên bệnh nhân bị bệnh van tim (bảng 3; bảng 4). Các bệnh nhân có sùi van chiếm tỷ lệ khá cao (18/20; 90%) (bảng 8). Vị trí sùi gặp nhiều ở van động mạch chủ (10/18; 55%), tiếp theo là sùi van hai lá (6/18; 33%) (bảng 9), theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Dung ở Bệnh viện Việt Tiệp Hải phòng gặp chủ yếu sùi ở van hai lá (33,33%)[1]. Trên các triệu chứng để chẩn đoán xác định, các bệnh án trong nghiên cứu

cứu đều có đủ 2 tiêu chuẩn chính của Duke đó là: Cấy máu dương tính với vi khuẩn. Có hình ảnh sùi di động trên hình ảnh siêu âm [4]. Qua xem xét các triệu chứng lâm sàng chúng tôi thấy bệnh nhân thường có biểu hiện sốt kéo dài trên bệnh nhân (bảng 4), có bệnh van tim mắc phải, máu lắng tăng cao. Chúng tôi không gặp triệu chứng như nốt Osler ở da, lách to. Về xét nghiệm huyết học chủ yếu có biểu hiện số lượng bạch cầu và máu lắng tăng, huyết sắc tố giảm nhẹ (bảng 6). Biểu hiện tổn thương cầu thận đái máu vi thể chúng tôi có gặp 15/20 bệnh nhân(75%).

Về kết quả cấy máu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ dương tính với vi khuẩn gấp 7/20 bệnh nhân chiếm 35% (bảng 10), theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Như và Phạm Hữu Hòa tỷ lệ cấy máu dương tính 43,2%[2], kết quả cấy máu dương tính trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Dung là 8/29 (27,59%)[1]. Trong đó các lại vi khuẩn phân lập được chủ yếu là Streptococcus Viridans 4/7(57,1%) (bảng 11). Loại vi khuẩn Streptococcus Viridans nhạy cảm với penicilline với tỷ lệ 3/4 (75%) (bảng 12), nhạy cảm với Gentamycin 2/4 (50%). Theo lý thuyết kinh điển và của một số tác giả khác thì loại vi khuẩn phân lập được trong bệnh viêm nội tâm mạc do vi khuẩn chủ yếu là Streptococcus Viridans (75%), riêng tác giả Nguyễn Thị Dung ở Bệnh viện Việt Tiệp Hải phòng gặp chủ yếu liên cầu (7/8 trường hợp) nhạy cảm với penicilline (87,5%), với gentamycin

(75%). Theo tác giả Nguyễn Thị Như, Phạm Hữu Hòa (Viện nhi Hà Nội) phân lập được chủ yếu là liên cầu 56,3%, nhạy cảm 100% với penicilline, kháng với các kháng sinh thông thường[2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có phù hợp với các tác giả trên ở chỗ tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm cao với penicilline. Tuy nhiên do số mẫu còn thấp chúng tôi cần tiếp tục nghiên cứu thêm trong tương lai. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Như, tỷ lệ điều trị khỏi 69,1%, tử vong tại bệnh viện 19%, nặng xin về 11,9%[2]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Dung, kết quả điều trị tiến triển tốt 54,05%. Kết quả điều trị của chúng tôi khỏi bệnh 10/20(50%), chuyển tuyến 9/20 (45%), tử vong tại bệnh viện 1/20(5%)[1]. Đối với chuyển tuyến của chúng tôi thường do bệnh nhân xin đi và tình trạng không cắt sứt phải chuyển tuyến.

Qua nghiên cứu trên chúng tôi xin đưa ra một số nhận xét sau:

- Bệnh thường gặp trên bệnh nhân có bệnh van tim mắc phải có biểu hiện sốt kéo dài khi vào viện, thường phát hiện thấy sùi van trên siêu âm.

- Cấy máu dương tính với vi khuẩn chiếm 35%. Vi khuẩn gây bệnh thường do Streptococcus Viridans nhạy cảm với kháng sinh Penicilline, Chloramphenicol.

- Điều trị bằng kháng sinh thông thường 3 - 4 tuần bệnh tiến triển tốt 50%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Nguyễn Thị Dung. Nhận xét 37 bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải phòng từ 1/1/1996 đến 30/5/2001. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội tim mạch học quốc gia Việt Nam lần thứ IX. 4. 2002. tr 587 - 592.

- Nguyễn Thị Như, Phạm Hữu Hòa. Nhận xét lâm sàng và xét nghiệm của bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở trẻ em tại viện nhi Hà Nội. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội tim mạch học quốc gia Việt Nam lần thứ IX. 4. 2002. tr 548 - 553.

- Đỗ Doãn Lợi, Nguyễn Lan Việt, Trương Thanh Hương, Hồ Huỳnh Quang Trí. Khuyến cáo

- 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và xử trí Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa. Nhà xuất bản Y học chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh năm 2008, Tr 52.

4. Nguyễn Lan Việt, Hoàng Trọng Kim, Nguyễn Thị Trúc, Lê Thị Thanh Thái, Hoàng Minh Châu. Xử trí phòng ngừa viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Khuyến cáo số 17 -2000 của Hội Tim mạch quốc gia Việt Nam. Một số khuyến cáo của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam 1998 - 2000. Phụ trang đặc biệt của thời sử tim mạch học tháng 6 - 2000.

ABSTRACT

REMARK ON SOME CLINICAL AND PARACLINICAL SYMPTOMS OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS PATIENTS AT CARDIOVASCULAR DEPARTMENT IN VIET NAM - SWEDEN UONG BI HOSPITAL

We have studied about infectious endocarditis diseases with the following objective: Remark on some clinical and paraclinical symptoms of infectious endocarditis patients.

Method: Retrospective study. The average age of study subjects is 41 ± 17 years. Male 13/20 (65%), female 7/20 (35%). Patients admitted hospital with chief complains were prolonging fever 12/20 (60%). They have had history of valvular heart diseases 11/20 (55%), symptoms of heart failure 10/10 (50%) with vegetation on valves or chordae 18/20 (90%), mainly vegetation on aortic valve 10/20 (50%), mitral valve (6/20; 30%), chordae of mitral valve 2/20 (10%). Positive blood culture with bacteria is 7/20 (35%), mainly S.Viridans 4/7 (57,1%). S.Viridans sensitive with penicillin (75%), Chloramphenicol (75%). Result of treatment: good 10/20 (50%), catchment reference 9/20 (45%), death in hospital 1/20 (5%). The disease progress well after antibiotictherapy for 3 to 4 weeks .We has got the following remark:

- Infectious endocarditis diseases are often in patients with acquired valvular heart diseases, having prolonged fever, frequently with vegetation on heart valves.
- Positive blood culture with bacteria is 35%. Common germ is Streptococcus Viridans that sensitive mainly with Penicilline, Chloramphenicol.
- The disease progress well after antibiotictherapy for 3 to 4 weeks.

NGHIÊN CỨU CHỈ SỐ ĐỘ CỨNG ĐỘNG MẠCH BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐO HA 24 GIỜ Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

Thạch Thị Ngọc Khanh*, Lương Công Thức*

*Bệnh viện Quân y 103

TÓM TẮT

Năm 2006, Yan Li và cộng sự đưa ra một phương pháp đánh giá độ cứng động mạch mới gọi là chỉ số độ cứng động mạch lưu động AASI (Ambulatory arterial stiffness index- AASI) từ phương pháp đo HA 24 giờ, AASI = 1- hệ số gốc hồi quy HATT/HATT. Do vậy chúng tôi sử dụng máy đo HA 24 giờ Spacelabs đo chỉ số độ cứng động mạch lưu động của 65 bệnh nhân THA nguyên phát (tuổi trung bình 65,1) đồng thời tìm hiểu mối liên quan của chỉ số này với các đặc điểm lâm sàng, tổn thương cơ quan đích của đối tượng. Chỉ số độ cứng động mạch lưu động AASI trung bình của đối tượng là $0,47 \pm 0,14$. AASI có tương quan thuận với tuổi ($r = 0,4$, $p < 0,05$), áp lực mạch trung bình 24 giờ ($r = 0,47$, $p < 0,05$). AASI của nhóm có microalbumin niệu cao hơn nhóm không có microalbumin niệu ($0,51$ vs $0,44$), AASI của nhóm tăng chỉ số khối lượng cơ thắt trái cao hơn nhóm không có tăng chỉ số khối lượng cơ thắt trái ($0,50$ vs $0,43$). AASI có tương quan thuận với chỉ số khối lượng cơ thắt trái ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là một bệnh lý thường gặp và có tỷ lệ mắc cao nhất trong các bệnh lý tim mạch. Mặc dù thuốc và các phương pháp điều trị tăng huyết áp không ngừng phát triển, tỷ lệ biến cố tim mạch, tàn phế và tử vong do tăng huyết áp vẫn rất cao [8]. Động mạch là mẫu số chung của mọi biến cố tim mạch, trong đó độ cứng động mạch là một chỉ số quan trọng trong tiên lượng và là mục tiêu điều trị cơ bản đối với bệnh nhân tăng huyết áp [14]. Theo định nghĩa của y văn thế giới: độ cứng động mạch là năng lực của động mạch giãn ra và co lại theo chu kỳ co bóp tổng máu của tim. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng độ cứng động mạch là một yếu tố dự báo độc lập các biến cố tim mạch trong quần thể nói chung và THA nói riêng [2], tuy nhiên độ cứng động mạch chưa được sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng do các phương pháp đo chủ yếu là các phương pháp xâm nhập, dụng cụ đo đắt tiền. Năm 2006, Yan Li và CS đã đưa ra một phương pháp tính độ cứng động mạch mới gọi là chỉ số độ cứng động mạch lưu động (Ambulatory arterial stiffness index- AASI) từ kết quả đo huyết áp 24 giờ. Đây là một

phương pháp đơn giản, không xâm nhập và có tương quan chặt chẽ với các phương pháp khác và là đại diện cho độ cứng động mạch [11]. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về độ cứng động mạch ở bệnh nhân THA. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm: *Nghiên cứu độ cứng động mạch bằng phương pháp đo huyết áp động mạch 24 giờ và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương cơ quan đích ở bệnh nhân THA nguyên phát.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 65 bệnh nhân (39 nam, 26 nữ) được chẩn đoán THA nguyên phát điều trị nội trú tại Khoa Tim mạch, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6 - 2014 đến tháng 6 – 2015. Những bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp theo tiêu chuẩn WHO: một người trưởng thành (>18 tuổi) có $HATT \geq 140\text{mmHg}$ và/hoặc $HATT \geq 90\text{ mmHg}$, tăng $HATT$ đơn độc $HATT \geq 140\text{mmHg}$ và $HATT < 90\text{mmHg}$. Chẩn đoán bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát dựa vào khám lâm sàng, nếu lâm sàng có gợi ý nguyên nhân tăng huyết áp sẽ được làm thêm các xét nghiệm cần thiết khác để chẩn đoán loại trừ.

2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cần thiết để đánh giá tổn thương cơ quan đích do THA, đo huyết áp 24 giờ bằng máy SpaceLab 902017. Máy sẽ tự động đo huyết áp ban ngày (từ 6 giờ - 22 giờ) 20 phút một lần, huyết áp ban đêm (từ 22 giờ - 6 giờ) một giờ một lần. Kết quả huyết áp 24 giờ được nhập vào Microsoft Excel, xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính giữa HATT và HATTR. AASI = 1- hệ số góc của phương trình hồi quy.

3. Xử lý số liệu: Số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê bằng phần mềm Excel 2007 và SPSS 21.0. Số liệu được trình bày dưới dạng số trung bình \pm độ lệch chuẩn ($X \pm SD$) với các biến định lượng hoặc dưới dạng tỷ lệ % với các biến định tính. So sánh các biến định tính bằng thuật toán Chi-square, các biến định lượng bằng thuật toán t-student (so sánh hai nhóm) hoặc ANOVA (so sánh trên hai nhóm). Phân tích mối tương quan giữa các biến liên tục bằng phương trình hồi quy và tính hệ số tương quan. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Các phương trình, biểu đồ, đồ thị được vẽ tự động trên máy.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

ĐẶC ĐIỂM		$\bar{X} \pm SD$ HOẶC n
Tuổi		$65,1 \pm 13,32$
Giới (nam/nữ)		39/26
Đặc điểm nhân trắc		
Cao (m)		$1,58 \pm 0,86$
Cân nặng (kg)		$58,09 \pm 10,02$
BMI (kg/m^2)		$23,18 \pm 2,56$
VB/VM		$0,93 \pm 0,59$
Độ tăng huyết áp		
Độ 1		21/65 (32,3%)
Độ 2		20/65 (30,8%)
Độ 3		24/65 (36,9%)
Giai đoạn THA		
Giai đoạn I		12/65 (18,5%)

	Giai đoạn II	34/65 (52,3%)
	Giai đoạn III	19/65 (29,2%)
Thời gian THA		
< 5 năm	$36/65 (55,4\%)$	
5 – 10 năm	$26/65 (40\%)$	
> 10 năm	$3/65 (4,3\%)$	
Đặc điểm HA 24 giờ		
HATT TB ngày (mmHg)	$141,05 \pm 11,12$	
HATTR TB ngày (mmHg)	$84,65 \pm 11,39$	
HATT TB đêm (mmHg)	$133,52 \pm 11,32$	
HATTR TB đêm (mmHg)	$80,24 \pm 11,81$	
HATT TB 24 giờ (mmHg)	$139,64 \pm 10,74$	
HATTR TB 24 giờ (mmHg)	$83,50 \pm 11,30$	
LOAD HATT 24 giờ (%)	$59,48 \pm 27,57$	
LOAD HATTR 24 giờ (%)	$43,13 \pm 31,48$	
Nhịp tim TB 24 giờ CK/phút	$75,56 \pm 9,89$	
ALMTB 24 giờ (mmHg)	$56,42 \pm 12,15$	
Đặc điểm lipid máu		
Cholesterol máu TB (mmol/l)	$5,37 \pm 1,03$	
Triglycerid máu TB (mmol/l)	$2,60 \pm 1,68$	
LDL-C máu TB (mmol/l)	$3,44 \pm 0,83$	
HDL-C máu TB (mmol/l)	$1,15 \pm 0,49$	
AASI	$0,47 \pm 0,14$	

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 65,1, đa số là người cao tuổi. Các chỉ số BMI, VB/ VM đều nằm ở giới hạn cao của bình thường.

Tỷ lệ bệnh nhân THA độ 1 là 32,3%, THA độ 2 là 30,8%, THA độ 3 là 36,9%. Đa số bệnh nhân THA giai đoạn II chiếm 52,3%. Có 55,4% bệnh nhân có thời gian THA < 5 năm.

Các đặc điểm huyết áp 24 giờ đều trên giới hạn bình thường.

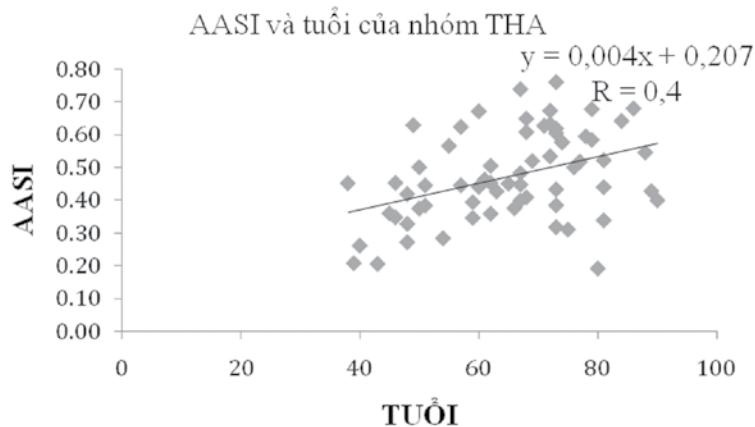
Nồng độ Cholesterol máu TB, triglycerid máu trung bình, LDL-C đều trên giới hạn bình thường, HDL-C máu nằm trong giới hạn bình thường.

Chỉ số độ cứng động mạch lưu động AASI là $0,47 \pm 0,14$.

Bảng 2. Tỷ lệ %

Tỷ lệ %	Số lượng n	Có	Tổn thương cơ quan đích
49,2	32	Có	Microalbumin niệu
	33	Không	
49,2	32	Có	Dày thất trái trên ĐTD
	33	Không	
61,5	40	Có	Tăng chỉ số KLCTT
	25	Không	
13,3	8	Có	Đột quy não
	57	Không	
89,2	58	Có	Tổn thương đáy mắt
	7	Không	

Nhận xét: Trong các biến chứng của THA, tăng chỉ số KLCTT và biến chứng mắt chiếm tỷ lệ > 50%, biến chứng dày thất trái trên điện tâm đồ và microalbumin niệu như nhau là 49,2%, tỷ lệ đột quy não thấp nhất là 13,3%

**Biểu đồ 1. Tương quan của chỉ số độ cứng động mạch lưu động với tuổi của đối tượng**

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với tuổi của đối tượng với $r = 0,4$, $p < 0,05$ (95% CI).

Bảng 3. Mối liên quan của chỉ số độ cứng động mạch lưu động AASI với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

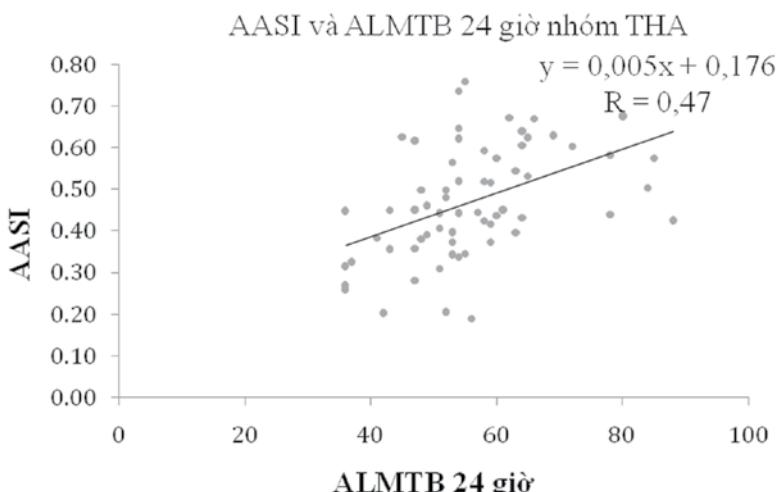
ĐẶC ĐIỂM	AASI	p
Giới	Nam	> 0,05
	Nữ	
Độ THA	Độ 1(n=21)	< 0,05
	Độ 2 (n=20)	
	Độ 3 (n=24)	
Giai đoạn THA	Giai đoạn I (n=12)	> 0,05
	Giai đoạn II (n=34)	
	Giai đoạn III (n=19)	

ĐẶC ĐIỂM		AASI	p
Thời gian THA	< 5 năm (n=36)	0,46±0,14	> 0,05
	5 – 10 năm (n=26)	0,50±0,12	
	> 10 năm (n=3)	0,37±0,05	
RL lipid máu	Có (n=52)	0,48±0,13	> 0,05
	Không (n=13)	0,46±0,13	

Nhận xét: Chỉ số độ cứng động mạch lưu động của nữ giới cao hơn nam giới, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chỉ số độ cứng động mạch lưu động tăng theo độ THA ($p < 0,05$).

Chỉ số độ cứng động mạch có xu hướng tăng theo giai đoạn và thời gian mắc bệnh THA và tình trạng rối loạn lipid máu tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Tương quan của chỉ số độ cứng động mạch lưu động với áp lực mạch trung bình 24 giờ của đối tượng nghiên cứu

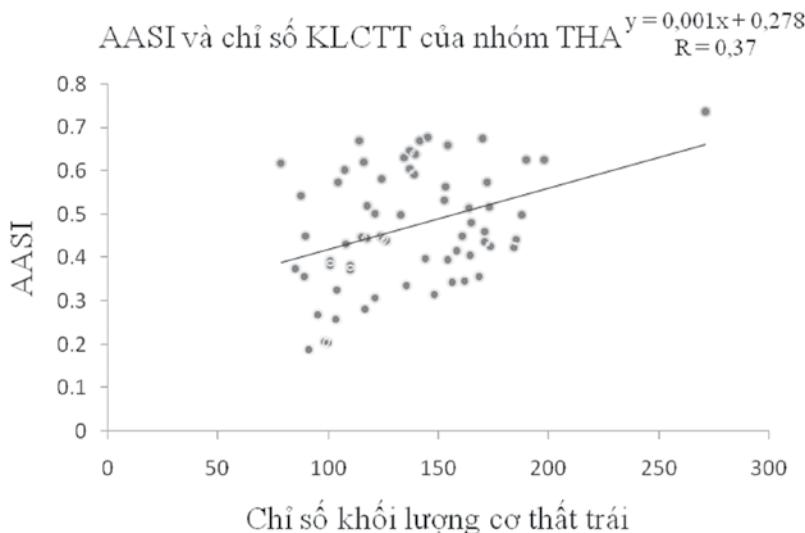
Có mối tương quan thuận giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với áp lực mạch trung bình 24 giờ với $r = 0,47$, $p < 0,05$ (95% CI).

Bảng 4. Mối liên quan của chỉ số độ cứng động mạch lưu động với tồn thương cơ quan đích

Tồn thương cơ quan đích	AASI	p
Microalbumin niệu	Có (n=32)	< 0,05
	Không (n=33)	
Dày thắt tráu trên ĐTDĐ	Có (n=32)	> 0,05
	Không (n=33)	
Tăng chỉ số KLCTT	Có (n=40)	< 0,05
	Không (n=25)	
Đột quỵ não	Có (n=8)	< 0,05
	Không (n=57)	
Tồn thương đáy mắt	Có (n=58)	> 0,05
	Không (n=7)	

Nhận xét: Chỉ số độ cứng động mạch lưu động của nhóm có microalbumin niệu, tăng chỉ số KLCTT, đột quy não cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm không có microalbumin niệu, không tăng chỉ số khối lượng cơ thất trái và không bị đột quy não.

Chỉ số độ cứng động mạch lưu động của nhóm dày thất trái trên điện tâm đồ, có tổn thương đáy mắt cao hơn so với nhóm không dày thất trái và nhóm không có tổn thương đáy mắt, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3. Tương quan giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với chỉ số khối lượng cơ thất trái của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: có mối tương quan thuận giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với chỉ số khối lượng cơ thất trái với $r = 0,37$, $p < 0,05$ (95% CI).

IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung bình 65,1, đa số là nam giới (39 BN= 60%) cũng tương tự như một số các tác giả trên thế giới [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy các đặc điểm về nhân trắc của đối tượng như BMI nằm ở mức dư cân, béo phì, VB/VM đều tăng. Các chỉ số lipid máu như cholesterol trung bình, triglycerid máu trung bình và LDL-C trung bình đều nằm ở giới hạn cao của bình thường, đây đều là các yếu tố nguy cơ tim mạch nói chung và THA nói riêng.

Các đặc điểm về HA 24 giờ của chúng tôi cũng tương tự như nhiều nghiên cứu đã công bố trong và ngoài nước [1], [13].

THA làm tăng sức đề kháng xuôi dòng của các tiểu động mạch, gây nên một áp lực tăng truyền ngược lại đối với các mạch máu trung tâm làm màng đòn hồi của mạch máu bị căng thêm và trở

nên cứng. Đồng thời, THA theo thời gian dẫn đến tái cấu trúc mạch máu, phì đại và tăng sinh lớp áo giữa, làm xơ cứng bản thân mạch máu [3]. Do vậy ở những người THA luôn có tăng độ cứng động mạch. Chỉ số độ cứng động mạch lưu động trong nghiên cứu của chúng tôi là $0,47 \pm 0,14$. Kết quả này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số độ cứng động mạch lưu động của người bình thường mà chúng tôi đã công bố là $0,36 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), và cũng tương tự với các tác giả trên tế giới như Yan Li thấy chỉ số độ cứng động mạch lưu động của nhóm THA là $0,45 \pm 0,18$ [11], Giovanna $0,5 \pm 0,17$ [10], Gismosdi $0,43 \pm 0,03$ [6].

Tỷ lệ gặp các tổn thương cơ quan đích trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác [5], [10]. Điều này có thể do phần nhiều các bệnh nhân trong nghiên cứu chưa dùng thuốc hạ áp và thời gian mắc bệnh THA khá dài từ 5 đến 10 năm chiếm 40%.

Tuổi tác cùng với THA làm cho thành mạch bị lão hóa, đứt gãy các phân tử protein elastin, tăng sinh collagen làm giảm sự giãn nở và đàn hồi của thành mạch [3]. Hậu quả lâu dài của ván đề này là làm động mạch trở nên cứng hơn. Trong bảng 1, chúng tôi cũng tìm được mối tương quan thuận giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với tuổi của đối tượng nghiên cứu với $r = 0,4$, $p < 0,05$ (95% CI). Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác trên thế giới khi nghiên cứu về chỉ số độ cứng động mạch lưu động với tuổi [5], [6].

Chúng tôi nhận thấy chỉ số độ cứng động mạch lưu động AASI tăng theo độ THA ($p < 0,05$) và giai đoạn THA ($p > 0,05$). AASI cũng có xu hướng tăng theo thời gian mắc bệnh THA tuy nhiên nhóm có thời gian THA > 10 năm trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 đối tượng nên chưa thể tìm thấy sự khác biệt giữa các nhóm thời gian THA.

THA làm mở rộng khoảng áp lực mạch và áp lực mạch cũng là một thông số để đánh giá độ cứng động mạch. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã tìm thấy mối tương quan ở các mức độ khác nhau giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với áp lực mạch trung bình 24 giờ [7], [11]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan thuận $r = 0,47$, $p < 0,05$ (95% CI) giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với áp lực mạch trung bình 24 giờ (biểu đồ 2).

THA làm ảnh hưởng trực tiếp lên áp lực lọc của cầu thận và sự xuất hiện microalbumin niệu. Các nghiên cứu cũng thấy rằng sự xuất hiện và tồn tại của microalbumin niệu vẫn có ý nghĩa dự báo độc lập các biến cố tim mạch sau khi đưa mức huyết áp về mục tiêu điều trị [12]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng khi động mạch bị cứng sẽ làm

huyết áp tâm thu tăng với cùng một thể tích co bóp tổng máu của tim. Hậu quả lâu dài của vấn đề này là làm tăng nhu cầu tiêu thụ oxy cơ tim, làm phì đại thất trái [3]. Dựa vào những hiểu biết sinh lý bệnh và các nghiên cứu mà chúng tôi cũng tìm hiểu mối liên quan của chỉ số độ cứng động mạch lưu động với tổn thương cơ quan đích của bệnh nhân THA thấy rằng: chỉ số độ cứng động mạch lưu động của nhóm có microalbumin niệu và tăng chỉ số KLCTT cao hơn so với nhóm không có microalbumin niệu và không tăng chỉ số KLCTT ($p < 0,05$); chỉ số độ cứng động mạch của nhóm dày thất trái trên điện tim và tổn thương đáy mắt do THA cao hơn so với nhóm không dày thất trái và chưa có tổn thương đáy mắt, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Đồng thời, chúng tôi cũng tìm được mối tương quan thuận giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với chỉ số khối lượng cơ thất trái với $r = 0,37$, $p < 0,05$ (95% CI) (biểu đồ 3). Kết quả này cũng tương tự với các tác giả trên thế giới [4], [9]. Nghiên cứu này cũng góp phần lý giải về cơ chế sinh lý bệnh của độ cứng động mạch trong THA.

V. KẾT LUẬN

Chỉ số độ cứng động mạch của bệnh nhân THA là $0,47 \pm 0,14$.

Chỉ số độ cứng động mạch lưu động có tương quan với tuổi và áp lực mạch trung bình 24 giờ.

Chỉ số độ cứng động mạch có mối liên quan với sự xuất hiện microalbumin niệu và tăng chỉ số KLCTT của bệnh nhân THA.

Có mối tương quan thuận giữa chỉ số độ cứng động mạch lưu động với chỉ số KLCTT của bệnh nhân THA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Huỳnh Ngọc Cẩn (2008), “Nghiên cứu biến đổi HA 24 giờ ở bệnh nhân THA có hội chứng chuyển hóa”, Học viện Quân y.
- Dolan E., Thijss L., Li Y., Atkins N., McCormack P., Mcclory S., O'brien E., Staessen J. A., and Stanton A. V. (2006), “Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study”, *Hypertension*, Vol 47, pp.365-370.
- Franklin S. S. (2005), “Arterial Stiffness and Hypertension A Two-Way Street?”, *Hypertension*, Vol 45, pp.349-351.
- García-García Á., Gómez-Marcos M. A., Recio-Rodriguez J. I., González-Elena L. J., Parra-Sánchez J., Muñoz-Moreno M. F., Alonso C. P., Gude F., and García-Ortiz L. (2011), “Relationship between ambulatory arterial stiffness index and subclinical target organ damage in hypertensive

patients", *Hypertension research*, Vol 34, pp.180-186.

5. Gómez-Marcos M. Á., Recio-Rodríguez J. I., Patino-Alonso M. C., Gómez-Sánchez L., Agudo-Conde C., Gómez-Sánchez M., Rodríguez-Sánchez E., and García-Ortiz L. (2012), "Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension", *BMC cardiovascular disorders*, Vol 12, pp.1.

6. Gismondi R. A., Neves M. F., Oigman W., and Bregman R. (2012), "Ambulatory arterial stiffness index is higher in hypertensive patients with chronic kidney disease", *International journal of hypertension*, Vol 2012.

7. Hansen T. W., Staessen J. A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Li Y., Dolan E., Thijs L., Wang J.-G., O'brien E., and Ibsen H. (2006), "Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population", *Journal of hypertension*, Vol 24, pp.2247-2253.

8. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P. K., and He J. (2005), "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data", *The Lancet*, Vol 365, pp.217-223.

9. Lee H. T., Lim Y.-H., Kim B. K., Lee K. W., Lee J. U., Kim K. S., Kim S. G., Kim J. H., Lim H. K., and Shin J. (2011), "The relationship between ambulatory arterial stiffness index and blood pressure variability in hypertensive patients",

Korean Circulation Journal, Vol 41, pp.235-240.

10. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi A., Falqui V., Conti N., Tomolillo C., Deferrari G., and Pontremoli R. (2006), "Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension", *Hypertension*, Vol 48, pp.397-403.

11. Li Y., Wang J. G., Dolan E., Gao P. J., Guo H. F., Nawrot T., Stanton A. V., Zhu D. L., O'brien E., and Staessen J. A. (2006), "Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring", *Hypertension*, Vol 47, pp.359-364.

12. Mule G., Calcaterra I., Costanzo M., Morreale M., D'ignoto F., Castiglia A., Geraci G., Rabbiolo G., Vaccaro F., and Cottone S. (2015), "Average real variability of 24-h systolic blood pressure is associated with microalbuminuria in patients with primary hypertension", *J Hum Hypertens*, Vol 18, pp.66.

13. Mulè G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Volpe V., Piazza G., Mongiovi R., Mezzatesta G., Andronico G., and Cerasola G. (2005), "Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage", *Journal of internal medicine*, Vol 257, pp.503-513.

14. Payne R. A., Wilkinson I. B., and Webb D. J. (2010), "Arterial Stiffness and Hypertension Emerging Concepts", *Hypertension*, Vol 55, pp.9-14.

ABSTRACT

In 2006, Yan Li hypothesized that 1 minus the slope of diastolic on systolic pressure during 24-hour ambulatory monitoring to measure of arterial stiffness called AASI (ambulatory arterial stiffness- AASI). Therefore, we used Spacelabs monitor to measure AASI from 65 patients with primary hypertension (the mean of age: 65.1) and its relations with the characteristic of patients and their organs damage. The mean of AASI is 0.47 ± 0.14 . AASI was positively correlated to age ($r = 0.5$, $p < 0.05$), and the 24-hour mean of pulse pressure ($r = 0.4$, $p < 0.05$). AASI is significant higher in microalbumin urine group (0.51 vs 0.44) and hyper left ventricular mass index group (0.50 vs 0.43) than group without these ($p < 0.05$). AASI was positively corelated to left ventricular mass index ($r = 0.37$, $p < 0.05$).

Keyword: ambulatory arterial stiffness index, 24-hour blood pressure monitoring.

ĐÁNH GIÁ PHÂN SỐ DỰ TRỮ LƯU LƯỢNG VÀNH (FFR) Ở NHỮNG BỆNH NHÂN HẸP ĐỘNG MẠCH VÀNH MỨC ĐỘ TRUNG BÌNH TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Lê Tùng Lam*

*Bệnh viện Hữu Nghị

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Tìm hiểu vai trò của FFR trong phối hợp chỉ định điều trị can thiệp ở một số bệnh nhân hẹp ĐM vành mức độ trung bình.

2. Đánh giá mức độ an toàn của phương pháp đo dự trữ lưu lượng vành.

Đối tượng – phương pháp: Trên phim chụp mạch cản quang (DSA) ĐM vành có mức độ hẹp vừa (40 – 70%) được đo FFR. Chúng tôi chỉ tiến hành can thiệp cho những bệnh nhân có chỉ số FFR < 0.8, không can thiệp những bệnh nhân có chỉ số FFR ≥ 0.8. Đánh giá các đặc điểm của nhóm bệnh nhân ghi nhận, kết quả đo FFR, những tác dụng phụ trong quá trình đo và theo dõi các bệnh nhân trong 1 tháng sau thủ thuật. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi lâm sàng.

Kết quả: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 10/2012 đến tháng 7/2014, tổng số có 37 bệnh nhân với 45 tổn thương hẹp mức độ trung bình được đo FFR. Tuổi trung bình 72 ± 8 , nam giới 31 bệnh nhân (83,78 %). Vị trí ĐM tổn thương và đo FFR lần lượt là: ĐM liên thất trước 23/45; ĐM vành phải 11/45; ĐM mũ 8/45, có 3 lần đo ở nhánh chéo 1 ĐM liên thất trước. Giá trị trung bình FFR đo được 0.77 ± 0.16 ; cao nhất 0.98; thấp nhất 0.46. Có 19 (42,22%) tổn thương FFR<0,8 được can thiệp ĐM vành; 26 (57,78%) tổn thương FFR≥0,8 điều trị nội khoa. Có 16 bệnh nhân (43,24%) điều trị can thiệp, 21 bệnh nhân (56,76 %) điều trị nội khoa. Đo FFR giúp không bỏ sót tổn thương 2 trường hợp (8.5 %), trì hoãn can thiệp 4 trường hợp (19 %) so với đánh giá QCA trên phim chụp DSA ĐM vành. Biến chứng thường gặp nhất là nhịp chậm (22/37 BN, chiếm 59,5%). Tiếp đó là tụt áp (9/37 bệnh nhân, chiếm 24,3%), ngừng xoang kéo dài (8 bệnh nhân, chiếm 21,6%). Các biến chứng nhẹ, thoáng qua, tự hết nhanh chóng sau khi hết thời gian tác dụng của adenosine.

Kết luận: Đối với những tổn thương hẹp ĐM vành trung bình: Đo FFR tỏ ra an toàn với bệnh nhân và có giá trị đánh giá chính xác, khách quan về tổn thương ĐM vành có hay không ảnh hưởng đến huyết động, giúp cho bác sĩ lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Chụp động mạch vành qua đường ống thông vena là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh động mạch vành. Trong trường hợp hẹp trung bình (từ 40 – 70 % lòng mạch), rất khó đánh giá chính xác tổn thương mạch vành có ảnh hưởng tới việc cung cấp máu cho cơ tim và cần thiết phải can thiệp tái tạo máu [1,5].

Phân số dự trữ lưu lượng vành (Fractional Flow Reserve, viết tắt: FFR) là một thông số được đo trong lúc chụp ĐMV. FFR giúp thầy thuốc trả lời câu hỏi liệu tổn thương hẹp có ảnh hưởng đến huyết động mạch vành và cần phải can thiệp tái tạo máu hay không. Nhiều tác giả trên thế giới đã chứng minh vai trò của FFR trong chẩn đoán và định hướng điều trị bệnh mạch vành[8]. Tại Bệnh viện Hữu Nghị Hà Nội, đo FFR đã được triển khai ứng dụng trong thực hành tại khoa tim mạch can thiệp từ năm 2012.

Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu “Đánh giá phân số dự trữ lưu lượng vành ở những bệnh nhân hẹp động mạch vành mức độ trung bình tại bệnh viện Hữu nghị Hà Nội” với 2 mục tiêu:

1. Bước đầu tìm hiểu vai trò của phân số dự trữ lưu lượng vành trong phối hợp chỉ định điều trị can thiệp ở một số bệnh nhân hẹp động mạch vành mức độ trung bình.

2. Đánh giá mức độ an toàn của của phương pháp đo dự trữ lưu lượng vành.

II. PHƯƠNG PHÁP - ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng: Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Tim mạch can thiệp - Bệnh viện Hữu Nghị Hà Nội từ tháng 10/2012 đến tháng 7/2014. Bệnh nhân chẩn đoán cơn đau thắt ngực ổn định, chụp động mạch vành qua da, đánh giá hẹp vừa (40 – 70%) được đo FFR và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân chẩn đoán hội chứng vành cấp, phì đại thắt trái tiên phát hoặc thứ phát. Bệnh nhân có tình trạng nội khoa nặng như suy thận nặng, nhiễm khuẩn nặng, bệnh lý ác tính giai đoạn cuối, bệnh nhân có các chống chỉ định với adenosine như nhịp chậm kéo dài, блок nhĩ thất chưa được đặt máy tạo nhịp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính,...

3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc theo thời gian.

4. Thu thập dữ liệu: Bệnh nhân được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Chụp ĐMV cho bệnh nhân qua đường động mạch đùi hoặc động mạch quay, sử dụng ống thông can thiệp các loại JL, JR cỡ 5F, 6F, 7F. Tiến hành đo FFR nếu có chỉ định. Can thiệp mạch vành nếu FFR < 0,8 và điều trị

bảo tồn nếu FFR ≥ 0,8. Lựa chọn bóng và stent tùy theo thủ thuật viên. Theo dõi các biến chứng của quá trình đo FFR.

5. Theo dõi dọc theo thời gian: Các bệnh nhân được theo dõi trong thời gian nằm viện. Sau khi xuất viện, bệnh nhân được theo dõi trong tối thiểu 30 ngày, qua khám bệnh định kỳ và gọi điện thoại trực tiếp (với những người bệnh ở xa không có điều kiện đến Bệnh viện Hữu Nghị khám lại).

6. Xử lý số liệu: Chúng tôi xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Kết quả phân tích được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 37 bệnh nhân với 45 tổn thương hẹp ĐM vành trung bình được đo FFR.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=35)	Giá trị
Tuổi	72,03 ± 8,2
Nam giới	31 (83,78%)
Yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành	
Tăng huyết áp	22 (59,5%)
Đái tháo đường	13 (35,1%)
Rối loạn lipid máu	11 (29,7%)
Hút thuốc	8 (11,6%)
Suy tim	5 (13,5%)
Suy thận	3 (8,1%)

Vị trí động mạch vành đo FFR nhiều nhất là ĐM liên thắt trước 57.8%, ĐM vành phải 24.4% và ĐM mũ 17.8 %.

Bảng 2. Kết quả đo FFR

	Giá trị trung bình	Giá trị thấp nhất	Giá trị cao nhất
Chung (n=45)	0.77 ± 0.16	0.46	0.98
FFR<0.8 (n=19)	0.69 ± 0.15	0.46	0.78
FFR≥0.8 (n=26)	0.86 ± 0.08	0.82	0.98

Trong số 37 bệnh nhân có 16 bệnh nhân (43,24 %) điều trị can thiệp, 21 bệnh nhân (56,76 %) điều trị nội khoa.

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị can thiệp và điều trị nội khoa

	n	Tỷ lệ %
BN can thiệp ($FFR < 0.8$)	16	43.24
BN điều trị nội khoa ($FFR \geq 0.8$)	21	56.76
Tổng số	37	100

Bảng 4. Chỉ định can thiệp theo kết quả chụp ĐM vành và đo FFR

Can thiệp đặt stent		Theo kết quả chụp DSA		Tổng số
		Có	Không	
Theo FFR	Có($FFR < 0.8$)	17	2	19
	Không($FFR \geq 0.8$)	4	22	26
Tổng số		21	24	45

Trong số 45 tổn thương hẹp vừa ĐMV, nếu dựa trên kết quả chụp ĐMV, có 21 trường hợp (46,66 %) bác sĩ muốn can thiệp ĐMV. Tuy nhiên kết quả đo FFR cho thấy chỉ 17 tổn thương cần can thiệp (80,95%). Có 4 tổn thương sau khi đo FFR đã trì hoãn can thiệp, chiếm 19%. Ngược lại, trong số 24 tổn thương mạch vành định điều trị bảo tồn khi đánh giá trên chụp DSA, có 2 tổn thương hẹp đáng kể về mặt huyết động (8,5 %) sau khi đo FFR, vì thế cần tái tươi máu. Tổng số, có 6/ 45 trường hợp mà thầy thuốc thay đổi quyết định điều trị sau khi đo FFR, chiếm tỷ lệ 13,5%.

Bảng 5. Số ca có biến chứng trong quá trình đo FFR

Biến chứng	Số BN	Tỷ lệ %
Nhip chậm	22/37	59.5 %
Tụt áp	9/37	24.3 %
Ngừng xoang	8/37	21.6 %
Chóng mặt	5/37	13.5 %
Co thắt động mạch vành	3/37	8.1 %
Bloc A V	3/37	8.1 %
Khó thở	2/37	5.4 %
Đau ngực	2/37	5.4 %

Tất cả 37 bệnh nhân đều được theo dõi các biến cố tim mạch trong khi nằm viện. 35 bệnh nhân (94,6%) hoàn thành thời gian theo dõi 30 ngày sau xuất viện. Trong thời gian đó, không có

trường hợp nào tử vong, không có bệnh nhân nào tái nhập viện vì NMCT, đau ngực.

IV. BÀN LUẬN

Trong NC chúng tôi tuổi khá cao (72 ± 8), nam chiếm ưu thế (83.78 %) phù hợp với kết quả của một số tác giả nước ngoài và đặc thù bệnh nhân Bệnh viện Hữu nghị quản lý (BN cao tuổi, nam nhiều hơn nữ) [3].

Giá trị FFR trung bình của 45 tổn thương là 0.77 ± 0.16 . FFR thấp nhất là 0,46, cao nhất là 0,98. Độ biến thiên tương đối cao của nhóm nghiên cứu cho thấy mặc dù đều chỉ là hẹp vừa ĐMV, nhưng ảnh hưởng huyết động có thể rất trầm trọng ($FFR=0.46$), hoặc gần như không gây ảnh hưởng gì về huyết động ($FFR=0.98$). Có 19/45 (42,22%) trường hợp $FFR \geq 0.8$, 26/45 (57,78 %) ca $FFR < 0.8$. Kết quả này tương tự những nghiên cứu khác so sánh QCA với FFR. Theo Fisher và cộng sự, mức độ hẹp ĐMV ở nhóm FFR dương tính là 71%, lớn hơn đáng kể so với nhóm FFR âm tính là 58%, $p=0.0001$ [9] [2].

Những công trình nghiên cứu của Pijls và De Bruyne đã chứng minh vai trò của FFR trong trường hợp hẹp vừa ĐMV. FFR có tương quan chặt chẽ với tình trạng thiếu máu cơ tim, và có thể được dùng để tiên lượng biến cố tim mạch của người bệnh [7,11,12]. Nghiên cứu xác định thiếu máu cơ tim được các tác giả thống nhất là $FFR < 0.8$ [5,12]. $FFR < 0.8$ chứng tỏ tổn thương hẹp có ý nghĩa và cần tái tươi máu, trong khi

FFR \geq 0,8 thì có thể điều trị bảo tồn mà không làm tăng nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân. Trong số 45 tổn thương hẹp ĐMV mà chúng tôi nghiên cứu, 57,78 % không ảnh hưởng đến huyết động và chỉ cần điều trị nội khoa. Trong nghiên cứu FAME, với 620 tổn thương hẹp vừa ĐMV, tỷ lệ FFR \geq 0,8 cũng lên tới 65% [13]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tỷ lệ FFR < 0,8 cao hơn kết quả của nghiên cứu FAME.

Trong thực tế lâm sàng, đánh giá bằng mắt thường mức độ tổn thương ĐMV trên phim chụp mạch cản quang vẫn là cơ sở để can thiệp tái tạo máu. Ở nhiều trung tâm tim mạch can thiệp, đây là biện pháp duy nhất sẵn có. Mặc dù đánh giá theo kết quả chụp ĐMV nhanh chóng và tương đối chính xác, nhất là với những thầy thuốc nhiều kinh nghiệm [6], nó vẫn có sai sót và kết luận thu được không phải lúc nào cũng đồng nhất. Theo Fisher và cộng sự, các thầy thuốc thường chỉ thống nhất với nhau trong khoảng 70% trường hợp hẹp ĐMV, đặc biệt là nếu hẹp ĐMV mức độ vừa [6].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nếu chỉ dựa đơn thuần theo kết quả chụp ĐMV, thầy thuốc có xu hướng can thiệp trong 46,66% trường hợp (21/45 tổn thương). Trong khi dựa theo FFR, tỷ lệ tái tạo máu chỉ là 80,95% (17/21 tổn thương). Đo FFR đã giúp chúng tôi trì hoãn 4/21 ca có ý định can thiệp nếu chỉ dựa vào chụp DSA, đồng thời can thiệp ĐMV trong 2/24 trường hợp có ý định điều trị bảo tồn. Như vậy chúng tôi đã trì hoãn được 19% số ca đặt stent không cần thiết và thay đổi quyết định điều trị can thiệp trong 2 trường hợp hẹp vừa ĐMV (chiếm 8,5%) không có ý định can thiệp nếu chỉ dựa vào kết quả chụp mạch. Kết quả nghiên cứu FAME cho thấy, có thể giảm 30% số stent sau khi sử dụng FFR [6]. Rõ ràng, khi ĐMV hẹp mức độ vừa, không nên dựa đơn thuần vào kết quả chụp mạch vành để đưa ra quyết định tái tạo máu. Nhất là trong kỹ nguyên stent bọc thuốc, khi tỷ lệ tắc lại stent do huyết khối muộn ngày càng cao [10], đồng thời các tác dụng phụ do dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kéo dài cũng là điều thầy thuốc cần cân nhắc. Khi hình ảnh giải phẫu còn chưa rõ ràng, tốt nhất là có thăm dò chức năng chứng minh tình trạng hẹp động mạch vành có ảnh hưởng đến nuôi dưỡng cơ tim.

Biến chứng của đo FFR chủ yếu do 2 nguyên nhân: các thao tác liên quan đến dây dẫn áp lực, và tác dụng phụ của adenosine tiêm mạch vành[4].

Là một guide wire ngậm nước (hydrophylic), với kích thước hoàn toàn tương tự các dây dẫn thông thường, chính vì vậy không gây khó khăn cho bác sĩ can thiệp trong quá trình thao tác. Guide wire áp lực có thể đưa qua các tổn thương xoắn vặn cũng như qua các stent (trong trường hợp đánh giá FFR của nhánh bên sau can thiệp nhánh chính). Chúng tôi không gặp trường hợp tách thành ĐMV nào do guide wire áp lực. Có 3 trường hợp co thắt mạch vành nhiều trong lúc đưa guide wire vào lòng mạch vành (chiếm 8,1%). Với những bệnh nhân này, chúng tôi đã tăng liều nitroglycerin tiêm mạch vành. Nhờ đó hệ mạch vành ở thượng tâm mạch giãn tối đa. Bệnh nhân có thể được tiếp tục đo FFR, đồng thời tình trạng dòng chảy mạch vành ở đoạn xa không bị ảnh hưởng.

Adenosine có tác dụng giãn mạch và ức chế dẫn truyền qua nút nhĩ thất. Do vậy, nhịp chậm, tụt huyết áp, ngừng xoang là những biến chứng do thuốc phổ biến nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Có 59,5% trường hợp xuất hiện nhịp chậm, trong đó 21,6% là ngừng xoang kéo dài trên 3 giây. Chúng tôi ghi nhận một trường hợp xuất hiện cơn Adams-Stokes sau tiêm adenosine mạch vành. Tuy nhiên không có trường hợp nào cần phải dùng máy tạo nhịp do biến chứng nhịp chậm. Tỷ lệ tụt huyết áp khá cao (24,3%) tuy nhiên không có trường hợp nào cần dùng thuốc vận mạch để nâng huyết áp. Thời gian bán hủy của adenosine rất ngắn (chỉ từ 10-20 giây), vì thế tác dụng phụ của thuốc đều tự phục hồi.

Chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tỷ lệ các biến chứng của thủ thuật. De Bruyne, một trong những người đầu tiên ứng dụng FFR trong tim mạch can thiệp, nhận thấy các tác dụng phụ của adenosine phổ biến và rõ rệt hơn nếu truyền thuốc bằng bơm tiêm điện qua đường tĩnh mạch trung tâm. Nếu tiêm adenosine trực tiếp vào mạch vành, gần như không gây các rối loạn hệ thống tim mạch trọng [4].

V. KẾT LUẬN

1. Phân số dự trữ lưu lượng vành (FFR) ở bệnh nhân tổn thương động mạch vành mức độ trung bình trên phim chụp DSA: FFR có vai trò quan trọng trong việc chỉ định can thiệp.

- Giá trị FFR trung bình của 45 tổn thương là $0,77 \pm 0,16$. Giá trị FFR thấp nhất là 0,46; cao nhất là 0,98.

- Tổn thương hẹp động mạch vành trung bình có FFR < 0,8 là 42,22 % (19/ 45 tổn thương), có FFR > 0,8 là 57,78 % (26/45 tổn thương).

- Tỷ lệ hẹp ĐMV có ảnh hưởng huyệt động là 30,6% (19/62 trường hợp), tỷ lệ hẹp không ảnh hưởng đến huyệt động là 69,4% (43/62 trường hợp).

- Khảo sát FFR giúp trì hoãn can thiệp 19% so với chụp động mạch vành DSA.

- Khảo sát FFR giúp không bỏ sót tổn thương can thiệp 8,5% so với chụp động mạch vành DSA.

2. Phương pháp đo dự trữ lưu lượng vành (FFR) trong thủ thuật chụp và can thiệp động mạch vành qua da: Tương đối an toàn, không có các biến chứng nặng nề cần phải can thiệp.

- Một số tác dụng phụ do thuốc và do thao tác trong quá trình đưa dây dẫn áp lực trong lòng động mạch vành lúc tiến hành đo FFR: Nhịp chậm 59,5%; tụt áp 24,3%; ngừng xoang 21,6%; co thắt động mạch vành 8,1%, chóng mặt 5,4%; khó thở 5,4%. Các triệu chứng trên tự hết nhanh chóng, không cần thiết phải xử lý và không gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

- Không ghi nhận trường hợp bệnh nhân nào có biến chứng sau thủ thuật đo FFR trong 1 tháng theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Lan Việt, Phạm Việt Tuân (2008). Tìm hiểu đặc điểm mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Tim mạch Việt Nam trong thời gian 5 năm (2003-2007). *Trường Đại học Y Hà Nội*.
2. J. R. Arnold, T. D. Karamitsos, T. J. Pegg et al., (2010). Adenosine stress myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(9):934-43.
3. M. A. Christou, G. C. Siontis, D. G. Katritsis et al., (2007). Metaanalysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 99(4):450-6.
4. B. De Bruyne, N. H. Pijls, E. Barbato et al., (2003). Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*, 107(14):1877-83.
5. B. De Bruyne, J. Salama (2008). Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart*, 94(7):949-59.

6. J. J. Fischer, H. Samady, J. A. McPherson et al., (2002). Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*, 90(3):210-5.

7. J. J. Fischer, X. Q. Wang, H. Samady et al., (2006). Outcome of patients with acute coronary syndromes and moderate coronary lesions undergoing deferral of revascularization based on fractional flow reserve assessment. *Catheter Cardiovasc Interv*, 68(4):544-8.

8. M. Hamilos, A. Peace, G. Kochiadakis et al., (2010). Fractional flow reserve: an indispensable diagnostic tool in the cardiac catheterisation laboratory. *Hellenic J Cardiol*, 51(2):133-41.

9. T. S. Kristensen, T. Engstrom, H. Kelbaek et al., (2010). Correlation between coronary computed tomographic angiography and fractional flow reserve. *Int J Cardiol*, 144(2):200-5.

10. G. Lemesle, C. Delhaye, L. Bonello et al., (2008). Stent thrombosis in 2008: definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis*, 101(11-12):769-77.

11. N. H. Pijls, P. van Schaardenburgh, G. Manoharan et al., (2007). Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis:

12. Martyn Thomas (2009). How to do FFR and interpret measurement. *4th European*

Interventional Cardiology Fellows Course.

13. P. A. Tonino, B. De Bruyne, N. H. Pijls et al., (2009). Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 360(3):213-24.

ABSTRACT

EVALUATE FRACTIONAL FLOW RESERVE (FFR) IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE CORONARY ARTERY STENOSIS IN HUU NGHỊ HANOI HOSPITAL

Aims:

- Study the role of FFR in combined therapy interventions in patients with intermediate coronary artery stenosis.

- Evaluating the safeness of coronary flow reserve measurement method.

Method:

On the Digital Subtraction Angiography (DSA) images, coronary artery stenosis with intermediate narrowness (40-70%) was measured for FFR.

Mesured FFR > 0.8: No intervention or medical treatment.

Mesured FFR < 0.8: Ballon angioplasty and stenting intervention.

Report side effects occur during FFR measurement and follow up the patients 1 month after the procedure.

Results:

The study was conducted from October 2012 to July 2014 with total 37 patients in which 31 were male (83.78%). The average age was 72 ± 8 . From these 37 patients, 45 intermediate coronary artery stenosis were subjected for FFR measurement. The artery stenosis and FFR measurement areas are: LAD (23/45); RCA (11/45); and LCX (8/45). There were three measurements in diagonal 1 of the LAD. The average FFR value is 0.77 ± 0.16 ; maximum value is 0.98 and minimum value is 0.46. 19 intermediate coronary artery stenosis with FFR < 0.8 (42.22%) were subjected to angioplasty intervention. 26 intermediate coronary artery stenosis with FFR ≥ 0.8 (57.78%) were subjected to medical treatment. In total, there were 16 patients (43.24%) undergone angioplasty intervention; and 21 patients (54.76%) undergone medical treatment. FFR measurement helped to avoid overlooking injuries in 2 cases, and to delay intervention in 4 cases (19%) compared with the method of evaluating QCA in DSA images of artery coronary.

During FFR measurement, the most common complication is bradycardia (59.5%), following by hypotension (24.3%) and stop prolonged sinus (21.6%). Complications are mild, transient, and ended quickly after the effects of adenosine had wore off.

Conclusion:

In patients with intermediate coronary artery stenosis, FFR measurement is a safe procedure. It provides a valuable objective assessment of coronary artery damages, whether the damages affect the haemodynamic of coronary artery or not. This information can help doctors choose the best treatment for patients.

KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT VÀ BIẾN CHỨNG TIM MẠCH Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Lê Tuyết Hoa*

*Bộ Môn Nội ĐH Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

TÓM TẮT

Xuất độ bệnh tật và tử vong do biến chứng mạch máu lớn vẫn luôn nhiều hơn biến chứng mạch máu nhỏ ở người bệnh ĐTD type 2. Kiểm soát đường huyết < 7% được khuyến cáo trong các hướng dẫn để giảm biến chứng mạn tính. Tuy nhiên mục tiêu này có tác động thế nào trên tim mạch vẫn còn bàn cãi. Các nghiên cứu lớn như UKPDS, ADVANCE, ACCORD và VADT cho kết quả lợi ích của kiểm soát đường huyết tích cực trên tim mạch khác nhau bởi nhiều điểm không tương đồng: đặc điểm của dân số nghiên cứu, chênh lệch trị số HbA1c đạt được giữa hai nhóm, thời gian theo dõi. Tuy nhiên phân tích gộp các nghiên cứu trên cho thấy kiểm soát đường huyết tích cực chỉ giảm được nhồi máu cơ tim/mối và biến cố tim mạch chính, không ảnh hưởng đến đột quy, tử vong tim mạch và tử vong chung. Theo dõi 5-10 năm sau các thử nghiệm trên cho biết lợi ích của kiểm soát đường huyết tích cực những năm đầu một khi hiện diện vẫn duy trì được trong nhiều năm sau dù đường huyết lúc này không còn chặt chẽ như trước. Bài học quan trọng nhất từ các nghiên cứu có lẽ là khi kiểm soát đường huyết tích cực chỉ thấy lợi ích rõ ở người không có bệnh tim mạch hoặc bệnh ở giai đoạn sớm, không thấy ở người bệnh tiến triển. Mức HbA1c nhắm đến và an toàn cho tim mạch rất có thể là từ 7% - <8%, trong đó mức 7.5% đem lại lợi ích cao nhất. Vì vậy kiểm soát đường huyết tích cực nên sớm thực hiện, ngay từ khi chẩn đoán ĐTD, bởi lợi ích tim mạch cao nhất họ có được phải 10 năm sau.

Bệnh nhân ĐTD type 2 thường có nguy cơ cao xảy ra biến cố tim mạch. Xuất độ bệnh tật và tử vong do biến chứng mạch máu lớn vẫn luôn nhiều hơn biến chứng mạch máu nhỏ. Kiểm soát đường huyết tốt là mục tiêu khuyến cáo để giảm thiểu các biến chứng mạn tính, tuy vậy tác động của nó như thế nào trên tim mạch, và dùng các thuốc hạ đường huyết liều cao - phối hợp - cả đòn có thể góp phần tăng biến cố tim mạch cho người bệnh ĐTD vẫn chưa rõ ràng. Bài viết trình bày một số chứng cứ về mức kiểm soát đường huyết qua chỉ số HbA1c liên quan đến lợi ích tim mạch.

1. Những nghiên cứu quan trọng đánh giá hiệu quả của kiểm soát đường huyết tích cực trên biến chứng tim mạch

Trước hai nghiên cứu DCCT & UKPDS, y học chưa có nhiều nghiên cứu về biến chứng mạch máu lớn ở người ĐTD. Đối với ĐTD type 2, năm

1998 nghiên cứu UKPDS tìm thấy giảm được 16% nguy cơ NMCT với ý nghĩa thống kê ở mức giới hạn nếu kiểm soát tích cực đường huyết (IGC, intensive glucose control), nhưng tăng thêm đột quỵ 11% không có ý nghĩa [1]. Điều này chỉ ra điều trị 10 năm cũng chưa đủ mạnh để cho một kết luận rõ ràng.

Cho đến năm 2008, có 3 nghiên cứu về kết cục tim mạch chính của việc kiểm soát glucose máu (Gm) ở người ĐTD type 2 được công bố: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study [2], the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial [3] và Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [4]. Không có bằng chứng giảm đáng kể biến cố (gộp) tim mạch ở nhóm điều trị tích cực, nhất là trên người bệnh già hoặc có bệnh tim mạch sẵn có lợi ích

giảm rõ rệt. Riêng thử nghiệm ACCORD tuy phải chấm dứt sớm 17 tháng trước dự kiến vì tần suất hạ đường huyết gấp 3 lần, tăng cân thêm > 10 kg gấp hai lần và tử vong tăng 22% ở nhóm IGC so với nhóm thường qui, nhưng xét riêng NMCT thì thấp rõ ở những người còn sống nhận điều trị tích cực [HR 0.8 (0.67-0.96), p= 0.015]. Vì biến cố xảy ra trong ADVANCE và VADT quá ít nên y giới còn quan ngại bằng chứng chưa đủ mạnh để thấy ảnh hưởng thật sự của IGC trên nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên khi phân tích gộp ba nghiên cứu trên và UKPDS, dữ liệu lớn của 140.278 người-năm, đã cho phép ước tính chính xác hơn tác động của

IGC lên từng kết cục: kiểm soát IGC giảm được 15% xuất mắc mới nhồi máu cơ tim (HR 0.85, 95% CI 0.76–0.94) và 10% biến cố tim mạch chính (HR 0.9, 0.83–0.98) trong trung bình 4.4 năm theo dõi, nhưng không ảnh hưởng đến đột quy, tử vong tim mạch và tử vong chung [5-7]. Phân tích dưới nhóm ghi nhận có thể có ảnh hưởng khác nhau ở người đã và chưa có bệnh mạch máu lớn [1.00, (0.89-1.13), vs 0.84, (0.74–0.94) p=0.04] [7]. Kiểm soát Gm tích cực không mang lại hiệu quả trọn vẹn trên tim mạch có lẽ do lợi ích chỉ rõ ở người có bệnh tim mạch giai đoạn sớm, không có ở người bệnh tiến triển [6,8].

Bảng 1. Ảnh hưởng của kiểm soát đường huyết trên kết cục tim mạch qua bốn nghiên cứu

Nghiên cứu - Thời gian theo dõi	Thời gian mắc bệnh (năm)	% có bệnh tim mạch	Trung bình HbA1c ban đầu	A1c của nhóm tích cực vs thường quy	Kết cục
UKPDS 10.7 năm	< 1	7.5%	7.2%	7% vs 7.9%	NMCT: HR0.84 (p=0.052)
ACCORD 3.7 năm	10	35%	8.3%	6.4% vs 7.5%	NMCT, đột quỵ, chết vì tim mạch 0.9 (0.78-1.04) p=0.16 NMCT không tử vong ở nhóm tích cực thấp hơn 0.76 (0.62-0.92) p=0.004 Chết do mọi nguyên nhân 1.22 (1.01-1.46) p=0.04
ADVANCE 4.4 năm	8	12%	7.5%	6.5% vs 7.3%	NMCT, đột quỵ, chết vì tim mạch 0.93 (0.83-1.06)
VADT 5.6 năm	11.5	40%	9.4%	6.9% vs 8.4%	NMCT/chết tim mạch, đột quỵ, suy tim, phẫu thuật tim, BMMNB 0.88 (0.74 to 1.05) Tử vong do tim mạch 4.5% vs 3.7% (p=0.14)

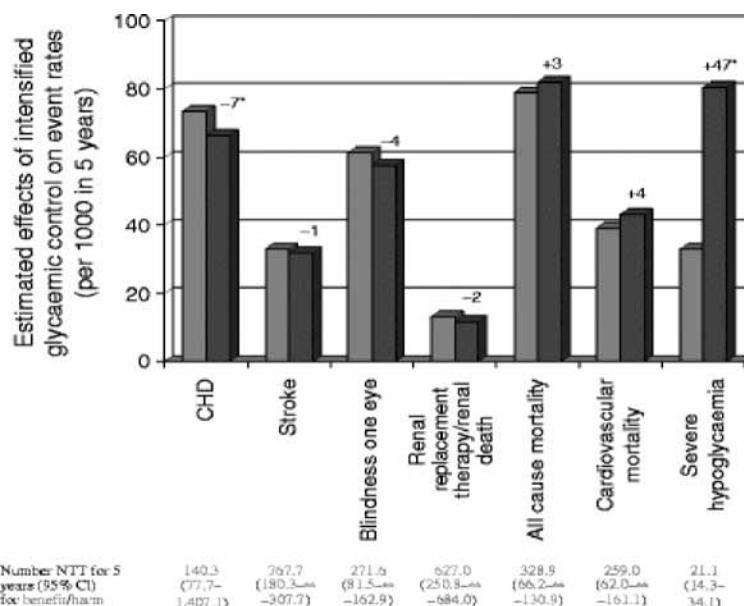
NMCT: nhồi máu cơ tim, BMMNB : bệnh mạch máu ngoại biên, HR: hazard ratio.

Sử dụng dữ liệu từ các nghiên cứu trên của Nhóm The Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group, Yudkin và cộng sự đã ước tính nếu giảm mỗi 0.9% HbA₁C biến cố mạch vành giảm 9.7% có ý nghĩa, nhưng đột quỵ giảm 4% không có ý nghĩa (bảng 2) [9], tử vong chung hay tử vong tim mạch không thay đổi.

Bảng 2. Những tương quan dịch tễ hoặc có can thiệp của cholesterol, huyết áp và HbA_{1c} với bệnh tim mạch [9]

Biến số	Bệnh mạch vành	Đột quy	Bệnh tim mạch
Cholesterol (1 mmol/l)			
Dịch tễ (%)	-30	-10	
Can thiệp (%)	-23	-17	
NNT trong 5 năm	59.2	177.7	44.4
Huyết áp (10/5 mmHg)			
Dịch tễ (%)	-25	-36	
Can thiệp (%)	-22	-41	
NNT trong 5 năm	61.8	73.7	33.6
Glycaemia (HbA _{1c} 0.9%)			
Dịch tễ (%)	-12	-15	
Can thiệp (%)	-9.7	-4.0	
NNT trong 5 năm	140.3	767.7	118.5

Bảng 2 cho thấy Gm là yếu tố nguy cơ yếu đối với bệnh mạch vành so với cholesterol và huyết áp, rất yếu so với HA khi xét nguy cơ đột quy. Để ngăn 1 biến cố mạch vành (bệnh mạch vành gồm NMCT tử vong/không tử vong và đột tử), NNT cần kiểm soát Gm chặt chẽ trong 5 năm là 44 nếu giảm được 1mmol/L cholesterol; NNT là 34 nếu giảm huyết áp mỗi 10/5 mmHg và 118 nếu hạ A1c từ 8% xuống 7%. Đồng thời các tác giả xác định được lợi ích và nguy cơ trên người bệnh được điều trị tích cực 5 năm: giảm biến cố tim mạch chính 8/1000 người, nhưng lại không giảm tử vong và tăng gần 50 biến cố hạ đường huyết nặng/1000 người (hình 1) [9].



Hình 1. Ảnh hưởng của kiểm soát đường huyết trên biến chứng mạch máu lớn và nhỏ, tử vong và hạ đường huyết nặng mỗi 5 năm [9]. Thanh màu đỏ bên T là % mắc mới trong 5 năm. Thanh màu xanh bên P là hiệu quả hạ Gm tính toán. Nguy cơ tuyệt đối trên 1.000 BN nhận điều trị trong 5 năm trình bày ở đỉnh thanh. NNT cho lợi ích hay nguy cơ 5 năm trình bày bên dưới (bệnh mạch vành $p=0.03$; hạ đường huyết nặng $p<0.00001$).

2. Hiệu quả của kiểm soát đường huyết tích cực kéo dài sau khi các nghiên cứu kết thúc

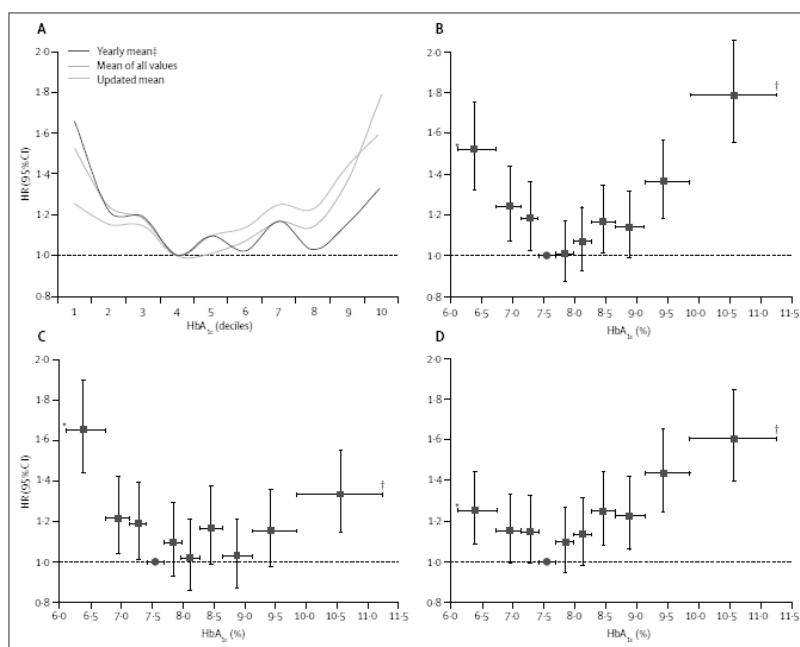
Tổng hợp những nghiên cứu trên có thể thấy 5 năm can thiệp chặt chẽ đường huyết tuy có giảm biến cố tim mạch không tử vong nhưng ở mức độ rất khiêm tốn. Có thể do thời gian can thiệp ngắn nên tần suất xảy ra biến cố quá nhỏ. Vì vậy các nghiên cứu lại tiếp tục theo dõi nhóm BN kiểm soát Gm chặt chẽ để xem có lợi ích lâu dài hay không trên tim mạch đặc biệt là tử vong.

2.1. Hậu UKPDS

Vào năm 2008, kết quả theo dõi 10 năm tiếp theo của hậu UKPDS cho thấy hiệu quả của điều trị tích cực trên NMCT và tử vong do mọi nguyên nhân không khác biệt ở giai đoạn nghiên cứu chính, lại trở nên khác biệt có ý nghĩa sau gần 10

năm theo dõi (tổng cộng là 17 năm) [10]. Chỉ đột quỵ là không có khác biệt. Nhóm IGC giảm 3.4% nguy cơ tuyệt đối mắc mới NMCT và đột quỵ; NNT để ngăn 1 biến cố là 29.4 trong 10 năm [7,10], cho thấy lợi ích gấp đôi lợi ích tính được trong bảng 1 (NNT là 118.5 trong 5 năm).

Những phân tích này cùng với số liệu quan sát được từ Cơ sở Dữ Liệu Thực hành Đa khoa (Vương Quốc Anh) cho thấy tử vong thấp nhất ở người ĐTD type 2 khi HbA_{1c} 7.5% [11]. HbA_{1c} thấp nhất (median 6.4%) hoặc cao nhất (median 10.5%) đều đi kèm với tăng tử vong do mọi nguyên nhân ở tất cả BN bất luận họ đã có hay chưa từng có biến chứng mạch máu lớn. Kết quả này khác với UKPDS do BN trong nghiên cứu UKPDS kiểm soát Gm không chặt chẽ bằng: chỉ có 15% BN đạt được HbA_{1c} < 6.5%.



Hình 2. Nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân khi đưa HbA_{1c} như biến cố định hoặc biến phụ thuộc thời gian vào mô hình. (A): cả 3 phương pháp được so sánh; (B) trung bình của tất cả HbA_{1c}; (C): giá trị quan sát lần cuối; (D): trung bình đã điều chỉnh (với những giá trị không thu thập) [11].

2.2. Hậu ACCORD, ADVANCE-ON và VADT- Follow-Up

Trong theo dõi hậu ACCORD, dù A1c của nhóm IGC tăng đến 7.3% rất gần với A1c của nhóm không tích cực 7.8%, hiệu quả giảm NMCT vẫn tiếp tục được duy trì có ý nghĩa thống kê [HR 0.84 (0.72-0.97) p=0.02] [12]. Nếu tính toàn bộ thử nghiệm, đau ngực không ổn định 0.81 (0.67-0.97), tái thông mạch vành 0,84 (0.75-0.94), đều giảm có ý nghĩa; nhưng không giảm NMCT tử vong 1.68 (0.87-3.24). Như vậy IGC sau một thời gian đủ dài (3.7 năm và thêm 1.2 năm theo dõi) mới giảm đáng kể biến cố tim mạch không tử vong.

Trong nghiên cứu ADVANCE 4.9 năm, nhóm IGC có HbA1c xuống còn 6.5%, nhóm thường quy còn 7.3% và sau 2.9 năm theo dõi của ADVANCE-ON, tất cả BN đều có mức A1c khá tương đồng nhau (7.2% vs 7.4%). Tổng cộng sau 10 năm nghiên cứu ADVANCE, không có khác biệt trong tử vong chung hay biến cố tim mạch chính ở hai nhóm [13]. Nghiên cứu ADVANCE giảm được số ca bệnh thận giai đoạn cuối nhưng không ảnh hưởng đến tử vong chung hay tử vong liên quan đến bệnh thận. Khác với hậu UKPDS, từ đầu không có hiệu quả nên về lâu dài trong ADVANCE-ON cũng không thấy lợi ích. Hơn nữa, giảm biến cố tim mạch của IGC trong UKPDS khác với ADVANCE-ON và ACCORD có thể giải thích bởi (1) độ tuổi BN tham gia ADVANCE/ACCORD cao hơn, những nguy cơ cạnh tranh khác vốn nhiều hơn ở người già không cho thấy hiệu quả trên vẹn

của can thiệp tích cực; (2) mức hạ đường huyết trong suốt thời gian nghiên cứu UKPDS không rộng giữa hai nhóm, chênh lệch A1c chỉ 0.9% trong suốt 10 năm thử nghiệm.

Nghiên cứu VADT thực hiện trên 1791 cựu chiến binh, tuổi trung bình 60.5, ĐTD 11.5 năm, 40.4% có biến chứng tim mạch/biến chứng mạch máu nhỏ. Chấm dứt cuối năm 2009, HbA1c của nhóm IGC là 6.9% không có lợi về tim mạch nhưng không nguy hiểm kể cả ở người có bệnh tim mạch từ trước. Tiếp tục theo dõi sau 2.9 năm chênh lệch A1c giữa hai nhóm không đáng kể, chỉ còn 0.2-0.3%. Đến năm 2015, tổng cộng là 9.8 năm theo dõi, nhóm IGC giảm 17% biến cố tim mạch chính có ý nghĩa so với nhóm thường quy. Điều trị tích cực ngăn được 8.6 biến cố tim mạch chính /1000 người - năm và không giảm tử vong do mọi nguyên nhân sau 12 năm theo dõi [14].

Bảng 3. Ảnh hưởng của kiểm soát đường huyết tích cực trên tim mạch qua theo dõi hậu nghiên cứu

Theo dõi hậu nghiên cứu.	HbA1c nhóm tích cực vs thường quy	Biến cố tim mạch chính	Tử vong do nguyên nhân tim mạch	Tử vong do mọi nguyên nhân
UKPDS 8.8 năm	SU-insulin 8.1% vs 8.2% Metformin 8.2% vs 8.3%	NMCT <i>Metformin:</i> RR 0.67 (0.51-0.89) p=0.005 <i>SU-Insulin:</i> RR 0.85 (0.74-0.97) p=0.01 Đột quỵ: không khác biệt		<i>Metformin:</i> RR 0.73 (0.59-0.89) p=0.002 <i>SU-Insulin:</i> RR 0.87 (0.79-0.96) p=0.007
ACCORD 4.8 năm	7.3% vs 7.8%	đau ngực không ổn định 0.81 (0.67-0.97), tái thông mạch vành 0,84 (0.75-0.94)	NMCT tử vong 1.68 (0.87-3.24)	
ADVANCE 3 năm	7.2% vs 7.4%	HR 1.00 (0.92 to 1.08) p=0.93	0.97 (0.86-1.1) P=0.63	1(0.92-1.08) P=0.91
VADT 5.6 năm	8.1% vs 8.3%	HR 0.83 (0.7-0.99) p=0.04	HR 0.88 (0.64-1.2) P= 0.42	HR 1.05 (0.89-1,25) p=0.54

NMCT: nhồi máu cơ tim, RR: risk ratio. HR: Hazard ratio.

3. Bàn luận

Những kết quả của nghiên cứu chính và theo dõi hậu nghiên cứu cho thấy lợi ích và nguy cơ khi điều trị đường máu tích cực nên được cân nhắc trong các mối quan hệ với tuổi người bệnh, bệnh tim mạch sẵn có, mức chênh A1c trước và sau khi can thiệp, cơn hạ đường huyết để hướng đến xác định giới hạn dưới của A1c phù hợp cho từng người. Mức HbA1c nhắm đến và an toàn cho tim mạch rất có

thể là từ 7% -<8% (bảng 1,3 và hình 2), trong đó mức 7.5% đạt lợi ích cao nhất. Mức thấp hơn chỉ có lợi rõ ở những người trẻ khỏe. Đây không phải là khoảng điều trị hẹp, nên không khó khăn cho các bác sĩ để đạt mục tiêu cá thể hóa. Kiểm soát Gm tích cực nên sớm thực hiện, nghĩa là ngay từ khi chẩn đoán ĐTD, bởi lợi ích cho tim mạch cao nhất ở nhóm này, nhưng cũng phải 10 năm sau mới có được. Lợi ích này kéo dài cả khi đường huyết không còn chát chẽ như trước. Đây là hiệu ứng kế thừa, chỉ thấy trong ĐTD không có trong tăng HA vì sẽ biến mất khi người bệnh không dùng thuốc hạ áp [15]. Trong đời thực, thời gian quá lâu dễ khiến BN khó duy trì mong muốn thêm thuốc để kiểm soát tốt Gm. Vì vậy thầy thuốc có thể ứng dụng hiệu ứng kế thừa vào công tác tư vấn để giúp BN có thêm động lực giữ Gm lý tưởng.

Kiểm soát đường huyết tích cực đi kèm tăng nguy cơ tử vong chưa rõ cơ chế nhưng các nghiên cứu ghi nhận tăng tử vong có liên quan đến hạ đường huyết nặng [11]. Đã tìm thấy sự liên hệ giữa kích hoạt giao cảm cùng các biểu hiện hạ kali

máu của hạ đường huyết với khởi phát rối loạn nhịp ở những người ĐTD sẵn có bệnh tim mạch [16]. Không chỉ tăng đường huyết làm kích hoạt các stress oxit hóa, cả những dao động rộng của glucose máu khi bị hạ đường huyết cũng là yếu tố kích khởi stress oxit hóa, viêm mạch máu làm gia tăng các chỉ số viêm ảnh hưởng đến tính ổn định mảng xơ vữa [17]. Do vậy kiểm soát Gm tích cực nên tiến hành từ từ, giảm dần A1c cho đến khi đạt mục tiêu và cố gắng tránh hạ đường huyết.

Dù một số phân tích cho thấy tử vong cao ở nhóm IGC không liên quan đến phác đồ điều trị và một số yếu tố nguy cơ tim mạch khác [2,11], nhưng giới chuyên môn vẫn không thôi nghi ngờ vai trò của các chiến lược điều trị khác nhau. Dùng nhiều thuốc hạ đường huyết liều cao có thể đưa đến tác dụng phụ không nhận biết. Vấn đề này sẽ được trình bày ở bài viết khác và hy vọng sáng tỏ khi nghiên cứu GRADE (Glycemia Reducing Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study) hoàn tất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:837–853.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Eng J Med 358:2545–2559.
- ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. N Eng J Med 358:2560–2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T (2009) for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Eng J Med 360:129–139.
- Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized control trials. Lancet 373:1765–1772.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA (2009). Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med 151:394–403.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ (2009). Intensive glucose control and macrovascular outcome in type 2 diabetes. Diabetologia 52:2288–2298. Erratum 52:2470.
- Skyler JS, Bergenfelz R, Bonow RO (2009). Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implication of ACCORD, ADVANCE, and the VA Diabetes Trials. A position Statement of ADA and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the AHA. Circulation 119:351–357.
- Yudkin JS, Richter B, Gale MAE (2010). Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. Diabetologia (53): 2079–2085.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. NEJM 2008; 359:1577–1589.

11. Currie CJ, Peter JR, Tynan A 92010). Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. Doi:101016/S0140-6736(09)61969-3.
12. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F (2014) Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. Lancet, doi. org/10.1016/S0140-6736(14)60611-5.
13. Zoungas S, Chalmers J, Neal B (2014), Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med ; 371:1392-1406.
14. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL (2015). Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Eng J Med 372; 23:2197-2206.
15. Maria Vinall (2014). Using the legacy effect to improve patients outcomes. MD Conference Express (Official Peer-Reviewed Highlight from the ADA 74th Scientific Sessions): 21-22.
16. Koenig W, Khuseyinova N (2007) Biomarkers of arteriosclerotic plaque instability and rupture. Arteroscler Thromb Vasc Biol, 27:15-26.
17. Choi SW, Benzie IF, Ma SW (2008). Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect ? Free Radic Biol Med 44:1217-1231.

ABSTRACT

GLUCOSE CONTROL AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN TYPE 2 DIABETES

Morbidity and mortality from cardiovascular disease substantially outweigh the risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. The impact of intensive glycemic control on microvascular complications is defined but on macrovascular diseases is still on debate. The landmark studies, UKPDS, ADVANCE, ACCORD, and VADT, found an unsignificant reduction in cardiovascular events in intensively treated patients. When the studies combined, there is consensus that non-fatal coronary episodes are reduced by intensive control, whereas stroke, cardiovascular mortality and total mortality are unaffected. Furthermore, the long-term follow-up of these trials showed a significant reduction in cardiovascular events and myocardial infarction in the initially intensively treated group if the benefit has ever existed in the active period of trials (known as legacy effect).

The most important lesson to be learnt from the trials is that intensive glucose control brought benefits clearly in patients without CVD, no benefit in patients with advanced disease. A1c level is safe for CV disease probably is 7%- < 8%, and 7.5% can reach the highest benefit. IGC needs to be introduced much earlier, from the time of diagnosis of diabetes because it may take 10 years to get the overt benefit in cardiovascular diseases.

LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ TESTOSTERON HUYẾT TƯƠNG VỚI THỜI GIAN MẮC BỆNH, GLUCOSE MÁU VÀ HbA1c Ở BỆNH NHÂN NAM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Nguyễn Thị Phi Nga, Hồ Thị Lê**, Phạm Cao Kỳ**

*Bệnh viện Quân Y 103, **Học viện Quân Y

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan của nồng độ testosterone với thời gian mắc bệnh, glucose máu lúc đói và HbA1c ở bệnh nhân nam đái tháo đường тип 2.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 90 bệnh nhân nam ĐTD type 2 và 37 nam giới bình thường.

Kết quả: Có liên quan giữa nồng độ testosterone với thời gian mắc bệnh đái tháo đường. Có tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone bệnh nhân nam ĐTD type 2 với HbA1c ($r = -0,235$, $p < 0,05$). Chưa thấy tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone huyết tương với glucose máu lúc đói.

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, nồng độ testosterone huyết tương.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng giảm nồng độ các hormon sinh dục mà đại diện và chủ yếu ở nam giới là giảm testosterone được chứng minh là tương đối thường gặp ở các bệnh nhân mắc bệnh mạn tính. Trên đối tượng nam đái tháo đường (ĐTD) type 2, giảm testosterone được giải thích bởi sự phối hợp nhiều cơ chế bệnh sinh. Sự giảm nồng độ testosterone dẫn đến nhiều hậu quả như suy sinh dục hay làm trầm trọng các biểu hiện của bệnh đái tháo đường. Ngược lại, các đặc trưng trên đối tượng nam đái tháo đường như thời gian mắc bệnh hay mức độ kiểm soát bệnh cũng ảnh hưởng đến nồng độ testosterone. Đã có nhiều nghiên cứu đơn lẻ về nồng độ testosterone trên đối tượng nam đái tháo đường, tuy nhiên mối liên quan với các đặc trưng trên của bệnh thì chưa rõ. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Tìm hiểu mối liên quan của nồng độ testosterone với thời gian mắc bệnh, glucose và HbA1c ở bệnh nhân nam đái tháo đường type 2.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 127 nam giới, chia làm hai nhóm:

Nhóm bệnh (gồm 90 bệnh nhân nam ĐTD type 2 điều trị tại Khoa Khớp - Nội tiết Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 5 năm 2014 đến tháng 5 năm 2015).

Nhóm chứng (gồm 37 nam giới bình thường đến khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện 103).

- Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh:

Các bệnh nhân ĐTD type 2 đồng ý tham gia nghiên cứu. ĐTD được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Mỹ 1997 và WHO công nhận 1998. Chẩn đoán type 2 dựa vào một số tiêu chuẩn của WHO (1985) có vận dụng cho phù hợp với điều kiện Việt Nam.

- Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng:

Các nam giới bình thường, có độ tuổi tương đương nhóm bệnh.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Nhóm nghiên cứu:

+ Mắc các rối loạn về chức năng sinh dục (không do ĐTD).

+ Bệnh nhân đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ testosterone.

+ Bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính: suy thận mạn (không do ĐTD), suy gan mạn, bệnh đa u tủy xương, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng kém hấp thu.

+ Bệnh nhân không thu thập đủ số liệu hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: Các trường hợp dùng thuốc ảnh hưởng đến nồng độ testosterone hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu tiên cứu, mô tả cắt ngang, có so sánh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

2.2. Các biến số dùng trong nghiên cứu

2.2.1. Tuổi:

Tuổi bệnh nhân là tuổi tại thời điểm nhập viện.

2.2.2. Thời gian mắc bệnh (TGMB) dài/ tháo đường:

Đơn vị tính bằng năm, chia thành 2 nhóm: < 5 năm, ≥ 5 năm.

2.2.3. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ kiểm soát glucose máu:

Đánh giá theo mục tiêu kiểm soát glucose máu lúc đói theo WHO (2002), dựa vào chỉ số glucose máu lúc đói và HbA1c.

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn đánh giá kiểm soát glucose máu, HbA1c

Chỉ tiêu	Tốt	Chấp nhận được	Kém
Glucose máu lúc đói (mmol/l)	4,4 - 6,1	6,1 - ≤ 7,0	> 7,0
HbA1c (%)	< 6,5	6,5 ≤ - ≤ 7,5	> 7,5

2.2.4. Nồng độ testosterone toàn phần huyết tương

- Phương pháp định lượng: Sử dụng nguyên lý miễn dịch men định lượng vi chất (Microparticle enzym immuno assay - MEIA) trên hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch tự động Architect Ci16000 (Abbott) tại Khoa Sinh hóa Bệnh viện 103.

- Tiêu chuẩn bát thường nồng độ testosterone (T)

Được đánh giá là bệnh lý khi nồng độ testosterone huyết tương của nhóm bệnh lớn hơn (tăng) hoặc nhỏ hơn (giảm) so với nồng độ testosterone trung bình huyết tương của nhóm chứng cộng hoặc trừ 1 lần độ lệch chuẩn (tăng: testosterone > $\bar{X} + SD$, giảm: testosterone < $\bar{X} - SD$).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Excel 2007.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và nồng độ testosterone huyết tương nhóm nghiên cứu

Chỉ tiêu	Nhóm ĐTD (n = 90)	Nhóm chứng (n = 37)	p
Tuổi trung bình (năm)	$62,19 \pm 10,29$	$58,38 \pm 11,15$	> 0,05
Testosterone (ng/ml)	Trung bình	$4,54 \pm 1,99$	< 0,05
	Cao nhất	10,09	
	Thấp nhất	0,13	
		11,68	
		1,19	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $62,19 \pm 10,29$. Kết quả này cũng tương tự với tuổi trung bình ở bệnh nhân ĐTD trong nghiên cứu của các tác giả Lê Thanh Toàn ($61,1 \pm 19,9$) [3] và Ngô Thị Thu Trang ($62,8 \pm 11,2$) [4]. Có thể nhận thấy các nghiên cứu đều kết luận tuổi mắc

bệnh tương đối cao. Điều này phù hợp với đặc điểm bệnh ĐTD týp 2, khi tuổi cao là yếu tố nguy cơ của bệnh.

Nồng độ testosterone huyết tương ở nhóm bệnh nhân ĐTD týp 2 trong nghiên cứu này là $4,54 \pm 1,99$ ng/ml, giảm so với nhóm chứng ($5,53 \pm 2,35$ ng/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Một số cơ chế được chứng minh cho sự giảm nồng độ testosterone ở bệnh nhân ĐTD gồm có suy giảm tuyến sinh dục (do giảm lưu lượng máu nuôi dưỡng, rối loạn hoạt động thần kinh chi phối, căng thẳng kéo dài do bệnh mạn tính...) dẫn đến giảm hoạt động của các nhóm tế bào của tinh hoàn, trong đó có tế bào Leydig, làm giảm sản sinh testosterone. Đồng thời, sự tăng đường máu còn gây kích thích tiết LH, dẫn đến giảm tổng hợp testosterone của tế bào Leydig. Ngoài ra, còn do sự giảm tổng hợp và tăng tiêu hủy Lipid trong khi testosterone là một steroid hormon, được tổng hợp phần lớn từ cholesterol. Ở bệnh nhân ĐTD, quá trình tổng hợp và tiêu hủy lipid bị rối loạn dẫn đến giảm tổng hợp testosterone. Như vậy, ở bệnh nhân ĐTD, hàm lượng testosterone huyết tương sẽ giảm thấp và cả globulin gắn hormon sinh dục

cũng giảm thấp.

Nhiều tác giả nghiên cứu nồng độ testosterone trên bệnh nhân nam đái tháo đường cũng cho kết quả tương tự. Như nghiên cứu tiến hành trên 1089 bệnh nhân nam ĐTD týp 2 điều trị tại Trung tâm ĐTD ở Amman, Jordan của tác giả Ayman A Al Hayek và cộng sự (2009) rút ra kết luận rằng 36,5% bệnh nhân có giảm testosterone huyết tương, 29% có biểu hiện của hội chứng suy sinh dục nam [5]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Quýnh và cs (2007) ghi nhận nồng độ testosterone huyết tương ở bệnh nhân ĐTD týp 2 giảm so với nhóm chứng ($9,7 \pm 3,74$ ng/ml so với $10,4 \pm 3,42$ ng/ml) [2]. Một nghiên cứu tại Bệnh viện Y Dược Huế của Nguyễn Thị Bạch Oanh và cộng sự (2011) kết luận rằng nồng độ testosterone trung bình của nhóm bệnh nhân ĐTD týp 2 ($4,5 \pm 1,59$ ng/ml) giảm so với nhóm chứng ($5,27 \pm 1,59$ ng/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [1].

Có thể thấy rằng kết quả này cùng với các nghiên cứu kể trên đều cho thấy sự giảm nồng độ testosterone huyết tương ở bệnh nhân ĐTD týp 2. Testosterone còn được coi là một chỉ dấu để tiên lượng bệnh nhân ĐTD týp 2.

Bảng 2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh, mức độ kiểm soát glucose máu, HbA1c

Chỉ tiêu		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Thời gian mắc bệnh (năm)	< 5 năm	52	57,8
	≥ 5 năm	38	42,2
	Trung bình	$4,9 \pm 4,5$	
Kiểm soát glucose máu lúc đói (mmol/l)	Tốt/Chấp nhận được (≤ 7)	17	18,9
	Kém (> 7)	73	81,1
	Trung bình	$11,77 \pm 5,81$	
Kiểm soát HbA1c (%)	Tốt ($< 6,5$)	14	15,6
	Chấp nhận được ($6,5 - 7,5$)	12	13,3
	Kém ($> 7,5$)	64	71,1
	Trung bình	$9,05 \pm 2,26$	

Thời gian mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $4,9 \pm 4,5$ năm, phần lớn bệnh nhân mắc bệnh trong vòng 5 năm. Kết quả này cũng tương tự với nhận định của các tác giả Lingxu và cs ($5,17 \pm 3,5$ năm) [10], Ngô Thị Thu Trang ($5,3 \pm 4,3$ năm; 52,7% bệnh nhân mắc bệnh < 5 năm).

Trong các tiêu chí đánh giá kiểm soát ĐTD theo Hội Nội tiết đái tháo đường Việt Nam 2009, chúng tôi chọn 2 chỉ tiêu là glucose máu và HbA1c. Đa số các nghiên cứu trong và ngoài nước đều kết luận việc

kiểm soát các chỉ tiêu này ở đối tượng bệnh nhân nhập viện còn kém. Tại Hoa Kỳ có 64% BN ĐTD có HbA1c > 7,5; còn con số này ở châu Á là 79%. Tác giả Lê Thanh Toàn kết luận 20,5% số bệnh nhân ĐTD týp 2 có mức glucose máu tốt/chấp nhận được và 79,5% kém [3], trong khi nghiên cứu của Ngô Thị Thu Trang cho thấy tỉ lệ BN có mức glucose máu lúc đói tốt/chấp nhận được chiếm 20%, thấp hơn so với nhóm kiểm soát kém (80%), tỉ lệ nhóm có mức HbA1c kiểm soát kém là 70%, nồng độ glucose máu trung bình là $12,15 \pm 6,17$ mmol/l, nồng độ HbA1c trung bình là $9,69 \pm 2,80\%$ [4].

2. Liên quan giữa nồng độ testosterone huyết tương với thời gian mắc bệnh và mức độ kiểm soát bệnh ở bệnh nhân nam đái tháo đường týp 2

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ testosterone với thời gian mắc ĐTD

Chỉ tiêu	Thời gian mắc ĐTD (năm)		p
	< 5 (n = 52)	≥ 5 (n = 38)	
Nồng độ testosterone (ng/ml)	$4,96 \pm 1,92$	$3,96 \pm 1,97$	< 0,05
Giảm testosterone [n (%)]	8 (15,4)	13 (34,2)	< 0,05

Thời gian mắc ĐTD được coi là một trong những yếu tố thúc đẩy sự xuất hiện và mức độ trầm trọng của các biến chứng. Kết quả của chúng tôi cho thấy có liên quan giữa nồng độ testosterone huyết tương với thời gian mắc bệnh. Cụ thể, nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm có nồng độ testosterone giảm thấp và tỉ lệ giảm testosterone cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có thời gian này < 5 năm ($3,96 \pm 1,97$ ng/ml so với $4,96 \pm 1,92$ ng/ml; và 34,2% so với 15,4%; p < 0,05).

Nghiên cứu của Ayman A.và cs trên 1089 nam ĐTD týp 2 tại trung tâm điều trị ĐTD Amma, Jordan trong 1 năm cũng cho nhận định tương tự khi thấy nồng độ testosterone thấp hơn và tỉ lệ giảm testosterone cao hơn ở nhóm có thời gian ĐTD ≥ 10 năm so với nhóm có thời gian mắc bệnh < 10 năm, có ý nghĩa thống kê (p = 0,005) [5].

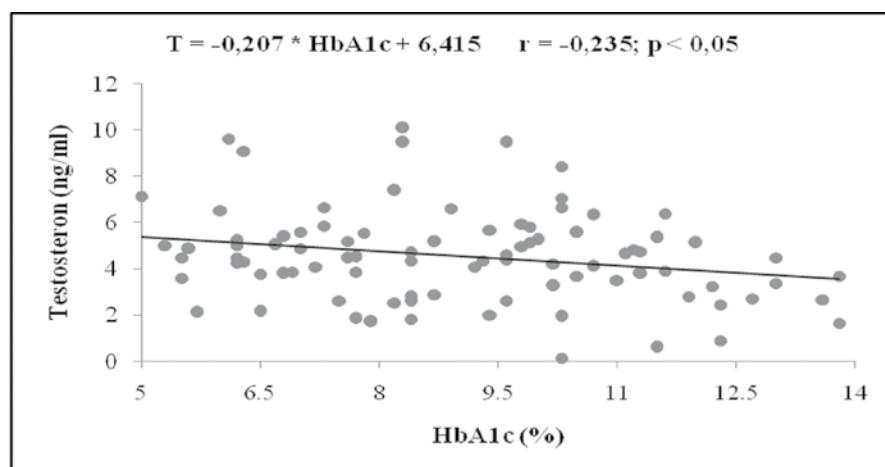
Tuy nhiên, tác giả Ganesh HK khi nghiên cứu trên 100 nam ĐTD týp 2 tại Ấn Độ lại kết luận tình trạng suy sinh dục không có liên quan với thời gian mắc bệnh [7].

Thời gian mắc ĐTD càng dài, tác động của tình trạng glucose máu cao càng nhiều lên chức năng tuyến sinh dục, cũng như giải phẫu mạch máu, thần kinh chi phối hoạt động tuyến sinh dục dẫn đến giảm sản xuất testosterone. Tuy nhiên, nếu kiểm soát tốt bệnh, có thể không chế được sự xuất hiện các biến chứng cũng như sự suy giảm chức năng sinh dục theo thời gian.

Bảng 4. Phương trình tương quan giữa nồng độ testosterone huyết tương với glucose máu lúc đói và HbA1c

Chỉ tiêu	Fương trình	r	p
Glucose máu lúc đói (mmol/l)	$T = -0,035 * \text{Glucose} + 4,951$	-0,102	> 0,05
HbA1c (%)	$T = -0,207 * \text{HbA1c} + 6,415$	-0,235	< 0,05

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự, với các nồng độ glucose máu và HbA1c trung bình lần lượt là $11,77 \pm 5,81$ mmol/l và $9,05 \pm 2,26$ (%) với 18,9% bệnh nhân kiểm soát tốt/chấp nhận được chỉ tiêu glucose máu lúc đói trong khi 81,1% số bệnh nhân kiểm soát kém. Ngoài ra, tỉ lệ bệnh nhân có mức HbA1c kiểm soát kém là 71,1%. Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy việc kiểm soát bệnh ở phần lớn bệnh nhân còn kém. Điều này có thể do hiểu biết về bệnh, việc tuân thủ điều trị và theo dõi của bệnh nhân còn hạn chế. Đây cũng là một nguyên nhân chủ yếu đòi hỏi bệnh nhân đi khám và nhập viện.



Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ testosterone với nồng độ HbA1c

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tương quan giữa nồng độ glucose máu và HbA1c với nồng độ testosterone huyết tương. Kết quả cho thấy Có tương quan nghịch, mức độ yếu giữa nồng độ testosterone với nồng độ HbA1c, $r = -0,235$, $p < 0,05$. Chưa thấy tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone huyết tương với glucose máu lúc đói.

Các tác giả khác cũng cho thấy có liên quan giữa testosterone huyết tương với glucose máu và HbA1c. Grosman nhận định có tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone huyết tương với nồng độ glucose máu ($r = -0,11$; $p = 0,005$) khi nghiên cứu rối loạn chuyển hóa ở nam trưởng thành [8]. Nghiên cứu nguy cơ bệnh tim mạch trên 50 nam giới của Simon và cs cho thấy nhóm nam giới có giảm testosterone huyết tương có nồng độ glucose máu lúc đói và glucose máu sau ăn 2 giờ cao hơn nhóm có testosterone bình thường ($p < 0,04$ và $p < 0,02$ tương ứng) [11]. Ayman A và cs cũng kết luận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,009$) về nồng độ testosterone, tỉ lệ bệnh nhân giảm testosterone giữa nhóm có mức HbA1c tốt/chấp nhận được so với nhóm có chỉ số này ở mức kém khi nghiên cứu 1089 bệnh nhân nam ĐTDĐ тип 2 [5]. Một nghiên cứu khác trên 255 bệnh nhân nam ĐTDĐ тип 2 của Fukui M và cs cũng cho kết quả có tương quan nghịch giữa testosterone huyết tương với HbA1c ($r = -0,278$, $p < 0,0001$) [6].

Như vậy, nồng độ testosterone huyết tương có liên quan với mức độ kiểm soát glucose máu và

HbA1c. Nghiên cứu của chúng tôi thấy có tương quan giữa nồng độ testosterone với HbA1c mà chưa thấy liên quan giữa mức độ kiểm soát nồng độ glucose máu với testosterone, có thể do xét nghiệm glucose máu tại một thời điểm phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chế độ ăn ngày hôm trước, đồng thời glucose máu cũng chưa phản ánh chính xác và ổn định thực trạng kiểm soát bệnh trong thời gian dài bằng HbA1c. Tuy nhiên, kiểm soát tốt ĐTDĐ vẫn là mục tiêu hàng đầu trong điều trị bệnh, giúp ngăn chặn các biến chứng mạn tính trong đó có suy sinh dục. Ngược lại, testosterone cũng tác động lên việc cải thiện nồng độ HbA1c ở bệnh nhân ĐTDĐ. Boyanov nghiên cứu hiệu quả của liệu pháp testosterone trong 3 tháng trên 48 bệnh nhân nam ĐTDĐ тип 2, kết quả cho thấy HbA1c giảm 1,8% ($p < 0,05$). Nghiên cứu khác của tác giả Kapoor cũng nhận định bổ sung testosterone cho bệnh nhân nam ĐTDĐ тип 2 giúp HbA1c giảm được 0,4% ($p = 0,03$) [9].

IV. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân nam ĐTDĐ тип 2 có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm có nồng độ testosterone thấp hơn và tỉ lệ giảm testosterone cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mắc bệnh < 5 năm ($3,96 \pm 1,97$ ng/ml so với $4,96 \pm 1,92$ ng/ml và 34,2% so với 15,4%; $p < 0,05$). Có tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone bệnh nhân nam ĐTDĐ тип 2 với HbA1c ($r = -0,235$, $p < 0,05$). Chưa thấy tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone huyết tương với glucose máu lúc đói.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Bạch Oanh, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Cửu Lợi (2012), “Nồng độ Testosterone ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, Tạp chí Nội tiết – Đái tháo đường. 6/2012 (Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị Nội tiết và Đái tháo đường Toàn quốc lần thứ IV), pp. 317 – 324.
2. Nguyễn Văn Quỳnh, Trần Đình Thắng, Nguyễn Xuân Hiệp (2007), “Nghiên cứu nồng độ Testosteron ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, Báo cáo toàn văn các đề tài khoa học: Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành nội tiết và chuyển hóa lần thứ 3.
3. Lê Thanh Toàn (2011), Nghiên cứu mật độ xương, tỷ lệ loãng xương ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy bằng phương pháp DEXA, Học viện Quân Y.
4. Ngô Thị Thu Trang (2013), Nghiên cứu mật độ xương, tỉ lệ loãng xương ở bệnh nhân nữ, đái tháo đường típ 2, Học viện Quân y.
5. Al Hayek A., Y. S. Khader, S. Jafal et al. (2013), “Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study”, J Family Community Med. 20(3), pp. 179-86.
6. Fukui M., M Tanaka, G Hasegawa et al. (2008), “Association between serum bioavailable testosterone concentration and the ratio of glycated albumin to glycated hemoglobin in men with type 2 diabetes”, Diabetes Care. 31(3), pp. 397-401.
7. Ganesh H K., H. A. Vijaya Sarathi, J. George et al. (2009), “Prevalence of hypogonadism in patients with type 2 diabetes mellitus in an Asian Indian study group”, Endocr Pract. 15(6), pp. 513-20.
8. Grosman H., M. Rosales, B. Fabre et al. (2014), “Association between testosterone levels and the metabolic syndrome in adult men”, Aging Male. 17(3), pp. 161-5.
9. Hugh Jones T. (2010), “Effects of testosterone on Type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome”, Journal of Diabetes. 2(3), pp. 146-156.
10. Ling Xu, Mei Cheng, Xiangqun Liu et al. (2006), “Bone mineral density and its Related Factors in Elderly Male Chinese Patients with Type 2 Diabetes”, Archives of Medical Research. 38, pp. 259-264.
11. Simon D., MA Charles, K Nahoul et al. (1997), “Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study”, J Clin Endocrinol Metab. 82(1), pp. 682-5.

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN CONCENTRATION OF PLASMA TESTOSTERONE AND DURATION OF DIABETES, GLUCOSE AND HbA1c LEVELS IN MALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Objective: To evaluate the relationship between plasma testosterone levels and duration of diabetes, levels of fasting glucose and HbA1c in male patients with type 2 diabetes.

Method: Prospective, cross-sectional study conducted in 90 male patients with type 2 diabetes and 37 healthy males.

Results: There was a relation between plasma testosterone level with duration of diabetes. There was a negative correlation between plasma testosterone level with HbA1c ($r = -0.235$, $p < 0.05$). The correlation between concentration of plasma testosterone and fasting glucose level was not statistically significant.

Keywords: type 2 diabetes, concentration of plasma testosterone.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ RESISTIN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Vũ Thị Minh Thu*, Đoàn Văn Đệ*

* Học viện Quân y

TÓM TẮT

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh nội tiết chuyển hóa đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu mạn tính. Trong đó bệnh ĐTĐ тип 2 chiếm 90 - 95% với cơ chế chủ yếu là kháng insulin. Vai trò của các cytokin và adipokin với kháng insulin và bệnh ĐTĐ тип 2 đã được biết đến từ lâu, trong đó có Resistin. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát nồng độ Resistin ở 47 bệnh nhân (BN) ĐTĐ тип 2 và 23 đối tượng nhóm chứng, tìm hiểu mối liên quan nồng độ Resistin với một số đặc điểm ở BN ĐTĐ тип 2. Kết quả cho thấy nồng độ Resistin tăng ở BN ĐTĐ тип 2 có béo phì so với BN ĐTĐ тип 2 không béo phì và nhóm chứng, nồng độ Resistin tương quan thuận khá chặt chẽ với chỉ số BMI, vòng bụng, Glucose.

Từ khóa: Bệnh ĐTĐ тип 2, Resistin, béo phì.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Ngày nay, lối sống thay đổi với ít vận động, tăng thức ăn nhanh, dẫn đến tăng tích trữ mỡ thừa (béo phì), rối loạn lipid máu, kháng insulin và hậu quả là làm tăng tỉ lệ bệnh ĐTĐ тип 2. Do vậy, mô mỡ ngày càng được các nhà khoa học nghiên cứu và đánh giá. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng mô mỡ không đơn giản chỉ là nơi dự trữ năng lượng mà còn được xem như cơ quan nội tiết tiết ra các Adipokin có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của một số bệnh như THA, ĐTĐ, bệnh tim mạch... Trong các Adipokin, Resistin được biết đến như là một hormon liên kết béo phì với bệnh ĐTĐ тип 2[9]. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ Resistin ở bệnh nhân ĐTĐ тип 2.

2. Tìm hiểu mối liên quan nồng độ Resistin với một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ тип 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. **Đối tượng nghiên cứu:** 70 đối tượng được chia thành 2 nhóm

- Nhóm bệnh: 47 BN ĐTĐ тип 2 chia thành 21 BN ĐTĐ тип 2 có béo phì (BP) và 26 BN ĐTĐ тип 2

không béo phì (KBP) được chọn theo tiêu chuẩn.

+ Chẩn đoán bệnh đái tháo đường theo tiêu chuẩn của WHO năm 1999[3]: (1) Có các triệu chứng lâm sàng của bệnh ĐTĐ, nồng độ glucose máu tại thời điểm bất kỳ $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$, hoặc (2) Glucose máu tương lúc đói $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ (ít nhất 2 lần thử máu sau một đêm nhịn đói ít nhất là 8 giờ) hoặc (3) Glucose máu giờ thứ 2 $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống.

+ Chẩn đoán тип 2 của bệnh ĐTĐ theo ADA (2003) [4] chủ yếu dựa vào tuổi, triệu chứng khởi phát bệnh, thể trạng, các biến chứng, thuốc kiểm soát đường máu.

+ Chẩn đoán béo phì theo WHO (2000) áp dụng cho người Đông Nam Á: béo phì khi BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ [10].

- Nhóm chứng: 23 người lựa chọn theo tiêu chuẩn.

+ Có tuổi tương đương nhóm bệnh.

+ Không bị ĐTĐ: Glucose máu $\leq 5,6 \text{ mmol/l}$.

+ Không có béo phì (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$).

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân ở Khoa Khớp - Nội tiết Bệnh viện 103 từ tháng 6/2014 đến 4/2015.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu là nghiên cứu mô tả, cắt ngang, có so sánh đối chứng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

- Các bước tiền hành: Nhóm bệnh và nhóm chứng được.

+ Thăm khám lâm sàng: khai thác các triệu chứng cơ năng và đo vòng bụng (VB), vòng mông, cân nặng, chiều cao, huyết áp.

+ Xét nghiệm cận lâm sàng: các chỉ số Glucose, lipid máu, insulin, HbA1C tại labo xét nghiệm Khoa Sinh hóa Bệnh viện 103.

+ Định lượng Resistin huyết tương theo phương pháp ELISA, sử dụng bộ kit Human Resistin của hãng Demedetec/ Đức tại labo xét nghiệm Khoa Sinh lý bệnh, Học viện Quân Y.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm excel 2007 và SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới ở các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm			p
	ĐTĐ тип 2 BP (n = 21)	ĐTĐ тип 2 KBP (n = 26)	Chứng (n = 23)	
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$	$60,4 \pm 9,7$	$60,9 \pm 8,8$	$54,1 \pm 11,9$
	< 60	8 (38,1%)	9 (34,6%)	11(44,7%)
	≥ 60	13 (61,9%)	17 (65,4%)	12(52,2%)
Giới	Nam	17 (81%)	11(42,3%)	15 (65,2%)
	Nữ	4 (19%)	15 (57,7%)	8 (34,8%)

Không có sự khác biệt về tuổi trung bình cũng như phân bố các nhóm tuổi giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng; phân bố về giới giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương đương nhau ($p > 0,05$). Kết quả phân bố tuổi và giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước như Nguyễn Kim Lưu[1], Nguyễn Thị Phi Nga[2].

2. Nồng độ resistin ở bệnh nhân ĐTĐ тип 2

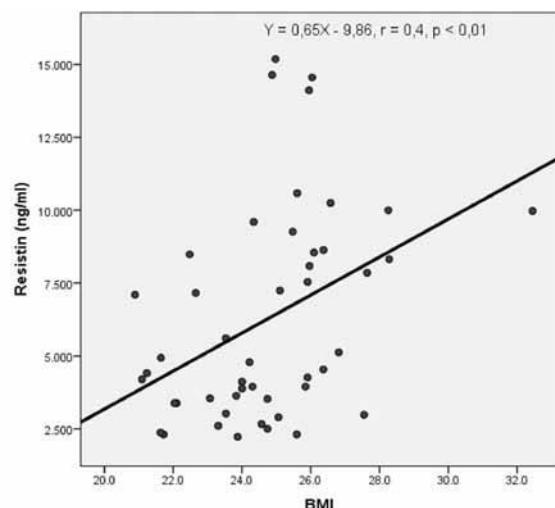
Bảng 2. Nồng độ resistin ở các đối tượng nghiên cứu

Resistin	ĐTĐ тип 2 BP (1) n = 21	ĐTĐ тип 2 KBP (2) n = 26	Nhóm chứng n = 23 (3)
$\bar{X} \pm SD$	$7,67 \pm 3,42$	$5,12 \pm 3,45$	$5,31 \pm 2,3$
P	$p12 < 0,01, p13 < 0,05 < 0,05, p23 > 0,05$		

Resistin được tiết từ mô mỡ, được cho là hormone liên kết béo phì và bệnh ĐTĐ. Các nghiên cứu khác trên thế giới đều thấy rằng những BN ĐTĐ тип 2 có béo phì có nồng độ Resistin tăng cao hơn bệnh nhân ĐTĐ тип 2 không béo phì. Bằng phương pháp chụp CLVT để ước lượng khối lượng mỡ ở vùng dưới da, trung thất và màng ngoài tim, người ta thấy rằng khối lượng mỡ cơ thể tương quan thuận với nồng độ Resistin và làm tăng nồng độ Resistin[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả phù hợp, nồng độ Resistin ở bệnh nhân ĐTĐ тип 2 có béo phì là $7,67 \pm 3,42$ ng/ml cao hơn so với nhóm bệnh nhân ĐTĐ тип 2 không có béo phì $5,12 \pm 3,45$ ng/ml và nhóm chứng $5,31 \pm 2,3$ ng/ml có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3. Mối liên quan nồng độ Resistin với một số đặc điểm ở bệnh nhân ĐTD type 2

3.1. Tương quan nồng độ Resistin với chỉ số khối cơ thể (BMI)

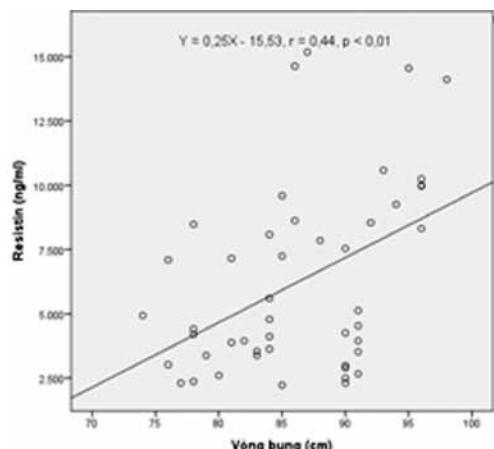


Resistin có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với chỉ số BMI, hệ số tương quan là $r = 0,401$, $p = 0,005$. Phương trình tương quan là:

$$Y = 0,65X - 9,86.$$

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu gần đây như nghiên cứu của Chen (2009)[5], Naglaa (2012)[8]. Điều này chứng tỏ Resistin tỉ lệ thuận với khối lượng mỡ trong cơ thể.

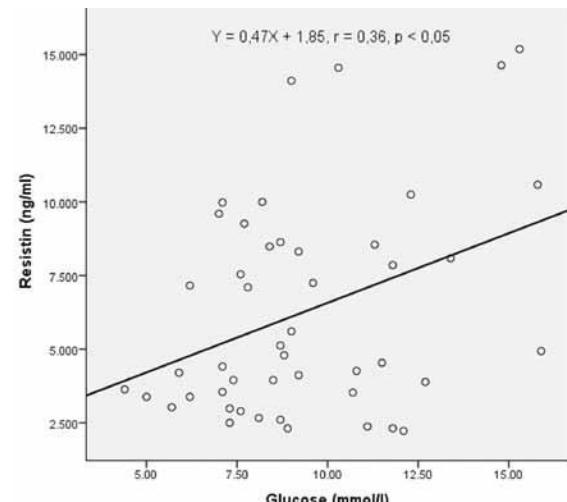
3.2. Mối tương quan của Resistin với vòng bụng



Resistin có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với chỉ số VB, hệ số tương quan là $r = 0,442$, $p = 0,002$. Phương trình tương quan là $Y = 0,25X$

- 15,53. Từ đó cho thấy nồng độ Resistin tăng cao ở những đối tượng có béo trung tâm (béo bụng). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Gharibeh (2010)[6] ($r = 0,22$), Naglaa (2012)[8] ($r = 0,39$).

3.3. Mối tương quan của nồng độ Res với chỉ số Glucose máu



Vai trò của Resistin trong điều hòa chuyển hóa glucose được đề cập đến trong các nghiên cứu khác nhau dựa trên các mô hình thực nghiệm ở động vật. Truyền Resistin huyết thanh dẫn đến tình trạng tăng glucose máu có thể giải thích được bằng việc tăng sản xuất glucose từ gan. Ngược lại giảm nồng độ Resistin bằng cách hủy gen mã hóa Resistin, truyền kháng thể kháng Resistin đều có tác dụng bảo vệ chống lại tình trạng tăng đường máu chủ yếu là do khôi phục đáp ứng của gan với insulin[9]. Từ đó cho thấy nồng độ Resistin và Glucose máu có mối liên hệ mật thiết với nhau. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Resistin có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với Glucose máu lúc đói, hệ số tương quan là $r = 0,36$, $p < 0,05$. Phương trình tương quan $Y = 0,47X + 1,85$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Naglaa (2012)[8].

IV. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 47 BN ĐTD type 2 và 23 người không bị ĐTD, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Nồng độ Resistin ở BN ĐTD típ 2

Nồng độ Resistin huyết tương tăng cao ở BN ĐTD típ 2 có BP ($7,67 \pm 3,42$ ng/ml) so với ĐTD típ 2 KBP ($5,12 \pm 3,45$ ng/ml) và người không bị ĐTD ($5,31 \pm 2,3$ ng/ml) ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Kim Lưu (2012) Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Adiponectin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, Luận án tiến sĩ, Học Viện Quân Y, Hà Nội.

2. Nguyễn Thị Phi Nga (2009) Nghiên cứu nồng độ TNF-a, CRP huyết thanh và liên quan với hình thái, chức năng động mạch cảnh gốc bằng siêu âm doppler mạch ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, Luận án tiến sĩ, Học Viện Quân Y, Hà Nội.

3. Alberti, K. G., et al (1998) "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation". Diabet Med, 15 (7), pp.539-553.

4. American, Diabetes Association (2003) "Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus". Diabetes Care, 26 (1), pp.5-20.

5. Chen, Brian H., et al. (2009) "Circulating Levels of Resistin and Risk of Type 2 Diabetes in

2. Mối liên quan giữa nồng độ Resistin với một số đặc điểm của BN ĐTD típ 2

Nồng độ Resistin huyết tương ở BN ĐTD típ 2 có tương quan thuận khái chặt chẽ với BMI, vòng bụng, glucose máu lúc đói ($p < 0,05$).

Men and Women: Results From Two Prospective Cohorts". Diabetes Care, 32 (2), pp.329-334.

6. Gharibeh M.Y, Al Tawallbeh G.M., Abboud M.M. (2010) "Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients". Elsevier Masson SAS, 36, pp. 443-449.

7. Jain, S. H., et al. (2009) "Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study". Diabetes Care, 32 (5), pp.903-908.

8. Naglaa A.a., et al (2012) "Correlation of serum resistin level with insulin resistance and severity of retinopathy in type 2 diabetes mellitus". Journal of Saudi Chemical Society, pp.1-6.

9. Steppan, C. M., et al. (2001) "The hormone resistin links obesity to diabetes". Nature, 409 (6818), pp.307-312.

10. World Health Organization (2000) The Asia Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment, p.20.

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic disorder characterized by extensive state of chronic hyperglycaemia. In that type 2 diabetes accounts for 90-95% with the main mechanism is insulin resistance. The role of cytokines and adipokine with insulin resistance and type 2 diabetes is known, Resistin is one of them. In this study, we measured serum Resistin levels in 47 patients with type 2 diabetes and 23 controls, as well as exploring the relationship concentration serum Resistin with clinical indicators, preclinical in patients with type 2 diabetes. Results showed that serum Resistin levels were significantly higher in obese patients with type 2 diabetes than in non-obese patients with type 2 diabetes and controls, Resistin correlated significantly and positively with BMI, waist circumference and Glucose.

Keyword: Diabetes type 2 mellitus, Resistin, Obesity.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ IGF-1 HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Nguyễn Tiên Sơn*, Nguyễn Thị Phi Nga*

* Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu nồng độ IGF-1 huyết tương và mối liên quan với một số đặc điểm ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2.

Phương pháp: 126 đối tượng được chia thành 2 nhóm: nhóm chứng và nhóm nghiên cứu, được khám xét lâm sàng và định lượng IGF-1 huyết tương.

Kết quả: nồng độ IGF-1 huyết tương của nhóm nghiên cứu là $44,46 \pm 28,60$ (ng/mL). Nồng độ IGF-1 huyết tương có mối tương quan nghịch mức độ vừa với tuổi, chưa thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giới, chỉ số BMI và vòng bụng.

Từ khóa: nồng độ IGF-1 huyết tương, đái tháo đường тип 2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh thường gặp, mang tính xã hội cao ở nhiều nước. Bệnh có xu hướng gia tăng trên thế giới cũng như tại Việt Nam[6]. Sự tăng mạn tính của glucose máu sẽ dẫn đến những biến chứng đa hệ cơ quan trong đó có các rối loạn về nội tiết tuy biểu hiện không rầm rộ nhưng lại ảnh hưởng dần dần và nghiêm trọng đến sự phát triển và toàn vẹn của cơ thể[6]. Trong đó, những biến đổi về nồng độ các chất có liên quan đến tình trạng tăng glucose máu, kháng insulin, mà điển hình là IGF-1 là những tổn thương hay gặp nhưng dễ bị bỏ qua.

Sự giảm thiểu nồng độ IGF-1 dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng. Bao gồm: sự tăng glucose máu, giảm mức lọc cầu thận,... [4]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ IGF-1 huyết tương, mật độ xương và mối liên hệ của chúng, nhưng trên bệnh nhân đái tháo đường тип 2 thì vấn đề này còn nhiều điểm chưa sáng tỏ.

Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm:

- Nghiên cứu nồng độ IGF-1 huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2.

- Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ IGF-1

huyết tương với 1 số đặc điểm ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2 (tuổi, chỉ số BMI, vòng bụng).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 126 người được chia thành 2 nhóm: nhóm BN nghiên cứu và nhóm chứng.

- + Nhóm chứng: 45 người bình thường có độ tuổi tương đương với nhóm BN nghiên cứu, đến khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Bộ Công An 198.

- + Nhóm nghiên cứu: 81 BN được chẩn đoán ĐTDĐ type 2 (lần đầu hoặc đã điều trị bằng thuốc uống hạ glucose máu) đang điều trị tại Khoa Tim - Mạch, Khớp Nội tiết - Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 2/2014 - 6/2015.

Loại trừ các BN đang có các bệnh mạn tính không phải biến chứng của đái tháo đường тип 2, các bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ IGF-1.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, có so sánh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Những chỉ tiêu chung cho cả hai nhóm:

- Khám xét lâm sàng, đo chiều cao, cân nặng.
- Định lượng nồng độ IGF-1 huyết tương.

Định lượng nồng độ IGF-1 huyết tương

- Phương pháp xét nghiệm: Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp ELISA trực tiếp. Phiên giải kết quả trên máy miễn dịch Architech I 2000, được tiến hành tại Labo công nghệ cao của Học viện Quân Y. Đơn vị tính ng/mL.

- Đánh giá nồng độ IGF-1 huyết tương của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng (\bar{X} , SD).

- + Nồng độ IGF-1 được coi là tăng khi $\geq \bar{X} + 2SD$.
- + Nồng độ IGF-1 được coi là giảm khi $\leq \bar{X} - 2SD$.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

Tính chỉ số BMI:

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng (kg)} / [\text{chiều cao (m)}]^2$$

Bảng 1. Đánh giá chỉ số BMI theo Phụ lục 1 của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường тип 2 - Bộ Y tế[1]

Phân loại	BMI
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5-22,9
Thừa cân	23-25
Béo phì	> 25

Tính số đo vòng bụng theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường тип 2 - Bộ Y tế: VB đối với nam giới bình thường < 90 cm và nữ giới < 80 cm [1].

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình SPSS 16.0, Epi-Info 6.0, Epi Calc.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu****Bảng 2. Đặc điểm về tuổi, giới**

Chỉ tiêu	Nhóm ĐTD (n = 81)	Nhóm chứng (n = 45)	p
Tuổi (năm)	40-49, n (%)	13(16,05)	> 0,05
	50-59, n (%)	26(32,10)	
	60-69, n (%)	35(43,21)	
	≥ 70, n (%)	7(8,64)	
	Trung bình	59,21±8,32	> 0,05
Giới	Nam, n (%)	48(59,26)	> 0,05
	Nữ, n (%)	33(40,74)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ độ tuổi và giới giữa nhóm ĐTD và nhóm chứng, p > 0,05.

Bảng 3. Đặc điểm về một số chỉ số nhân trắc

Chỉ tiêu	Nhóm ĐTD (n=81)	Nhóm chứng (n=45)	p
Chiều cao (cm)	1,60±0,06	1,62±0,06	> 0,05
Cân nặng (kg)	60,17±9,40	63,78±5,28	< 0,05
BMI	BT; n (%)	40(49,38)	> 0,05
	Thừa cân, béo phì; n (%)	41(50,62)	
	Trung bình	23,35±2,97	> 0,05

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có tính tương đồng về các chỉ số nhân trắc cơ bản. Trong đó, nhóm thừa cân, béo phì chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm.

Bảng 4. Số đo vòng bụng ở nhóm nghiên cứu

Chỉ tiêu		Nhóm ĐTD (n = 81)	Nhóm chứng (n = 45)	p
Số đo VB (cm)	Nam, ≤ 90; n (%)	4(4,94)	1(2,22)	> 0,05
	Nam, > 90; n (%)	44 (54,32)	33(73,33)	> 0,05
	Nữ, ≤ 80; n (%)	21(25,92)	10(22,22)	> 0,05
	Nữ, > 80; n (%)	12(14,82)	1 (2,22)	> 0,05
Số đo VB trung bình (cm)		85,20 ± 8,27	85,62 ± 3,38	> 0,05

Nhận xét: Chỉ số VB trung bình và VB phân theo từng giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

2. Nồng độ IGF-1 huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2

Bảng 5. Nồng độ IGF-1 huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2

Chỉ tiêu		Nhóm chứng	Nhóm ĐTD тип 2
Nồng độ IGF-1 huyết tương (ng/mL)	Nhỏ nhất	31,48	10,00
	Lớn nhất	134,26	110,70
	Trung bình	64,75 ± 24,05	44,46 ± 28,60
	̄X + 2SD	112,85	
	̄X - 2SD	16,65	
p		< 0,05	

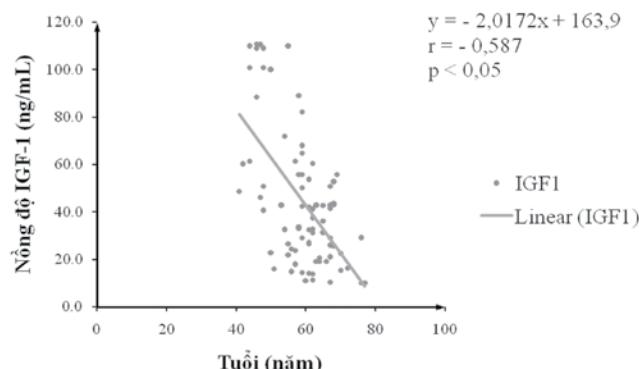
Nhận xét: Nồng độ IGF-1 huyết tương ở nhóm nghiên cứu giảm hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 6. Đánh giá nồng độ IGF-1 huyết tương

Chỉ tiêu		Nhóm chứng	Nhóm ĐTD тип 2
Nồng độ IGF-1 huyết tương (ng/mL)	BT, n (%) ¹	42 (93,33)	69 (85,19)
	Tăng, n (%) ²	3 (6,67)	0 (0,00)
	Giảm, n (%) ³	0 (0,00)	12 (14,81)
p		$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$	

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, tỉ lệ BN có nồng độ IGF-1 huyết thanh giảm chiếm tỉ lệ 14,81 % khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

3. Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ IGF-1 huyết tương với một số đặc điểm ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2

**Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ IGF-1 huyết tương với tuổi**

Nhận xét: Nồng độ IGF-1 huyết tương và tuổi có mối tương quan nghịch khá chặt ($r = -0,587$; $p < 0,05$).

Bảng 7. Liên quan giữa nồng độ IGF-1 với giới

Chỉ tiêu		n	Nồng độ IGF-1 (ng/mL)	p
Giới	Nam	48	49,97 ± 28,07	> 0,05
	Nữ	33	40,62 ± 41,48	

Nhận xét: Nồng độ IGF-1 huyết tương khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nam giới và nữ giới.

Bảng 8. Liên quan giữa nồng độ IGF-1 huyết tương với chỉ số BMI và VB

Chỉ tiêu			Nồng độ IGF-1 (ng/mL)	p
BMI	Bình thường		42,53 ± 35,11	> 0,05
	Thừa cân		47,41 ± 34,23	
Số đo VB (cm)	Nam	BT	47,25 ± 24,12	> 0,05
		Tăng	44,46 ± 27,30	
	Nữ	BT	47,76 ± 49,36	> 0,05
		Tăng	28,11 ± 17,62	
	Chung	BT	47,34 ± 37,11	> 0,05
		Tăng	32,97 ± 21,90	

Nhận xét: Nồng độ IGF-1 huyết tương khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm BMI và số đo vòng bụng.

IV. BÀN LUẬN

IGF-1 (hay còn được gọi là somatomedin C) lần đầu được biết đến vào cuối những năm thập niên 50, khi các nhà khoa học tiến hành nghiên cứu tác dụng của GH trên chuột bị phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên. Cho đến những năm thập niên 70, tác dụng đầy đủ của IGF-1 mới được tìm hiểu cặn kẽ [2].

IGF-1 là hormone đóng vai trò mediator chính của hormone tăng trưởng (growth hormone - GH) và cũng là mediator của đáp ứng tăng trưởng không phụ thuộc GH của các tế bào và mô. IGF-1 là một peptide nhỏ tuân hoàn trong huyết tương ở dạng gắn kết cao với protein. Có 2 nơi chính tổng hợp hormone này: Gan sản xuất 75% tổng lượng IGF-1 và Autocrine/paracrine IGF-1 được tổng hợp tại chỗ.

Nồng độ IGF-1 trong máu chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, nồng độ GH, chế độ dinh dưỡng, hormone T4,...[5].

Từ lâu, người ta đã nhận thấy cấu trúc của

IGF-1 tương tự với insulin. Sự giảm nồng độ IGF-1 đã được nghiên cứu và cho rằng có liên quan đến bệnh ĐTDĐ[9].

Nhiều nghiên cứu khác đã chỉ ra ảnh hưởng quan trọng của IGF-1 làm tăng cường chuyển hóa glucose. IGF-1 làm tăng quá trình thu nhận glucose của mô ngoại vi và giảm lượng glucose tự do do gan giải phóng. Trong điều kiện tăng glucose máu mạn tính, quá trình này bị rối loạn dẫn đến ức chế ngược quá trình tiết IGF-1 từ các mô cơ quan, làm nồng độ IGF-1 huyết tương giảm. Đồng thời sự giảm sút của IGF-1 trong huyết tương là yếu tố tiên lượng sớm nguy cơ ĐTDĐ ở những đối tượng trẻ tuổi.

Ở BN ĐTDĐ týp 2 được điều trị bằng IGF-1 đường tiêm, người ta nhận thấy tăng tính nhạy cảm của insulin trong máu với thụ thể lên gấp 3-4 lần [3].

Năm 2002, Sandu M.S. và các cộng sự nghiên cứu về nồng độ IGF-1 huyết tương và ảnh hưởng của nó đến tình trạng dung nạp glucose

máu đã nhận thấy sự giảm nồng độ IGF-1 có liên quan chặt chẽ đến sự rối loạn dung nạp glucose máu ở 615 BN có tuổi từ 45 - 65 [10].

Năm 2008, Swapnil N., Rajpathak S.N. và cs khi nghiên cứu nồng độ IGF-1, đáp ứng viêm, và nồng độ glucose máu ở 922 BN trên 65 tuổi, cũng nhận thấy nồng độ IGF-1 giảm có ý nghĩa ở nhóm trên 65 tuổi [11].

Tuy nhiên, nghiên cứu về nồng độ IGF-1 huyết tương ở BN ĐTDĐ тип 2 ở Việt Nam hiện nay chưa có báo cáo khoa học nào được công bố.

Qua nghiên cứu trên 126 đối tượng, chúng tôi nhận thấy:

- Tuổi trung bình của nhóm BN ĐTDĐ тип 2 là $59,21 \pm 8,32$ (năm). Trong đó, các đối tượng đều từ 40 tuổi trở lên, tập trung chủ yếu vào 2 nhóm đối tượng tuổi chính là từ 50 - 59 tuổi, và 60 - 69 tuổi. Ở nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ BN nam xu hướng cao hơn nữ.

- Nhóm thừa cân và béo phì chiếm tỉ lệ cao ở cả 2 nhóm nghiên cứu, lần lượt là 50,62% và 53,33% tương ứng cho nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Không có trường hợp nào thiếu cân, suy dinh dưỡng.

Tỉ lệ béo bụng chiếm đa số, có 56 trường hợp chiếm tỉ lệ 69,14% (trong đó, nữ có 12 trường hợp chiếm 14,82%; nam có 44 trường hợp chiếm là 54,32%). VB trung bình cho cả nhóm là $85,20 \pm 8,27$ (cm).

- Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp ELISA trực tiếp để định lượng nồng độ IGF-1 huyết tương. Nồng độ IGF-1 huyết tương trung bình của nhóm nghiên cứu là $44,46 \pm 28,60$ ng/mL.

Nhóm nghiên cứu có tỉ lệ nồng độ IGF-1 huyết tương giảm hơn so với $\bar{X} - 2SD$ là 14,81%, không có trường hợp nào cao hơn $\bar{X} + 2SD$. Điều này góp phần thể hiện, ngoài các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ IGF-1 huyết tương chung ở cả 2 nhóm thì ĐTDĐ тип 2 cũng ảnh hưởng đến nồng độ IGF-1.

Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với nhận định của các tác giả: Martha S.và cs (2008) nhận thấy có mối liên quan nghịch giữa nồng độ IGF-1 huyết tương và tình trạng tăng glucose máu, $p <$

0,001 [8]. Teppals và cs (2010) cho rằng nồng độ IGF-1 huyết tương có sự giảm sút đáng kể, liên quan chặt với ĐTDĐ [12]. Nghiên cứu của Jehle và cs (1998), trên 25 BN ĐTDĐ тип 2 thời gian trung bình phát hiện ĐTDĐ là $16 \pm 3,5$ (năm) nhận thấy nồng độ IGF-1 huyết tương trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng không mắc ĐTDĐ [7].

- Nồng độ IGF-1 huyết tương giảm rõ rệt khi tuổi tăng dần. Có mối tương quan nghịch mức độ khá chặt giữa nồng độ IGF-1 huyết tương với tuổi: $r = -0,587$; $p < 0,05$.

- Tỉ lệ phân bố giới tính trong nhóm nghiên cứu là: nam/nữ = 48/33. Chúng tôi nhận thấy nồng độ IGF-1 huyết tương ở đối tượng nữ giới đái tháo đường тип 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm nam giới ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả: Zarghami N. và cs (2009) trên 38 BN ĐTDĐ тип 2, tỉ lệ phân bố nam/nữ là 20/18, nồng độ IGF-1 ở nam giới là 217 ± 85 ng/mL và ở nữ giới là 267 ± 115 ng/mL, khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ [14]. Ting Jia cũng nhận thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê nồng độ IGF-1 giữa nam và nữ [13].

- Nồng độ IGF-1 huyết tương giữa các nhóm thừa cân béo phì và nhóm BMI bình thường khác biệt có không ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

- **Nồng độ IGF-1 huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2:** là $44,46 \pm 28,60$ (ng/mL) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($64,75 \pm 24,05$ ng/mL). Nhóm đái tháo đường тип 2 có tỉ lệ nồng độ IGF-1 huyết tương giảm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- **Mối liên quan nồng độ IGF-1 huyết tương với một số đặc điểm ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2**

- + Tuổi: nồng độ IGF-1 huyết tương có tương quan nghịch mức độ chặt với tuổi.

- + Nồng độ IGF-1 huyết tương có xu hướng giảm tương ứng với sự tăng của chỉ số BMI, vòng bụng và nữ giới so với nam giới nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2011), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường type 2*.
2. Abba J.K. (2013), *Handbook of biologically active peptides 2nd edition*, chapter 222, Academic Press, USA.
3. Clemon D.(2006), "Involments of IGF-1 in the control of glucose homeostasis", *Curr Opin Pharmacol*, 6, pp. 620.
4. Conti E. et al. (2001), "Markedly reduced IGF-1 in the acute phase of myocardial infarction", *Journal of the American college of cardiology*, 38(1), pp. 26-32.
5. David R. Clemmons(2013), "Physiology of Insulin-like growth factor I", *Wolters Kluwer Health*, 10, pp. 1-10.
6. IDF(2013), "Diabetes atlas", ISBN 2 930229-85-3.
7. Jehle P.M., Jehle D.R. (1998), "Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients", *Journal of Endocrinology*, 159(2), pp. 297-306.
8. Martha S. et al. (2008), "Study of insulin resistance in relation to serum IGF-1 level in subjects with different degree of glucose tolurance", *Int J Diabetes Dev Ctries*, 28(2), pp. 54-59.
9. Rajpathak S.N. et al.(2009), "The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes", *Diabete Metab Res Rev*, 25, pp. 3-12.
10. Sandu M.S., Heald A.H. et al. (2002), "Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study", *Lancet*, 359, pp. 1740-1745.
11. Swapnil N., Rajpathak S.N. et al.(2008), "Insulin-like growth factor-(IGF)-axis, inflammation, and glucose intolerance among older adults", *ScienceDirect: Growth Hormone & IGF Research*, 18, pp. 166-173.
12. Teppal S. et al.(2010), "Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults", *Diabetes care*, 33, pp. 2257-2259.
13. Ting Jia et al.(2013), "IGF-1 and survival in ESRD", *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, pp. 1-8.
14. Zarghami N. et al. (2009), "Relationship between IGF-1 and Leptin in type 2 Diabetic patients", *Int J Endocrinol Metab*, 1, p. 26-34.

ABSTRACT

STUDY OF IGF-1 SERUM CONCENTRATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Objective: to study the serum IGF-1 concentration and its association with some characteristics in patients with DM 2.

Method: 126 people divided into 2 groups: control group and research group and were examined, taken serum IGF-1 concentration.

Results: The level of serum IGF-1 concentration of the research group was 44.46 ± 28.60 (ng/mL). It correlates significantly to age and does not relate to gender, BMI and

Keywords: IGF-1 serum concentration, DM 2.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG VIÊM GAN TỰ MIỄN

Đỗ Hồng Sơn*, Nguyễn Thị Vân Hồng**

*Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hưng Yên, ** Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Viêm gan tự miễn là bệnh lý lâm sàng phức tạp khó chẩn đoán. Mục tiêu nghiên cứu tổng hợp các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm gan tự miễn.

Đối tượng nghiên cứu: gồm bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan tự miễn theo bảng tính điểm rút gọn của Hennes EM 2008 kết hợp với tiêu chuẩn của hệ thống tính điểm chẩn đoán viêm gan tự miễn sửa đổi năm 1999. Trường hợp mới chẩn đoán lần đầu dựa vào tiêu chuẩn mô bệnh học. Loại trừ khỏi nghiên cứu các trường hợp viêm gan virus, viêm gan rượu, viêm gan do thuốc.

Kết quả: nghiên cứu 27 bệnh nhân. Tỷ lệ nữ/nam là 3,5/1, thời gian mắc bệnh trung bình 2,07 ± 0,72 (năm), đặc điểm lâm sàng hay gặp nhất là ứ mật, tại gan. Marker tự miễn ANA (+): 66,7%, dsDNA (+): 48,1%, PANCA (+): 11,11%, CANCA(+): 20%, ASGPR (+): 42,85%, AMA (+): 20,8%. Globulin miễn dịch tăng, tỷ lệ xơ gan ở 2 nhóm ANA (+) và (-) là khác biệt. Mô bệnh học hay gặp là tổn thương hoại tử lan tỏa và xơ hóa không có khác biệt giữa 2 nhóm ANA (+) và (-).

Từ khóa: Viêm gan tự miễn, marker tự miễn, miễn dịch, xơ gan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan tự miễn (Auto Immune Hepatitis – AIH) nằm trong nhóm bệnh gan mật tự miễn [1], đó là một thuật ngữ để chỉ bệnh viêm gan mà bệnh căn không do nhiễm trùng, đặc trưng bởi tình trạng thâm nhiễm tế bào viêm mạn tính và các đặc điểm tự miễn dịch. Bệnh được phân chia dựa trên vị trí tổn thương mô học tại tế bào gan của bệnh viêm gan tự miễn (VGTM) hoặc tế bào ống mật trong trường hợp của xơ mật tiên phát (XMTP) hoặc viêm xơ đường mật tiên phát (VXDMTP) [2]. Thê hỗn hợp khi bệnh có những đặc điểm của cả hai nhóm. Các bệnh này sẽ tiến triển thành xơ gan, suy gan [3, 4], tuy nhiên, tốc độ tiến triển rất khác nhau và có thể liên quan yếu tố di truyền. Viêm gan tự miễn là bệnh mạn tính và nếu không được điều trị bệnh sẽ tiến triển nặng dần theo thời gian cuối cùng có thể dẫn đến xơ gan và suy gan [4, 5].

Tổn thương của viêm gan tự miễn thường song hành cùng nhiều bệnh lý tự miễn ở các cơ quan khác như: thận, khớp, hệ tạo máu, bệnh lý ống tiêu hóa[4, 6, 7, 8, 9].... Chẩn đoán lâm sàng rất khó khăn do có thể nhầm lẫn với các bệnh khác. Chính do những khó khăn trong thực hành lâm

sàng nên Hiệp hội gan mật Mỹ đã đưa ra các tiêu chí chẩn đoán tổn thương gan tự miễn. Các tiêu chuẩn này đã được áp dụng ở Việt Nam trong thời gian gần đây nhưng việc áp dụng không rộng rãi do điều kiện thực hiện các xét nghiệm mang tính chất chuyên khoa, do tính chất không thường gặp của bệnh, cùng với đó là việc phân bố bệnh nằm rải rác ở các chuyên khoa nên có ít nghiên cứu được công bố đề cập tới vấn đề này. Nghiên cứu tổng hợp các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng là nghiên cứu tiên phong trong lĩnh vực này nhằm góp phần giúp cho các nhà lâm sàng có cái nhìn toàn diện hơn về viêm gan tự miễn chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm gan tự miễn” với mục tiêu:

1. Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh viêm gan tự miễn.

2. Mô tả một số thay đổi về miễn dịch học của bệnh viêm gan tự miễn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

Từ tháng 1/2010 đến tháng 8 năm 2014 đã lựa chọn 27 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan

tự miễn. Bệnh nhân được lựa chọn từ Khoa Tiêu hóa và Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng – Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp nghiên cứu:

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gan tự miễn theo bảng tính điểm rút gọn của Hennes EM và cộng sự năm 2008 kết hợp với tiêu chuẩn của hệ thống tính điểm chẩn đoán viêm gan tự miễn sửa đổi năm 1999. Trường hợp mới chẩn đoán lần đầu dựa vào tiêu chuẩn mô bệnh học.

Tiêu chuẩn loại trừ: viêm gan virus, tổn thương gan do thuốc, do rượu, K gan.

2. Phương pháp: Mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

3. Nội dung nghiên cứu: Đặc điểm lâm sàng, đặc

điểm cận lâm sàng, đặc điểm miễn dịch.

4. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu hiểu rõ về mục tiêu và đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin về bệnh nhân, bác sĩ điều trị cũng như điều dưỡng chăm sóc bệnh nhân được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu không can thiệp vào liệu trình điều trị.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

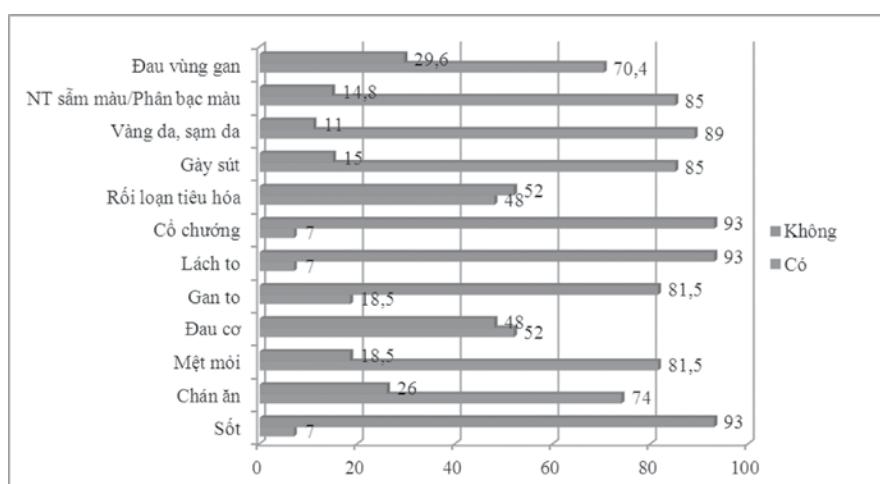
Tuổi hay gặp nhất là tuổi trung niên, từ 41-60 tuổi chiếm 48,2%. Trẻ nhất: 16 tuổi, lớn tuổi nhất 80 tuổi.

Giới: 21 bệnh nhân nữ (77,8%), 6 bệnh nhân nam (22,2%). Tỷ lệ nữ/nam: 3,5/1.

Thời gian mắc bệnh: trung bình là 2,07 năm +/- 0,72 tháng.

2. Các đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng của nhóm nghiên cứu



Biểu hiện lâm sàng ngoài gan: có 1 BN có biểu hiện viêm tuyễn giáp tự miễn chiếm tỷ lệ 3,7%.

Bảng 2. Các kết quả cận lâm sàng

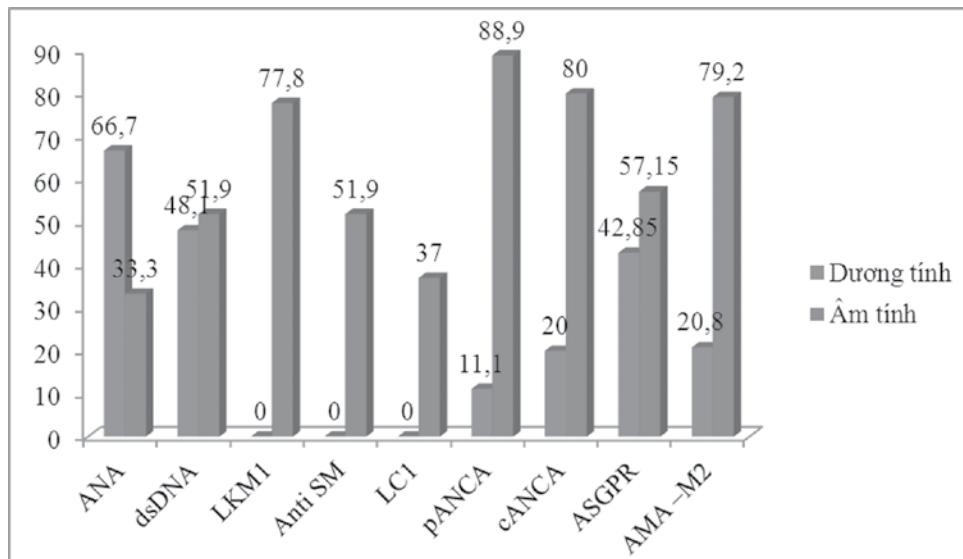
Chỉ số xét nghiệm	N	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Thấp nhất	Lớn nhất
BiliTP (mmol/dl)	27	155,82	147,92	6,60	471,70
BiliTT(mmol/dl)	27	101,3	106,94	3,50	386,70
Protein(g/l)	27	74,96	10.40	54,60	99,90
Albumin(g/l)	27	33,60	6,06	21,40	44,00
GOT(IU/l)	27	488,88	527,61	29,00	2162,00
GGT(IU/l)	27	378,75	502,64	17,00	2184,00

Chỉ số xét nghiệm	N	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Thấp nhất	Lớn nhất
GPT(IU/l)	27	491,69	557,45	19,00	2268,00
Globulin miễn dịch	27	39,72	15,61	25,00	52,8
Phosphatase kiềm	27	266,40	324,47	29,00	1777,00
Tiểu cầu(G/l)	27	177,44	96,31	51,00	385,00
PT(%)	27	73,05	33,61	15,00	130,00

Protein, albumin, tiểu cầu, prothrombin có GTTB nằm trong giới hạn BT.

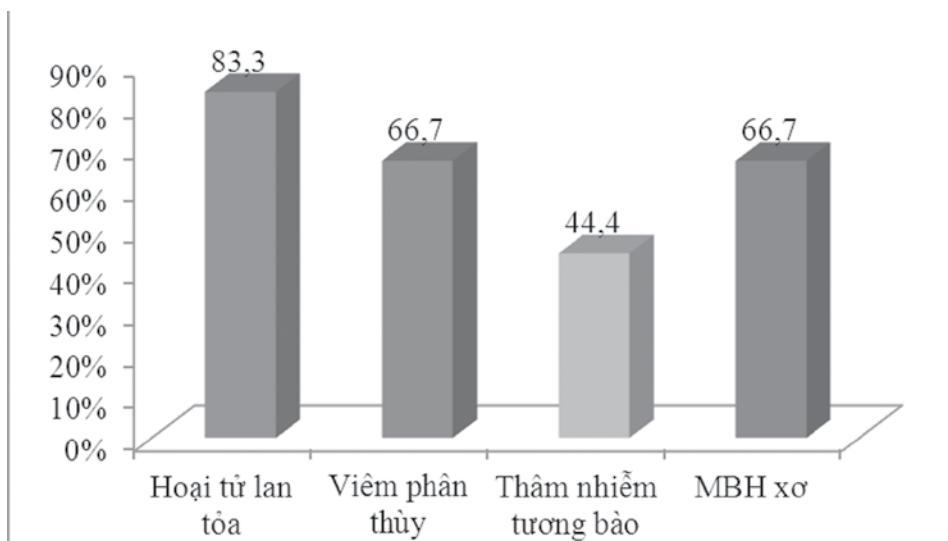
AST, ALT, GGT và Bilirubin toàn phần có giá trị trung bình lớn hơn bình thường nhiều lần.

Bảng 3. Đặc điểm các marker tự miễn



Các marker có tỷ lệ dương tính gấp nhiều nhất là ANA, DsDNA, ASGPR, AMA-M2.

Bảng 4. Tỷ lệ thường giải phẫu bệnh



GPB tồn thương chủ yếu là hoại tử lan tỏa, viêm phan thùy và xơ hóa.

3. Mối liên quan giữa KTKN ANA với tình trạng ứ mật và xơ gan

Bảng 5. Liên quan giữa KTKN ANA với tình trạng ứ mật

Marker		Ứ mật		Tổng số
		Bình thường	Ứ mật	
ANA	Âm tính	1	8	9
	Dương tính	3	15	18
Tổng số		4	23	27

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 6. Liên quan giữa KTKN ANA với xơ gan

Marker		Xơ gan		Tổng số
		Không	Có	
ANA	Âm tính	1	8	9
	Dương tính	11	7	18
Tổng số		12	15	27

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,019 < 0,05$.

III. BÀN LUẬN

Nghiên cứu gặp chủ yếu là nữ giới chiếm tỷ lệ 77,8% và tỷ lệ nữ/nam là 3,5/1, lứa tuổi từ 41 đến 60 tuổi chiếm 48,2%. Trong nghiên cứu của tác giả người Đức U.Leuschner và cộng sự thì tỷ lệ nữ/nam là 4/1 ở châu Âu, tỷ lệ 4,7/1 ở Nam Mỹ và 10/1 ở Nhật Bản [5, 6, 7].

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là vàng da, sạm da, gầy sút, mệt mỏi và chán ăn. Tỷ lệ vàng da, sạm da là 89%. 25,9% bệnh nhân có biểu hiện giãn tĩnh mạch thực quản và hay gặp là giãn độ II - III. Bệnh lý đau khớp cũng xảy ra nhưng thường chỉ có những đợt đau khớp và sưng khớp thoáng qua, điều này phản ánh hoạt động của bệnh. Biểu hiện ngoài gan trong nghiên cứu chỉ có 1 bệnh nhân có biểu hiện viêm tuyến giáp tự miễn. Nhóm viêm gan tự miễn: các biểu hiện ngoài gan được báo cáo khá nhiều: viêm tuyến giáp tự miễn, Sjogren, bệnh lý ống thận, viêm xơ phế nang, bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm cầu thận, viêm cơ, lupus [4, 8, 10, 11]. Về thời gian mắc bệnh của các bệnh nhân nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy thời gian mắc bệnh trung bình là 2,07 năm +/- 0,72 tháng. Phần lớn các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 6 tháng đến 1 năm, chiếm tỷ lệ 48,1%. Protein, albumin, tiểu cầu, prothrombin có giá trị trung bình nằm trong

giới hạn bình thường. Prothrombin và albumin giảm rõ khi bệnh nhân xơ gan. Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của Prothrombin, albumin, tiểu cầu lần lượt là $73,05\% \pm 33,61$, $33,6\text{g/l} \pm 6,06$, $177,44\text{g/l} \pm 96,31$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lupstor M và nghiên cứu của Gosmez - Dominguez E về bệnh lý gan mạn tính. AST, ALT, GGT và Bilirubin toàn phần có giá trị trung bình lớn hơn bình thường nhiều lần, điều này chứng tỏ đa số bệnh nhân đang ở trong đợt tiến triển của bệnh viêm gan tự miễn. Trong AIH gammaglobulin tăng thường xuyên, trong nghiên cứu của chúng tôi 100% các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có tăng gammaglobulin, trong đó có tới 96,3% bệnh nhân có tăng gammaglobulin gấp > 2 lần trị số bình thường cao. Trong AIH tăng globulin chủ yếu là IgG trong khi đó xơ gan mạn nguyên phát tăng IgM và IgA tăng trong các bệnh lý gan do rượu. Nồng độ Alkaline phosphatase trung bình là $266,40 \pm 324,47$. Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi cũng tính đến tỷ lệ Alkaline phosphatase/AST thì nhận thấy rằng có 4 bệnh nhân có tỷ lệ này > 3 lần chiếm 14,8%, 17 bệnh nhân có tỷ lệ này $< 1,5$ lần chiếm 63%, còn lại 6 bệnh nhân có tỷ lệ từ 1,5 - 3 lần chiếm 22,2%. Điều này chứng tỏ trong AIH vừa có biểu hiện tổn thương gan vừa phản ánh sự ứ mật ở các mức độ khác nhau. Tự kháng thể là một trong

những đặc điểm phân biệt của viêm gan tự miễn [12]. Kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng cơn trớn (SMA) và kháng thể kháng microsom 1 của gan/thận (LKM1) là các marker thường được chỉ định nhiều để chẩn đoán viêm gan tự miễn. Trong đó ANA là marker sớm nhất, quan trọng nhất cho chẩn đoán AIH. Tuy nhiên ANA dương tính không đặc hiệu để chẩn đoán viêm gan tự miễn vì còn dương tính trong nhiều bệnh khác thậm chí cả viêm gan virus như viêm gan virus C. Tuy nhiên ANA có giá trị tốt trong sàng lọc giúp định hướng theo chẩn đoán bệnh lý tự miễn với mức độ tin cậy cao [5, 12, 13, 14, 15].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 18 bệnh nhân được làm sinh thiết gan thì có tới 83,3% bệnh nhân có tổn thương hoại tử lan tỏa, tổn thương viêm phán thùy 66,7%, thâm nhiễm tương bào là 44,4% và 66,7% là xơ hóa. Mỗi liên quan giữa marker ANA với tình trạng ứ mật là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có kháng thể kháng nhân dương tính và âm tính ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tỷ lệ xơ gan gấp ở nhóm ANA âm tính là 88,9%, còn ở nhóm

ANA dương tính là 38,8%. Ở 2 nhóm ANA âm tính và dương tính chúng tôi thấy kết quả là tỷ lệ xơ gan ở 2 nhóm có sự khác biệt và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,019 < 0,05$. Ở nhóm kháng thể ANA âm tính thì tỷ lệ tăng IgG là 77,8%, còn trong nhóm ANA dương tính thì tỷ lệ tăng IgG là 66,7%. Ta thấy 2 nhóm này có tỷ lệ tăng IgG là không có sự khác biệt với $p = 0,67 > 0,05$ [5, 12, 13, 14].

IV. KẾT LUẬN

1. Viêm gan tự miễn thường gặp ở nữ: tỷ lệ nữ/nam là 3,5/1. Tuổi trung niên 41-60 tuổi gấp nhiều nhất 48,2%. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng hay gặp là ứ mật, vàng da, bilirubin tăng, phosphatase kiềm tăng, gày sút, mệt mỏi. Mô bệnh học hay gặp là hoại tử lan tỏa chiếm phần lớn.
2. Marker tự miễn ANA (+): 66,7%, dsDNA (+): 48,1%, PANCA (+): 11,11%, CANCA(+): 20%, ASGPR (+): 42,85%, AMA (+): 20,8%. Globulin miễn dịch tăng, tỷ lệ phosphatase kiềm/AST < 1,5 chiếm tỷ lệ cao 63%. Tỷ lệ xơ gan ở 2 nhóm ANA (+) và (-) là khác biệt ($p = 0,019 < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vergani D, Alvarez F, Bianchi F.B, et al (2004). Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41: 677-683.
2. Czaja A.J, Bianchi F.B, Carpenter H.A, et al (2005). Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*;41: 207-215.
3. Feld J.J, Dinh H, Arenovich T, et al (2005). Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*; 42: 53-62.
4. Selmi C, Mayo M.J, Bach N, et al (2004). Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*; 127: 485-492.
5. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati P.M, et al (1997). Comparison of the clinical features and clinical course of anti-mitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* ; 25:1090-1095.
6. Chu Chi Hieu, Nguyen Van Dinh, Nguyen Van Doan (2011). Mycophenolate mofetil for refractory Autoimmune hepatitis. *Vietnam Journal of Internal medicine ISSN: 0868 -3109*, p 248-249.
7. Gershwin M.E, Selmi C, Worman H.J, et al (2005). Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*; 42: 1194-1202.
8. Broome U, Bergquist A (2006). Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis*; 26: 31-41.
9. Boberg K.M, Chapman R.W, Hirschfield G.M et al (2011). International Autoimmune Hepatitis Group: Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)

position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* Feb; 54(2):374-85.

10. Prince M.I, Chetwynd A, Craig W.L, et al (2004). Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*; 53: 865-870.

11. Lazaridis K.N, Gores G.J, Lindor K.D (2001). Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol*; 35: 134-146.

12. Leung P.S, Quan C, Park O, et al (2003). Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces anti-mitochondrial antibodies. *J Immunol*; 170: 5326-5332.

13. Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, et al (2001). Detection of anti-mitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology*; 34: 243-248.

14. Amano K, Leung P.S, Rieger R, et al (2005). Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol*; 174: 5874-5883.

15. Pares A, Rodes J (2003). Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*; 7: 779-794.

ABSTRACT

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF THE AUTOIMMUNE HEPATITIS

Clinical manifestations of autoimmune hepatitis are diverse and difficult to diagnose. The study aimed to synthesize the clinical and subclinical autoimmune hepatitis.

Subjects studied: patients diagnosed with autoimmune hepatitis according to the shortened scoring table Hennes EM 2008 in combination with the standard diagnosis scoring system of autoimmune hepatitis amended in 1999. In case of newly diagnosed cases the diagnosis was based on histopathological criteria. Excluded: hepatitis virus, hepatitis drug, alcohol hepatitis. Results showed that 27 patients including 21 women and 6 men; most common in middle age from 41 to 60 years old accounting for 48.2%, the rate of female / male is 3.5 / 1, the average disease duration of 2.07 ± 0.72 (years), common clinical manifestations are cholestasis in the liver. Marker autoimmune ANA (+): 66.7%, dsDNA (+): 48.1%, PANCA (+): 11.11%, CANCA (+): 20%, ASGPR (+): 42.85%, AMA (+): 20.8%. Immune globulin increased, Percentage of cirrhosis in 2 groups of ANA (+) and (-) is different ($p = 0.019 < 0.05$). Common histopathological lesions are diffuse necrosis and fibrosis which did not differ between the 2 groups ANA (+) and (-).

Keywords: Autoimmune hepatitis, autoimmune markers, immune, liver cirrhosis.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI VÀ HÓA MÔ Ở BỆNH NHÂN BARRETT THỰC QUẢN

Nguyễn Thị Khuyên*, Nguyễn Thị Vân Hồng**

*Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa; ** Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và hóa mô ở bệnh nhân Barrett thực quản. 2. Đối chiếu giữa nội soi với hóa mô ở bệnh nhân Barrett thực quản.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 37 bệnh nhân Barrett thực quản từ 01/2013 đến 07/2014. Tất cả các trường hợp đều được nội soi đường tiêu hóa trên và xét nghiệm mô bệnh học (HE & PAS) và hóa mô (Xanh Alcian ở môi trường pH 1 và pH 2.5). Kết quả sẽ được đối chiếu giữa nội soi và mô bệnh học, hóa mô.

Kết quả: Về phân bố bệnh nhân theo triệu chứng cơ năng lần lượt là: ợ chua 62.2%, nóng rát sau xương ức 56.8%, đau thượng vị 40.5%, ợ hơi 32.4%, nghẹn cổ 29.7%, đau vùng trước tim 8.1%, rối loạn nuốt và buồn nôn 5.4%. Về đặc điểm nội soi, phân bố theo hình thái tổn thương, hình vòng (đảo) 37.8%, dạng lưỡi 32.4%, dạng bao tay 5.4%, không rõ hình thái 24.3%; Theo chiều dài tổn thương: đoạn ngắn 91.9%, đoạn dài 8.1%. Về đặc điểm mô bệnh học, tỷ lệ dị sản ruột: dị sản ruột hoàn toàn 73%, dị sản ruột không hoàn toàn 27%; kết quả nhuộm Xanh Alcian: có 59.5% bệnh nhân dương tính khi nhuộm ở môi trường pH1, 100% bệnh nhân dương tính khi nhuộm ở môi trường pH 2.5. Đối chiếu kết quả nội soi với kết quả nhuộm HE – PAS: Tổn thương trên nội soi ở nhóm có DSR hoàn toàn: Barrett thực quản 88.9%, loét thực quản 11.1%, tổn thương nghi K sớm 0%; Tổn thương trên nội soi ở nhóm có dị sản ruột không hoàn toàn: barrett thực quản 90%, loét thực quản 0%, tổn thương nghi K sớm 10%. Ở nhóm có tổn thương đoạn ngắn số bệnh nhân có dị sản ruột hoàn toàn 70.6%, số bệnh nhân có dị sản ruột không hoàn toàn là 29.4%. Ở nhóm có tổn thương đoạn dài, số bệnh nhân có dị sản ruột hoàn toàn là 100%.

Kết luận: Bệnh nhân barrett có triệu chứng ợ chua và nóng rát sau xương ức chiếm tỷ lệ cao thương dạng vòng (đảo) và tổn thương dạng lưỡi chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 37.8% và 32.4%; bệnh nhân có tổn thương đoạn ngắn là 91.9%. Về đặc điểm mô bệnh học, tỷ lệ dị sản ruột: có 73% bệnh nhân có dị sản ruột hoàn toàn, 27% bệnh nhân có dị sản ruột không hoàn toàn; kết quả nhuộm Xanh Alcian: có 59.5% bệnh nhân dương tính khi nhuộm ở cả 2 môi trường pH1 & pH 2.5, 40.5% bệnh nhân chỉ dương tính ở môi trường pH 2.5. Độ nhạy của nội soi trong chẩn đoán barrett thực quản là 88.9%. Số bệnh nhân có DSR hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đoạn ngắn là 70.6%, ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đoạn dài là 100%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Barrett thực quản được mô tả lần đầu tiên vào năm 1950 bởi Norman Barrett. Barrett thực quản là tình trạng biến đổi biểu mô vảy bình thường ở thực quản thành biểu mô trụ dạng ruột. Cho đến nay nguyên nhân chính xác của Barrett thực quản vẫn chưa được biết đến. Người ta cho rằng đây là một biến chứng thường gặp của bệnh lý trào ngược dạ dày - thực quản yếu tố khác có

về như là yếu tố nguy cơ cho sự hiện diện của Barrett thực quản bao gồm béo phì, sự hiện diện của thoát vị hoành, nam giới da trắng hay tuổi tác cũng được báo cáo như là yếu tố nguy cơ của thực quản Barrett trong nhiều nghiên cứu và thú vị, sự vắng mặt của Helicobacter pylori. Triệu chứng lâm sàng của bệnh Barrett thực quản rất nghèo nàn và không đặc hiệu. Chẩn đoán Barrett thực quản dựa trên nội soi và mô bệnh học, khi có bất kể

dấu hiệu nghi ngờ cần tiến hành nội soi thực quản - dạ dày. Hình ảnh nội soi đặc trưng của Barrett thực quản là sự thay đổi niêm mạc từ đường Z lan lên phía trên (là đường tiếp nối thực quản và dạ dày). Cũng có thể xuất hiện những vùng niêm mạc biến đổi tách rời riêng rẽ, đó là các tổn thương thô có màu hồng đậm đỏ (đặc trưng là màu cá hồi) khác với niêm mạc nhẵn, nhạt màu của biểu mô vảy bình thường của thực quản, thương tổn cũng dễ bò sót nếu không được quan tâm đúng mức. Trước những hình thái tổn thương như vậy, cần tiến hành sinh thiết làm xét nghiệm mô bệnh học xác nhận thương tổn dị sản ruột đồng thời phát hiện các tình trạng loạn sản khác, thậm chí là ung thư thực quản. Mô bệnh học đặc trưng của Barrett thực quản là các tế bào ruột hay tế bào hình đài ché nhầy khi nhuộm HE và các tế bào hình trụ bắt màu xanh dương nổi bật khi nhuộm Xanh Alcian. Xanh Alcian là phương pháp nhuộm dùng để phân biệt các chất nhầy axit. Nhuộm Xanh Alcian ở 2 môi trường pH 1 và pH 2.5 cho ta biết nguồn gốc của tế bào dị sản ruột ở ruột non hay đại tràng. Nếu tế bào có nguồn gốc ruột non tiết chất nhầy chứa nhóm cacboxyl chỉ dương tính khi nhuộm ở môi trường pH 2.5. Tế bào có nguồn gốc từ đại tràng tiết chất nhầy có chứa nhóm sulfua nên sẽ dương tính ở cả môi trường pH 1 và pH 2.5. Khi nhuộm Xanh Alcian ở bệnh nhân Barrett thực quản sẽ thấy xuất hiện các tế bào hình trụ bắt màu xanh dương, một số tác giả cho rằng các tế bào này có thể là giai đoạn chuyển tiếp của các tế bào trụ sang các tế bào hình đài ché nhầy (tế bào dị sản ruột) [1], vì thế nó có giá trị chẩn đoán sớm ở những trường hợp Barrett không điển hình trên nhuộm HE. Mặt khác, 1 số trường hợp tế bào tâm vị có thể phình to tạo ra hình dạng dễ nhầm với tế bào DSR trên HE, ta có thể dùng phản ứng nhuộm Xanh Alcian để phân biệt tránh tình trạng chẩn đoán quá mức chuyên sản ruột hay chẩn đoán dương tính giả Barrett. Tuy nhiên, chỉ kết quả dương tính trên nhuộm Xanh Alcian là không đủ cơ sở để chẩn đoán Barrett khi vắng mặt tế bào dị sản ruột trên nhuộm HE [1]. Về điều trị Barrett thực quản: Hiện nay, chưa có thuốc để đảo ngược tổn thương của bệnh Barrett thực quản. Nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc ức chế acid dạ dày không có vai trò rõ rệt trong bệnh thực quản Barrett, cũng như không

có vai trò trong phòng loạn sản và ung thư. Tuy nhiên, việc điều trị GERD tiềm ẩn có thể làm chậm tốc độ của bệnh và ngăn ngừa biến chứng. Một số phương pháp điều trị qua nội soi để loại bỏ mô loạn sản và ung thư như: Liệu pháp quang động học (PDT): phương pháp này sử dụng một chất nhạy sáng có tên là Photofrin và tia laser để tiêu diệt những tế bào tiền ung thư và tế bào ung thư. Photofrin sẽ được tiêm vào tĩnh mạch của bệnh nhân 48 giờ trước khi thực hiện thủ thuật. Sau đó tia laser sẽ được chiếu xuyên qua nội soi và hoạt hóa Photofrin để tiêu diệt mô Barrett trong thực quản, cắt niêm mạc qua nội soi (EMR): là phương pháp nâng lớp niêm mạc Barrett lên và bơm một loại dung dịch vào bên dưới hoặc để ống hút vào đó sau đó cắt bỏ nó đi. Sau đó lớp niêm mạc này sẽ được lấy ra ngoài qua nội soi, cắt bỏ bằng tần số vô tuyến (RFA): RFA sử dụng năng lượng tần số vô tuyến, được cung cấp bởi một bóng ống nội soi hoặc một thiết bị cắt bóc, để tiêu diệt tế bào biểu mô của Barrett...[2].

Barrett thực quản là nguyên nhân chính dẫn tới ung thư tuyến ở thực quản. Tại Mỹ số người chết vì căn bệnh này đã tăng 7 lần trong 4 thập kỷ qua [3]. Ở Việt Nam, bệnh Barrett thực quản có thể không phải là bệnh hiếm. Song bệnh chưa được quan tâm nhiều của các bác sĩ lâm sàng và nội soi. Hơn nữa, các nghiên cứu về bệnh Barrett thực quản còn rất ít. Bởi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và hóa mô ở bệnh nhân Barrett thực quản”, nhằm các mục tiêu sau:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và hóa mô ở bệnh nhân Barrett thực quản.
2. Đối chiếu giữa nội soi với hóa mô ở bệnh nhân Barrett thực quản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 37 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định là Barrett thực quản tại Khoa Tiêu hóa, Trung tâm Giải Phẫu Bệnh - Bệnh viện Bạch Mai. Thời gian nghiên cứu từ 01/2013 đến 07/2014.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân có hình ảnh nội soi thực quản - dạ dày là Barrett thực quản hoặc nghi ngờ Barrett

thực quản, được sinh thiết vùng thực quản tồn thương làm mô bệnh học có biểu mô vảy được thay thế bằng biểu mô trụ và có DSR.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân < 16 tuổi.
- Hẹp TQ.
- Sau đặt sonde dạ dày.
- Bệnh nhân có giãn tĩnh mạch TQ, xuất huyết tiêu hóa.
 - Xơ cứng bì và co thắt TQ nguyên phát.
 - Bệnh nhân HIV dương tính.
 - Bệnh nhân đang điều trị thuốc chống viêm nonsteroid.
 - Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

- Cách chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu:

- Tất cả các bệnh nhân thu thập theo bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Tiền hành nội soi thực quản - dạ dày - tá tràng cho bệnh nhân.

- Sinh thiết tồn thương: Khi có tồn thương nghi ngờ barrett trên nội soi tiền hành sinh thiết vùng niêm mạc tồn thương 2-3 mảnh, trên đường Z, dưới đường Z, tại vị trí tồn thương nếu có loét sùi sinh thiết tại bờ ỗ loét, sinh thiết phải đủ lớn và phải lấy toàn bộ lớp niêm mạc. Muốn thế đầu ống soi phải áp gần sát thành thực quản đồng thời phải hướng kim sinh thiết vuông góc với thành thực quản.

Các bệnh phẩm sinh thiết được đưa ngay lập tức vào các lọ đựng bệnh phẩm đã có sẵn dung dịch cố định formol trung tính 10%. Mỗi bệnh nhân sẽ có mã số riêng, ghi rõ số mảnh sinh thiết, yêu cầu xét nghiệm, ngày giờ sinh thiết, đặc điểm lâm sàng của tồn thương.

- Chuyển bệnh phẩm về labo Trung tâm Giải Phẫu Bệnh trong ngày.

Bệnh phẩm được xử lý theo kỹ thuật thường quy và nhuộm theo 3 phương pháp:

Nhuộm Hematoxylin - Eosin để đánh giá tồn thương mô.

Nhuộm Periodic Acid Schiff để đánh giá chất nhầy.

Nhuộm Blue alcian ở các môi trường pH khác nhau để đánh giá chất nhầy axit.

Nhận định kết quả trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại từ 40-400 lần: Trên tiêu bản nhuộm HE - PAS.

Nhận định kết quả

- Đánh giá tồn thương TQ trên hình ảnh nội soi chia hai loại: [4]

+ Tồn thương TQ đoạn ngắn: có chiều dài (cao) tồn thương <3cm.

+ Tồn thương TQ đoạn dài: có chiều dài (cao) tồn thương ≥ 3cm.

- Đánh giá tồn thương TQ trên hình ảnh nội soi theo hình thái chia 3 loại [5]:

+ Tồn thương dạng lưỡi.

+ Tồn thương dạng bao tay.

+ Tồn thương dạng vòng.

Tiêu chuẩn đánh giá tồn thương trên mô bệnh học:

Theo hệ thống phân loại của Jass và Filipe [6].

DSR được chia thành hai nhóm với 3 typ:

+ DSR hoàn toàn: có 1 typ.

✓ DSR typ 1, niêm mạc dạ dày biến đổi hoàn toàn sang niêm mạc ruột. Các khe tuyến thẳng được phủ bởi các tế bào hấp thu có riềng bàn chải rõ (tế bào này chế tiết các enzym tiêu hóa như diastase, peptidase và các phosphatase kiềm) và các tế bào hình đài chế nhầy tiết ra sialomucin và sulphomucin và một số tế bào paneth. Các tế bào hình trụ không chế tiết.

+ DSR không hoàn toàn: Có tế bào hình đài chế nhầy nhưng không có tế bào paneth. Giữa các tế bào hình đài là các tế bào hấp thu không thành thục có riềng bàn chải ngắn và không chế tiết enzym tiêu hóa. Các tế bào này gọi là tế bào trung gian chứa glycoprotein axit. DSR không hoàn toàn được chia thành 2 typ:

✓ DSR typ 2: Niêm mạc DSR vẫn còn giữ tính chất của niêm mạc dạ dày gồm các tế bào hình đài

chế tiết sialomucins + sulphomucins và các tế bào hình trụ chế tiết sialomucins. Có rất ít hay không có tế bào hấp thu. Cấu trúc tuyến biến đổi nhẹ.

✓ DSR typ 3: Gần giống như DSR typ 2 nhưng các cấu trúc tuyến biến đổi nhiều hơn, các khe tuyến ngoằn ngoèo, chia nhánh. Các tế bào trụ có nhân tăng sắc, lớn và không đều. Các tế bào hình dài chế tiết sialomucins + sulphomucins, tế bào trụ chế tiết sulphomucins. DSR typ 3 dễ nhầm với loạn sản độ thấp, thường được coi là tổn thương tiền ung thư. Cũng cần lưu ý là cả 3 typ DSR có thể phối hợp trên cùng một bệnh nhân.

- Những BN có kết quả chẩn đoán mô bệnh học (Trên HE và PAS) là Barrett thực quản sẽ được lấy mẫu nhuộm Xanh Alcian ở môi trường PH1 và PH 2,5.

Xử lý số liệu:

- Số liệu được xử lý theo phần mềm SPSS 16.0.
- Sử dụng thuật toán χ^2 để so sánh 2 tỷ lệ.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo các triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Q' chua	23	62.2
Q' hơi	12	32.4
Buồn nôn	2	5.4
Đau thượng vị	15	40.5
Rối loạn nuốt	2	5.4
Nóng rát sau xương ức	21	56.8
Nghẹn cổ	11	29.7
Đau vùng trước tim	3	8.1

Bảng 2. Phân bố Barrett TQ theo hình thái tổn thương

Tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hình vòng	14	37.8
Hình lưỡi	12	32.4
Hình bao tay	2	5.4
Không rõ hình thái	9	24.3
Tổng số	37	100

Bảng 3. Phân bố Barret TQ theo chiều dài tổn thương

Tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đoạn ngắn	34	91.9
Đoạn dài	3	8.1
Tổng	37	100

Bảng 4. Tỷ lệ dị sản ruột

Hình thái	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
DSR hoàn toàn	27	73
DSR không hoàn toàn	10	27
Tổng	37	100

Bảng 5. Kết quả nhuộm Xanh Alcian

Xanh Alcian Kết quả	pH 1 (n = 37)	pH 2.5 (n = 37)
Dương tính	22 59.5%	37 100%
Âm tính	15 40.5%	0 0%

Bảng 6. Đổi chiều kết quả nội soi với kết quả nhuộm HE – PAS

Nội soi	PAS - HE		DSR hoàn toàn		DSR không hoàn toàn	
	Số BN (n=27)	Tỷ lệ %	Số BN (n=10)	Tỷ lệ %		
Barrett TQ	24	88.9	9	90		
Loét TQ	3	11.1	0	0		
Tổn thương nghi K sớm	0	0	1	10		
p		0.149				

Bảng 7. Mối liên quan giữa chiều dài tổn thương Barrett với kết quả nhuộm PAS –HE

Chiều dài HE-PAS	Đoạn ngắn	Đoạn dài
	n = 34	n = 3
Có DSR hoàn toàn	24 70.6%	3 100%
Có DSR không hoàn toàn	10 29.4%	0 0%
P	0.548	

IV. BÀN LUẬN**- Đặc điểm lâm sàng**

Chúng tôi gặp 23 bệnh nhân có triệu chứng ợ chua (chiếm 62.2%) và 21 bệnh nhân có nóng rát sau xương ức (chiếm 56.8%), đây là 2 triệu chứng có tiền xuất gặp nhiều nhất ở bệnh nhân Barrett và là triệu chứng điển hình của bệnh thực quản trào ngược. Điều này theo chúng tôi là phù hợp với quan điểm cho rằng Barrett thực quản chủ yếu là hậu quả của bệnh thực quản trào ngược. Các triệu chứng buồn nôn, rối loạn nuốt và đau vùng trước tim chiếm tỷ lệ ít nhất và tương đương nhau. Rối loạn nuốt là triệu chứng lâm sàng của bệnh thực quản trào ngược ở giai đoạn muộn. Triệu chứng đau ngực không do tim cũng là 1 trong những triệu chứng điển hình của hội chứng trào ngược thực quản, thực tế đã gặp những bệnh nhân GERD đi khám chuyên khoa Tim Mạch vì đau ngực. Cần lưu ý là không có sự song hành giữa triệu chứng lâm sàng và tổn thương thực thể.

- Đặc điểm nội soi:**Phân bố theo hình thái tổn thương:**

Chúng tôi gặp nhiều nhất là tổn thương dạng đảo (dạng vòng) chiếm 37.8%, tiếp đến là tổn thương dạng lưỡi chiếm 32.4%, gặp ít nhất là tổn thương dạng bao tay chiếm 5.4%, còn lại là tổn thương không rõ hình thái. Các bệnh nhân không nhận rõ hình thái tổn thương trên nội soi chủ yếu là các tổn thương nghi do bệnh lý khác được phát hiện tình cờ khi đọc tổn thương trên mô sinh thiết. Ở nghiên cứu của Nguyễn Thành Hưng năm 2010 thì tỷ lệ này như sau: Hình vòng 30.6%, hình lưỡi

11.1%, hình bao tay 5.6%, không định rõ hình thái tổn thương 19.4% [7].

Phân loại theo chiều dài tổn thương

Phân loại theo chiều dài tổn thương chia làm 2 loại: - Barrett đoạn ngắn có chiều dài tổn thương < 3cm, - Barrett đoạn dài có chiều dài tổn thương > 3cm. Chúng tôi gặp chủ yếu là tổn thương Barrett đoạn ngắn (< 3cm) gồm 34/37 bệnh nhân chiếm 91.9%. Tổn thương đoạn dài chỉ có 3 bệnh nhân chiếm 8.1%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới. Theo nghiên cứu của 1 nhóm các nhà khoa học Hy Lạp thì Barrett ngắn chiếm 94.7%, chỉ có 5.3% là barrett dài. Tổn thương Barrett theo chiều dài được quan tâm nhiều do nó có ý nghĩa trong tiên lượng tiên triển của bệnh thành ung thư tuy nhiên thực quản đặc biệt là vai trò của barrett dài. Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan tỷ lệ thuận giữa chiều dài của đoạn barrett thực quản với nguy cơ loạn sản và ung thư tuy nhiên thực quản. Tỷ lệ loạn sản trong nhóm barrett đoạn dài là 29.7% tăng có ý nghĩa so với nhóm Barrett ngắn (0.95%). Nhóm nghiên cứu Tomoyuki Akiyama và cs đã chứng minh rằng tăng gấp đôi chiều dài của biểu mô Barrett làm tăng nguy cơ ung thư tuy nhiên 1,7 lần [8]. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã được báo cáo Barrett đoạn dài có xu hướng tăng nguy cơ ung thư, nhưng hiện nay chưa có bằng chứng về tương quan chiều dài của Barrett và nguy cơ ung thư [9].

- Đặc điểm mô bệnh học**Tổn thương của barrett trên nhuộm PAS - HE**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 27/37 bệnh nhân Barrett có dị sản ruột hoàn toàn hay có chứa tế bào hình đài chẽ nhảy chiếm 73%, tỷ lệ này là 40.5% trong nghiên cứu của Westerhoff M1 và cs, đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chắc chắn Barrett thực quản. 10/37 bệnh nhân còn lại có hình ảnh mô học là DSR không hoàn toàn, đó là hình ảnh các tế bào trụ của biểu mô tuy nhiên thay thế hoàn toàn biểu mô vảy, 10 bệnh nhân này được khẳng định là Barrett do bắt màu xanh dương trong phản ứng nhuộm Xanh Alcian ở môi trường pH1 và pH2.5. Hình ảnh chuyển

sản sang biểu mô trụ là giai đoạn đầu của Barrett trước khi xuất hiện các dị sản ruột hay nói cách khác tỷ lệ Barrett được chẩn đoán sớm là 27%. Có nhiều quan điểm trái ngược vẫn còn là vấn đề tranh cãi hiện nay. Tiêu chuẩn chẩn đoán Barrett năm 2011 của hiệp hội tiêu hóa Mỹ (AGA) là sự có mặt của tế bào hình đài ché nhày (DSR), trong khi ở các nước khác lại cho rằng sự có mặt của biểu mô trụ là bằng chứng của Barrett bát kể sự có mặt của dị sản ruột hay không [10]. Một số các nghiên cứu của các nhà Tiêu hóa Đức và Nhật Bản cho rằng nguy cơ ung thư là có thể xảy ra ở bệnh nhân Barrett ngay khi vắng mặt tế bào hình đài ché nhày [11].

Trong khi các nghiên cứu vùng Bắc Mỹ lại cho những kết quả khác biệt. Chuyển sản ruột có mặt trong 87,4% số bệnh nhân, và chứng loạn sản và/hoặc ung thư tuyến chỉ được nhìn thấy ở những bệnh nhân này.

Kết quả nhuộm Xanh Alcian:

Kết quả của chúng tôi: 100% bệnh nhân dương tính khi nhuộm Xanh Alcian ở môi trường pH 2.5; 22/37 bệnh nhân dương tính khi nhuộm ở môi trường pH 1 chiếm 59.5%. Nhuộm Xanh Alcian ở các môi trường pH khác nhau để phát hiện các chất nhầy axit, cho ta biết nguồn gốc của các tế bào dị sản ruột. Nếu tế bào có nguồn gốc ruột non tiết chất nhầy chứa nhóm cacboxyl chỉ dương tính khi nhuộm ở môi trường pH 2.5. Tế bào có nguồn gốc từ đại tràng tiết chất nhầy có chứa nhóm sulfua nên sẽ dương tính ở cả môi trường pH 1 và pH 2.5. Như vậy, chúng tôi có 59.5% bệnh nhân có dị sản đại tràng, 40.5% bệnh nhân có dị sản ruột non.

- Đối chiếu kết quả nội soi với hóa mô

Đối chiếu kết quả nội soi với kết quả nhuộm HE - PAS

Trong 27 bệnh nhân có dị sản ruột hoàn toàn hay 27 bệnh nhân được chẩn đoán chắc chắn là Barrett trên PAS - HE thì chỉ có 24 bệnh nhân được chẩn đoán là Barrett trên nội soi chiếm 88.9%, như vậy độ nhạy của nội soi trong chẩn đoán Barrett thực quản là 88.9%. Có 3 bệnh nhân loét thực

quản trên nội soi khi nhuộm PAS – HE được chẩn đoán thực quản Barrett. Trong 10 bệnh nhân có tổn thương DSR không hoàn toàn trên PAS - HE thì có 9 bệnh nhân được chẩn đoán trên nội soi là Barrett thực quản chiếm 90%.

Mối liên quan giữa chiều dài tổn thương barrett với kết quả nhuộm PAS -HE

Về chiều dài của tổn thương trên nội soi nghiên cứu của chúng tôi có 24/34 bệnh nhân đoạn ngắn có dị sản ruột hoàn toàn chiếm 70.6%; 3 bệnh nhân ở nhóm Barrett dài đều có dị sản ruột hoàn toàn. Một nghiên cứu năm 2003 cho biết sự phổ biến của dị sản ruột tăng dần với chiều dài của đoạn Barrett, có mặt trong 70,4% ở nhóm 1 đến 2 cm, 89,5% ở nhóm 3 đến 4 cm, và 100% trong ≥ nhóm 5 cm. Nghiên cứu của Westerhoff M1 và cs năm 2012 cho thấy chỉ tim thấy DSR ở 19% bệnh nhân có tổn thương Barrett trên nội soi <2cm và nhận thấy rằng những người có Barrett đoạn ngắn mà không có DSR cũng sẽ không có DSR ở các sinh thiết tiếp theo. Một nghiên cứu khác lại cho thấy có 12/44 bệnh nhân ở nhóm Barrett ngắn và 4/6 bệnh nhân Barrett dài có chuyển sản ruột. Như vậy, Barrett dài thường cho tỷ lệ DSR cao hơn và là yếu tố tiềm năng của loạn sản và ung thư tuyến thực quản.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân Barrett có triệu chứng ợ chua và nóng rát sau xương ức chiếm tỷ lệ cao nhất tương ứng là 62.2%, 56.8%. Hình ảnh Barrett thực quản trên nội soi: tổn thương dạng đảo và dạng lưỡi chiếm tỷ lệ cao nhất và tương đương nhau là 32.4%. Tỷ lệ Barrett đoạn ngắn/ đoạn dài là 34/3. Có 59.5% số bệnh nhân dương tính khi nhuộm Xanh Alcian ở 2 môi trường pH1 và pH 2.5; và có 40.5% số bệnh nhân chỉ dương tính khi nhuộm Xanh Alcian ở môi trường pH 2.5. Barrett được chẩn đoán qua nội soi ở nhóm có DSR hoàn toàn là 88.9%, ở nhóm có DSR không hoàn toàn là 90%. Số bệnh nhân có DSR hoàn toàn ở nhóm có tổn thương đoạn ngắn chiếm 70.6%. Số bệnh nhân có DSR hoàn toàn ở nhóm có tổn thương đoạn dài chiếm 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cantarelli JC Jr1, Fagundes RB, Meurer L et al (2009). Immunoreactivity of cytokeratins 7 and 20 in goblet cells and columnar blue cells in patients with endoscopic evidence of Barrett's esophagus. *Arq Gastroenterol*, 46(2), 127 - 31.
2. Spechleremai SJ, Rebecca FC, Ganapathy AP et al. (2010). History, Molecular Mechanisms, and Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 138(3), 854 - 859.
3. Nichalas J.N. (2009). Barrett's esophagus – How is high grade dysplasia managed *Gastrointestinal endoscopy*. 360, 2310 - 2320.
4. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE (1998). Short segment Barrett's esophagus - the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol*. 93, 1033 - 1036.
5. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al (2005). Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 129, 1825-31
6. Filipe MI (1979). Mucins in the human gastrointestinal epithelium: a review. *Invest Cell Pathol*. 2(3):195–216.
7. Nguyễn Thành Hưng (2010). *Đổi chiều hình ảnh nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân barrett thực quản*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội
8. Tomoyuki A, Masahiko I, Atsushi N et al. (2010). Shape of Barrett's epithelium is associated with prevalence of erosive esophagitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 16(4), 484–489.
9. Sharma P, McQuaid K, Dent J et al (2004). A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology*, 127, 310 - 330.
10. Westerhoff M1, Hovan L, Lee C et al. (2012). Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10(11), 1232 - 6.
11. Andrea G, Catherine J. S. (2014). Histopathology in Barrett Esophagus and Barrett Esophagus-Related Dysplasia. *Clin Endosc*, 47(1), 31 - 39.

NHẬN XÉT BƯỚC ĐẦU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, NỘI SOI BỆNH TÚI THÙA ĐẠI TRỰC TRÀNG

Nguyễn Duy Thắng*, Đào Văn Long**, Bùi Quốc Trung**, Trần Thị Kim Huê*

*Bệnh viện Nông nghiệp, **Phòng khám Hoàng Long - Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Túi thừa đại trực tràng thường gặp nhưng ít được chú ý ở Việt Nam.

Mục tiêu nghiên cứu: Nhận xét đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, tỷ lệ mắc bệnh túi thừa.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 97 bệnh nhân có túi thừa đại trực tràng được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Độ tuổi thường gặp nhất là từ 51 đến trên 70 (82,5%), tỷ lệ nam cao hơn nữ (60,8% so với 39,2%). Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau bụng âm ỉ bên trái và dọc khung đại tràng 88,7%, đầy hơi, chán ăn 80,4%. Có 60,9 % bệnh nhân không có các bệnh lý khác kèm theo. Gặp từ 1 đến trên 10 túi thừa trên 1 bệnh nhân. Tỷ lệ có 2 túi thừa là 31,0% bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ túi thừa đại trực tràng 0,092% (97/10.500). Túi thừa đại tràng trái có tỷ lệ 68,1% cao hơn đại tràng phải (22,7%) và đại tràng ngang (9,2%).

Kết luận: Túi thừa đại trực tràng chủ yếu gặp ở người cao tuổi (trên 50 tuổi), ít gặp ở người trẻ, nam nhiều hơn nữ. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau bụng, đầy hơi, chán ăn. Đại tràng trái có tỷ lệ túi thừa cao hơn đại tràng phải và đại tràng ngang.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Túi thừa đại trực tràng là bệnh lý thường gặp nhưng trong thực tế ít được chú ý. Về lâm sàng đa số bệnh nhân không có triệu chứng. Số còn lại các triệu chứng không điển hình, thường nhầm lẫn với các bệnh lý đường tiêu hóa khác. Tỷ lệ mắc bệnh túi thừa đại trực tràng cao ở người cao tuổi, hiếm gặp ở người trẻ. Việc chẩn đoán túi thừa dựa vào các triệu chứng của bệnh nhân đồng thời với việc thăm khám hậu môn trực tràng kết hợp chụp X-quang đại tràng có bơm thuốc cản quang và nội soi đại tràng ống mềm. Tỷ lệ mắc bệnh ở châu Âu cao hơn châu Á. Cho đến nay còn ít báo cáo về bệnh túi thừa đại trực tràng ở Việt Nam. Để tìm hiểu thêm về căn bệnh này, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục đích: *tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và tỷ lệ mắc bệnh túi thừa đại trực tràng của bệnh nhân khu vực Hà Nội và các tỉnh lân cận.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Có biểu hiện rối loạn tiêu hóa.

Không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, độ tuổi từ 20 đến trên 70.

Có chỉ định nội soi đại trực tràng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có các bệnh lý chống chỉ định nội soi đại trực tràng.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 7 năm 2015.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng Nội soi tiêu hóa - Bệnh viện Nông nghiệp, Phòng khám Hoàng Long - Hà Nội.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thăm khám lâm sàng, khai thác tiền sử, bệnh sử.

Xử lý số liệu: Theo phương pháp thống kê y

học.

Giải thích để bệnh nhân hợp tác khi nội soi (tiền mê và không tiền mê).

Nội soi đại trực tràng bằng máy Nội soi VIDEO của hãng Olympus và EG 590, EG 600 của Fuji Film Nhật bản.

Chụp ảnh, mô tả số lượng, vị trí túi thừa.

Mô tả cắt ngang, hồi cứu, tiến cứu.

Cỡ mẫu: thuận tiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 7 năm 2015 có 10.500 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu. Bước đầu chúng tôi có một số kết quả sau đây:

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới

Độ tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
< 30	1	100	0	0	1	1,0
31-40	3	60,0	2	40,0	5	5,2
41-50	7	63,6	4	36,4	11	11,3
51-60	17	68,0	8	32,0	25	25,8
61-70	24	54,5	20	45,4	44	45,4
>70	7	63,6	4	36,4	11	11,3
Tổng số	59	60,8	38	39,2	97	100

Nhận xét: Độ tuổi thường gặp nhất từ 51 đến trên 70 (82,5%). Tỷ lệ nam cao hơn nữ (60,8% so với 39,2%).

Bảng 2. Đặc điểm nghề nghiệp

Nghề nghiệp	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Sinh viên	1	1,7	0	0	1	1,0
CCVC	10	17,0	8	21,0	18	18,5
Công nhân	8	13,5	7	18,4	15	15,5
Nông dân	14	23,7	9	23,7	23	23,7
Lao động tự do	5	8,5	3	7,9	8	8,3
Hưu trí	21	35,6	11	28,9	32	33,0
Tổng số	59	60,8	38	39,2	97	100

Nhận xét: Đối tượng mắc bệnh hay gặp là hưu trí (33,0%), nông dân (23,7%) và công chức, viên chức (18,5%).

Bảng 3. Nơi cư trú

Nơi cư trú	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Nội thành Hà nội	24	63,2	14	36,8	38	39,2
Ngoại thành Hà nội	19	59,4	13	40,6	32	33,0
Các tỉnh khác	16	59,3	11	40,7	27	27,8
Tổng số	59	60,8	38	39,2	97	100

Nhận xét: Bệnh nhân sống ở Hà Nội chiếm đa số (72,2%).

Bảng 4. Triệu lâm sàng

T/ C lâm sàng	Nam n = 59		Nữ n = 38		Tổng số n = 97	
	n	%	n	%	n	%
Đau bụng trái	51	59,3	35	40,7	86	88,7
Buồn nôn, nôn	32	52,5	29	47,5	61	62,9
Phân lỏng	31	59,6	21	40,4	52	53,6
Phân táo	29	61,7	18	38,3	47	48,5
Phân táo + lỏng	37	64,9	20	35,1	57	58,8
Đầy hơi, chán ăn	47	60,3	31	39,7	78	80,4

Nhận xét: Đau bụng bên trái và đầy bụng, chán ăn có tỷ lệ cao nhất (88,7% và 80,4%).

Bảng 5. Số lượng túi thừa ở một bệnh nhân

Số túi thừa / 1 BN	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
1	14	63,6	8	36,4	22	22,7
2	18	60,0	12	40,4	30	31,0
3	8	57,1	6	42,9	14	14,4
4	4	36,4	7	63,6	11	11,3
5	5	71,4	2	28,6	7	7,2
6	2	50,0	2	50,0	4	4,2
7	2	100	0	0	2	2,1
8	2	50,0	1	50,0	3	3,0
9	1	100	0	0	1	1,0
10	1	100	0	0	1	1,0
11	2	100	0	0	2	2,1
Tổng số	59	60,8	38	39,2	97	100

Nhận xét: Số bệnh nhân có 1 và 2 túi thừa chiếm tỷ lệ cao nhất (22,7% và 31,0%).

Bảng 6. Tổng số túi thừa

Số túi thừa/ 1 BN	Số bệnh nhân	Tổng số túi thừa
1	22	22
2	30	60
3	14	42
4	11	44
5	7	35
6	4	24
7	2	14
8	3	24
9	1	9
10	1	10
11	2	22
Tổng số	97	306

Nhận xét: Tổng số có 306 túi thừa trên 97 bệnh nhân mắc bệnh.

Bảng 7. Tỷ lệ túi thừa

Tổng số người soi	Số người bị túi thừa	
	n	%
10.500	97	0,092

Nhận xét: Tỷ lệ mắc bệnh túi thừa là 0,092 %.

Bảng 8. Vị trí túi thừa

Vị trí	Tổng số	
	n	%
Manh tràng	18	18,6
Đại tràng lén	4	4,1
Góc gan	1	1,0
Đại tràng ngang	6	6,2
Góc lách	2	2,0
Đại tràng xuống	12	12,4
Đại tràng sigma	52	53,7
Trực tràng	2	2,0
Tổng số	97	100

Nhận xét: Tỷ lệ túi thừa đại tràng trái (68,1%) cao hơn đại tràng phải (22,7%) và đại tràng ngang (9,2%).

Bảng 9: Bệnh lý đi kèm

Bệnh lý đi kèm	Tổng số	
	n = 97	%
Không có bệnh đi kèm	59	60,9
Viêm loét đại trực tràng	5	5,3
Xuất huyết đại trực tràng	1	1,0
Khối u đại trực tràng	7	7,2
Polyp đại trực tràng	12	12,4
Trĩ nội	7	7,2
U nhú hậu môn	2	2,0
Nứt kẽ hậu môn	4	4,0

Nhận xét: Đa số bệnh nhân túi thừa đại tràng không có bệnh lý kèm theo (60,9%). Có polyp đi kèm chiếm tỷ lệ 12,4% bệnh lý đi kèm cao nhất.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Về tuổi và giới

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam cao

hơn nữ (60,8% so với 39,2%). Độ tuổi thường gặp nhất là từ 51 đến trên 70 (82,5%). Trong đó tuổi từ 51 đến 60 có tỷ lệ 25,8%. Từ 61 đến 70 tuổi có tỷ lệ cao nhất (45,4%). Chúng tôi gấp 11 bệnh nhân có độ tuổi từ 70 trở lên chiếm tỷ lệ 11,3%. Trong số đó có 7/11 bệnh nhân là nam (63,6%). Dưới 30 tuổi chỉ gặp 1 bệnh nhân nam, chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,0%). Từ 31 đến 40 và từ 41 đến 50 tuổi chỉ chiếm tỷ lệ thấp (5,2% và 11,3%). Như vậy cho thấy bệnh nhân có túi thừa đại trực tràng thường gặp ở người già, ít gặp ở người trẻ tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Nghiên cứu của Nakaji S và cộng sự tại Nhật Bản cho thấy độ tuổi nghiên cứu từ 20 đến 86, tuổi trung bình $52,8 \pm 10,6$, tỷ lệ nam/nữ là 1203/696 [14]. Trong nghiên cứu của Fu-Wei Wang ở Đài Loan cho thấy tỷ lệ túi thừa đại tràng cũng tăng theo tuổi (4,7% ở những người trẻ hơn 40 tuổi so với 24,4% ở những người lớn hơn 70 tuổi) [7]. Một nghiên cứu của Blachut K và cs. công bố năm 2004 cho thấy túi thừa đại trực tràng đã được quan sát thấy ở nữ là 22,7% và nam là 20,2%. Tần số của túi thừa ở những bệnh nhân tuổi từ 30-39 là 5,3%, từ 40-49 là 8,7%, từ 50-59 là 19,4%, từ 60-69 là 29,6% từ 70-79 là 40,2% và trong những người ở độ tuổi trên 80 là 57,9% [4]. Nghiên cứu của Marinella MA và cs năm 2007 cũng cho thấy khoảng 50% ở tuổi 50 tuổi và gần 70% ở tuổi 80 [13]. Một nghiên cứu hồi cứu trên tần suất các túi thừa người lớn ở Hồng Kông Trung Quốc từ tháng 1 năm 1995 đến tháng 6 năm 1996 cho thấy tỷ lệ túi thừa cao nhất là ở nhóm người độ tuổi 50-79 [5]. Có rất ít các bệnh mà tỷ lệ mắc lại có nhiều thay đổi như của túi thừa. Bệnh không phổ biến ở những người dưới 40 tuổi (5%), đa số ở người lớn hơn hoặc bằng 60 tuổi (65%) [2]. 556 người nam và nữ (tuổi từ 20-70) đã được nghiên cứu hồi cứu để ước tính tỷ lệ của túi thừa đại tràng ở miền nam Iran. Tỷ lệ túi thừa trên 20 tuổi là 1,6%, trên 50 tuổi là 2,4%, dưới 50 tuổi là 1,2%. Điều này trái ngược hẳn với các tỷ lệ cao của bệnh ở các nước phương Tây, ví dụ 20% là tỷ lệ tổng thể tại Hoa Kỳ. Lượng chất xơ cao của người dân Iran có thể giải thích sự hiếm có của các bệnh ở Iran [1]. Ở các nước phương Tây bệnh túi thừa đại tràng tăng tỷ lệ với độ tuổi và nguyên nhân của nó đã được liên kết với một

lượng chất xơ thấp. Bệnh túi thừa đại tràng là một căn bệnh của người cao tuổi, và với một dân số lão hóa, nó có thể được dự kiến sẽ chiếm một phần ngày càng tăng của khối lượng công việc phẫu thuật và nội soi [9]. Túi thừa là phổ biến nhất ở các nước phương Tây với tỷ lệ 5% trong dân số từ 30-39 tuổi và 60% ở người trên 80 tuổi [2].

- Về nghề nghiệp

Người bệnh là ưu trí có tỷ lệ túi thừa cao nhất (33,0%). Nông dân chiếm tỷ lệ 23,7%. Cán bộ công chức, viên chức và công nhân có tỷ lệ gần tương đương nhau (18,5% và 15,5%). Sinh viên có tỷ lệ thấp nhất (1,0%). Lao động tự do chỉ chiếm 8,3%.

- Nội cù trú

Có thể do các đặc điểm nghiên cứu là Hà Nội nên chúng tôi gặp đến 72,2% là bệnh nhân có túi thừa sống tại Hà Nội (39,2% nội thành và 33% ngoại). Bệnh nhân đến từ các tỉnh khác chiếm 27,8%. Chưa thấy có sự khác biệt về địa lý, nơi cư trú ở bệnh nhân mắc bệnh túi thừa đại trực tràng. Nghiên cứu của Jung Hoon Song năm 2010 tại Hàn Quốc cho thấy sự phổ biến của túi thừa đại tràng đã được báo cáo là ở Hàn Quốc thấp hơn so với các nước phương Tây. Bệnh này cũng cho thấy các đặc điểm khác nhau rõ rệt trong dân số Hàn Quốc [8]. Túi thừa đại tràng cho thấy có liên quan đến biến đổi địa lý và dân tộc, hiếm thấy ở châu Phi và châu Á, nhưng phổ biến tại Hoa Kỳ, Châu Âu và Úc [11]. Các rối loạn hiếm gặp ở nông thôn châu Phi và châu Á, với tỷ lệ cao nhất thấy ở Mỹ, châu Âu và Australia [1].

2. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 86/97 trường hợp (88,7%) bị đau bụng âm ỉ bên trái dọc khung đại tràng. 80,4% bệnh nhân có triệu chứng đầy hơi, chán ăn. Tỷ lệ bệnh nhân có buồn nôn và nôn là 62,9%. Đystate là 53,6%. Táo và lỏng lãnh lộn là 58%. Táo đơn độc là 48,5%. Theo Comparato G1 thì ít có bệnh nào mà triệu chứng lâm sàng lại thay đổi như túi thừa đại tràng, khoảng 80-85% không có triệu chứng, chỉ có 15-20% có triệu chứng [6]. Kết quả nghiên cứu từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 12 năm 2011 tại Đài Loan, cho thấy trong số 1.899 đối tượng không có triệu chứng, tỷ lệ túi thừa đại tràng là 13,5% [7]. Nghiên cứu của

Marinella MA cho thấy khoảng 75% những người bị túi thừa không có triệu chứng, 25% có triệu chứng [13]. Mặc dù hiện tại hai phần ba dân số già, phần lớn các bệnh nhân sẽ vẫn hoàn toàn không có triệu chứng. Tuy nhiên, 20% những người bị ảnh hưởng có thể biểu hiện lâm bệnh nặng và biến chứng [3]. Có sự trùng lặp với hội chứng ruột kích thích. Chẩn đoán chủ yếu là bởi barium enema và nội soi. Những hình ảnh phức tạp hơn như chụp cắt lớp vi tính (CT) đang ngày càng được sử dụng để đánh giá và điều trị các biến chứng như áp xe hoặc rò, hoặc để cung cấp chẩn đoán thay thế nếu túi thừa không được xác nhận [9].

3. Hình ảnh nội soi

Số lượng túi thừa

Trong số 97 đối tượng nghiên cứu chúng tôi gặp từ 1 đến 10 túi thừa ở 1 bệnh nhân. Số bệnh nhân có 2 túi thừa chiếm tỷ lệ cao nhất (31,0%, 30/97 trường hợp). Có 22 bệnh nhân chỉ có 1 túi thừa (22,7%). 3 túi thừa có 14/97 trường hợp chiếm tỷ lệ 14,4%. 11/97 bệnh nhân có 4 túi thừa chiếm tỷ lệ 11,3%. 5 túi thừa có 7/97 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,2%. Có lần lượt 6,7 và 8 túi thừa chiếm tỷ lệ tương ứng là 4,2%, 2,1% và 3,0%. 9 và 10 túi thừa trên 1 bệnh nhân có tỷ lệ ngang nhau (1,0%). Chúng tôi cũng gặp 2 bệnh nhân có 11 túi thừa trở lên chiếm tỷ lệ 2,1%. Tổng số túi thừa gặp trong nghiên cứu này là 306. Nghiên cứu của Jung Hoon Song tại Hàn Quốc năm 2010 cho thấy nhiều túi thừa trên một bệnh nhân đã được quan sát thấy ở 60,2% (62/103) của bệnh nhân [8].

Vị trí thường gặp

Vị trí gặp nhiều nhất là đại tràng Sigma với 52/97 trường hợp chiếm tỷ lệ 53,7%. Ở mạnh tràng gặp 18/97 bệnh nhân có túi thừa, chiếm tỷ lệ 18,6%. Đại tràng xuống có 12/97 trường hợp (12,4%). Đại tràng ngang có 6/97 bệnh nhân (6,2%). Đại tràng lên có 4/97 bệnh nhân (4,1%). Góc gan có 1 bệnh nhân (1,0%). Góc lách và trực tràng có tỷ lệ tương đương 2,0% với 2/97 trường hợp. Kết quả của chúng tôi cho thấy đại tràng trái có tỷ lệ túi thừa (68,1%) cao hơn đại tràng phải (22,7%) và đại tràng ngang (9,2%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài. Kang JY1 và cộng sự năm 2004 nhận xét rằng ở các nước phương

Tây chủ yếu gặp bệnh túi thừa đại tràng bên trái [9]. Tuy nhiên cũng có nhiều nghiên cứu lại cho thấy vị trí túi thừa tìm thấy là khác nhau. Nakaji S và cs nghiên cứu thấy túi thừa chủ yếu nằm ở phía đại tràng phải (52,3%) và chỉ có 25% là ở đại tràng trái. Tại sao túi thừa chủ yếu là bên phải hiện chưa có lời giải thích cụ thể rõ ràng [14]. Ở các nước phương Tây, túi thừa đại tràng chủ yếu ở Sigma trong khi Châu Á, thường thấy ở bên phải [10]. Nghiên cứu của Chan CC và cs năm 1998 tại Hồng Kong cho thấy 55,3% túi thừa bên phải và 32,6% cả hai bên, manh tràng 6,4% [5]. Naoyoshi Nagata và cs nghiên cứu về yếu tố nguy cơ từ rượu bia và thuốc lá đối với viêm túi thừa đại tràng tại Nhật bản năm 2013 cho biết: Túi thừa đại tràng chủ yếu ở phía bên phải ở châu Á và ở phía bên trái ở châu Âu và Hoa Kỳ, 25,1% có túi thừa đại tràng không biến chứng nằm ở phía bên phải (50%), song phương (29%), và ở phía bên trái (21%) [15].

4. Tỷ lệ mắc bệnh

Trong số 10.500 bệnh nhân được nội soi đại trực tràng, chúng tôi gặp 97 trường hợp có túi thừa, chiếm tỷ lệ 9,2%. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn các tác giả nước ngoài. Ở Việt Nam chưa có thống kê nào chính thức về bệnh túi thừa đại trực tràng. Nghiên cứu của Jung Hoon Song năm 2010 tại Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ túi thừa đại tràng là 12,1% (103/848) [8]. Một nghiên cứu của Blachut K và cs. năm 2004 cho thấy túi thừa đại trực tràng đã được quan sát thấy ở 21,7 % bệnh nhân trong đó nữ là 22,7% và nam là 20,2 % [4]. Nghiên cứu hồi cứu trên tàn suất các túi thừa người lớn ở Hồng Kông Trung Quốc từ tháng 1 năm 1995 đến tháng 6 năm 1996 cho thấy tỷ lệ túi thừa là 25,1% và không có sự khác biệt đáng kể giữa nam và nữ [5]. 556 người tuổi từ 20-70 đã

được nghiên cứu để ước tính tỷ lệ của túi thừa đại tràng ở miền Nam Iran. Tỷ lệ túi thừa trên 20 tuổi là 1,6 %. trên 50 tuổi là 2,4 %. dưới 50 tuổi là 1,2 %. Điều này trái ngược hẳn với các tỷ lệ cao của bệnh ở các nước phương Tây, ví dụ 20% là tỷ lệ tổng thể tại Hoa Kỳ. Lượng chất xơ cao của người dân Iran có thể giải thích sự hiếm có của các bệnh ở Iran [1].

5. Các bệnh lý kèm theo và biến chứng

Đa số bệnh nhân nghiên cứu không có các bệnh lý khác kèm theo (59/97 trường hợp 60,9%). Bệnh nhân có polyp đại trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất với 12,4%. Trĩ nội và khối u đại trực tràng có tỷ lệ như nhau (7,2%). Viêm loét đại trực tràng chiếm 5,3%. Thấp nhất là xuất huyết đại trực tràng (1,0%), u nhú hậu môn (2,0 %), nứt kẽ hậu môn (4,0%). Theo Comparato G1 [6] thì viêm túi thừa là biến chứng lâm sàng thông thường nhất của bệnh túi thừa, ảnh hưởng đến 10-25% bệnh nhân túi thừa đại tràng. Hầu hết các bệnh nhân nhập viện với viêm túi thừa cấp tính đáp ứng với điều trị bảo tồn, nhưng 15-30% phải phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

1. Độ tuổi thường gặp nhất là từ 51 đến trên 70 (82,5%), tỷ lệ nam cao hơn nữ (60,8% so với 39,2%). Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau bụng âm ỉ bên trái và đọc khung đại tràng 88,7%. Đầy hơi, chán ăn 80,4%. 60,9 % bệnh nhân không có các bệnh lý khác kèm theo.

2. Hình ảnh nội soi: gặp từ 1 đến trên 10 túi thừa. Có 2 túi thừa chiếm 31,0%. Tổng số túi thừa là 306.

3. Tỷ lệ túi thừa đại trực tràng ($97/10.500 = 0,092$), gặp chủ yếu ở bên trái (68,1%), bên phải 22,7% và đại tràng ngang 9,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ali Dabestani M.D., Piran Aliabadi M.D., Farrokh Dehdashti Shah-Rookh M.D., F. Ali Borhanmanesh M.D, *Prevalence of colonic diverticular disease in Southern Iran*, Diseases of the Colon & Rectum , July–August 1981, Volume 24, Issue 5, pp 385-387.
- Andersen JC1, Bundgaard L, Elbrønd H, Laurberg S, Walker LR, Støvring J, *Danish national guidelines for treatment of diverticular disease.*, Dan Med J. 2012 May; 59(5):C4453.
- Anton CR1, Balan G., *Colonic diverticulosis-current issues in etiopathogenesis, diagnosis and*

treatment, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2004 Apr-Jun;108 (2):269-74.

4. Blachut K, Paradowski L, Garcarek J., *Prevalence and distribution of the colonic diverticulosis. Review of 417 cases from Lower Silesia in Poland, Rom J Gastroenterol. 2004 Dec;13(4):281-5.*
5. Chan CC, Lo KK, Chung EC, Lo SS, Hon TY, *Colonic diverticulosis in Hong Kong: distribution pattern and clinical significance., Clin Radiol. 1998;53(11):842.*
6. Comparato G1] , Pilotto A, Franzè A, Franceschi M, Di Mario F, *Diverticular disease in the elderly, Dig Dis. 2007;25(2):151-9.*
7. Fu-Wei Wang, Hung-Yi Chuang, Ming-Shium Tu, Tai-Ming King, Jui-Ho Wang, Chao-Wen Hsu, Ping-I Hsu and Wen-Chi Chen, *Prevalence and risk factors of asymptomatic colorectal diverticulosis in Taiwan, BMC Gastroenterology 2015, 15:40*
8. Jung Hoon Song, You Sun Kim, Jin Ho Lee, Kyung Sun Ok, Soo Hyung Ryu, Jung Hwan Lee, and Jeong Seop Moon, *Clinical Characteristics of Colonic Diverticulosis in Korea: A Prospective Study, Korean J Intern Med. 2010 Jun; 25(2): 140–146.*
9. Kang JY1, Hoare J, Tinto A, Subramanian S, Ellis C, Majeed A, Melville D, Maxwell JD., *Diverticular disease of the colon--on the rise: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000., Aliment Pharmacol Ther. 2003 May 1;17(9):1189-95.*
10. Lisa LS, Rusha M, Erica C, Brennan MR: *Diverticular Disease as a Chronic Illness: Evolving Epidemiologic and Clinical Insights. Am J Gastroenterol 2012, 107(10):1486-1493.*
11. Martel J, Raskin JB: *NDSG: History, incidence, and epidemiology of diverticulosis. J Clin Gastroenterol 2008, 42(10):1125-1127.*
12. Marc R. Matrana, M.D., M.S and David A. Margolin, M.D., *Epidemiology and Pathophysiology of Diverticular Disease, Clin Colon Rectal Surg. 2009 Aug; 22(3): 141–146.*
13. Marinella MA, Mustafa M; *Acute diverticulitis in patients 40 years of age and younger. Am J Emerg Med. 2000 Mar;18(2):140-2.*
14. Nakaji S, Danjo K, Munakata A, Sugawara K, MacAuley D, Kernohan G, et al.: *Comparison of etiology of right-sided diverticula in Japan with that of left-sided diverticula in the west. Int J Colorectal Dis 2002, 17(6):365-373.*
15. Naoyoshi Nagata, Ryota Niikura, Takuro Shimbo, Yoshihiro Kishida, Katsunori Sekine, Shohei Tanaka, Tomonori Aoki, *Alcohol and Smoking Affect Risk of Uncomplicated Colonic Diverticulosis in Japan, PLoS One. 2013; 8(12): e81137*

ABSTRACT

REVIEWS INITIAL CLINICAL CHARACTERISTICS, ENDOSCOPIC AND INCIDENCE OF COLORECTAL DIVERTICULOSIS

Background: Colorectal diverticular disease is common but has received little attention in VietNam.

Research objectives: Reviews clinical characteristics, endoscopic image, the incidence of diverticular disease.

Subjects and Methods study: 97 patients with colorectal diverticulosis are included in the study.

Results: The most common age is between 51 to 70 (82.5%), higher percentage of men than women (60.8% versus 39.2%). Common clinical symptoms are abdominal pain and left smoldering along colon framework 88.7%, flatulence, anorexia 80.4%. There are 60.9% of patients with no other conditions attached. Meet 1 to over 10 diverticulosis in a patient. 31.0% patients have 2 diverticulosis. The proportion of colorectal diverticulosis is 0.092% (97 / 10,500). Left colonic diverticular rate 68.1% higher than the right colon (22.7%) and transverse colon (9.2%).

Conclude: Colorectal diverticular primarily seen in the elderly (over 50 years), less common in young people, men more than women. Clinical symptoms are mainly abdominal pain, flatulence, loss of appetite. Left colonic diverticular rate higher right colon and transverse colon.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA FIBROSCAN VÀ FIBROTEST CỦA CÁC GIAI ĐOẠN XƠ GAN

Lư Quốc Hùng*, Trần Việt Tú**

* Bệnh viện Hạnh phúc; **Bệnh viện 103

TÓM TẮT

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang có phân tích. Thời gian thực hiện từ tháng 03 năm 2012 đến tháng 07 năm 2014 với kết quả sau: Mối liên quan giữa Fibroscan và fibrotest trong xơ gan: Độ đàm hồi gan có mối tương quan thuận mức độ vừa với Fibrotest (Spearman's $r = 0,687$, $p \leq 0,001$). Khi so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan (F4) thông qua Fibroscan và Fibrotest: Diện tích dưới đường cong ROC đối với 2 phương pháp chẩn đoán xơ gan đều $> 0,8$ với p đều có ý nghĩa thống kê nên độ đàm hồi gan bằng Fibroscan và Fibrotest đều có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa gan (F4) tốt. Đường cong ROC giữa Fibroscan và Fibrotest: có mối tương quan thuận mức độ nặng và rất nặng trong xơ gan với ($p \leq 0,001$).

Từ khóa: Xơ gan, Fibroscan, Fibrotest, mối liên quan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phân loại mức độ xơ hóa của gan (theo Metavir) [1] là công cụ hữu ích để phục vụ cho mục đích này. Một số phương pháp không xâm nhập để đánh giá mức độ xơ hóa của gan được khuyến khích và phát triển như: chỉ số FibroScan, FibroTest, APRI, FibroMettre, HepaScore, Forns...

Fibroscan sử dụng sóng siêu âm và sóng đàm hồi tần số thấp để đo độ cứng của gan. Tùy theo độ cứng của gan đo được sẽ tương ứng với mức độ xơ hóa của gan theo thang điểm Metavir. Các ngưỡng giá trị tương ứng với từng giai đoạn xơ hóa (F0, F1, F2, F3, F4) đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới nêu ra với độ tin cậy rất cao [2]. FibroTest là sự kết hợp của 5 thông số trong huyết thanh không liên quan đến bữa ăn: γ -glutamyl transpeptidase, bilirubin toàn phần, α_2 -macroglobulin, apolipoprotein A1 và haptoglobin để đánh giá mức độ xơ hóa của gan ở bệnh nhân viêm gan mạn tính với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 75%, 85%. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: "Nghiên cứu mối liên quan giữa fibroscan và fibrotest của các giai đoạn xơ gan" với mục tiêu sau:

- Đánh giá mối liên quan giữa fibroscan và fibrotest của các giai đoạn xơ gan.

- Xác định giá trị của đường cong ROC trong mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest trong các giai đoạn xơ gan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân có bệnh lý nhu mô gan được chẩn đoán trên lâm sàng và xét nghiệm. Thời gian thực hiện từ 03 năm 2012 đến tháng 07 năm 2014, được thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Thống Nhất khoa Nội Tiêu Hóa - gan mật.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm:

- Hội chứng suy chức năng gan.
- Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- Hội chứng liên đới hình thái học được khẳng định trên mô bệnh học là xơ gan.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Tất cả các trường hợp không thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh: xơ gan mất bù, xơ gan đã từng có biến chứng nặng (như: nhiễm trùng dịch bàng, hôn mê gan, hội chứng gan thận...), bệnh nhân đang có tình trạng bệnh cấp tính nặng kèm theo, bệnh nhân có chống chỉ định sinh thiết gan như:

+ Rối loạn đông máu nặng: tăng thời gian prothrombin (>3 giây so với chung), INR > 1,6; tiểu cầu < 60.000/mm³.

+ Tổn thương khu trú ở gan, nghi ngờ ung thư gan, nghi ngờ nhiễm Echinococcus.

- Béo phì (BMI > 30).

- Mẫu sinh thiết gan không đủ khoảng cửa để xác định mô học.

- Đo độ đòn hồi gan với số lần đo thành công dưới 10 lần hay tỉ lệ số lần đo thành công dưới 60%.

- Bệnh nhân không hợp tác, từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang có phân tích.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

- N = 80, nhưng chúng tôi đã thực hiện được 92 mẫu.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện (thỏa tiêu chí chọn mẫu).

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

Máy siêu âm định lượng xơ hóa gan (Fibroscan®).

Máy xét nghiệm sinh hóa máu (Hitachi - Nhật).

Máy xét nghiệm huyết học (Abbot - Mỹ).

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Dịch tễ học: tuổi, giới, nhiễm vien gan B & C, nghiên rượu, béo phì, tiền căn bệnh lý.

- Fibrotest: Fibrotest gồm có 5 chỉ số sinh hóa (Alpha2-macroglobulin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, (gamma glutamyl transpeptidase, Bilirubin toàn phần).

- Đo độ đòn hồi gan: Bệnh nhân được đo độ đòn hồi gan tại Trung Tâm Chẩn đoán Y khoa (Medic). Xét nghiệm máu và đo độ đòn hồi gan thực hiện trước khi sinh thiết gan trong vòng 1 - 5 ngày.

- Xác định giá trị của đường cong ROC trong mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest trong các giai đoạn xơ gan.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học máy vi tính theo chương trình SPSS 18.0 và hỗ trợ của phần mềm excel 2007.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính của đối tượng nghiên cứu

Giới tính	Tần số (n=92)	Tỷ lệ (%)
Nam	68	73,9
Nữ	24	26,1
Tổng	92	100

Bảng 3.2. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Tần số (n = 92)	Tỷ lệ (%)
≤ 40	8	8,7
41 – 50	20	21,7
51 – 60	22	23,9
≥ 61	42	45,7

Tuổi trung bình (ĐLC): 57,30 (12,40)
Nhỏ nhất: 32; Lớn nhất: 78

Bảng 3.3. Đặc điểm lý do vào viện

Lý do nhập viện	Tần số (n=92)	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi, chán ăn	68	73,9
Đau thượng vị	6	6,5
Đau hạ sườn phải	22	23,9
Đau đầu, chóng mặt	4	4,3
Sốt cao	10	10,9
Vàng da	66	71,7
Tăng men gan	88	95,6
Cỗ chướng	63	68,5
Xuất huyết tiêu hóa	29	31,5

Bảng 3.4. Đặc điểm tiền sử của đối tượng

Tiền sử	Tần số (n=92)	Tỷ lệ (%)
Rượu	37	40,2
Siêu vi B	32	34,8
Siêu vi C	23	25,0
Tổng	92	100

Bảng 3.5. Đặc điểm độ đòn hồi gan (Fibroscan)

Độ đòn hồi gan	Tần số (n= 92)	Tỷ lệ (%)
F0	0	0,0
F1	8	8,7
F2	16	17,4
F3	20	21,7
F4	48	52,2
Độ xơ cứng của gan (đơn vị: kPa)	Trung vị: 15,1 Nhỏ nhất: 3,8; Lớn nhất: 75,0	

Bảng 3.6. Đặc điểm Fibrotest

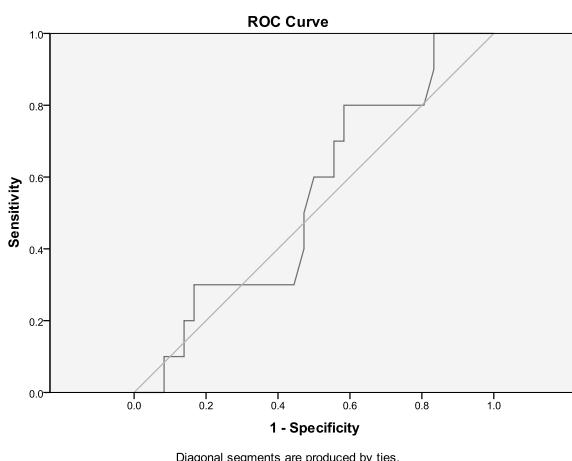
Metavir	Tần số (n= 92)	Tỷ lệ (%)
F0	2	2,2
F1	4	4,3
F2	10	10,9
F3	22	23,9
F4	54	58,7
Fibrotest score	Trung bình: 3,2 Độ lệch chuẩn: 1,2	

3.2. Đánh giá mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest của các giai đoạn xơ gan

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa chỉ số Fibroscan và Fibrotest (score)

Chỉ số	Hệ số tương quan	P (Spearman's rho)
Độ đòn hồi gan (kPa)	0,687	<0,001
Fibrotest (Score)		

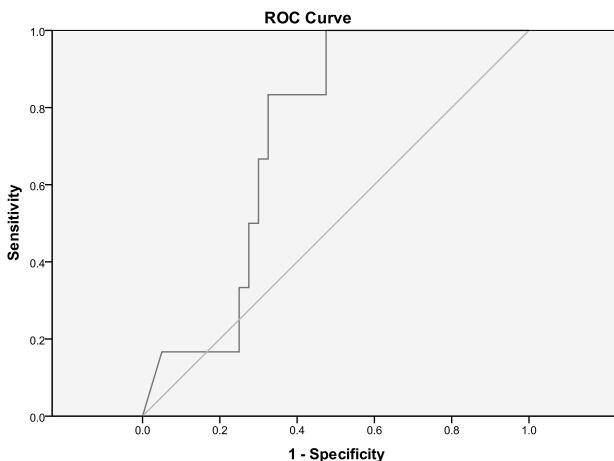
3.3. Xác định giá trị của đường cong ROC trong mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest trong các giai đoạn xơ gan



Diagonal segments are produced by ties.

Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ trung bình (F2) thông qua Fibroscan

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC = 0,54 với $p = 0,699$ nên độ đòn hồi gan không có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa trung bình của gan (F2).

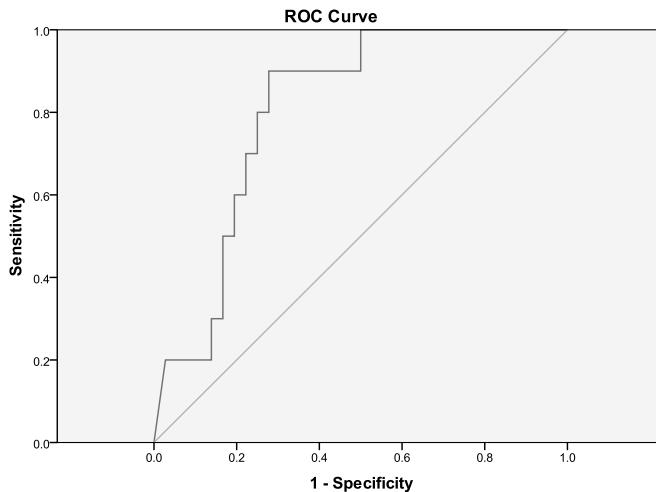


Diagonal segments are produced by ties.

Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng ($F \geq F3$) thông qua Fibroscan

Diện tích dưới đường cong	p	Điểm cắt độ đàn hồi gan (kPa)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Dự đoán dương tính
0,758	0,043	25,85	100	0,675	0,737

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC = 0,758 với p = 0,043 nên độ đàn hồi gan có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa nặng của gan ($F \geq F3$) khá tốt. Độ nhạy 1,00; độ đặc hiệu 0,675; giá trị tiên đoán dương là 0,737.

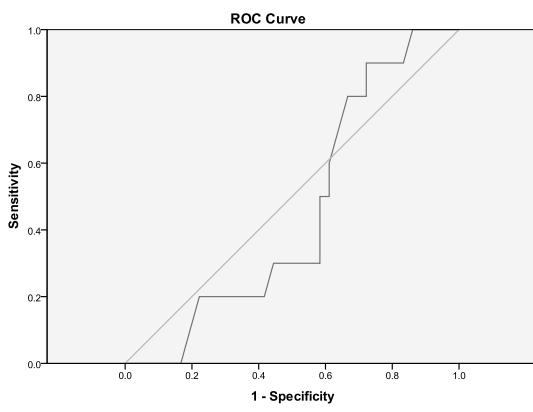


Diagonal segments are produced by ties.

Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan (F4) thông qua Fibroscan

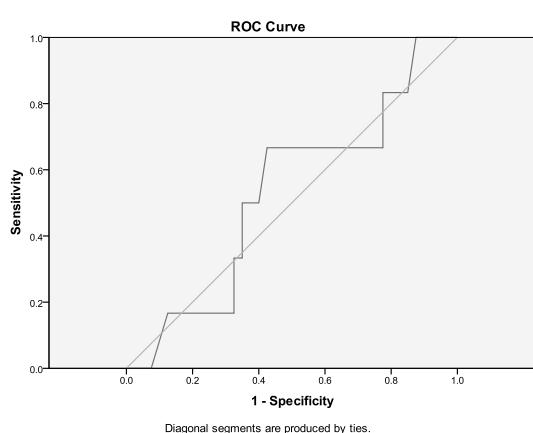
Diện tích dưới đường cong	p	Điểm cắt độ đàn hồi gan (kPa)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
0,806	0,003	23,3	0,9	0,722

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC = 0,806 với p = 0,003 nên độ đàn hồi gan có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa gan (F4) tốt. Độ nhạy 0,889 và độ đặc hiệu 0,606.



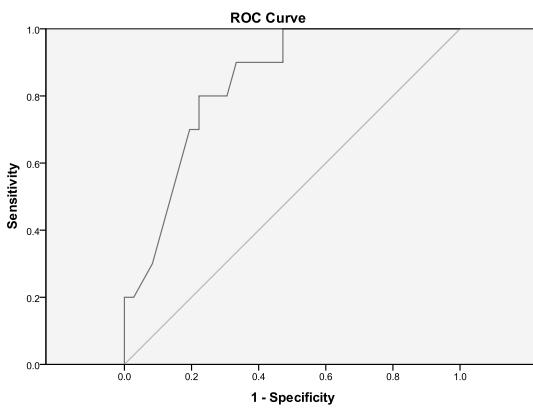
Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ trung bình (F2) thông qua Score Fibrotest

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC = 0,456 với $p = 0,67$ nên score Fibrotest không có giá trị dự đoán mức độ trung bình xơ hóa gan (F2).



Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng ($F \geq F3$) thông qua Score Fibrotest

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC = 0,529 với $p = 0,819$ nên score Fibrotest không có giá trị dự đoán mức độ nặng xơ hóa gan (F3).



Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan (F4) thông qua Score Fibrotest

Diện tích dưới đường cong	p	Điểm cắt Score Fibrotest	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
0,838	0,001	0,885	0,8	0,778

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC= 0,838 với p= 0,001 nên score Fibrotest có giá trị dự đoán xơ gan (F4) tốt. Độ nhạy 0,8 và độ đặc hiệu 0,778.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Đặc điểm về tuổi

Nghiên cứu của chúng tôi là $57,30 \pm 12,40$ tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 32 tuổi và cao nhất là 78 tuổi. Trong đó, nhóm bệnh nhân có độ tuổi từ 51-60, và độ tuổi từ 61-78 chiếm tỉ lệ cao nhất là 23,9% và 45,7% cũng tương đồng như nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Hương, Trần Ngọc Ánh [3], [4] bệnh nhân xơ gan có độ tuổi từ 41 - ≥ 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất 91,3%.

- Đặc điểm về giới tính

Về sự phân bố giới tính, bảng 3.1 cho thấy tỉ lệ nam giới mắc bệnh xơ gan chiếm 73,9 % cao hơn 2,5 lần so với nữ giới tương tự với nghiên cứu của Ngô Thái Hùng và Phạm Văn Lình [8] tỉ lệ bệnh nhân nam mắc bệnh xơ gan chiếm 69,52%, và bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ 30,48%.

- Đặc điểm độ đàm hồi gan (Fibroscan)

Trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 92 bệnh nhân để đo độ đàm hồi gan có kết quả như sau: F4 có tỷ lệ cao nhất 52,2%, F3 là 21,7%, F2 17,4%, F1 8,7% và F0 là 0,0%. Trung vị độ xơ cứng của gan 15,1 kPa; nhỏ nhất 3,8 kPa và cao nhất 75 kPa. So với nghiên cứu của Ngô Thị Thanh Quý và cộng sự [9] ghi nhận số bệnh nhân được chẩn đoán F0 và F1 là 15 bệnh nhân chiếm 31,9%, F2 chiếm 21,28%, F3 chiếm 25,5% và F4 là 21,28%.

- Đặc điểm Fibrotest

Trong nghiên cứu của chúng tôi Fibrotest có kết quả như sau: F4 có tỷ lệ cao nhất 58,7% cao hơn kết quả của đo độ đàm hồi gan Fibroscan là 52,2%, có thể phương pháp này có lợi thế là không xâm lấn và diễn giải kết quả dễ dàng. Trung bình độ xơ cứng của gan 3,2 kPa; độ lệch chuẩn 1,2.

4.2. Đánh giá mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest của các giai đoạn xơ gan

- Liên quan giữa chỉ số Fibroscan và chỉ số Fibrotest (score)

Độ đàm hồi gan có mối tương quan thuận mực độ vừa với Fibrotest (Spearman's $r = 0,687$, $p \leq 0,001$). Khi so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu dưới đường cong ROC trong chẩn đoán xơ gan (F4) thông qua Fibroscan và Fibrotest: Diện tích dưới đường cong ROC đối với 2 phương pháp chẩn đoán xơ gan đều $> 0,8$ với p đều có ý nghĩa thống kê nên độ đàm hồi gan bằng Fibroscan và Fibrotest đều có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa gan (F4) tốt.

4.3. Xác định giá trị của đường cong ROC trong mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest trong các giai đoạn xơ gan

- Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ trung bình (F2) thông qua Fibroscan và Fibrotest

(Fibroscan) Diện tích dưới đường cong ROC= 0,54 với $p = 0,699$ nên độ đàm hồi gan không có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa trung bình của gan (F2).

(Fibrotest) Diện tích dưới đường cong ROC = 0,456 với $p = 0,67$ nên score Fibrotest không có giá trị dự đoán mức độ trung bình xơ hóa gan (F2). Đây có thể là một trong những lý do kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận mối tương quan giữa độ đàm hồi của gan và mức độ xơ gan trung bình.

- Đường cong ROC trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nặng (F3) thông qua Fibroscan và Fibrotest

(Fibroscan) Diện tích dưới đường cong ROC = 0,725 với $p = 0,043$ nên độ đàm hồi gan có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa nặng của gan ($F \geq F3$). (Fibrotest) Diện tích dưới đường cong ROC = 0,529 với $p = 0,819$ nên score Fibrotest không có giá trị dự đoán mức độ nặng xơ hóa gan (F3).

Trong khi nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận độ đòn hồi gan có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa nặng của gan với $p = 0,078$.

- Đường cong ROC trong chẩn đoán hóa xơ gan mức độ rất nặng (F4) thông qua Fibroscan và Fibrotest

(**Fibroscan**) Diện tích dưới đường cong ROC = 0,806 với $p = 0,003$ nên độ đòn hồi gan có giá trị dự đoán mức độ xơ hóa gan (F4) tốt. Độ nhạy 0,889 và độ đặc hiệu 0,606.

(**Fibrotest**) Diện tích dưới đường cong ROC = 0,838 với $p = 0,001$ nên score Fibrotest có giá trị dự đoán xơ gan (F4) tốt. Độ nhạy 0,8 và độ đặc hiệu 0,7. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cấp dữ liệu có giá trị giúp các y bác sĩ an tâm chẩn đoán mức độ xơ gan hóa dựa trên chỉ số Fibroscan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc ánh; Nguyễn Thị Mai Hương (2012). Giá trị của chỉ số (Model For and Stage Liver Disease) Meld trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan. Nghiên cứu Y học. no. 3C. tr. 128-134.
2. Trần Ngọc ánh; Đặng Thị Mai Hương (2012). So sánh chỉ số Maddrey (Discriminant Function) và Meld (Model for End Stage liver Disease) trong tiên lượng bệnh xơ gan. Nghiên cứu Y học. no. 3D. tr. 46-51.
3. Đào Nguyên Khải; Trần Ngọc ánh (2011). Fibroscan - Kỹ thuật mới trong chẩn đoán xơ gan và các biến chứng. Tạp chí Nghiên cứu Y học. no. 4. tr. 40-46.
4. Lê Thanh Hà; Phạm Văn Trân; Trịnh Quốc Đạt (2012). Nghiên cứu nồng độ Apolipoprotein A1 và Alpha 2- Macroglobulin trong huyết tương ở bệnh nhân xơ gan có nhiễm Virus viêm gan B. Y

ABSTRACT

STUDYING IN RELATIONSHIP BETWEEN FIBROSCAN AND FIBROTEST IN CIRRHOSIS

Cross-sectional study design, descriptive analysis. Implementation period from 03/2012 to 07/2014 with the following results: The relationship between Fibroscan and fibrotest in cirrhosis: Liver elasticity positive correlation with Fibrotest moderate (Spearman's $r = 0.687$, $p \leq 0.001$). When comparing the sensitivity and specificity in the diagnosis ROC curve cirrhosis (F4) clearance Fibroscan and Fibrotest: The area under the ROC curve for the two methods of diagnosing cirrhosis were > 0.8 and p are Statistical significance should Fibroscan liver elasticity and Fibrotest have predictive value of liver fibrosis (F4) good. ROC curve between Fibroscan and Fibrotest: positive correlation with the severity of cirrhosis and severe with ($p \leq 0.001$).

Keyword: Cirrhosis, Fibroscan, Fibrotest, relationship.

V. KẾT LUẬN

1. Đánh giá mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest của các giai đoạn xơ gan

- Liên quan giữa chỉ số Fibroscan và chỉ số Fibrotest (score)

- Chỉ số Fibroscan và chỉ số Fibrotest (score): Độ đòn hồi gan có mối tương quan thuận mức độ vừa với Fibrotest ($p \leq 0,001$).

2. Xác định giá trị của đường cong ROC trong mối liên quan giữa Fibroscan và Fibrotest trong các giai đoạn xơ gan

Đường cong ROC giữa Fibroscan và Fibrotest: có mối tương quan thuận mức độ nặng và rất nặng trong xơ gan với ($p \leq 0,001$).

học Việt Nam. no. 2. tr. 77-81.

5. Phan Thanh Hải (2006). Siêu âm định lượng xơ gan (fibroscan). Thời sự Y học. no. 12. tr. 41-42.

6. Adhoute X., Foucher J., Laharie D., Terrebonne E., Vergniol J., Castera L., and al (2008). Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study *Gastroenterol Clin Biol*; 32 : 180-187.

7. Berends M.A., Snoek J., de Jong E.M., Van Krieken J.H., de Knegt R.J., van Oijen M.G., and al (2007). Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis *Liver Int*; 27 : 639-645.

HIỆU QUẢ, TÍNH AN TOÀN CỦA NỘI SOI MẬT TỤY NGƯỢC DÒNG ĐIỀU TRỊ SỎI ỐNG MẬT CHỦ Ở NGƯỜI CAO TUỔI TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Dương Xuân Nhương*, Đào Trường Giang*, Lê Xuân Thắng*, Trần Việt Tú*,
Nguyễn Quang Duật*, Trần Hải Yến*, Đặng Việt Dũng*, Mai Hồng Bàng**

*Bệnh viện Quân Y 103, **Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu hiệu quả, tính an toàn và tai biến trong điều trị sỏi ống mật chủ (SOMC) bằng nội soi mật tuy ngược dòng ở người cao tuổi (NCT).

Đối tượng nghiên cứu: 198 bệnh nhân (106 bệnh nhân ở nhóm cao tuổi (≥ 60 tuổi- nhóm I) và 92 bệnh nhân ở nhóm chứng (<60 tuổi- nhóm II), có SOMC, được lấy qua nội soi mật tuy ngược dòng.

Kết quả: Tỷ lệ hết sỏi lần 1 và tỷ lệ thành công chung của nhóm I là 84,9% và 88,7%, ở nhóm II là 91,3% và 93,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Thời gian can thiệp và thời gian nằm viện không có khác biệt giữa 2 nhóm. Tỷ lệ tai biến chung xảy ra ở nhóm I cao hơn nhóm II (10,4 và 5,4%; với $p > 0,05$), trong đó 3/4 là mức độ nhẹ, các tai biến gặp nhiều là viêm tụy cấp, chảy máu, nhiễm khuẩn; không gặp các tai biến thẳng, tim phổi và vô cảm. Tai biến nặng và tử vong chỉ gặp ở nhóm I (2 ca, chiếm 1,8% là đứt rọ và tắc nòng).

Kết luận: Điều trị sỏi ống mật chủ bằng nội soi mật tuy ngược dòng ở người cao tuổi là phương pháp an toàn và hiệu quả. Mặc dù người cao tuổi có nhiều yếu tố nguy cơ cao hơn hẳn nhóm tuổi trẻ.

Từ khoá: Sỏi ống mật chủ, người cao tuổi, nội soi mật tuy ngược dòng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sỏi ống mật chủ (SOMC) là bệnh hay gặp ở người cao tuổi, thường gây nên các biến chứng nặng nề. Điều trị SOMC qua nội soi mật tuy ngược dòng (ERCP) là phương pháp ưu việt nhất hiện nay, đặc biệt là người cao tuổi hoặc người có bệnh lý mạn tính nặng. Tuy nhiên, do người cao tuổi thường mắc các bệnh lý mạn tính, tình trạng sức khỏe kém nên ảnh hưởng đến quá trình gây mê, không cho phép kéo dài thời gian can thiệp, tỷ lệ tai biến và tử vong tăng cao [1-4]. Tại Việt Nam, chưa có nhiều công trình nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn trong điều trị sỏi ống mật chủ qua ERCP ở người cao tuổi. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “*Hiệu quả, tính an toàn của nội soi mật tuy ngược dòng điều trị sỏi ống mật chủ bằng ở người cao tuổi tại Bệnh viện Quân Y 103*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 198 bệnh nhân có SOMC, được lấy qua ERCP dưới gây mê toàn thân đường tĩnh mạch tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 07/2010 đến tháng 04/2014, chia thành 2 nhóm:

+ Nhóm I (nhóm nghiên cứu): 106 bệnh nhân có tuổi ≥ 60 .

+ Nhóm II (nhóm chứng): 92 bệnh nhân tuổi <60 .

Tiêu chuẩn loại trừ: từ chối can thiệp ERCP, có chống chỉ định nội soi tiêu hóa trên, đang có các biến chứng thâm mật phúc mạc, viêm phúc mạc mạn, sốc mạn, suy đa tạng chưa ổn định, đã cắt đoạn dạ dày nối Billroth II.

1.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp mô tả, cắt ngang, có đối chứng.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Chỉ tiêu lâm sàng: tuổi, tiền sử, bệnh lí mạn tính kết hợp và tình trạng sức khỏe trước can thiệp, túi thừa tá tràng, số lượng và kích thước SOMC.
 - Kết quả lấy điề: tỷ lệ thành công lần đầu, tỷ lệ thành công chung, tỷ lệ tán sỏi, đặt nòng, thời gian can thiệp và thời gian nằm viện sau can thiệp.
 - Tỷ lệ tai biến chung, tỷ lệ các tai biến cụ thể, tỷ lệ tử vong.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 12.0 và EPIINFO 6.04.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**2.1. Một số đặc điểm chung của 2 nhóm****Bảng 2.1. Phân bố tuổi, tiền sử, bệnh kết hợp và tình trạng sức khỏe**

Đặc điểm	Nhóm I, n (%)	Nhóm II, n (%)	P
Tuổi	73 ± 8	45 ± 9	<0,05
Đã can thiệp lấy sỏi	48 (45,3)	37 (40,2)	>0,05
Bệnh mạn tính			
- Tim mạch	25 (23,6)	4 (4,4)	<0,05
- Chuyển hóa	14 (13,2)	3 (3,3)	<0,05
- Hô hấp	5 (4,7)	0 (0,0)	<0,05
- Tiêu hóa	8 (7,6)	13 (14,1)	>0,05
- Tâm, thần kinh	3 (2,8)	0 (0,0)	>0,05
- Khác	10 (9,4)	4 (4,4)	>0,05
Tình trạng sức khỏe			
- ASA I	37 (34,9)	75 (81,5)	<0,05
- ASA II	44 (41,5)	8 (8,7)	<0,05
- ASA III	24 (22,6)	9 (9,8)	<0,05
- ASA IV	1 (0,9)	0 (0,0)	-

Qua bảng 2.1 cho thấy tuổi trung của 2 nhóm tương đương với Funes và cs, tuổi của nhóm cao tuổi là $72,9 \pm 6,1$ và nhóm trẻ hơn là $41,7 \pm 13,5$ [1]. Không có sự khác biệt tiền sử can thiệp lấy sỏi mật ở 2 nhóm.

Về bệnh lí mạn tính kết hợp và tình trạng sức khỏe: ở nhóm I có bệnh lý tim mạch, chuyển hóa và hô hấp kết hợp lần lượt là: 23,6%; 13,2% và 4,7% đều cao hơn so với nhóm II ($p<0,05$), tình trạng sức khỏe ở nhóm I kém hơn hẳn nhóm II (với $p <0,05$). Số liệu của chúng tôi tương đương với thống kê trên NCT của Phạm Thắng [2]. Ngoài yếu tố tuổi cao, các yếu tố khác như bệnh kết hợp, tình trạng sức khỏe kém là những nguy cơ rủi ro cho can thiệp nói chung và can thiệp ERCP nói riêng [3].

2.2. Kết quả điều trị sỏi ống mật chủ qua nội soi mật tụy ngược dòng**Bảng 2.2. Kết quả soi tá tràng và chụp mật tụy ngược dòng của 2 nhóm**

Kết quả	Nhóm I, n (%)	Nhóm II, n (%)	P
Túi thừa tá tràng	14 (13,3)	4 (4,4)	<0,05
Số lượng sỏi			
Sỏi bùn	12 (11,3)	11(11,9)	>0,05
1 viên	56 (52,9)	35 (38,1)	<0,05

Kết quả	Nhóm I, n (%)	Nhóm II, n (%)	P
2-3 viên	17 (16,0)	16 (17,4)	>0,05
≥ 4 viên	21 (19,8)	30 (32,6)	<0,05
Kích thước sỏi			
Sỏi bùn	12 (11,3)	11 (11,9)	>0,05
Sỏi nhỏ (<1cm)	35 (33,0)	27 (29,4)	>0,05
Sỏi vừa (1-2cm)	45 (42,5)	48 (52,2)	>0,05
Sỏi to (>2cm)	14 (13,2)	6 (6,5)	>0,05

Qua bảng trên cho thấy: Túi thừa tá tràng ở nhóm I cao hơn hẳn nhóm II ($p < 0,05$), đây là yếu tố khó trong quá trình tiếp cận nhú, làm giảm tỉ lệ thành công, tăng tỉ lệ tai biến và tăng thời gian phát tia.

Số lượng sỏi ta thấy: sỏi 1 viên ở nhóm I cao hơn nhóm II và ngược lại sỏi nhiều viên (≥ 4 viên) ở nhóm II cao hơn nhóm I ($p < 0,05$). Tỷ lệ này tương đương với Tantau và cs là 64,5% [4]. Về kích thước sỏi, không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, tuy nhiên, số sỏi to ở nhóm I cao hơn so với nhóm II (với $p > 0,05$), vì hầu hết các trường hợp này phải tán sỏi cơ học hoặc các nhà nội soi chuyển mổ mở. Theo Hồ Đăng Quý Dũng và cs sỏi lớn là nguyên nhân chính gây thất bại khi lấy qua nội soi [5].

Bảng 2.3. Tỉ lệ thành công của 2 nhóm

Kết quả lấy sỏi	Nhóm I, n (%)	Nhóm II, n (%)	P
Hết sỏi lần 1	90 (84,9)	84 (91,3)	
Không hết và không lấy được	16 (15,1)	8 (8,7)	
- Đặt nòng			
- Can thiệp lần 2	4/1 ^(*) (3,8)	1 (1,1)	
- Phương pháp khác ^(**)	0	2 (2,2)	
- Không can thiệp	4 (3,8)	1 (1,1)	
	8 (7,6)	5 (5,5)	
Thành công chung ^(**)	94	88,7	86
			93,5
			0,241

(*) Thành công/tắc nòng phải chuyển mổ; (**) Thành công chung = lấy hết sỏi lần 1 + đặt nòng thành công/lấy hết sỏi lần 2; (***) Chuyển can thiệp phương pháp khác.

Tỷ lệ hết sỏi lần 1 và thành công chung không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương đương với Lê Quang Quốc Ánh là 90% [6] và có phần thấp hơn Obana và cs thấy nhóm NCT có tỉ lệ lấy hết sỏi thấp hơn so với nhóm tuổi trẻ (92,4% so với 99,0%; $p = 0,01$) [7], sở dĩ có sự khác biệt này là do kích thước sỏi của tác giả nhỏ hơn, các phương pháp hỗ trợ và kinh nghiệm cung tốt hơn.

Về đặt nòng đường mật: có 4 ca (3,8%) ở nhóm I được đặt 1-2 nòng nhựa cỡ 8,5-10Fr và lưu vĩnh viễn; ở nhóm II 1 ca được đặt nòng sau 1 tháng can thiệp lại và tán sỏi thành công. Bước đầu chúng tôi thấy nòng có giá trị với bệnh nhân cao tuổi, bệnh nặng và có nhiều bệnh kết hợp, thời gian can thiệp không cho phép kéo dài, tỉ lệ thành công sẽ được nâng lên và nòng được coi là một giải pháp cứu cánh khi lấy sỏi hoặc tán sỏi thất bại, nhận xét của chúng tôi giống các tác giả khác [6], [7].

Bảng 2.4 Thời gian can thiệp và nằm viện sau can thiệp của 2 nhóm

Thời gian	Nhóm I	Nhóm II	P
Can thiệp (phút)	$18,3 \pm 9,8$	$19,2 \pm 8,3$	>0,05
Nằm viện (ngày)	$3,9 \pm 2,6$	$3,6 \pm 2,3$	>0,05

Qua bảng trên cho thấy thời gian can thiệp và số ngày nằm viện sau can thiệp ở cả 2 nhóm là tương đương (với $p > 0,05$). Số liệu của chúng tôi ngắn hơn Obana và cs 35 ± 18 phút/ca, Fisher và cs 29 ± 19 phút/ca, vì tỉ lệ táo sỏi của các tác giả cao hơn [7], [8].

Bảng 2.5. Tỷ lệ tai biến chung và các tai biến cụ thể

Tai biến	Nhóm I (n=106)		Nhóm II (n=92)		p
	n	(%)	n	(%)	
Tai biến chung	11	10,4	5	5,4	0,2
Các tai biến cụ thể:	3	2,8	0	0,0	
- Viêm tụy cấp	2	1,9	3	3,3	
- Chảy máu	4	3,8	2	2,2	
- Nhiễm khuẩn	2	1,9	0	-	

Qua bảng trên cho thấy tai biến chung của nhóm I gấp 11 ca (10,4%) cao hơn nhóm II gấp 5 ca (5,4%) ($p > 0,05$). Kết quả này tương đương với các nghiên cứu trong và ngoài nước với cùng các lứa tuổi là 1,1-13% [1-9]. Trong đó viêm tụy cấp và tai biến khác (tắc nòng và đứt rọ) chỉ gặp ở nhóm I. Chúng tôi không gặp tai biến thủng, tai biến tim phổi và tai biến liên quan đến vô cảm, mặc dù đây là các tai biến đặc trưng ở người cao tuổi, tiêu chuẩn, mức độ tai biến chúng tôi dựa theo Cotton [3]. Fisher và cs gặp tai biến tim phổi lên tới 23% cao hơn hẳn nhóm trẻ tuổi chỉ có 9% ($p < 0,05$) [8].

Bảng 2.6. Mức độ các tai biến

Mức độ	Nhóm I, n, (11/106)	Nhóm II, n (5/92)
Nhẹ	8 (72,7/7,5) ^(*)	4 (75,0/4,3)
Vừa	1 (9,1/0,9)	1 (25,0/1,1)
Nặng	2 (18,2/1,9)	0 (0,0)
Tổng	11 (100,0/10,4)	5 (100,0/5,4)

^(*)/: tỷ lệ mức độ tai biến/tỷ lệ tai biến chung.

Qua bảng 2.6 cho thấy hầu hết các tai biến đều ở mức độ nhẹ và vừa, tai biến nặng chỉ gặp ở nhóm I (2ca), chiếm 18,2% các tai biến và 1,9% số bệnh nhân can thiệp: 1 ca (0,9%) bị đứt rọ trong lúc táo sỏi cấp cứu, do sỏi to cứng, bệnh nhân đã đặt stent vành, mặc dù chuyên mổ ngay nhưng do bệnh kết hợp nặng nên đã tử vong và 1 ca bị tắc nòng nhựa sau 3 ngày đặt đã chuyển mổ lấy sỏi thành công. Số liệu của chúng tôi tương đương các tác giả nước ngoài, mức độ tai biến nặng và tử vong là 0,6-4,2% [9-10].

Bảng 2.7. So sánh với các nghiên cứu khác trên người cao tuổi

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu	Thành công (%)	Tai biến (%)
Funes (2005)	75	76,0	13,0
Katsinelos (2006)	277	69,4	8,3/0,6 ^(*)
Obana (2010)	118	92,4	5,5
Zuleta MG (2010)	32	-	12,6/4,2
Chúng tôi (2015)	106	88,7	10,4/0,9

^(*) Tỷ lệ tai biến chung/Tỷ lệ tử vong.

Qua bảng 2.7 cho thấy đây là phương pháp can thiệp có tỷ lệ thành công cao, tỷ lệ tai biến, mức độ các tai biến và tỷ lệ tử vong tương đối thấp.

IV. KẾT LUẬN

- Bệnh lý mạn tính kết hợp, tình trạng sức khỏe kém và túi thừa tá tràng ở nhóm người cao tuổi đều lớn hơn nhóm chứng ($p <0,05$).

- Sỏi 1 viên ở nhóm người cao tuổi lớn hơn và sỏi nhiều viên ít hơn so với nhóm chứng, kích thước sỏi ở nhóm người cao tuổi lớn hơn ($p<0,05$), thời gian can thiệp và thời gian nằm viện không có sự khác biệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Funes, J.A.A., et al.(2005), *ERCP in the elderly*. Rev Invert Clin 2005, 57(5): p. 666-670.
2. Phạm Thắng (2007), *Tình hình bệnh tật của người cao tuổi Việt Nam qua một số nghiên cứu dịch tỦ học tại cộng đồng*. Tạp chí DS và PT, số 4/2007.
3. Cotton P. B. (2005), "ERCP: Risks, Prevention, and Management.", in Endoscopy, A.D. (ed.) *Blackwell Publishing 2005*. ERCP. Hoboken, NJ, pp. 339-388.
4. Tantau, M., et al.(2013), *ERCP on a cohort of 2,986 patients with cholelithiasis: a 10- year experience of a single center*. J Gastrointestin Liver Dis 2013; 22(2): p. 141-147.
5. Hồ Đăng Quý Dũng, Phạm Hữu Tùng và CS (2012), *Đánh giá tình hình nội soi chụp mật tụy ngược dòng tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2011*. Tạp chí YHTH, số 832+833: p. 34-40.
6. Lê Quang Quốc Ánh (2012), *Vai trò của ERCP trong bệnh lý đường mật*. Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam, Tập VII(29): p. 1921-1928.
7. Obana, T., et al.(2010), *Efficacy and safety of therapeutic ERCP for the elderly with choledocholithiasis: Comparison with younger patients*. Inter Med 49, 2010: p. 1935-1941.
8. Fisher L., Fisher A., Thomson A. et al. (2006), "Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients", *Gastrointest Endosc 2006*, 63(7), pp. 948-55.
9. Katsinelos P., Paroutoglou G., Kountouras J. et al. (2006), "Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older", *Gastrointest Endosc 2006*, 63, pp. 417-23.
10. Zuleta M. G., Melgar C., Arbelaez V. (2010), "Does age influence complications of ERCP", *Rev Col Gastroenterol*, 25(4), pp. 347-351.

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ERCP IN TREATING CBD STONE IN ELDERLY PATIENTS IN THE MILITARY HOSPITAL 103

Aim: study the effectiveness, safety and complications in treating common bile duct stone in elderly pts by ERCP

Methods: in 198 pts (106 pts over 60 yrs old- group I, and 98 pts under 60 yrs- group II), with CBD stone.

Results: the rate of fist ERCP clear- stone and over- all successes in group I were 84.9% and 88.7%, in group II were 91.3% and 93.5%, there was no difference between two group with $p > 0,05$. There was also no difference between two group in the duration of the procedure and length of stay in hospital. The rate of general complication of group I was higher than group II (10.4% verse 5.4% with $p = 0.2$), and % was mild complication, the most common were acute pancreatitis, bleeding, infections, there was no case of perforation, cardiopulmonary complication, and no case related to sedation. Severe complication and die only see in group I (2 cases with 1.9%, break basket and stent obstruction).

Conclusion: Therapeutic ERCP for the elderly with choledocholithiasis is the method safe and effective. Although older people have much higher risk factors than younger age groups.

Keywords: CBD stone, elderly patients, ERCP.

GIÁ TRỊ CỦA TỶ LỆ BẠCH CẦU ĐA NHÂN TRUNG TÍNH/LYMPHO BÀO, PROTEIN PHẢN ỨNG C, PROCALCITONIN TRONG TIỀN LƯỢNG VIÊM TUY CẤP

Thái Thị Thu*, Trần Ngọc Ánh**

*Bệnh viện Hữu Nghị, **Trường Đại học Y Hà Nội

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

20% trường hợp viêm tuy cấp (VTC) có tiền lâm sàng nặng, tỷ lệ tử vong VTC nặng với biến chứng nhiễm trùng vào khoảng 10-30% và có thể tăng lên đến 50% khi có suy tạng tiếp diễn. Ở Việt Nam gần đây VTC có xu hướng gia tăng [1]. Diễn biến của VTC rất phức tạp, khó lường trước. Vì vậy việc đánh giá mức độ nặng trong 24 giờ đầu và trong quá trình tiến triển của bệnh để lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu và phòng các biến chứng của bệnh là rất cần thiết. Có rất nhiều phương pháp đánh giá mức độ nặng của VTC như thang điểm Ranson 1974, thang điểm Imrie (Glasgow) 1984, APACHE II (1985) và dựa vào chụp cắt lớp vi tính (CTSI)[2]. Các nghiên cứu về các chỉ số huyết học, sinh hóa để tiên lượng VTC đã được đề cập nhiều trong các nghiên cứu gần đây. Gần đây đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới về giá trị tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính/ lympho bào (BCĐNTT/LY), đánh giá tiên lượng mức độ nặng nhẹ VTC trong vòng 48 giờ đầu nhập viện và xác định một tỷ lệ tối ưu để dự báo tình trạng nặng của bệnh [3],[4]. Ở Việt Nam nghiên cứu về Protein C phản ứng, Procalcitonin huyết thanh trong VTC được thực hiện trong những năm gần đây, nhưng chưa có nghiên cứu nào được công bố về giá trị của tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính trên lympho bào ở bệnh nhân VTC. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu: *Nghiên cứu sự thay đổi và giá trị tiên lượng tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính/lympho bào, nồng độ Protein phản ứng C và Procalcitonin ở bệnh nhân viêm tuy cấp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

120 bệnh nhân chẩn đoán xác định VTC theo hội nghị tiêu hóa thế giới năm 2002 [2] tại Khoa Tiêu hóa và Khoa Điều trị tích cực - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2013 - 7/2014: Đau thượng vị kết hợp với amylase máu ≥ 3 lần giá trị bình thường cao nhất hoặc một chẩn đoán hình ảnh rõ.

Tiêu chuẩn loại trừ: VTC nhưng có các bệnh viêm nhiễm kèm theo.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiền cứu: Tế bào máu ngoại vi, CRP; Procalcitonin - PCT: được làm tại Khoa Huyết học Bạch Mai, Khoa Hóa sinh - Bệnh viện Bạch Mai

Chẩn đoán hình ảnh (siêu âm ổ bụng, Cắt lớp bụng) được thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn Atlanta 1992 về VTC nặng[2]:

Viêm tuy cấp nặng: khi có một trong những tiêu chuẩn sau: Suy tạng; Biến chứng tại chỗ: Hoại tử, áp xe hoặc nang giả tụy; Imrie ≥ 3 hoặc điểm Ranson ≥ 3 ; Điểm APACHE II ≥ 8 . Viêm tuy cấp nhẹ: VTC có kết hợp với rối loạn chức năng tạng ở mức tối thiểu và sự hồi phục nhanh chóng không để lại dấu vết gì.

Đánh giá VTC theo bảng điểm Balthazar và CTSI; bảng điểm Imrie, bảng điểm APACHE II [2].

3. Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

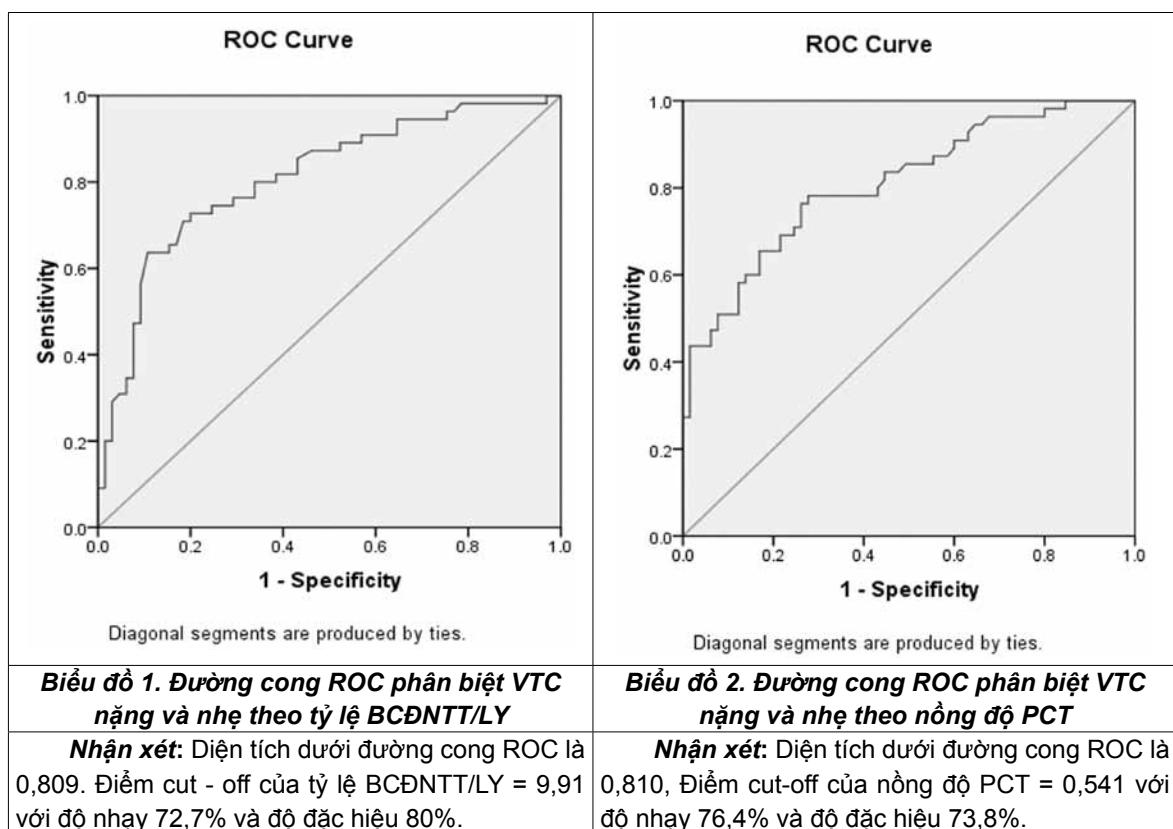
Tuổi trung bình của bệnh nhân VTC là $46,2 \pm 12,0$; nam chiếm 84,2% nam/nữ là 5,3/1. VTC do rượu 30%, do tăng triglycerid 23,3%, do sỏi 7,5%, do giun 5,8%, nguyên nhân chưa xác định 33,34%. VTC nhẹ -54,2% và VTC nặng 45,8%. Theo Balthazar: chủ yếu là VTC mức độ E (54,2%), mức độ D (26,7%). Có 67,5% BN có Imrie < 3 và 29,2% BN có APACHE II ≥ 8 .

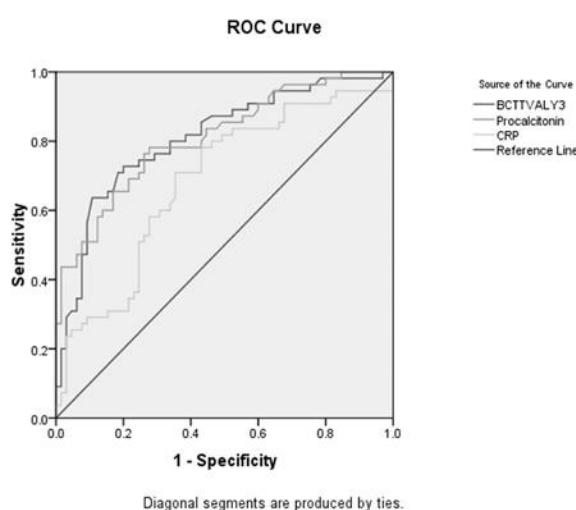
Trong nhóm nghiên cứu: Tỷ lệ tuyệt đối BCĐNTT/LY là $10,24 \pm 6,83$ [1,21-36,3]. Nồng độ CRP trung bình $12,75 \pm 10,83$ mg/dl [0,062-38,5]. Nồng độ PCT trung bình: $2,49 \pm 6,99$ ng/ml [0,02 -58,52].

Bảng 1. Sự thay đổi của BCĐNTT/LY, CRP, PCT ở VTC

Chỉ số	Sốt		Mức độ		Hoại tử		Imrie		APACHE	
	Có	Không	Nặng	Nhẹ	Có	Không	>3	<3	>8	<8
BCĐNTT/ LY	40	80	55	65	35	85	39	81	35	85
	$12,8 \pm 7,0$	$8,9 \pm 6,4$	$13,8 \pm 7,4$	$7,2 \pm 4,5$	$14,1 \pm 7,1$	$8,7 \pm 6,1$	$13,5 \pm 6,9$	$8,7 \pm 6,2$	$13,9 \pm 7,3$	$8,7 \pm 6,2$
CRP	$17,9 \pm 9,7$	$10,1 \pm 10,5$	16,5 $\pm 10,9$	$9,6 \pm 9,7$	15,6 $\pm 11,1$	11,6 $\pm 10,6$	16,9 $\pm 11,4$	10,8 $\pm 9,9$	18,2 $\pm 10,9$	10,5 $\pm 10,0$
PCT	$4,4 \pm 10,7$	$1,5 \pm 3,8$	$4,8 \pm 9,8$	$0,5 \pm 0,6$	$5,8 \pm 11,8$	$1,1 \pm 2,4$	$4,0 \pm 7,5$	$1,8 \pm 6,7$	$4,8 \pm 7,9$	$1,5 \pm 6,4$

Nhận xét: Tỷ lệ BCĐNTT/LY ở bệnh nhân VTC có sốt, mức độ nặng, hoại tử, Imrie>3, APACHE>8 cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Nồng độ CRP, PCT trung bình ở bệnh nhân VTC có sốt, mức độ nặng, APACHE>8 cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Không có sự khác biệt về nồng độ CRP trung bình giữa 2 nhóm VTC hoại tử và không hoại tử.





Biểu đồ 3. So sánh đường cong ROC phân biệt VTC nặng và nhẹ theo tỷ lệ BCĐNTT/LY, CRP, PCT

Nhận xét: Tỷ lệ BCĐNTT/LY (AUC = 80,9%, p= 0,000) và nồng độ PCT (AUC = 81%, p= 0,000) có giá trị cao như nhau trong chẩn đoán VTC nặng và VTC nhẹ, CRP (AUC = 68,5%; P= 0,001) có giá trị thấp trong phân biệt VTC nặng và VTC nhẹ.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tuyệt đối BCĐNTT/LY là $10,24 \pm 6,83$ [1,21-36,3]. Tỷ lệ BCĐNTT/LY trung bình ở nhóm bệnh nhân VTC nặng là $13,78 \pm 7,42$ cao hơn hẳn VTC nhẹ là $7,24 \pm 4,51$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 1). Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả trên thế giới. Goral V (2012) công bố kết quả tỷ lệ BCĐNTT/LY là $12,71$ ($1,95 \pm 34,7$) ở bệnh nhân VTC nặng (bình thường tỷ lệ này $2,63$), $p < 0,001$ [5]. Suppiah A nhận thấy: Ngày 0 không có sự khác biệt giữa hai nhóm VTC nặng và VTC nhẹ. Trong VTC nhẹ, tỷ lệ BCĐNTT/LY cao nhất trong ngày nhập viện ($13,22 \pm 14,8$) và giảm nhanh về mức bình thường 48 giờ tiếp theo ($7,21 \pm 6,42$). Đối với VTC nặng, tỷ lệ BCĐNTT/LY đạt đỉnh trong ngày thứ 1 ($19,16 \pm 12,8$) sau đó bắt đầu giảm nhưng giữ mức cao trong ngày 2 ($14,86 \pm 12,8$) cho thấy rõ nét chứng viêm đang diễn ra [4]. Như vậy với xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có thể thực hiện ở các tuyếng, tỷ lệ BCĐNTT/LY

và diễn biến của tỷ lệ này trong các ngày kế tiếp của VTC có thể giúp ích rất nhiều cho các thầy thuốc lâm sàng tiên lượng nhanh bệnh nhân VTC trong điều kiện không có các xét nghiệm CRP và Procalcitonin. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ BCĐNTT/LY trung bình giữa nhóm bệnh nhân VTC nặng và VTC nhẹ, nhóm VTC hoại tử và không hoại tử, VTC có sốt và không sốt, nhóm VTC có điểm Imrie ≥ 3 và Imrie <3 , nhóm VTC có APACHE II ≥ 8 và APACHE <8 , do đó việc theo dõi tỷ lệ BCĐNTT/LY cho phép đánh giá sớm và đáng tin cậy của nhiễm trùng tụy liên quan lâm sàng và tiên lượng toàn diện trong VTC, thông số đơn giản này đóng góp cho sự phân tầng phát triển ở bệnh nhân nguy cơ phát triển biến chứng.

Nồng độ CRP trung bình của nhóm nghiên cứu: $12,75 \pm 10,83$ mg/dl, tương tự kết quả của VC Thắng [6] $19,51 \pm 13,02$ mg/dl, ĐQ Út [7] $14,9 \pm 9,73$ mg/dl. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ CRP trung bình ở bệnh nhân VTC nặng, VTC có sốt, APACHE II ≥ 8 , Imrie ≥ 3 cao hơn nhưng không có sự khác biệt theo mức độ hoại tử, tương tự ĐQ Út; NT Hiếu [7,8]. Arvanitakis nhận thấy, sự tăng cao liên tục của CRP thường tiên lượng bệnh nặng [trích 8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ PCT trung bình của nhóm nghiên cứu: $2,49 \pm 6,99$ ng/ml, thấp hơn NTK Thúy và TN Ánh[1] nồng độ PCT trung bình trong huyết thanh BN VTC nặng, Imrie >3 , APACHE >8 cao hơn có ý nghĩa thống kê, tương tự NTK Thúy và TN Ánh [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi diện tích dưới đường cong ROC là 0,809 hay 80,9% với $p < 0,05$ như vậy tỷ lệ BCĐNTT/LY có khả năng phân biệt tốt VTC nặng và VTC nhẹ. Điểm cut-off của tỷ lệ BCĐNTT/LY = 9,91 với độ nhạy 72,7%, độ đặc hiệu 80%. Tương tự kết quả nghiên cứu A Suppiah mức cut-off có hiệu quả nhất cho tỷ lệ BCĐNTT/LY ở ngày nhập viện thứ 1 là 8,1 với diện tích dưới đường cong là 0,764 với độ nhạy 51%, CI 95% (0,664 - 0,864) với $p = 0,000$. Thấp hơn ngày 0 là 10,6 diện tích dưới đường cong 0,685 và cao hơn ngày 2 là 4,8 diện tích dưới đường cong 0,739 [4]. Nghiên cứu của A Suppiah cho

thấy giá trị của tỷ lệ BCĐNTT/LY được nâng cao trong ở bệnh nhân VTC và cho thấy sự khác nhau thực sự có ý nghĩa giữa bệnh nhân VTC nặng và VTC nhẹ [4]. Azab đã báo cáo tỷ lệ BCĐNTT/LY là tối ưu hơn bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào trong dự báo nhập viện điều trị tích cực và tử vong ở bệnh nhân VTC [3]. Các tác giả đã nêu giá trị ngưỡng cho tỷ lệ BCĐNTT/LY $\geq 4,7$ và khi nghiên cứu ứng dụng của ngưỡng giá trị này A Suppiah đã tìm thấy một tỷ lệ BCĐNTT/LY $\geq 4,7$ có độ nhạy cao nhất (90,9%) nhưng độ đặc hiệu thấp nhất (33,1%) là do tính đặc trưng thấp (22,4%) và PPV (17,7%) [4]. Lợi ích của tỷ lệ BCĐNTT/LY dễ dàng thực hiện, có thể lặp lại và không yêu cầu có khí máu động mạch và sự hỗ trợ của hóa sinh [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi diện tích dưới đường cong ROC là 68,5% với $p < 0,05$ như vậy nồng độ CRP không có khả năng phân biệt VTC nặng và VTC nhẹ. Điểm cut-off của CRP = 10,14 mg/dl với độ nhạy 70,9% và độ đặc hiệu 64,6%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều tác giả như ĐQ Út là 16,2 mg/dl, độ nhạy 100% và độ đặc hiệu là 90% [6]. Mantke R nghiên cứu trên 73 bệnh nhân VTC trong đó có 50 bệnh nhân VTC nặng cho thấy giá trị cut-off của CRP kể từ ngày thứ 3 kể từ khi bị bệnh là 11,3 mg/dl, độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 60% [9]. Nồng độ CRP theo tác giả Gurleyik G: cut-off tối ưu 15mg/dl, độ nhạy 83%, độ đặc hiệu 71% trong phân biệt VTC nặng và VTC nhẹ theo Atlanta [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi diện tích dưới đường cong ROC là 81% với $p < 0,05$, như vậy nồng độ PCT có khả năng phân biệt tốt VTC nặng và VTC nhẹ tương tự kết quả của NTK Thúy và TN Ánh[1] điểm cut-off của PCT là 0,965ng/ml với độ nhạy 92,2%, độ đặc hiệu 96,2%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,964 với $p = 0,000$ có giá trị cao trong phân biệt VTC hoại tử và không hoại tử. Kết quả của chúng tôi thấp hơn của Woo SM thì mức cut-off có hiệu quả nhất cho nồng độ PCT huyết thanh được ước lượng khoảng 1,77ng/ml với diện tích dưới đường cong ROC là 0,797 và thấp hơn Muler A và cộng sự [2,11], theo tác giả

giá trị $cut-off > 3,5$ ng/ml có ý nghĩa trong việc đánh giá VTC hoại tử và suy tạng với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 93% và 98%. Có sự khác biệt này có lẽ vì đối tượng nghiên cứu của 2 tác giả trên là đối tượng nghiên cứu của họ gồm nhiều bệnh nhân VTC nặng có nguy cơ phẫu thuật cao, được thu thập từ 5 trung tâm phẫu thuật châu Âu trong vòng 96 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, còn chúng tôi và NTK Thúy và TN Ánh nghiên cứu bệnh nhân VTC điều trị tại cơ sở nội khoa [1]. Kylanpaa Back nhận thấy PCT có giá trị tiên lượng VTC nặng với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 84%, đặc biệt giá trị dự đoán âm tính khá cao 97% trong dự đoán sự duy trì tạng [12]. Mofidi cũng có nhận xét tương tự: PCT có giá trị dự báo VTC nặng với độ nhạy 72%, độ đặc hiệu 86%, AUC = 0,817 [13]. Berger nhận thấy PCT $> 1,8$ ng/ml, APACHE II > 8 , CRP > 120 mg/dl, Hct $> 44\%$ là những yếu tố chính dự báo tiên lượng nặng ở bệnh nhân VTC. PCT $> 3,8$ ng/ml có giá trị dự báo suy đa tạng với tỷ lệ chẩn đoán đúng là 92%, độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 90% [14]. Giá trị cut-off của tác giả Woo SM $\geq 1,77$ ng/ml để phân biệt VTC nặng và VTC nhẹ theo Atlanta có 32 bệnh nhân VTC có nồng độ PCT $\geq 1,77$ ng/ml [2].

Azab đã đưa ra sự vượt trội của tỷ lệ BCĐNTT/LY (AUC = 0,649) để dự đoán nhập viện điều trị tích cực so với số lượng bạch cầu (AUC = 0,6001) [3]. Theo Zahorec R (2001), tỷ lệ BCĐNTT/LY và lympho bào có giá trị cao hơn rất nhiều so với CRP, bạch cầu, bạch cầu trung tính trong dự báo về nhiễm khuẩn trong môi trường chăm sóc cấp cứu. Tỷ lệ BCĐNTT/LY trung bình là $20,9 \pm 13,3$, độ nhạy 77,2%, độ đặc hiệu 63%, diện tích dưới đường cong AUC = 0,73; 95%CI = 0,66 - 0,81 [15].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ BCĐNTT/LY là $10,24 \pm 6,83$ ở bệnh nhân VTC [1,21-36,3]. Tỷ lệ BCĐNTT/LY trung bình, CRP, Procalcitonin ở bệnh nhân VTC nặng; hoại tử, Imrie >3 , APACHE >8 cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điểm cut-off của tỷ lệ BCĐNTT/LY = 9,91, Procalcitonin = 0,541 mg/l 81% với $p < 0,05$, có giá trị cao trong chẩn đoán phân biệt VTC nặng và VTC nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn thị Kim Thuý., Trần Ngọc Ánh (2014) Giá trị của nồng độ Procalcitonin trong tiên lượng ở bệnh nhân viêm tụy cấp. *Tạp chí Y học Việt Nam*; 418: 39-43.
2. Woo SM, Noh MH, Kim BG (2011). Comparison of Serum Procalcitonin with Ranson, APACHE II, Glasgow and Balthazar CT Severity Index Score in Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2011 Jul; 58, 31-33.
3. Azab B, Jaglall N, Atallah JP. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011;11(4): 445-452.
4. ASuppial, Deep Malde, Tameem Arad. The Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *J Gastrointest Surg* (2013); 17: 675-681.
5. VGoral, Nuh Berekatoglu and Nuriye Mete (2012), "Correlation of Disease Activity, IL-6 and CRP Levels and Leukocytes/Lymphocyte Ratio Among Patients with Acute Pancreatitis", *J Gastroint Dig Syst* 2: 112
6. Vũ Công Thắng (2010), *Nghiên cứu tiên lượng VTC theo thang điểm Imrie và Balthazar*, Luận văn bác sĩ nội trú, 10-15.
7. Đỗ Quang Út (2006). Nghiên cứu nồng độ protein phản ứng C trong huyết thanh bệnh nhân VTC. *Luận văn thạc sĩ Y học*, 22-28.
8. Nguyễn Trọng Hiếu (2009), Nghiên cứu giá trị của Interleukin-6 và protein phản ứng C trong đánh giá mức độ nặng nhẹ của VTC. *Luận án tiến sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 20-30.
9. Mantke R, Pross M, Kunz D. (2002). Soluble thrombomodulin plasma levels are an early indication of a lethal course in human acute pancreatitis, *Surgery*; 131(4); pp.424-32.
10. Gurleyik G, Cirpici OZ (2004). The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis, *Ulus Travma Derg*; 10(2); pp. 83-8.
11. A Mule, W Uhl, G Printzem, et al. (2000), "Role of procalcitonin and granulocyte colony-stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis", *Gut* 2000, 46,233-238
12. Kylianpa Back ML, Takala A, Kemppainen EA et al. (2001). Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *British Journal of surgery society*, 88, 222-271.
13. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV (2009). The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis. *Systematic review*, 146, 72-81.
14. Berger HG, Rau BM. (2007). Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*, 13 (38), 5043-5051.
15. Zahorec R: Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5–14

SO SÁNH GIÁ TRỊ THANG ĐIỂM BLATCHFORD VÀ ROCKALL SO VỚI MỨC ĐỘ XUẤT HUYẾT TRONG BỆNH NHÂN XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA TRÊN DO BỆNH LÝ DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Hoàng Phương Thủy*, Hoàng Trọng Thắng**

*Bệnh viện 199 – Bộ Công An, **Trường Đại học Y Dược Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh giá trị của thang điểm Blatchford, thang điểm Rockall với mức độ xuất huyết trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên do bệnh lý dạ dày tá tràng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu 101 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa do bệnh lý dạ dày tá tràng nằm điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 12/2011 đến tháng 4 năm 2013.

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS version 19.0.

Kết quả: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đánh giá bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên do bệnh lý dạ dày tá tràng bằng thang điểm Blatchford có độ nhạy cao nhất (91,8%) tiếp đến là thang điểm Rockall (77,05%) so với dựa trên mức độ xuất huyết (52,46%).

Kết luận: Thang điểm Blatchford và Rockall có độ nhạy cao hơn so với bảng đánh giá dựa trên mức độ xuất huyết.

Từ khóa: Xuất huyết tiêu hóa, Thang điểm Blatchford, thang điểm Rockall.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Xuất huyết tiêu hóa nói chung và xuất huyết tiêu hóa từ dạ dày tá tràng nói riêng là một cấp cứu nội khoa thường gặp nhất trong các bệnh về tiêu hóa. Trong thực hành lâm sàng hàng ngày đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa có ý nghĩa hết sức quan trọng trong chẩn đoán và điều trị qua đó nâng cao chất lượng điều trị, giảm gánh nặng cho việc hồi sức tích cực, giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Hiện nay có rất nhiều thang điểm được áp dụng để đánh giá tiên lượng bệnh nhân trong đó thang điểm Blatchford và Rockall được xem là hai thang điểm có anhiều ưu điểm. Việc sử dụng các thang điểm đánh giá bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa như dựa vào mức độ mất máu của xuất huyết tiêu hóa trên, thang điểm Forrest qua hình ảnh nội soi tiêu hóa trên còn nhiều hạn chế do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục đích so sánh giá trị tiên lượng của các bảng đánh giá hiện tại với các thang điểm

Blatchford và Rockall với hy vọng có thể ứng dụng thêm công cụ mới để đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên một cách hữu hiệu hơn dựa trên các nhu cầu về can thiệp y khoa, nguy cơ tái xuất huyết và tử vong.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 101 bệnh nhân nhập viện điều trị vì xuất huyết do bệnh lý dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian nghiên cứu từ tháng 12 năm 2011 đến tháng 04 năm 2013.

1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết tiêu hóa trên do bệnh lý dạ dày tá tràng.

- Có hình ảnh nội soi có tổn thương tại dạ dày tá tràng.

1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có nguyên nhân gây xuất huyết tiêu hóa từ thực quản, bệnh lý tăng áp cửa.
- Bệnh nhân không đồng ý, không hợp tác với nghiên cứu.

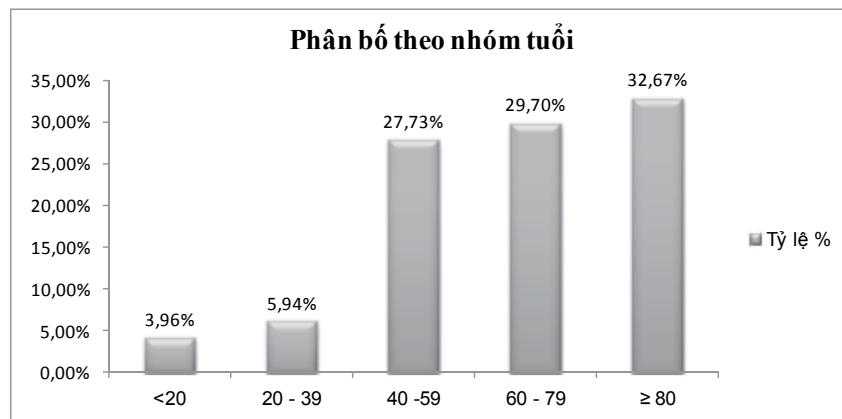
2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu.
- Bệnh nhân được đánh giá qua các thang điểm Blatchford, Rockall, mức độ mất máu, thang điểm Forrest.
- Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS ver 19.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm về bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa

1.1. Đặc điểm về độ tuổi



Biểu đồ 1. Phân bố theo nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi >80 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,67% kế tiếp là nhóm tuổi 60-79 29,70%, nhóm tuổi <20 chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,96%. Tuổi trung bình $64,49 \pm 19,91$.

1.2. Đặc điểm về giới

Bảng 1. Đặc điểm về giới của mẫu nghiên cứu

Giới	n	Tỷ lệ %	p
Nam	62	61,39	$p < 0,001$
Nữ	39	38,61	
Tổng cộng	101	100,00	

Nhận xét: Nam chiếm tỷ lệ 61,39% gấp 1,6 lần nữ (38,61). Khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

1.3. Mức độ xuất huyết tiêu hóa

Bảng 2. Mức độ xuất huyết tiêu hóa của mẫu nghiên cứu

Mức độ xuất huyết tiêu hóa	n	%
Nhẹ	19	18.81
Vừa	47	46.53
Nặng	35	34.65
Tổng cộng	101	100.00

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 46,53%, tiếp đến là xuất huyết tiêu hóa nặng chiếm tỷ lệ 34,65%, xuất huyết tiêu hóa nhẹ chiếm tỷ lệ thấp nhất chiếm tỷ lệ 18,81%.

1.4. Hình ảnh tổn thương xuất huyết tiêu hóa theo Forrest

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân theo phân loại Forrest

Forrest	n	%
Nguy cơ cao	Ia	0
	Ib	6
	IIa	1
	IIb	6
Nguy cơ thấp	IIc	7
	III	81
Tổng cộng	101	100,00

Nhận xét: Tổn thương Forrest III chiếm tỷ lệ cao nhất 80,2%, Forrest Ia không gặp trường hợp nào.

1.5. Đánh giá theo thang điểm Blatchford

Bảng 4. Đánh giá tổng điểm Blatchford của mẫu nghiên cứu

Tổng điểm Blatchford	n	%
0	3	2,97
1	7	6,93
2	6	5,94
3	1	0,99
4	3	2,97
5	3	2,97
6	5	4,95
7	14	13,86
8	10	9,90
9	8	7,92
10	11	10,89
11	13	12,87
12	9	8,91
13	4	3,96
14	3	2,97
15	1	0,99
>15	0	0,00
Trị trung bình $\bar{X} \pm SD$	$7,93 \pm 3,98$	$B_{max} = 15, B_{min} = 0$

Nhận xét: Điểm Blatchford trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu $7,91 \pm 3,81$. Điểm Blatchford 7 cao nhất chiếm tỷ lệ 13,86%, tiếp đến là 11 chiếm tỷ lệ 12,87%. Nhóm bệnh nhân có điểm Blatchford >6 chiếm tỷ lệ 72,28% cao hơn 2,62 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm Blatchford ≤ 6 có tỷ lệ 27,72%. Điểm Blatchford cao nhất là 15 điểm, thấp nhất là 0 điểm.

1.6. Đánh giá xuất huyết tiêu hóa theo thang điểm Rockall

Bảng 5. Đánh giá xuất huyết tiêu hóa theo thang điểm Rockall

Tổng điểm Rockall	N	%
≥ 3 điểm	64	63,37
< 3 điểm	37	36,63
Trị trung bình $\bar{X} \pm SD$	$3,23 \pm 1,81$	$Roc_{max} = 9,$ $Roc_{min} = 1$

Nhận xét: Trong nghiên cứu bệnh nhân có điểm Rockall ≥ 3 điểm chiếm tỷ lệ 63,37% cao gấp 1,73 lần nhóm Rockall < 3 điểm (36,63%). Điểm Rockall trung bình $3,23 \pm 1,81$.

2. So sánh giá trị thang điểm Blatchford và rockall trong đánh giá tiên lượng xuất huyết tiêu hóa trên

2.1. Can thiệp y khoa trong xuất huyết tiêu hóa

Bảng 6. Can thiệp y khoa trong xuất huyết tiêu hóa

Can thiệp y khoa	N	%
Truyền máu	47	46,53
Nội soi can thiệp	12	11,88
Phẫu thuật	2	1,98
Chung	61	60,40

Nhận xét: Trong nghiên cứu can thiệp y khoa chiếm 60,40% số bệnh nhân, trong đó truyền máu chiếm tỷ lệ 46,53%, còn nội soi can thiệp 11,88% và phẫu thuật chỉ chiếm tỷ lệ 1,98%.

2.2. Độ chính xác theo mức độ xuất huyết

Bảng 7. Độ chính xác theo mức độ xuất huyết

Mức độ xuất huyết \ Can thiệp y khoa	Có can thiệp	Không can thiệp	Tổng cộng
Nặng	32	3	35
Vừa & Nhe	29	37	66
Tổng cộng	61	40	101

Nhận xét:

- Độ chính xác:
- + Độ nhạy = $32/61 = 52,46\%$
- + Độ đặc hiệu = $37/40 = 92,50\%$

- Giá trị dự báo:
- + Dự báo (+) = $32/35 = 91,43\%$
- + Dự báo (-) = $29/66 = 56,06\%$

2.3. Độ chính xác theo thang điểm Blatchford

Bảng 8. Độ chính xác theo thang điểm Blatchford

Blatchford \ Can thiệp y khoa	Có can thiệp	Không can thiệp	Tổng cộng
> 6	56	17	73
≤ 6	5	23	28
Tổng cộng	61	40	101

Nhận xét:

- Độ chính xác:
- + Độ nhạy = $56/61 = 91,80\%$
- + Độ đặc hiệu = $23/40 = 57,50\%$

- Giá trị dự báo:
- + Dự báo (+) = $56/73 = 76,71\%$
- + Dự báo (-) = $23/28 = 82,14\%$

2.4. Độ chính xác theo thang điểm Rockall

Bảng 9. Độ chính xác theo thang điểm Rockall

Rockall \ Can thiệp y khoa	Có can thiệp	Không can thiệp	Tổng cộng
≥ 3	47	17	64
< 3	14	23	37
Tổng cộng	61	40	101

Nhận xét:

- Độ chính xác:
- + Độ nhạy = $47/61 = 77,05\%$
- + Độ đặc hiệu = $23/40 = 57,50\%$

- Giá trị dự báo:
- + Dự báo (+) = $47/64 = 73,44\%$
- + Dự báo (-) = $23/37 = 62,16\%$

2.5. Giá trị dự báo của các thang điểm

Bảng 10. Giá trị dự báo của các thang điểm

Thang điểm \ Giá trị dự báo	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Dự báo (+)	Dự báo (-)
Mức độ mất máu	52,46%	92,50%	91,43%	56,06%
Blatchford	91,80%	57,50%	76,71%	82,14%
Rockall	77,05%	57,50%	73,44%	62,16%

Nhận xét:

- Độ nhạy của thang điểm Blatchford trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên là cao nhất 91,80%, tiếp đến là thang điểm Rockall 77,05% và thấp nhất là của mức độ mất máu 52,46%.

- Mức độ mất máu có độ đặc hiệu cao nhất 92,50% và thang điểm Blatchford và Rockall là như nhau với 57,50%.

- Giá trị dự báo (+) cao nhất là mức độ mất máu 91,43% tiếp đến là thang điểm Blatchford 76,71% và thấp nhất là thang điểm Rockall 73,44%.

- Giá trị dự báo (-) cao nhất là thang điểm Blatchford 82,14%, tiếp đến là thang điểm Rockall 62,16%, thấp nhất là mức độ mất máu 56,06%.

IV. BÀN LUẬN

1. Về các thang điểm đánh giá tiên lượng

1.1. Mức độ của xuất huyết

Đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa theo mức độ dựa vào các yếu tố sau:

Lượng máu mất: không trung thực vì lượng máu mất thấy được qua lâm sàng không phản ánh chính xác lượng máu mất thực sự của bệnh nhân.

Dung tích hồng cầu (Hct): thường chưa phản ánh thực sự trị số đúng lúc ban đầu, vì cần có thời gian thì cơ thể bù trừ lượng thể tích tuần hoàn đã mất, lúc đó Hct mới phản ánh giá trị thực.

Dấu hiệu sinh tồn, dấu hiệu thiếu máu ở mõ.

Vậy thì đánh giá bệnh nhân xuất huyết dựa trên mức độ thì dựa nhiều vào lâm sàng và xét nghiệm máu, không lưu ý đến tuổi, tiền căn bệnh lý nội khoa đi kèm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 46,53%, tiếp đến là xuất huyết tiêu hóa nặng chiếm tỷ lệ 34,65%, xuất huyết tiêu hóa nhẹ chiếm tỷ lệ thấp nhất chiếm tỷ lệ 18,81%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác như Lê Tuấn Long tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 45,24 %, tiếp đến là xuất huyết mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ 37,30% và thấp nhất là xuất huyết nặng 17,46%.

1.2. Mức độ xuất huyết theo Forrest

Phân độ Forrest giúp đánh giá tổn thương còn chảy máu hay không khả năng tái xuất huyết và chỉ định can thiệp cầm máu qua nội soi. Trong nghiên cứu của chúng tôi tổn thương gặp chủ yếu là Forrest II và Forrest III, trong đó Forrest III tỷ lệ cao nhất chiếm 80,2%, Forrest Ia không gặp trường hợp nào, Forrest Ib chiếm 5,94 %, Forrest IIa chiếm tỷ lệ 0,99% Forrest IIb chiếm tỷ lệ 5,94%, Forrest IIc chiếm tỷ lệ 6,93%.

1.3. Đánh giá về thang điểm Rockall

Đánh giá dựa vào các tiêu chí: Tuổi, dấu hiệu sinh tồn, bệnh lý nội khoa đi kèm, kết quả chẩn đoán của nội soi, bằng chứng chảy máu trên nội soi, so với đánh giá tiên lượng dựa vào mức độ thì thang điểm này có tính đến tuổi bệnh lý đi kèm, ngoài ra còn có nội soi. Nhiều nghiên cứu đã thực hiện sử dụng thang điểm này đều đánh giá cao về tính thực dụng của thang điểm Rockall.

Trong nghiên cứu bệnh nhân có điểm Rockall ≥ 3 điểm chiếm tỷ lệ 63,37% cao gấp 1,73 lần nhóm Rockall <3 điểm (36,63%). Điểm Rockall trung bình $3,23 \pm 1,81$. Điểm Rockall cao nhất là 9, thấp nhất là 1.

1.4. Đánh giá về thang điểm Blatchford

Thang điểm Blatchford là hệ thống tính điểm một cách hữu ích và thiết thực nhằm đánh giá mức độ mất máu, nguy cơ tái xuất huyết, tử vong, yêu cầu can thiệp Y khoa (như truyền máu, can thiệp qua nội soi, phẫu thuật) của bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa [6]. Thang điểm này sử dụng nhiều tiêu chí lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau bao gồm: Tỷ số huyết áp tâm thu, mạch, BUN, Hemoglobin, đỉ cầu phân đen, ngất, suy tim, suy gan. Mỗi tiêu chí được cho bằng số điểm khác nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi điểm Blatchford trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu $7,91 \pm 3,81$. Điểm Blatchford 7 cao nhất chiếm tỷ lệ 13,86%, tiếp đến là 11 chiếm tỷ lệ 12,87%. Nhóm bệnh nhân có điểm Blatchford > 6 chiếm tỷ lệ 72,28% cao hơn 2,62 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm Blatchford ≤ 6 có tỷ lệ 27,72%. Điểm Blatchford cao nhất là 15 điểm, thấp nhất là 0 điểm.

Theo nghiên cứu của Trần Kim Thành, Bùi Hữu Hoàng (2011), khảo sát 257 bệnh nhân

bị XHTH do loét dạ dày tá tràng, có thang điểm Blatchford trung bình $11,95 \pm 3,83$. [3].

2. So sánh giá trị thang điểm Blatchford và Rockall trong đánh giá tiên lượng

2.1. Độ chính xác theo mức độ xuất huyết

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ can thiệp y khoa chiếm 60,4%, trong đó bệnh nhân có mức độ xuất huyết nặng chiếm 31,68%, bệnh nhân mức độ vừa và nhẹ chiếm 28,7%. Độ nhạy 52,46%, độ đặc hiệu 92,50%, giá trị dự báo (+) 91,43%, giá trị dự báo (-) 56,06%.

Theo kết quả nghiên cứu của Đào Xuân Lãm và cộng sự (2011) thì độ nhạy 40,89%, độ đặc hiệu 96,39%, giá trị dự báo (+) 93,4%, giá trị dự báo (-) 52,03%.

2.2. Độ chính xác theo thang điểm Blatchford

Qua nghiên cứu 101 bệnh nhân XHTH trên do bệnh lý dạ dày tá tràng, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ can thiệp y khoa chiếm 60,4%, trong đó bệnh nhân điểm Blatchford ≤ 6 , can thiệp y khoa chiếm 4,95%, bệnh nhân có điểm Blatchford >6 can thiệp y khoa chiếm 55,45%. Độ nhạy là 91,80%, độ đặc hiệu 57,50%, giá trị dự báo (+) 76,71%, giá trị dự báo (-) 82,14%.

Theo nghiên cứu của Đào Xuân Lãm và cộng sự (2011), nghiên cứu 205 bệnh nhân XHTH trên có tỷ lệ can thiệp y khoa là 59,51%. Điểm Blatchford ≥ 6 có yêu cầu can thiệp y khoa, có độ nhạy 94,26%, độ đặc hiệu 37,34%, giá trị dự báo (+) 68,86%, giá trị dự báo (-) 81,58% [1].

Theo nghiên cứu của Trần Kim Thành, Bùi Hữu Hoàng, với Blatchford ≤ 6 điểm, không có trường hợp nào can thiệp y khoa và tái xuất huyết cũng như tử vong. Độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu 15,67% [3].

2.3. Độ chính xác theo thang điểm Rockall

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ can thiệp y khoa chiếm 60,4%, trong đó bệnh nhân có điểm Rockall ≥ 3 chiếm tỷ lệ 46,54%, bệnh nhân có điểm Rockall <3 chiếm tỷ lệ 13,86%. Độ nhạy 77,05%, độ đặc hiệu 57,50%, giá trị dự báo (+) 73,44%, giá trị dự báo (-) 62,16%.

Theo nghiên cứu của Đào Xuân Lãm và cộng sự (2011), điểm Rockall ≥ 6 điểm, yêu cầu can thiệp y khoa với độ nhạy 77,05%, độ đặc hiệu

74,69%, giá trị dự báo (+) 81,73%, giá trị dự báo (-) 68,89% [1].

2.4. Giá trị dự báo của các thang điểm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy:

Độ nhạy của thang điểm Blatchford trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên là cao hơn thang điểm Rockall (91,80%, so với 77,05%).

Độ đặc hiệu thang điểm Blatchford và Rockall là như nhau với 57,50%.

Giá trị dự báo (+) của thang điểm Blatchford cao hơn thang điểm Rockall (76,71% so với 73,44%).

Giá trị dự báo (-) của thang điểm Blatchford cao hơn Rockall (82,14% so với 62,16%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Đào Xuân Lãm. Như vậy trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa có cần can thiệp y khoa hay không, dự báo nguy cơ tử vong thì thang điểm Blatchford có ưu thế hơn [1].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu so sánh 101 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên do bệnh lý dạ dày tá tràng chúng tôi có một số kết luận như sau:

- Thang điểm Blatchford và Rockall có giá trị trong đánh giá tiên lượng và yêu cầu can thiệp y khoa.

- Thang điểm Blatchford có độ nhạy cao hơn mức độ xuất huyết (91,80% so với 52,46%).

- Thang điểm Rockall có độ nhạy cao hơn mức độ xuất huyết (77,05% so với 52,46%).

- Thang điểm Blatchford có độ nhạy cao hơn thang điểm Rockall; (91,80% so với 77,05%).

- Giá trị dự báo (+) của mức độ xuất huyết cao hơn so với thang điểm Blatchford và cao hơn thang điểm Rockall (91,43% so với 76,71% và 73,44%).

VI. KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu 101 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên do bệnh lý dạ dày tá tràng chúng tôi có một số kiến nghị:

- Nên áp dụng thang điểm Blatchford và Rockall trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Xuân Lãm và cs, (2010) "Nhận xét thang điểm Rockall và Blatchford trong việc đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên", *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, tập V, số18, tr 1213-1230.
2. Lê Tuấn Long, (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và áp dụng chỉ số Rockall ở bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên giai đoạn cấp*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. Trần Kim Thành, Bùi Hữu Hoàng (2011), "Thang điểm Rockall và Blatchford trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng", *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, Tập VI, số 25,tr 1665 - 1675.
4. Nguyễn Thị Thu Trang và cộng sự, (2012), " Giá trị tiên lượng của thang điểm Blatchford trên bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên cấp", *Kỷ yếu hội nghị khoa học*, Bệnh viện An Giang, tr 67 -78.
5. Albedawi M, Qadeer M.A, Vargo J J,(2010) "Managing acute upper GI bleeding, preventing recurrences" *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Vol 77, number 2, pp 131-142.
6. Blatchford O, Davidson L.A, et all, (1997), "Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study", *BMJ*, volume 315,pp 510- 514.

ABSTRACT

COMPARISON VALUE BLATCHFORD SCORE AND ROCKALL SCORE COMPARED WITH THE LEVEL OF HEMORRHAGE IN PROGNOSIS OF GASTROINTESTINAL BLEEDING PATIENTS CAUSED BY PEPTIC DISASE

Objectives: Comparison the value of the scale Blatchford, Rockall scale with the level of bleeding in patients assess prognosis in gastrointestinal bleeding due to peptic disease.

Subjects and Methods: Prospective cohort study of 101 patients with gastrointestinal bleeding due to gastroduodenal disease treated at Hue Central Hospital from 12/ 2011 to April 2013. The data were processed by SPSS ver 19.0.

Results: The results of our study show that patients rated the upper gastrointestinal bleeding due to peptic disease in The Blatchford score had the most sensitivity (91.8%), next to Rockall score (77.05%) compared with the level of hemorrhage (52.46%).

Conclusion: The Blatchford score and Rockall score had higher sensitivity compared with the level of hemorrhage (52.46%).

Keywords: Gastrointestinal bleeding, Blatchford score, Rockall score.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN CƯƠNG DƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NAM XƠ GAN

Nguyễn Hải Ghi*, Trần Việt Tú*, Dương Quang Huy*, Đặng Thanh Phong*

* Bệnh viện Quân y 103

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát tình trạng rối loạn cương dương (RLCD) ở bệnh nhân nam xơ gan và mối liên quan với mức độ xơ gan theo thang điểm Child – Pugh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả, cắt ngang 91 bệnh nhân nam xơ gan điều trị tại khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2014 đến tháng 3/2015.

Kết quả: 91 bệnh nhân nam nghiên cứu có tuổi trung bình là $53,3 \pm 10,1$. Xơ gan Child-Pugh Achiém 11,0%, Child – Pugh B: 49,5%, Child-Pugh C: 39,5%. Tỷ lệ RLCD là 90,1% trong đó RLCD nhẹ chiếm 22,0%, RLCD vừa chiếm 31,8% và RLCD nặng 36,3%. Tình trạng RLCD tăng theo mức độ nặng của xơ gan theo thang điểm Child-Pugh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

RLCD là một biểu hiện hay gặp trong hầu hết các bệnh mạn tính. Đó là tình trạng người đàn ông không thể đạt tới hay duy trì sự cương dương vật đủ cứng để thỏa mãn cuộc giao hợp. Chỉ số quốc tế về chức năng cương dương vật (The International Index of Erectile Function - IIEF) được đề xuất năm 1997 đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là một công cụ hữu ích trong chẩn đoán RLCD, giúp cả bác sĩ và bệnh nhân trong lượng giá tình trạng và mức độ RLCD. Xơ gan là một bệnh hay gặp ở Việt Nam và trên thế giới. Đó là hậu quả của quá trình tổn thương gan mạn tính. Tình trạng suy giảm nồng độ testosterone huyết tương, rối loạn chuyển hóa, suy giảm thể lực, rối loạn tâm lý... được cho là các nguyên nhân chính dẫn tới RLCD ở bệnh nhân xơ gan. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: “*Đánh giá tình trạng RLCD và mối liên quan của tình trạng RLCD với mức độ xơ gan theo thang điểm Child – Pugh ở bệnh nhân nam xơ gan*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- *Gồm 91 bệnh nhân xơ gan được điều trị tại khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y từ tháng 6 năm 2014 đến tháng 3 năm 2015.*

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân xơ gan có đủ các hội chứng và triệu chứng: hội chứng suy chức năng gan, hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và thay đổi hình thái gan.

- Không sử dụng các thuốc có ảnh hưởng tới RLCD và nồng độ testosterone.

- Đang sống chung với vợ trong ít nhất 4 tuần trước khi vào viện. Vợ là người khỏe mạnh.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xơ gan có ung thư hóa.

- Bệnh nhân xơ gan đang có biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hóa, bệnh não gan giai đoạn 3 - 4, hội chứng gan - thận...

- Bệnh nhân mắc bệnh lý tuyến yên, tuyến giáp, tuyến sinh dục.

- Bệnh nhân đang dùng các thuốc testosterone, glucocorticoid, sildenafil, aldacton...

- Bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp, tim mạch bẩm sinh, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy thận cấp, suy thận mạn, hội chứng thận hư, đái tháo đường, cường giáp...

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang
- Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng, làm xét nghiệm cận lâm sàng xác định các hội chứng suy gan, TALTMC và thay đổi hình thái gan.
- Đánh giá RLCD theo bảng câu hỏi IIEF. Bảng câu hỏi được phát cho bệnh nhân, người nghiên cứu giải thích các khái niệm và hướng dẫn bệnh nhân trả lời các câu hỏi. Sau khi bệnh nhân hoàn thành các câu trả lời, bảng IIEF được thu thập, tổng hợp và tính điểm.

+Phân chia mức độ RLCD:

RLCD nhẹ: IIEF từ 31-60 điểm

RLCD vừa: IIEF từ 21-30 điểm

RLCD nặng: IIEF từ 6 - 20 điểm[5]

- Đánh giá mức độ xơ gan theo phân loại của Child – Pugh năm 1973.

- Xử lý và phân tích số liệu: bảng phân mềm thống kê y học SPSS 18.0 và Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu		$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi		$53,3 \pm 10,1$
Mức độ xơ gan theo Child-Pugh	A	10 (11,0%)
	B	45 (49,5%)
	C	36 (39,5%)

91 bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là $53,3 \pm 10,1$. Xơ gan Child-Pugh B chiếm tỷ lệ cao nhất (49,5%), xơ gan Child-Pugh C chiếm 39,5%.

Có 10 bệnh nhân (11,0%) xơ gan Child – Pugh A. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu về RLCD của các tác giả trong và ngoài nước.

Bảng 2. Tỷ lệ bệnh nhân nam xơ gan có RLCD

Tình trạng RLCD	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không RLCD	9	9,9
RLCD nhẹ	20	22,0
RLCD vừa	29	31,8
RLCD nặng	33	36,3

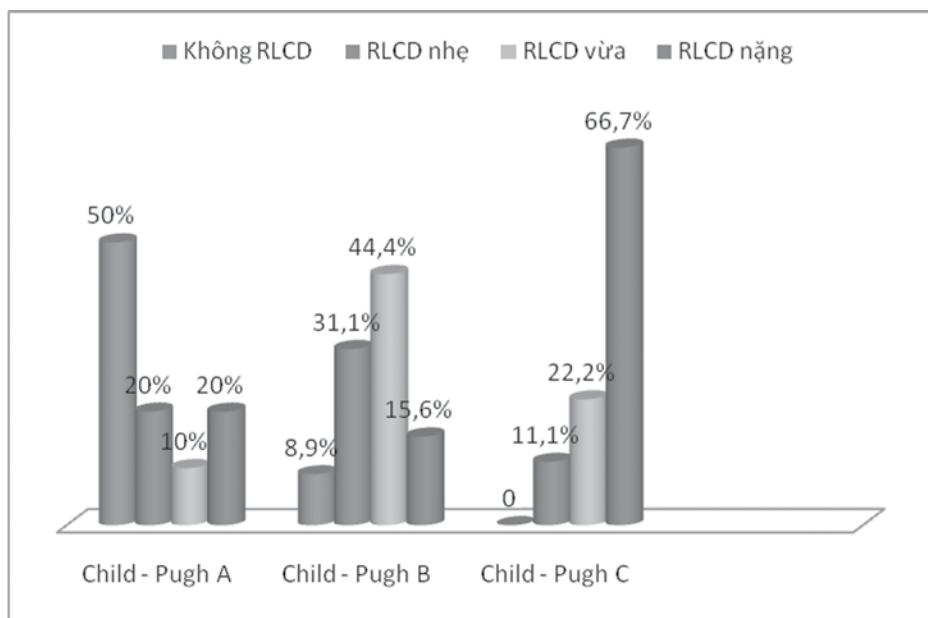
Tỷ lệ có RLCD ở bệnh nhân xơ gan là 90,1%. Kết quả này tương tự một số tác giả trên thế giới [1], [6], [7].

Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu về tình trạng rối loạn cương dương ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính. Các tác giả cho kết quả tỷ lệ RLCD dao động từ 50 – 93% [3],[1]. Nguyên nhân dẫn tới RLCD ở bệnh nhân nam xơ gan còn chưa rõ ràng. Sự suy giảm nồng độ testosterone huyết tương có vai trò quan trọng. Một số nghiên cứu thấy rằng có sự suy giảm trực dưới đồi – tuyến yên – tinh hoàn ở bệnh nhân xơ gan hay sự tăng các gốc tự do ở bệnh nhân xơ gan rượu là nguyên nhân chủ yếu dẫn tới RLCD. Chức năng gan suy giảm được cho là giữ vai trò quan trọng trong RLCD ở bệnh nhân nam xơ gan. Điều này được Jame H. chỉ ra khi nghiên cứu trên 173 bệnh nhân ghép gan thấy rằng, sau ghép gan có 35,1% bệnh nhân tăng hứng thú tình dục [2]. Giảm albumin máu ở bệnh nhân nam xơ gan cùng với tình trạng ăn uống kém, suy dinh dưỡng, thể trạng suy kiệt hay cổ trường đều góp phần tham gia vào RLCD ở bệnh nhân nam xơ gan[4][8]. Bên cạnh đó, các yếu tố tâm lý như trầm cảm, lo lắng về bệnh tật có thể góp phần làm trầm trọng thêm tình trạng RLCD.

Bảng 3. Liên quan giữa tổng điểm IIEF với mức độ xơ gan theo Child-Pugh

Mức độ xơ gan (n = 91)	Tổng điểm IIEF			p
	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất	
A (n = 10)	$34,8 \pm 19,5$	9	68	pA - B > 0,05
B (n = 45)	$36,2 \pm 19,1$	7	74	pB - C < 0,05
C (n = 36)	$19,5 \pm 8,4$	6	41	pA – C < 0,05

Tổng điểm IIEF ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C thấp hơn bệnh nhân xơ gan Child – Pugh B và bệnh nhân Child-Pugh A có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không thấy có sự khác biệt về tổng điểm IIEF ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh A với bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B.

**Biểu đồ 1. Tình trạng RLCD ở các giai đoạn xơ gan theo Child – Pugh**

Có 50% bệnh nhân xơ gan Child-Pugh A và 8,9% bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B không RLCD. 100% bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C có RLCD, trong đó RLCD nặng chiếm 66,7%. Shaikh K. và CS (2012) nghiên cứu của trên 589 bệnh nhân xơ gan cho kết quả: trong 144 bệnh nhân Child - Pugh A có 45,1% không RLCD, 54,9% có RLCD, trong đó RLCD nặng chiếm 20,1%. Ở nhóm bệnh nhân Child - Pugh C, chỉ có 4,7% không RLCD và RLCD nặng chiếm 48,4% [7]. Như vậy, mức độ xơ gan càng nặng, tình trạng nhiễm độc, rối loạn chuyển hóa - nội tiết cũng tăng dẫn tới RLCD tăng.

Bảng 4. Phân bố tình trạng RLCD theo nguyên nhân xơ gan

Nguyên nhân xơ gan	Tình trạng RLCD		p
	Có	Không	
Có lạm dụng rượu (n=70)	63 (88,7%)	8 (11,3%)	> 0,05
Không lạm dụng rượu (n=21)	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
OR=1,33			

Nhóm bệnh nhân xơ gan có lạm dụng rượu có tỷ lệ RLCD thấp hơn nhóm không lạm dụng rượu song không có ý nghĩa thống kê, ($p > 0,05$). Nhiều công trình nghiên cứu đã chỉ ra rằng, sử dụng rượu ở mức vừa phải có thể làm tăng ham muốn và khả năng tình dục, tuy nhiên nếu lạm dụng rượu quá mức sẽ dẫn hàng loạt rối loạn trong đó có rối loạn cương dương. Rượu đã được chứng minh làm tăng các chất oxy hóa – khử, độc tố rượu gây tổn thương trực tiếp tinh hoàn, sử dụng rượu lâu dài có thể dẫn tới hoại tử tế bào,

teo tinh hoàn đặc biệt là các tế bào mầm tinh hoàn, tổn thương trực dưới đồi – tuyến yên – tinh hoàn, tuyến yên không đáp ứng một cách thích hợp với sự suy giảm nồng độ testosterone [4]. Nguyên nhân của tình trạng này là do rượu đã tác động lên sự tương tác giữa hệ thần kinh trung ương và hệ nội tiết, gây gián đoạn hoạt động của các thụ thể LHRH dẫn tới giảm sản xuất LH. Khi nồng độ testosterone giảm thì nồng độ LH không tăng như ở người không sử dụng rượu. Bên cạnh đó, rượu làm giảm khả năng kích thích tinh hoàn sản

xuất testosterone của LH do làm tăng tỷ lệ LH có khả năng sinh học thấp. Rượu còn làm suy yếu tế bào protein - kinase C là một enzyme quan trọng trong quá trình sản xuất LH. Ngoài ra, có thể rượu còn gây ức chế con đường tổng hợp steroid tại các bước 17- α -hydroxylase và 17, 20-desmolase. Testosterone giảm dẫn tới giảm ham muốn tình dục và RLCD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kanza I., Beenish O., Khawaja T., et al. (2012) «Quality of life in hepatitis C», *J of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(11), pp. 1982-1985.
2. Jame H., Jill R. (2006) "Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation", *Liver Transplantation*, (12), pp. 1473-1477.
3. Ma B.O., Shim S.G., Jang H.J. (2015) "Association of erectile dysfunction with depression in patients with chronic viral hepatitis", *World J Gastroenterol*, 21(18), pp. 5641-5646.
4. Marie S. (2015) "Testosterone in advance liver disease: Abnormalities and implication", *J of Gastroenterology and Hepatology*, (56), pp. 1345-1355.
5. Rosen R. C., Cappelleri JC., Gendrano N. (1997) "The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction", *Urology*, 49 (6), pp. 822-830.
6. Simsek I., Aslan G., Akarsu M., et al. (2005) "Assessment of sexual functions in patients with chronic liver disease", *International J of Impotence Research*, (17), pp. 343-345.
7. Shaikh K.M., Bashir A., Azizulla J., et al. (2012) «Frequency and severity of erectile dysfunction in Child Turcot Pugh classes of liver cirrhosis», *Rawal medical J*, 37 (3), pp. 258-263.
8. Soren B.J., Christian G. (1985) "Sexual dysfunction in men with alcoholic liver cirrhosis: a comparative study", *Liver*, (5), pp. 94-100.

ABSTRACT

PREVALENCE OF ERECTILE DYSFUNCTION IN MALE PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Aims: to estimate the prevalence of erectile dysfunction (ED) in male patients with cirrhosis and severity of ED in Child – Pugh classes of liver cirrhosis.

Patients and method: cross-sectional study 91 male patients in Digestive Department of 103 military hospital from 6/2014 to 3/2015.

Results: age of 91 male patients was 53.3 ± 10.1 . Patients with cirrhosis Child-Pugh A was 11.0%, Child-Pugh B: 49.5%, Child-Pugh C: 39.5%. The prevalence of ED in male patients was 90.1%. The prevalence of mild ED: 22.0%, moderate ED: 31.8%; severe ED: 36.3%. The severity of ED increased with the degree of cirrhosis according to Child – Pugh classification.

IV. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ rối loạn cương dương ở bệnh nhân nam xơ gan là 90,1%; trong đó tỷ lệ rối loạn cương dương nhẹ, vừa và nặng lần lượt là 22,0%, 31,8% và 33,6%.
- Tỷ lệ rối loạn cương dương tăng theo mức độ nặng của mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ HS-CRP, HS-TROPONIN T VÀ NT-PROBNP, TRONG TIỀN LƯỢNG TỬ VONG 30 NGÀY SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Nguyễn Thị Hồng Huệ*, **Vũ Điện Biên****

* Nghiên cứu sinh khóa 2013, Viện NCKHY Dược lâm sàng 108

** Chủ nhiệm bộ môn Nội Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

TÓM TẮT

Biomarker là một xét nghiệm sinh hóa có giá trị hữu ích trong chẩn đoán lâm sàng và dự đoán các biến cố tim mạch, các yếu tố nguy cơ tim mạch tiên đoán tử vong ngắn hạn và lâu dài sau nhồi máu cơ tim cấp. Tử vong do nhồi máu cơ tim cấp còn cao, suy tim sau nhồi máu cơ tim là gánh nặng y tế cho gia đình và xã hội do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này. Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 201 bệnh nhân nhập vào khoa Cấp cứu Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 12/2013 đến tháng 10/2014.

Kết quả: Tỷ lệ tử vong 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp 26,9%. Nhóm bệnh nhân tử vong có tăng nồng độ hs-CRP, NT-proBNP và TnT-hs so với nhóm không tử vong với $p < 0,001$. Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs và yếu tố nguy cơ TIMI có liên quan tiên lượng tử vong 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp.

Kết luận: Có mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs với tử vong 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp với $p < 0,001$.

Từ khóa: nhồi máu cơ tim, natriuretic peptides, troponin T, C-reactive protein, tử vong.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim là tình trạng hoại tử một vùng cơ tim, nguyên nhân do tắc nghẽn một hay nhiều nhánh động mạch vành gây thiếu máu cơ tim đột ngột. Nhồi máu cơ tim là một bệnh lý rất thường gặp là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở Mỹ và các nước Châu Âu. Hàng năm tại Mỹ có khoảng 865,000 nhập viện vì nhồi máu cơ tim cấp trong đó có 1/3 là nhồi máu cơ cấp có ST chênh lên.

Ở Việt Nam những năm gần đây tỷ lệ bệnh nhồi máu cơ tim có khuynh hướng tăng lên rõ rệt. Mặc dù có nhiều cải tiến trong chẩn đoán và điều trị nhưng nhồi máu cơ tim vẫn là loại bệnh nặng, diễn biến phức tạp, có nhiều biến chứng phức tạp đe dọa đến tính mạng. Do đó, khi đúng trước một bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không chỉ là áp dụng các biện pháp chẩn đoán và điều trị hiện đại mà vấn đề quan trọng là đánh giá đúng và đầy đủ các yếu tố nguy cơ cũng như các yếu tố tiên lượng

để từ đó có thái độ xử trí đúng, có kế hoạch điều trị và kế hoạch theo dõi bệnh nhân đạt được hiệu quả.

Trên thế giới, nhiều yếu tố được nghiên cứu đánh giá là có giá trị tiên lượng bệnh như yếu tố: tuổi, giới, phân độ Killip, nhịp tim, huyết áp tâm thu, bạch cầu. Trong những năm gần đây các dấu ấn sinh học đang được sử dụng trong chẩn đoán điều trị và tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: tìm hiểu mối liên quan giữa biến đổi nồng độ hs-CRP, hs-cTnT và NT-proBNP với các biến cố chính ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp trong vòng 30 ngày sau nhồi máu và đặc điểm lâm sàng theo thang điểm TIMI với sự biến đổi nồng độ hs-CRP, hs-cTnT, NT-proBNP ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

II. ĐÓI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 201 bệnh nhân nhập viện cấp cứu được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp, trong thời gian từ 12/2013 đến 10/2014 tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân >18 tuổi.
- Được chẩn đoán NMCT cấp (bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán theo WHO....).
- Khởi phát đau ngực trái ≤ 24 giờ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân <18 tuổi.
- Bệnh nhân đến muộn >24 giờ sau khởi phát đau ngực.
- Bệnh van tim, nhiễm trùng nặng, bệnh lý gan thận nặng.

Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu, mô tả cắt ngang theo dõi dọc.

Tất cả bệnh nhân được ghi nhận đầy đủ các yếu tố nguy cơ theo thang điểm TIMI trên hồ sơ bệnh án. Thăm khám lâm sàng chỉ định cận lâm sàng, xét nghiệm hs-TnT tại khoa sinh hóa Bệnh viện Chợ Rẫy. Theo dõi bệnh nhân 30 ngày được xác định bằng hồ sơ tái khám hoặc liên hệ qua thư hoặc điện thoại với thân nhân.

Xử lý và phân tích số liệu: bằng phần mềm SPSS 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo giới và nhóm tuổi NMCTC

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Giới	Nam Nữ	138 63	68,7 31,3
Lứa tuổi	< 40 40-49 50-59 60-69 70-79 ≥ 80	11 24 47 46 49 24	5,5 11,9 23,4 22,9 24,4 11,9

- Nam chiếm tỷ lệ bệnh cao hơn nữ, nam chiếm 68,7%, nữ 31,3%. Tỷ lệ nam/nữ = 2,19 / 1.

- Nhỏ nhất: 20 tuổi, lớn nhất: 92 tuổi. Trung bình: $63,01 \pm 14,17$ tuổi

Bảng 2. Tỷ lệ NMCTC có ST chênh và không có ST chênh

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
Nhồi máu cơ tim có ST chênh	167	83,1
Nhồi máu cơ tim không ST chênh	34	16,9
Tổng	201	100

- NMCT có ST chênh chiếm tỷ lệ cao hơn NMCT không ST chênh. Tỷ lệ NMCT có ST chênh/ NMCT không ST chênh = 4,91.

Bảng 3. Tỷ lệ biến cố tim mạch sau nhồi máu cơ tim cấp

Biến cố tim mạch	Số BN	Tỷ lệ %
Không	144	71,6
Biến chứng sau nhồi máu cơ tim:	57	28,4
Loạn nhịp tim	11	5,5
Choáng tim	26	12,9
Suy thận cấp	1	0,5
Phù phổi cấp	1	0,5
Suy tim	18	9,0
Tổng	201	100

- Choáng tim là biến chứng chiếm tỷ lệ cao nhất 12,9% sau nhồi máu cơ tim.

Bảng 4. Nồng độ 3 Marker của 2 nhóm NMCTcó ST chênh và ST không chênh

Thông số		NMCTC ST chênh	NMCTC không ST chênh	Tổng	p
Hs-CRP (mg/l)	Trung bình	30,48	56,33	34,86	0,004
	Độ lệch chuẩn	44,79	56,37	47,79	
	Trung vị	11,5	35,5	12,5	
TnT-hs (ng/l)	Trung bình	2673,91	3506,63	2814,77	0,189
	Độ lệch Chuẩn	3230,15	3956,78	3367,69	
	Trung vị	1096	1705	1237	
NT-ProBNP (mg/ml)	Trung bình	164,02	250,89	178,71	0,189
	Độ lệch chuẩn	166,54	172,29	170,25	
	Trung vị	130	132	131	

- 3 marker ở nhóm NMCTC không ST cao hơn nhóm NMCTC có ST chênh.

Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs máu với tuổi

Thông số	< 65 tuổi (n=82)	≥ 65 tuổi (n=119)	p
hs-CRP(mg/l) (trung vị)	22,31 ± 31,15 (8,86)	43,50 ± 54,95 (16,60)	0,002 ^a
TnT-hs(ng/l) (trung vị)	2322,13± 3210,52 (843,3)	3154,24 ± 3444,16 (1516)	0,085 ^a
NT-proBNP(pg/ml) (trung vị)	128,19 ± 150,46 (68,5)	213,53 ± 174,90 (160)	<0,001 ^a

^a Phép kiểm Mann-Whitney U (Phép kiểm phi tham số).

- Nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi nồng hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs cao hơn nhóm BN <65 tuổi với p<0,001.

Bảng 6. Liên quan giữa nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT máu với giới

Thông số	Nam (n=138)	Nữ (n=63)	Giá trị p
hs-CRP(mg/l) (trung vị)	33,08 ± 46,40 (11,42)	38,73 ± 50,86 (15,43)	0,438 ^a
TnT(ng/l) (trung vị)	3031,65± 3655,56 (1114)	2339,69± 2592,81 (1385)	0,177 ^a
NT-proBNP(pg/ml) (trung vị)	154,42 ± 157,09 (117)	231,93 ± 186,49 (172)	0,003 ^a

^a Phép kiểm Mann-Whitney U (Phép kiểm phi tham số).

Có mối liên quan giữa giới với nồng độ NT-proBNP với p=0,003

Bảng 7. Liên quan giữa nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs máu với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Yếu tố nguy cơ		hs-CRP(mg/l) (trung vị)	TnT-hs(ng/l) (trung vị)	NT-proBNP(pg/ml) (trung vị)
Tiền sử THA	Có n=120	38,91 ± 51,21 (14,43)	2997,03± 3493,51 (1281)	191,57 ± 182,12 (130)
	Không n=81	28,85 ± 41,81 (9,7)	2544,76 ± 3174,16 (1037)	159,67 ± 150,03 (139)
	P	0,144 ^a	0,352 ^a	0,193
Tiền sử ĐTD	Có n=32	57,62 ± 60,17 (45,12)	3333,61 ± 3429,04 (1767)	226,43 ± 176,26 (174)
	Không n=169	30,55 ± 43,97 (10,77)	2716,53± 3357,22 (1169)	169,68 ± 168,09 (130)
	P	0,003 ^a	0,343 ^a	0,084 ^a
Hút thuốc lá	Có n=75	38,81 ± 53,72 (11,64)	2912,67± 3555,07 (1337)	176,35 ± 173,06 (116)
	Không n=126	32,50 ± 43,94 (13,65)	2756,49± 3264,19 (1194)	180,12 ± 169,23 (140)
	P	0,367 ^a	0,751 ^a	0,879 ^a
Rối loạn lipid	Có n=149	38,44 ± 51,67 (15,0)	3021,34± 3485,47 (1385)	190,24 ± 178,47 (140)
	Không n=52	24,59 ± 32,63 (8,61)	2222,86 ± 2956,23 (927)	145,67 ± 140,48 (99)
	P	0,072 ^a	0,141 ^a	0,104 ^a
Nguy cơ theo TIMI	Có n=120	47,02 ± 55,72 (21,8)	3766,45± 3771,19 (2093)	223,73 ± 191,55 (165)
	Không n=81	16,84 ± 23,25 (7,94)	1404,87 ± 1956,27 (549)	112,02 ± 101,67 (69)
	P	<0,001 ^a	<0,001 ^a	<0,001

- Có mối liên quan giữa TIMI với hs-CRP, TnT-hs và NT-proBNP với p <0,001.

Bảng 8. Liên quan nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT máu với phân độ Killip

Thông số	Phân độ Killip				p
	I (n=87)	II (n=59)	III (n=20)	IV (n=35)	
Hs-CRP (trung vị)	21,68± 32,27 (7,8)	25,11± 0,79 (11,4)	59,99±52,69 (50,9)	69,67± 73,52 (53,5)	<0,001 ^a
TnT-hs (trung vị)	2014,95± 2594,17 (940)	1760,34 ± 2532,51 (606)	4626,85± 3536,92 (2935)	5544,88 ± 4311,53 (4620)	<0,001 ^a
NT-proBNP (trung vị)	129,59 ± 113,46 (90)	147,63 ± 118,82 (119)	273,67 ± 197,21 (269)	298,96 ± 253,12 (193)	<0,001 ^a

^a Phép kiểm Mann-Whitney U (Phép kiểm phi tham số).

- Có mối liên quan giữa tăng nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT máu với phân độ Killip có ý nghĩa thống kê p<0,001.

Bảng 9. Sự liên quan Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT máu với EF%

Thông số	EF%			p
	< 30% (n=23)	30 - 45% (n=96)	> 45% (n=82)	
Hs-CRP(mg/l) (trung vị)	64,75 ± 58,25 (53,5)	36,14 ± 50,43 (14,3)	24,97 ± 37,14 (8,76)	0,002 ^a
TnT-hs(ng/l) (trung vị)	4976,63 ± 3529,80 (4250)	2710,43 ± 3353,19 (1194)	2330,55 ± 3139,19 (843)	0,003 ^a
NT-proBNP(pg/ml) (trung vị)	265,26 ± 178,64 (165)	177,06 ± 166,89 (135)	156,38 ± 166,13 (96,5)	0,024 ^a

^a Phép kiểm Mann-Whitney U (Phép kiểm phi tham số).

Nồng độ hs-CRP, TnT, NT-proBNP có liên quan với EF% với <0,05.

Bảng 10. Nồng độ hs-CRP, TnT, NT-proBNP nhóm tử vong và không tử vong

	Tử vong (n=54, 26,9%)	Không tử vong (n=147, 73,1%)	p
Hs-CRP(mg/l) (trung vị)	73,68 ± 65,18 (56,9)	20,59 ± 28,71 (8,73)	<0,001 ^a
TnT-hs (ng/l) (trung vị)	5759,83 ± 3775,02 (5318)	1732,91 ± 2444,67 (643)	<0,001 ^a
NT-proBNP(pg/ml) (trung vị)	298,07 ± 225,71 (230)	134,87 ± 118,35 (98)	<0,001 ^a

^a Phép kiểm Mann-Whitney U (Phép kiểm phi tham số).

- Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP và hsTnT nhóm tử vong cao hơn nhóm không tử vong với p<0,001.

Bảng 11. Giá trị dự báo nguy cơ tử vong của một số thông số

Thông số	Độ nhạy	Độ chuyên	Giá trị tiên đoán (+)	Diện tích dưới đường cong
TIMI	92,59	77,55	60,24	0,913
TnT-hs	92,59	64,63	49,02	0,855
hs-CRP	66,67	85,71	63,16	0,824
NT-proBNP	70,37	67,35	44,19	0,753

- TIMI có độ nhạy và độ chuyên biệt cao hơn các thông số khác.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình $63,01 \pm 14,17$ tuổi, ít tuổi nhất là 20 tuổi, BN có tuổi cao nhất là 92 tuổi. Kết quả cũng tương

đương với kết quả nghiên cứu Bertil Lindahl.

Tuổi trung bình 64 ± 11 tuổi và nghiên cứu Nguyễn Lân Việt tuổi trung bình $64,5 \pm 9,7$ tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới

chiếm 68,7% kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hàn Nhất Linh, Trần Anh Tuấn cho thấy nam ở độ tuổi <65 tuổi tỷ lệ mắc bệnh động mạch vành cao hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ: 2,19/1. Phù hợp với nghiên cứu Stefan K. James nữ chiếm tỷ lệ 34,1%.

Chúng tôi gặp 54 trường hợp tử vong trong vòng 30 ngày đầu sau NMCT cấp chiếm tỷ lệ 26,9%, tỷ lệ tử vong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của tác giả Stefan K. James 25,7%, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của Bertil Lindahl, 24%. Có 57 BN có biến chứng sau NMCT cấp chiếm 28,4%, trong đó tim có tỷ lệ cao nhất là 12,9% suy tim là 9% loạn nhịp tim cũng gấp 5,5%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhiều tác giả đã công bố.

Khảo sát nồng độ của 3 biomarker ở 2 nhóm NMCT có ST chênh và không có ST chênh nhận thấy nhóm NMCT cấp không có ST chênh nồng độ của 3 biomarker đều cao hơn nhóm NMCT cấp có đoạn ST chênh sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,004$. Độ lệch chuẩn của 3 marker ở nhóm NMCT cấp không ST cũng cao hơn nhóm NMCT cấp có ST chênh lèn. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Stefan K. James, độ lệch chuẩn của marker tăng theo chẩn đoán, tuổi và giới.

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có sự thay đổi nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs và có mối liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch. Lứa tuổi ≥ 65 tuổi có nồng độ hs-CRP, NT-proBNP cao hơn nhóm < 65 tuổi, nhất là NT-proBNP có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Stefan K. James. Tác giả Trần Thanh Tuấn cũng nhận thấy: tuổi càng cao nồng độ NT-proBNP và TnT-hs càng cao. Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP ở nữ giới cao hơn nam giới, nhất là nồng độ NT-proBNP sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,003$, cũng phù hợp với nghiên cứu Omland T. Các yếu nguy cơ tim mạch như THA, đái tháo đường тип 2, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá có mối liên quan với sự

biến đổi nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs, nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Có mối liên quan giữa TIMI với hs-CRP, TnT-hs và NT-proBNP có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Bertil Lindahl. Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy phân độ Killip $\geq II$ có liên quan với tăng nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs, kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Bertil Lindahl, Per Venge phân độ Killip $\geq II$, trung vị hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs với $p<0,001$. Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs cũng có liên quan với EF, mức EF $\leq 30\%$ có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Omland T cũng nhận thấy mức độ EF càng thấp nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs càng cao.

Về tiên lượng tử vong qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy: nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs có liên quan nguy cơ tử vong 30 ngày sau NMCT cấp, nguy cơ tử vong tăng dần theo nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs, có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$, phù hợp với Stefan K. James, Johan Lindbäck. Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs và yếu tố TIMI càng cao thì nguy cơ tử vong trong 30 ngày càng tăng. So sánh khả năng tiên lượng tử vong của thang điểm TIMI và nồng độ hs-CRP, TnT-hs, NT-proBNP chúng tôi vẽ diện tích dưới đường cong ROC cho thấy: diện tích dưới đường cong ROC của TIMI = 0,913, TnT-hs = 0,855, hs-CRP = 0,824, NT-roBNP = 0,753 tất cả diện tích dưới đường cong ROC $>0,05$ cho thấy tăng nồng độ hs-CRP, TnT-hs, NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng nhận thấy: tỷ lệ tử vong sau NMCT cấp trong vòng 30 ngày đầu là 26,9%. Nhóm bệnh nhân tử vong có tăng nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs so với nhóm không tử vong với $p<0,001$. Nồng độ hs-CRP, NT-proBNP, TnT-hs và yếu tố nguy cơ TIMI có liên quan tiên lượng tử vong 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội tim mạch học Việt Nam (2008) *Khuyến cáo 2008 của Hội tim mạch học Việt Nam về can thiệp động mạch vành qua da*, NXBYH, 507 - 510.
2. Phạm Gia Khải, Nguyễn Lan Việt (2011) Nhồi máu cơ tim. *Bài giảng bệnh học nội khoa tập 2*. Nhà xuất bản Y học, 84 - 85.
3. Hàn Nhất Linh, Phạm Gia Khải (2011) "Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng nặng liên quan đến tỷ lệ tử vong ngay sau 48 giờ can thiệp động mạch vành qua da". *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, vol 58, pp. 44 - 53.
4. Trần Thanh Tuấn (2008) *Vai trò của NT-proBNP trong tiên lượng ngắn hạn nhồi máu cơ tim cấp*, Luận văn bác sĩ nội trú chuyên ngành nội tổng quát, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
5. Bertil Lindahl, Johan Lindbäck (2006) "Troponin-T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Mortality Benefit From Coronary Evascularization in Acute Coronary Syndromes A GUSTO-IV Substudy". *Journal of the American College of Cardiology*, 1016, 1146–1154.
6. Bertil Lindahl, MPer Venge, Stefan James, et al (2010) "The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes". *American Heart Journal/Clinical Investigations*, 85 (160), 169-224.
7. Donald S C Ang, Ellie Dow M P, et al (2014) "The prognostic value of high sensitivity troponin T 7". *heart.bmjjournals.com*, 1160-1165.
8. Omland T, et al (2002) "NT-proBNP and long term mortality in acute coronary syndromes". *Circulation*, 106, 2913-2918.
9. Stefan K. James, Bertil Lindahl, Agneta Siegbahn, et al (2003) "N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries(GUSTO)-IV Substudy". *Circulation*, 108, 275-281.

ABSTRACT

RELATION CORRELATION BETWEEN LEVELS HS-CRP, HS-TROPONIN T NT-PROBNP, AND MORTALITY 30 DAYS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Background:

Biomarker testing is a valuable biochemical useful in clinical diagnosis and prediction of cardiovascular events and cardiovascular risk factors predict short-term mortality and long after acute myocardial infarction. Deaths from myocardial infarction was higher, heart failure after myocardial infarction is the health burden for families and society so we conducted this study. Our study was conducted on 201 patients admitted to the Emergency Department of Cho Ray Hospital from January to March 10/2014 12/2013.

Results: The mortality rate 30 days after acute myocardial infarction, 26,9% related to the variation of hs-CRP, NT-proBNP, and hs-TnT levels increased with deaths.

Conclusions: Showed significant correlation between the change statistics hs-CRP levels, NT-proBNP, hs-TnT and 30 day mortality after acute myocardial infarction .

Keywords: myocardial infarction, natriuretic peptides, troponin T, C-reactive protein, mortality.

TÌM HIỂU MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ DÀY NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI CHUNG VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở PHỤ NỮ MÃN KINH BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER

Lương Thị Hương Loan *, Nguyễn Văn Quýnh **

*Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên; ** Bệnh viện TUQĐ 108

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa độ dày nội - trung mạc (NTM) động mạch đùi chung với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh (PNMK) bằng siêu âm Doppler.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở PNMK, tuổi từ 42 đến 69, từ tháng 04/2014 - 03/2015, tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên. Tất cả phụ nữ tham gia nghiên cứu được khám lâm sàng, xét nghiệm máu và siêu âm động mạch đùi trên máy PHILIPS HD 11XE với đầu dò tần số 7,5MHz. Các thông số siêu âm được đo theo tiêu chuẩn của Hội tăng huyết áp và tim mạch Châu Âu: chiều dày lớp nội - trung mạc ĐM bình thường <0,9mm, từ 0,9mm đến ≤ 1,3 mm là dày lớp NTM, >1,3mm là mảng VXĐM.

Kết quả: Tổng số 428 PNMK có tuổi trung bình là $60,4 \pm 5,8$. Độ dày NTM động mạch đùi chung, đường kính ngoài và đường kính trong tăng dần theo tuổi. PNMK có BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ có nguy cơ dày NTM động mạch đùi chung cao hơn so với nhóm PNMK có BMI $< 23 \text{ kg/m}^2$ (OR= 2,06, 95%CI: 1,36 - 3,11). PNMK có huyết áp tâm thu $\geq 140 \text{ mm Hg}$ và glucose máu $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ có nguy cơ dày NTM động mạch đùi chung cao hơn nhóm phụ nữ còn lại với OR = 3,33 (95%CI: 2,23 - 4,95) và OR = 2,12 (95%CI: 1,42 - 3,17). Không có mối liên quan giữa thành phần lipid máu, estradiol và testosterone với NTM động mạch đùi chung ở PNMK.

Kết luận: BMI, huyết áp tâm thu và glucose máu ở PNMK liên quan có ý nghĩa thống kê với IMT động mạch đùi chung.

Từ khóa: phụ nữ mãn kinh, nội trung mạc động mạch đùi, các yếu tố nguy cơ tim mạch.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Phụ nữ mãn kinh thường ở lứa tuổi 50, sau mãn kinh có nhiều thay đổi như rối loạn vận mạch, teo cơ quan sinh dục, loãng xương, và tăng cân. Đặc biệt, sự thiếu hụt estrogen trong thời kỳ mãn kinh có thể liên quan đến sự rối loạn chuyển hóa lipid, rối loạn sự phân bố mỡ của cơ thể, tăng huyết áp, đái tháo đường... Các rối loạn chuyển hóa này góp phần làm tăng quá trình vữa xơ động mạch (VXĐM). Tổn thương VXĐM xuất hiện từ rất sớm khi còn ở tuổi thanh niên bằng các vạch lipid, mảng vữa xơ thường xuất hiện từ lứa tuổi 20-30 tuổi ở động mạch chủ, động mạch vành, 30-40

tuổi ở động mạch não, chậu, đùi. Mảng vữa xơ tiến triển chậm kéo dài hàng chục năm, có thể bị loét, hoại tử, chảy máu và nhiễm canxi trở nên cứng. Phụ nữ ở tuổi mãn kinh, do sự suy giảm của các hormone sinh dục nữ nên xuất hiện các tổn thương VXĐM nhanh hơn, rõ rệt hơn.

Siêu âm với đầu dò $\geq 7.5 \text{ MHz}$ có thể phát hiện sớm và đánh giá tổn thương thành mạch. Đã có nhiều nghiên cứu đề cập đến độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường тип 2, tăng huyết áp... nhưng còn ít tác giả nghiên cứu tổn thương NTM động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh. Vì vậy chúng tôi tiến hành tìm

hiểu mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch đùi, với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh bằng siêu âm Doppler.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

428 phụ nữ mãn kinh tự nhiên sau 12 tháng, khám ngoại trú Bệnh viện Đa khoa trung ương Thái Nguyên và Bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, từ tháng 04/2014 đến tháng 03 năm 2015.

Loại trừ: Các bệnh nhân đang mắc các bệnh lý cấp tính, bị gù, vẹo hay cong cột sống; các bệnh nhân mà hình ảnh siêu âm không cho phép phân tích đánh giá hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố theo nhóm tuổi, tuổi mãn kinh của đối tượng nghiên cứu

Tuổi		n	%
Nhóm tuổi	42 - 54	80	18,7
	55 – 65	269	62,8
	> 65	79	18,5
	Cộng	428	100
	Trung bình $60,4 \pm 5,8$ (thấp nhất 42; cao nhất 69)		
Tuổi mãn kinh	42 - 49	150	35,0
	50 - 54	217	50,7
	≥ 55	61	14,3
	Cộng	428	100
	Trung bình $50,1 \pm 3,7$ (thấp nhất 42; cao nhất 56)		

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $60,4 \pm 5,8$.

Tuổi xuất hiện mãn kinh trung bình: $50,1 \pm 3,7$ trong đó tuổi mãn kinh từ 50 - 54 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 50,7%.

Bảng 2. Chỉ số nhân trắc và HA của đối tượng nghiên cứu

Thông số		n	%
BMI	18,5 - 22,9	135	31,5
	23,0 – 29,9	288	67,3
	$\geq 30,0$	5	1,2
	Trung bình	$24 \pm 2,3$ (thấp nhất 18,7; cao nhất 33,3)	
Vòng bụng	74 - 80	102	23,8
	80 – 89 (cm)	241	56,3
	90 – 99 (cm)	65	15,2
	≥ 100 (cm)	20	4,7
	Trung bình	$85,16 \pm 6,58$ (thấp nhất 74; cao nhất 110)	

Thông số	n	%
HATT ($\bar{X} \pm SD$)	132,77 ± 16,54	
HATTr ($\bar{X} \pm SD$)	82,27 ± 11,59	
Vòng mông ($\bar{X} \pm SD$)	93,91 ± 5,90	
Tỷ số bụng/mông ($\bar{X} \pm SD$)	0,91 ± 0,05	

Tỷ lệ có BMI từ 23 - 29,9 là cao nhất 67,3%.

Tỷ lệ có vòng bụng từ 80-89 là 56,3%.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu

Thông số	Nhỏ nhất	Lớn nhất	($\bar{X} \pm SD$)
Glucose(mmol/l)	3,2	30	6,97 ± 3,03
Insulin(μ UI/ml)	1,0	88,7	14,44 ± 14,49
Cholesterol (mmol/l)	2,6	8,2	5,1 ± 1,0
Triglycerid(mmol/l)	0,5	10,8	2,43± 1,64
HDL-C(mmol/l)	0,15	3,2	1,25 ± 0,35
LDL-C (mmol/l)	1	5,9	3,19 ± 0,79

Nồng độ Glucose trung bình $6,97 \pm 3,03$ mmol/l.

Nồng độ insulin trung bình $14,44 \pm 14,49$ μ UI/ml.

Bảng 4. Kết quả siêu âm động mạch đùi ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo tuổi

Vị trí	Nhóm tuổi Thông số	42 – 54 (n = 80)	55 – 65 (n = 269)	> 65 (n = 79)
		NTM (mm)	D (mm)	d (mm)
ĐM đùi chung	NTM (mm)	0,96 ± 0,32	1,14 ± 0,52	1,31 ± 0,64
	D (mm)	8,94 ± 0,83	9,30 ± 0,95	9,71 ± 1,08
	d (mm)	7,17 ± 0,75	7,54 ± 0,82	7,86 ± 0,98

Độ dày NTM động mạch đùi chung, đường kính ngoài (D)và đường kính trong (d) tăng dần theo tuổi.

Bảng 5. Mối liên quan độ dày NTM động mạch đùi chung với vòng bụng, BMI và huyết áp tâm thu

VB,BMI, HA	NTM	NTM $\geq 0,9$ mm	NTM $< 0,9$ mm	OR (95%CI)
	NTM	NTM $\geq 0,9$ mm	NTM $< 0,9$ mm	OR (95%CI)
VB (< 90cm)	182	53,1	161	46,9
VB (≥ 90 cm)	51	60,0	34	40,0
BMI (< 23 kg/m ²)	57	42,2	78	57,8
BMI (≥ 23 kg/m ²)	176	60,1	117	39,9
HATT (< 140mmHg)	85	39,9	128	60,1
HATT (≥ 140 mmHg)	148	68,8	67	31,2
				3,33 (2,23 - 4,95)

Tỷ lệ tăng IMT động mạch đùi chung ở phụ nữ mãn kinh có liên quan đến tăng BMI và HATT.

Bảng 6. Mối liên quan giữa độ dày NTM động mạch đùi chung với các thành phần lipid và glucose máu

Lipid, Glucose \ NTM	NTM ≥ 0,9mm	NTM < 0,9mm	OR (95%CI)		
TG (< 1,7 mmol/l)	87	53,7	75	46,3	1
TG (≥ 1,7 mmol/l)	146	54,9	120	45,1	1,04 (0,71 – 1,55)
HDL- C (≥ 1mmol/l)	46	54,1	39	45,9	1
HDL- C (< 1 mmol/l)	187	54,5	156	45,5	1,02 (0,63 – 1,64)
LDL-C (< 3,4 mmol/l)	146	55,3	118	44,7	1
LDL-C (≥ 3,4 mmol/l)	87	53,0	77	47,0	0,91 (0,62 – 1,35)
CT (< 5,2 mmol/l)	130	52,4	118	47,6	1
CT (≥ 5,2 mmol/l)	103	57,2	77	42,8	1,21 (0,83 – 1,79)
Glucose (< 5,6 mmol/l)	66	42,6	89	57,4	1
Glucose (≥ 5,6 mmol/l)	167	61,2	106	38,8	2,12 (1,42 – 3,17)

Độ dày NTM động mạch đùi chung ở phụ nữ mãn kinh có liên quan đến tăng glucose máu (OR:2,12 (1,42-3,17).

BÀN LUẬN

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là $60,4 \pm 5,8$ tuổi, tuổi mãn kinh trung bình là $50,1 \pm 3,8$ tuổi, trong đó thấp nhất là 42 cao nhất là 58 tuổi. Tỷ lệ thừa cân, béo phì khá cao chiếm tới 68,5%, trong đó mức BMI từ 23 - 29,9 là cao nhất 67,3%. Vòng bụng từ 80 trở lên cũng chiếm tới 71,5%, trong đó vòng bụng từ 80-89 chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với Trần Đình Đạt và Lê Văn Chi. Do hậu quả của sự thiếu hụt estradiol trong thời kỳ mãn kinh gây lên hàng loạt các rối loạn chuyển hóa làm lăng đọng mỡ nhiều nơi, tập trung mỡ ở vùng thân đặc biệt là tăng lượng mỡ ở bụng, tăng chỉ số khối cơ thể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của huyết áp tâm thu, tâm trương, nồng độ glucose, insulin và các thành phần lipid đều cao hơn giới hạn bình thường, tỷ lệ THA, ĐTD type 2 và rối loạn lipid máu khá cao. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả Trần Hùng Lực, Trần Thùa Nguyên. Tăng huyết áp liên quan tuổi, giới, béo phì rối loạn lipid máu và kháng insulin. Bình thường insulin có tác dụng giãn mạch, khi có đe

kháng sẽ dẫn đến mất khả năng giãn mạch của insulin. Mặt khác insulin máu làm gia tăng hoạt tính giao cảm kích thích sự tái hấp thu muối tại thận, làm gia tăng thể tích. Tất cả các yếu tố trên dẫn đến THA.

Theo nghiên cứu của M.C. Carr sự tích tụ mỡ ở vùng bụng khi mãn kinh gây tăng acid béo tự do trong máu và giảm adiponectin. Những thay đổi này làm tăng Apo-B dẫn đến tăng triglyceride máu, thay đổi thành phần của LDL, LDL nhỏ, đậm đặc tăng từ 10-13% trong giai đoạn tiền mãn kinh lên 30-49% khi mãn kinh. Đây là yếu tố nguy cơ tim mạch làm tăng quá trình VXDM và gây ra nhiều biến chứng như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, đột quy não...

Trong bệnh lý VXDM biểu hiện tổn thương xuất hiện từ rất sớm, khi còn ở tuổi thanh niên bằng các vạch lipid, mảng vữa xơ thường xuất hiện từ lứa tuổi 20-30 tuổi ở động mạch chủ, động mạch vành, 30-40 tuổi ở động mạch não, chậu, đùi. Mảng vữa xơ tiến triển chậm kéo dài hàng chục năm, có thể bị loét, hoại tử, chảy máu và nhiễm canxi trở nên cứng. Phụ nữ mãn kinh, do sự suy giảm của các hóc môn sinh dục nữ nên xuất hiện các tổn thương VXDM nhanh hơn,

rõ rệt hơn. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tuổi càng lớn độ dày lớp NTM và MVX càng tăng. Ở lứa tuổi từ 65 trở nên độ dày NTM cao hơn hẳn so với các nhóm tuổi 55-65 và 42-54 tuổi. Có mối liên quan giữa độ dày NTM động mạch đùi chung với chỉ số khối cơ thể BMI và THA. Phụ nữ mãn kinh thừa cân, béo phì có BMI ≥ 23cm và huyết áp tâm thu ≥ 140mmHg thì có nguy cơ dày NTM động mạch đùi chung cao hơn những phụ nữ mãn kinh có BMI <23cm và huyết áp <140mmHg với OR 2,02 (95%CI; 1,4 – 3,1) và OR :3,33 (95%CI; 2,2 – 4,9). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi giống như kết quả nghiên cứu của Markku J và cộng sự.

Khảo sát các thành phần lipid và Glucose máu cho thấy các thành phần lipid bình thường và cao không có liên quan đến độ dày NTM, chỉ có nồng độ glucose máu với mức độ bình thường và cao có liên quan đến độ dày NTM. Nghiên cứu

của chúng tôi đã cho thấy ở phụ nữ mãn kinh có glucose máu ≥ 5.6mmol/l có nguy cơ bị dày nội trung mạc động mạch đùi chung gấp 2.1 lần (OR: 2,1) so với những phụ nữ mãn kinh có glucose máu mức < 5.6mmol/l. Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Hải Thủy và Lê Thị Bích Thuận, nhưng động mạch mà chúng tôi tiến hành khảo sát là động mạch đùi, còn động mạch mà tác giả nghiên cứu là động mạch cảnh.

IV. KẾT LUẬN

Phụ nữ mãn kinh có thừa cân béo phì, tăng huyết áp và rối loạn glucose máu lúc đói có mối liên quan đến độ dày nội trung mạc động mạch đùi chung có ý nghĩa thông kê với OR : 2,06 (95%CI: 1,36 – 3,11); OR: 3,33 (95%CI: 2,23 - 4,95) và OR = 2,12 (95%CI: 1,42-3,17). Không có mối liên quan giữa các thành phần lipid máu, estradiol và testosterone với NTM động mạch đùi chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Chi (2010), "Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và vai trò của kháng insulin, estradiol và testosterone ở phụ nữ mãn kinh", Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
2. Trần Đình Đạt (2011), "Nghiên cứu tổn thương động mạch cảnh qua siêu âm Doppler ở phụ nữ mãn kinh có hội chứng chuyển hóa", Luận án tiến sĩ Y học.
3. Trần Hữu Dàng, Trần Thùa Nguyên (2008), "Nghiên cứu kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh", Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trung ương Huế.
4. Carr M.C, et al., "Changes in LDL density across the menopausal transition". Joural Invest Med, 2000. Vol 48: p. 245-250.
5. Markku J and e. al, "Effects of hypertension and risk factors on diameters of abdominal aorta and common iliac and femoral arteries in middle-aged hypertensive and control subjects: A cross-sectional study with duplex ultrasound". Atherosclerosis, 2000. Vol 153(1): p. 99-106.
6. Stefano De Gennaro, et al., "Menopause Increases the Risk of Carotid Atherosclerosis in

Essential Hypertension". High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, 2010. Vol 17(1): p. 31-36.

8. Palacios S, et al., "Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region". Climacteric, 2010. Vol 13: p. 419-428.
9. Kim Anh Do, et al., "Predictive factors of age at menopause in a large Australian twin study". 1998. Vol 70(6).
10. Bulun S.E and Adashi E.Y, "The physiology and pathology of the female reproductive axis". Williams Textbook of Endocrinology, 2003: p. pp 587- 665.
11. Gorodeski, "Impact of the menopause on the epidemiology and risk factor of coronary artery heart disease in women". Eperiential Gerontol, 1994. Vol 29: p. 75.
12. Nguyễn Văn Quỳnh "Góp phần nghiên cứu giá trị của phương pháp siêu âm Doppler liên tục có định hướng trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị tắc nghẽn động mạch chi dưới". 1993, Học viện Quân Y.

ABSTRACT**THE RELATIONSHIP BETWEEN INTIMA-MEDIA THICKNESS OF THE FEMORAL ARTERY AND CARDIOVASCULAR RISKS IN POSMENOPAUSAL WOMEN BY DUPLEX ULTRASOUND**

Objective: To investigate the relationship between the intima - media thicknees (IMT) of the common femoral artery and cardiovascular risk in the posmenopausal women.

Patients and methods: This was a cross-sectional study on postmenopausal women from 42 – 69 years old, admitted to Thai Nguyen Central Hospital and the Hospital of Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy from April to March 2015. Clinical examination, laboratory tests and femoral artery Duplex ultrasound by PHILIPS HD11XE with sector 7.5 MHz were conducted for all participants. The ultrasonic parameters were measured and calculated according to the standard of the European Society of Hypertention and of the European Society of Cardiology. IMT< 0.9mm was considered normal, ≥ 0.9 mm and ≤ 1.3 indicated thickening, and > 1.3 mm was considered plaque.

Results: Of total 428 postmenopausal women, the mean age was 60.39 ± 5.77 years old. IMT, external and internal diameter of the common femoral artery were increased with age in the posmenopause women. The postmenopausal women with body mass index (BMI) ≥ 23 kg/m² had 2.06 times the odds of developing common femoral IMT than postmenopausal women with BMI < 23 kg/m². Postmenopausal women with systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and fasting blood glucose ≥ 5.6 mmol/l were associated with the developing of common femoral IMT than other groups, with odd ratios OR= 3.33 (95%CI: 2.23 – 4.95) và OR = 2.12 (95%CI: 1.42 – 3.17), respectively. There was no association between lipid, estradiol and testosterol levels with common femoral IMT.

Conclusion: BMI, systolic blood pressure, fasting blood glucose were significantly associated with common femoral IMT in postmenopausal women.

Keywords: postmenopausal women, intima-media thickness, cardiovascular risks.

KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH HELICOBACTER PYLORI BẰNG KỸ THUẬT REAL-TIME PCR, NHUỘM SOI VÀ TEST UREASE Ở BỆNH NHÂN LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH BẮC GIANG

Đỗ Quốc Tuấn*

* Trưởng khoa Vi sinh, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang

TÓM TẮT

Xác định *H. pylori* tại dạ dày được thực hiện bằng nhiều kỹ thuật và khả năng phát hiện *H. pylori* của mỗi kỹ thuật có khác nhau. Hiện nay tại Việt Nam thường dùng 3 kỹ thuật là: nhuộm soi tìm *H. pylori* tại mảnh sinh thiết dạ dày, test urease nhanh và kỹ thuật real-time PCR. Vì vậy nhận xét, so sánh, đánh giá kết quả xác định *H. pylori* của 3 kỹ thuật trên là hết sức cần thiết.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang 190 bệnh nhân (BN) loét dạ dày tá tràng (DDTT) được chẩn đoán bằng nội soi, xác định *H. pylori* tại mảnh sinh thiết hang vị dạ dày bằng 3 kỹ thuật: Áp lam - nhuộm Giemsa soi tim *H. pylori*, test urease và real-time PCR. Phân tích kết quả bằng phần mềm SPSS 16.0.

Kết quả: Tỷ lệ Dương tính của các kỹ thuật ở BN không và có sử dụng kháng sinh <4 tuần trước nội soi (kết quả theo thứ tự): Real-time PCR: 94,4% và 69,6%; nhuộm soi: 92,4% và 47,8%; test urease: 79,2% và 43,5%. Mức phù hợp của các kỹ thuật với nhau: Real-time PCR với nhuộm soi: 93,7% k = 0,49 và 73,9% k = 0,48. Real-time PCR với test urease: 83,3% k = 0,30 và 69,5%; k = 0,42. Test urease với nhuộm soi: 86,1%; k = 0,42 và 91,3%; k = 0,82.

Kết luận: *H. pylori* (+) bằng real-time PCR cao nhất: 94,4%; Tỷ lệ nhuộm soi *H. pylori* (+): 92,4%; Test urease có tỷ lệ Dương tính thấp nhất: 79,2%. Real-time PCR xác định *H. pylori* ở BN có sử dụng kháng sinh trước khi nội soi chiếm: 69,6%. Có sự phù hợp mức vừa giữa nhuộm soi, test urease với real-time PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày tá tràng (DDTT) là bệnh hay gặp. Nhiều công trình nghiên cứu đã khẳng định HP là một trong những nguyên nhân gây loét DDTT. Hiện nay tại Việt Nam phần lớn BN có dấu hiệu về bệnh lý DDTT đều được nội soi chẩn đoán và xét nghiệm xác định *H. pylori*. Các kỹ thuật xác định *H. pylori* thường dùng như: test urease nhanh, nhuộm soi tìm *H. pylori* tại mảnh sinh thiết, nuôi cấy, PCR và real-time PCR... Khả năng phát hiện *H. pylori* và tính ưu việt của mỗi kỹ thuật có khác nhau [1]. Chính vì vậy đánh giá, so sánh kết quả các kỹ thuật real-time PCR, test urease, nhuộm soi tìm *H. pylori* tại mảnh sinh thiết dạ dày có ý nghĩa khoa học, cần thiết trong thực tiễn hiện nay.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 190 BN loét DDTT được chẩn đoán bằng nội soi tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang từ tháng 3 đến tháng 5 năm 2014: trong đó 144 BN không sử dụng kháng sinh (dưới 4 tuần) trước nội soi và 46 BN có sử dụng kháng sinh (dưới 4 tuần) trước nội soi.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN không lấy đủ số mảnh sinh thiết hoặc mảnh sinh thiết không đủ tiêu chuẩn cho các xét nghiệm (XN). Loét DDTT do các nguyên nhân khác xác định được như do hóa chất, ung thư thể loét.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Vị trí, số lượng mảnh sinh thiết: Lấy 03 mảnh sinh thiết tại hang vị cho 3 kỹ thuật: nhuộm soi, test urease, real-time PCR [2].

- Kỹ thuật nhuộm soi mảnh sinh thiết: Dùng dung dịch nhuộm Giemsa 1/5 của Merck (Đức) trong 15 phút rồi rửa dưới vòi nước sạch, để tự nhiên và soi dưới vật kính dầu (độ phóng đại 1000 lần). Tìm các vi khuẩn có hình dạng cong hoặc xoắn, bắt màu tím, kích thước $0,3 - 1 \times 1,5 - 5 \mu\text{m}$.

- Test urease: Dùng hóa chất pha chế test urease của Merck (Đức), pha chế theo quy trình của nhà sản xuất. Để test ở nhiệt độ phòng làm việc, dùng kim tiêm vô trùng gấp mảnh sinh thiết và nhúng chìm vào giữa test. Ghi các thời điểm đọc kết quả sau 30 phút; 60 phút; 3 giờ. Kết quả

test urease (+) khi có màu hồng xuất hiện xung quanh mảnh sinh thiết và lan dần ra môi trường. Sau 3 giờ không thấy xuất hiện màu hồng thì kết quả âm tính [3].

- Real-time PCR *H. pylori*: Dùng kit real-time PCR - tiêu chuẩn WHO-GMP, ISO 9001-2008, công ty Việt Á cung cấp gồm: đoạn mồi 115 bp từ đoạn gen 16S rRNA. Tách chiết mẫu, chạy real-time PCR và đọc kết quả theo quy trình của nhà sản xuất [4].

- Xử lý số liệu: Thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0; khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$; tính độ phù hợp quan sát (OA) và giá trị Kappa; so sánh độ phù hợp của các kỹ thuật với nhau dựa vào giá trị Kappa ($0,0 - 0,2 =$ phù hợp rất ít; $0,2 - 0,4 =$ phù hợp nhẹ; $0,4 - 0,6 =$ phù hợp trung bình; $0,6 - 0,8 =$ phù hợp chặt chẽ; $0,8 - 1,0 =$ phù hợp hầu như hoàn toàn).

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Tỷ lệ phát hiện *H. pylori* của các kỹ thuật

Bảng 1. Tỷ lệ dương tính với *H. pylori* của từng kỹ thuật

Sử dụng KS	BN không sử dụng kháng sinh				BN có sử dụng kháng sinh				n	p		
	Âm tính		Dương tính		Âm tính		Dương tính					
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Real-time PCR	8	5,6	136	94,4	14	30,4	32	69,6	190	0,000		
Nhuộm soi	11	7,6	133	92,4	24	52,2	22	47,8	190	0,000		
Test urease	30	20,8	114	79,2	26	56,5	20	43,5	190	0,000		

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN loét DDTT đã được nhiều tác giả nghiên cứu và xác định bằng các kỹ thuật khác nhau. Tùy thuộc vị trí địa lý, thời điểm nghiên cứu và kỹ thuật sử dụng điều tra... tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN loét DDTT dao động từ 80 - 100% [5],[6].

Kỹ thuật real-time PCR *H. pylori* có độ nhạy rất cao, trong 5 µl mẫu phản ứng có 1 copy DNA đặc hiệu của vi khuẩn (tương đương 10^1 vi khuẩn/ 1 mảnh sinh thiết), sau 40 chu kỳ nhiệt sẽ có 2^{39} copy (hiệu suất bắt cặp là 95 - 105%), phát hiện được qua CCD camera. Nhiều tác giả sử dụng real-time PCR xác định *H. pylori* tại mảnh sinh thiết dạ dày cho kết quả độ nhạy rất cao, thậm chí, có tác giả sử dụng real-time PCR phát hiện *H.*

pylori trong phân cũng cho kết quả độ nhạy rất cao (> 90%) [7],[8],[9].

Độ đặc hiệu của real-time PCR *H. pylori* dựa trên độ đặc hiệu của đoạn mồi sử dụng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có sử dụng kit với đặc điểm cấu tạo mồi và probe đáp ứng đầy đủ các quy định chung về thiết kế mồi cho real-time PCR và cho xác định *H. pylori* [4],[10],[11],[12]. Nghiên cứu của một số tác giả có sử dụng các đoạn mồi tương tự tại 16S rRNA cho kết quả độ đặc hiệu cao như Kobayashi (2002) [6] cho độ đặc hiệu 100%. Chisholm (2001) [8], sử dụng đoạn gen 16S rRNA 80 bp (ngắn hơn mồi trong nghiên cứu này) cho độ đặc hiệu 99,0%.

Kỹ thuật áp mảnh sinh thiết trên lam kính và nhuộm soi rất đơn giản, có thể thực hiện được tại nhiều labo Vi sinh. Trong 144 mẫu sinh thiết từ BN loét DDTT chưa dùng kháng sinh <4 tuần trước nội soi, có 92,4% Dương tính với *H. pylori*. Tỷ lệ này thấp hơn so với kỹ thuật real-time PCR ($p<0,01$), tuy nhiên, kỹ thuật có độ nhạy cao hơn test urease với 79,2% ($p < 0,01$). Mặt khác, kỹ thuật này còn phụ thuộc vào mật độ vi khuẩn, số lượng vi khuẩn và kỹ thuật nhuộm soi.

Test urease là kỹ thuật đơn giản cho xác định *H. pylori* trong mảnh sinh thiết dạ dày. Nhiều nghiên cứu xác định độ nhạy và đặc hiệu của test urease trong xác định *H. pylori* có giá trị cao như: Akanda (2011) [7]: độ nhạy 96,6%; đặc hiệu 97,7%. Tuy nhiên, theo Calvet (2013) [8], độ nhạy của test urease phụ thuộc vào mật độ *H. pylori* ở mảnh

sinh thiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ Dương tính của test urease là 79,2%; thấp hơn tỷ lệ Dương tính của real-time PCR và nhuộm soi ($p < 0,01$). test urease dựa vào đặc tính sinh urease ngoại bào rất mạnh của *H. pylori*. Tuy nhiên, các đặc tính của *H. pylori* ứng dụng để nhận diện vi khuẩn của kỹ thuật nhuộm soi và test urease có thể thay đổi khi vi khuẩn có tiếp xúc với kháng sinh (OA của real-time PCR với nhuộm soi và test urease thay đổi từ 93,7% và 83,3% ở BN chưa dùng kháng sinh trước nội soi xuống còn 73,9% và 69,5% ở BN có sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước nội soi). Mặt khác, kỹ thuật này còn phụ thuộc vào mật độ vi khuẩn (kỹ thuật nhuộm soi), số lượng vi khuẩn và thời gian từ khi lấy mảnh sinh thiết đến khi thực hiện xét nghiệm (kỹ thuật test urease).

2. So sánh kết quả phát hiện *H. pylori* của 3 kỹ thuật trên BN không sử dụng kháng sinh

Bảng 2. So sánh kết quả phát hiện *H. pylori* của 3 kỹ thuật trên BN không sử dụng kháng sinh

Các chỉ số so sánh	OA	%	Kappa	p
So sánh giữa các kỹ thuật				
Real-time PCR và nhuộm soi	135/144	93,7	0,49	0,000
Real-time PCR và test urease	120/144	83,3	0,30	0,000
Nhuộm soi và test urease	124/144	86,1	0,42	0,000

Các BN không sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước nội soi thì tỷ lệ *H. pylori* (+) của real-time PCR cao nhất (94,4%); tỷ lệ *H. pylori* (+) của nhuộm soi (92,4%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$); tỷ lệ Dương tính của test urease thấp nhất: 79,2% ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu này cao hơn một số tác giả khác, tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu ở đây là BN loét DDTT. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nhận định của Tạ Long và Mergraud [5],[6]: tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN loét DDTT là 80 - 100%.

3. So sánh kết quả phát hiện *H. pylori* của 3 kỹ thuật trên BN có sử dụng kháng sinh

Bảng 3. So sánh kết quả phát hiện *H. pylori* của 3 kỹ thuật trên BN có sử dụng kháng sinh

Các chỉ số so sánh	OA	%	Kappa	p
So sánh giữa các kỹ thuật				
Real-time PCR và nhuộm soi	34/46	73,9	0,48	0,000
Real-time PCR và test urease	32/46	69,5	0,42	0,000
Nhuộm soi và test urease	42/46	91,3	0,82	0,000

Các tác giả nghiên cứu về giá trị của các XN phát hiện trực tiếp *H. pylori*, khi chọn đối tượng nghiên cứu đều loại trừ BN đã có sử dụng kháng sinh dưới 4 tuần trước khi nội soi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn cả BN đã sử dụng kháng sinh dưới 4 tuần trước khi nội soi với mục đích đánh giá, so sánh tỷ lệ và khả năng phát hiện được *H. pylori* của các kỹ thuật khi BN có sử dụng kháng sinh điều trị dưới 4 tuần nhưng không đỡ, vì vậy BN đi khám và nội soi DDTT.

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: nếu so sánh trong cùng một kỹ thuật giữa hai đối tượng không và có sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước nội soi thì tỷ lệ *H. pylori* (+) khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Như vậy, trên BN có sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước nội soi thì tỷ lệ *H. pylori* (+) của các kỹ thuật đều giảm có ý nghĩa so với BN không sử dụng kháng sinh. Tuy nhiên, khả năng phát hiện *H. pylori* của real-time PCR là cao nhất (69,6%), nhuộm soi và test urease có khả năng phát hiện thấp hơn nhiều (47,8% và 43,5%) với $p < 0,001$. Theo Tạ Long [5], khi *H. pylori* có tiếp xúc với kháng sinh, vi khuẩn sẽ thay đổi hình dạng sang hình cầu (nhuộm soi không thấy hình dạng đặc trưng) và các quá trình chuyển hóa bị ngừng lại hoặc rất yếu (test urease không Dương tính do không có enzym urease). Tuy nhiên, có thể xác định được *H. pylori* bằng real-time PCR thông qua các gen đặc hiệu. Đây là ưu điểm của real-time PCR so với kỹ thuật nhuộm soi và test urease trong xác định *H. pylori* ở BN đã sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước nội soi. Vì vậy nếu BN đã dùng kháng sinh < 4 tuần trước nội soi thì khi XN tìm *H. pylori* tại mảnh sinh thiết, nên chỉ định sử dụng kỹ

thuật là real-time PCR để đảm bảo độ nhạy của chẩn đoán.

Trong ba kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu, mỗi kỹ thuật đều dựa trên nguyên lý khác nhau để xác định *H. pylori*: Với real-time PCR dựa vào đoạn gen đặc hiệu của vi khuẩn; kỹ thuật nhuộm soi dựa vào hình dạng đặc biệt và vị trí ký sinh của vi khuẩn, điều này cho thấy real-time PCR xác định *H. pylori* tại mảnh sinh thiết dạ dày là tiêu chuẩn vàng, kỹ thuật đảm bảo độ ổn định ngay cả khi BN có sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước khi XN.

IV. KẾT LUẬN

Tỷ lệ Dương tính với *H. pylori* ở BN loét DDTT không sử dụng kháng sinh của Real-time PCR: 94,4%; nhuộm soi: 92,4%; test urease: 79,2%.

Tỷ lệ Dương tính với *H. pylori* ở BN loét DDTT có sử dụng kháng sinh của Real-time PCR: 69,6%; nhuộm soi: 47,8%; test urease: 43,5%.

Real-time PCR xác định *H. pylori* tại mảnh sinh thiết dạ dày có thể ứng dụng tốt trên BN có sử dụng kháng sinh < 4 tuần trước khi nội soi. Mức phù hợp của nhuộm soi và test urease với real-time PCR ở mức độ vừa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Madhu Sharma, Preeti Mehta, Prakriti Vohra (2012). Comparative Evaluation of Different Diagnostic Techniques Available for Diagnosis of *H. pylori*. International Journal of Scientific and Research Publications, Volume 2, Issue 12.
2. Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miên (2007). Vị trí sinh thiết dạ dày thích hợp trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori* bằng thử nghiệm Urease nhanh. Y học TP Hồ Chí Minh. Tập 11, Phụ bản số 1.
3. Phan Quốc Hoàn (2013). Công thức, cách sản xuất urease test để chẩn đoán *H. pylori*. Tạp chí tiêu hóa, Số 30.
4. Công ty Việt Á. Hướng dẫn sử dụng Crush tool kit, IVA pDNA Extraction kit, LightPower^{IV&HP} rPCR Plus Kit, LightPower^{IV&HP} ClaR rPCR Plus Kit.
5. Tạ Long (2003). Bệnh lý dạ dày tá tràng và vi khuẩn *Helicobacter pylori* - NXB Y học, Hà Nội.
6. Francis Megraud, Philippe Lehours (2007). *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Microbiology Reviews, Apr. 2007, p. 280–322. Vol. 20, No. 2.
7. W. G. MacKay, C. L. Williams, M. McMillan et al (2003). Evaluation of Protocol Using Gene Capture and PCR for Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces. Journal of Clinical Microbiology, p. 4589–4593 Vol. 41, No. 10.
8. Bio-rad Laboratory, Inc. All rights reserved. Real-time PCR Application Guide, 2006.
9. Yi Wei Tang, Charles W. Stratton (2006). Advanced techniques in Diagnostic Microbiology. Springer press, ISBN, 10,0-387-29741-3..
10. Nguyễn Lâm Tùng, Tomohisa và CS (2010). Nhiễm khuẩn *H. pylori* và bệnh dạ dày tá tràng ở Việt Nam: nghiên cứu cắt ngang ở bệnh viện. Tạp chí tiêu hóa Việt Nam, Tập V, Số 20, trang 1377-1379.

ABSTRACT

LABORATORY FINDING OF DIAGNOSIS HELICOBACTER PYLORI IN GASTRIC BIOPSY BY REAL-TIME PCR, MICROSCOPE SMEAR AND UREASE TEST ON PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AT BAC GIANG GENERAL HOSPITAL

Background: *H. pylori* can be determined by a variety of techniques, however, the ability to detect bacteria of each technique are different. Currently, many patients have symptoms of peptic disease was prescribed antibiotic treatment, but not better, then come and endoscopic examination.

Objective and methods: A cross-sectional study on 190 patients with peptic ulcer determined by endoscopic (144 patients without antibiotics used less than 4 weeks before endoscopy and 46 patients with antibiotic used less than 4 weeks before endoscopy). Identifying HP in antral biopsy fragments by three techniques: imprinted smear - Giemsa staining, urease test and real-time PCR. Data management and analysis results using SPSS 16.0 software. Use Kappa index compatibility assessment of the test results with 95% reliability.

Results: Positive rate of *H. pylori* in patients without and with antibiotic use <4 weeks before endoscopy: realtime PCR: 94.4% and 69.6%; imprinted smear: 92.4% and 47.8%; urease test: 79.2% and 43.5%; Appropriate level of techniques together: real-time PCR with imprinted smear (93.7% $k = 0.49$) and (73.9% $k = 0.48$). real-time PCR with urease test: (83.3% $k = 0.30$) and (69.5% $k = 0.42$). urease test with imprinted smear: (86.1% $k = 0.42$) and (91.3% $k = 0.82$).

Conclusions: Rate of *H. pylori* (+) by real-time PCR was highest (94.4%); *H. pylori* (+) by imprinted smear was high (92.4%); Positive urease test has the lowest percentage (79.2%). Real-time PCR determination of *H. pylori* in gastric biopsy fragments can be applied well in patients with antibiotic use < 4 weeks before endoscopy. Match between moderate of imprinted smear and urease test with real-time PCR.

Keywords: peptic ulcer, *H. pylori*, real-time PCR, urease test, imprint smear, biopsy.

KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRÚT C MẠN TÍNH ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA NỘI TIÊU HÓA BỆNH VIỆN NHÂN DÂN 115

Lê Thị Tuyết Phượng*, Hoàng Vũ Hùng**, Nguyễn Thị Bạch Tuyết***

* Bệnh viện nhân dân 115-TPHCM

Bệnh viện 103-HVQY; * Bệnh viện Đa khoa Hà Đông-Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính.

Đối tượng và phương pháp: khảo sát 100 bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính được điều trị nội - ngoại trú tại khoa Nội tiêu hóa - BVND 115 từ tháng 6/2009 đến tháng 6/2012.

Kết quả: tuổi thường gặp là 40 - 59 tuổi, trung bình $49,7 \pm 11,4$. Tỷ lệ nam (69,0%) nhiều hơn nữ (31,0%). 100% bệnh nhân có tồn thương mô bệnh học là viêm gan mạn có kèm xơ hóa ở các mức độ từ F1-F4; Tải lượng vi rút trước khi điều trị phần lớn ở mức trung bình (10^4 - 10^8 UI/ml). Hầu hết BN có các chỉ số huyết học, sinh hóa trong giới hạn bình thường, chỉ có enzym gan tăng ở mức độ nhẹ.

Kết luận: Viêm gan C là bệnh khá phổ biến, người bị nhiễm HCV có nhiều nguy cơ phát triển thành viêm gan mạn, xơ gan và ung thư gan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi rút viêm gan C (HCV) hiện nay vẫn còn là gánh nặng lớn trên thế giới. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) hiện có khoảng 150 - 200 triệu người trên thế giới mang HCV, tỷ lệ thay đổi từ 0,1 - 5% dân số thế giới [2].

Ở các nước phát triển, HCV liên quan đến 20% số trường hợp viêm gan cấp, 70% số trường hợp viêm gan mạn do vi rày, 40% số trường hợp xơ gan giai đoạn cuối, 60% số trường hợp ung thư gan nguyên phát và 30% trong số các trường hợp ghép gan [1].

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Tokita và cộng sự tỷ lệ nhiễm HCV từ 4-9% dân số: tại thành phố Hồ Chí Minh (TPHCM) 3,2-4,2% dân số; thành phố Hà Nội 4% trong cộng đồng nhân viên y tế và phụ nữ mang thai [7].

Đặc biệt đa số người nhiễm HCV không biểu hiện triệu chứng hoặc cú triệu chứng không điển hình nhưng 50-80% cụ thể dẫn tới viêm gan mạn, 20%-25% những trường hợp viêm gan mạn đó dẫn đến xơ gan, ung thư gan [6].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan virút C mạn tính điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa Bệnh viện Nhân dân 115” để từ đó bổ sung số liệu làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

100 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán viêm gan mạn do HCV, điều trị nội - ngoại trú tại Bệnh viện Nhân dân (BVND) 115-TPHCM từ tháng 6/2009 đến tháng 6/2012.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chấp nhận nghiên cứu.

- SGOT, SGPT tăng > 2 lần so với giới hạn trên của mức bình thường.

- Định lượng HCV-RNA (+) (> 15 UI/ml).

- Mô bệnh học có hình ảnh viêm gan mạn hoạt động.

- * Tiêu chuẩn loại trừ:

- Nghiện rượu nặng (> 250 ml/ ngày)

- Đồng nhiễm với HBV, HIV...
- Mắc những bệnh gan khác (viêm gan tự miễn,...)
- Xơ gan child B,C.

2. Phương pháp nghiên cứu

* Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu: 100 BN.

* Các bước tiến hành:

- Toàn bộ BN nghiên cứu được đăng ký theo một mẫu chung, thống nhất.

- Thu thập các số liệu về đặc điểm dịch tễ học (tuổi, giới) và cận lâm sàng:

+ Xác định tải lượng HCV-RNA: được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm Trung tâm chẩn đoán y khoa TPHCM và Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y dược TPHCM. Bộ kit chẩn đoán HCV dựa trên kỹ thuật realtime-PCR, phương pháp Taq-Man realtime RT-PCR có độ nhạy cao, không ngoại nhiễm như PCR thông thường, tránh được dương tính giả.

+ Sinh thiết gan: đánh giá tổn thương mô học gan theo thang điểm METAVIR. Thực hiện tại Đơn vị Giải phẫu bệnh BVND 115 bằng kim sinh thiết Magnum 1616 hoặc 1816; súng sinh thiết Magnum của hãng BARD, dài 12cm, được làm từ hợp kim nhẹ, bền, có thể tiệt trùng bằng hấp tiệt trùng, ETO hoặc Cydex; sử dụng với nhiều cỡ kim khác nhau, độ sâu có thể điều chỉnh 15mm hoặc 22mm. Tiêu chuẩn mẫu mô sinh thiết gan phải đạt chiều dài ≥ 20mm, có ≥ 5 khoảng cửa.

+ Xét nghiệm huyết học và sinh hóa: được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm BVND 115 TPHCM.

- Phân tích và xử lý số liệu nghiên cứu theo các thuật toán thống kê.

III. KẾT QUẢ

1. Một số đặc điểm về tuổi và giới

1.1. Tuổi

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Tuổi	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình
	24	69	49,7 ± 11,4

Tuổi trung bình của BN viêm gan vi rút C mạn tính là $49,7 \pm 11,4$, trong đó tuổi lớn nhất là 69, tuổi nhỏ nhất là 24.

1.2. Giới tính

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Giới	Tỷ lệ % (n = 100)	P
Nam	69 (69,0%)	
Nữ	31 (31,0%)	< 0,05

Tỷ lệ nam trong nhóm nghiên cứu cao hơn nữ (69,0% so với 31,0%, p < 0,05).

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới

Tuổi	Nam	Nữ	Tổng số
20 – 29	4	1	5
30 – 39	9	3	12
40 – 49	18	8	26
50 – 59	23	15	38
≥ 60	15	4	19
Cộng	69	31	100

Tuổi thường gặp ở bệnh viêm gan vi rút C mạn tính là 40- 59 tuổi (64/100 BN, tỷ lệ 64,0%).

2. Một số đặc điểm cận lâm sàng

2.1. Tải lượng HCV

Bảng 4. Phân bố tải lượng HCV

Tải lượng HCV (UI/ml)	< 10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁸	> 10 ⁸
Tỷ lệ % (n = 100)	09 (9,0%)	90 (90,0%)	01 (1,0%)

Tải lượng vi rút trước khi điều trị tập trung nhiều ở mức 10⁴-10⁸ UI/ml (90,0%). Có 9,0% BN có tải lượng vi rút trước khi điều trị thấp (< 10⁴ UI/ml) và 1,0% BN có tải lượng vi rút cao (> 10⁸ UI/ml).

2.2. Kiểu gen HCV

Bảng 5. Phân bố kiểu gen HCV

Kiểu gen	1	2	6	Tổng số
Số lượng (Tỷ lệ %)	46 (46,0%)	32 (32,0%)	22 (22,0%)	100 (100%)

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy kiểu gen 1 chiếm đa số (46,0%).

2.3. Tỷ lệ nam trong nhóm nghiên cứu

Bảng 6. Phân bố tỷ lệ nam trong nhóm nghiên cứu

Metavir	A			F			
	2	3	4	1	2	3	4
Tỷ lệ % (n = 100)	51 (51%)	44 (44%)	5 (5%)	18 (18%)	47 (47%)	21 (21%)	14 (14%)

100% BN của nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nam là 51% (51%), tỷ lệ nam cao hơn nữ (69,0% so với 31,0%, p < 0,05). Điều này phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh ban đầu, trong đó 18% BN xơ hóa nhẹ (F1) và có 14% BN xơ hóa ở mức F4. Mức độ viêm hoại tử và xơ hóa gan của các BN trong nhóm nghiên cứu phân bố từ A2 đến A3 và từ F1 đến F4, phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.4. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa

Bảng 7. Kết quả một số xét nghiệm huyết học

Xét nghiệm	Chỉ số bình thường	Kết quả nghiên cứu (n = 100)
Hồng cầu	4,0-5,4 (M/microL)	4,44 ± 0,63
Hemoglobin	12,2-15,4 g/ dL	13,11 ± 1,57
Neutrophil	2500-7000 (mm ³)	3263,81 ± 947,9
Tiểu cầu	150000 – 400000 (mm ³)	192055,0 ± 65415,1

Bảng 8. Kết quả một số xét nghiệm sinh hóa

Xét nghiệm	Chỉ số bình thường	Kết quả nghiên cứu (n = 100)
ALT	5- 40 UI/ L	79,99 ± 71,07
AST	5- 40 UI/ L	75,65 ± 64,35
GGT	5- 40 UI/ L	116,35 ± 81,99
Đường huyết	70-115 mg/dl	111,89 ± 33,34
Albumin	3,8-5,4g/dl	4,06 ± 0,48

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết có các chỉ số huyết học, sinh hóa trong giới hạn bình thường, ngoại trừ enzym gan tăng nhưng chỉ tăng ở mức độ.

IV. BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi thường gặp ở BN viêm gan vi rút C mạn tính là 40-59 tuổi, (64/100 BN, tỷ lệ 64,0%). Bệnh viêm gan C thường diễn tiến thầm lặng, không triệu chứng qua nhiều năm do vậy thường được phát hiện và điều trị ở lứa tuổi trung niên. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu khác ở Việt Nam và nước ngoài: tuổi trung bình của BN viêm gan vi rút C mạn tính theo Võ Minh Quang là 51,7 [3]; Karoui S và cs là 30-49 [6].

Tỷ lệ nam trong nhóm nghiên cứu cao hơn nữ (69,0% so với 31,0%, p < 0,05). Điều này phù hợp với các khảo sát dịch tễ trước đây ghi nhận tỷ lệ nhiễm HCV ở Nam cao gấp 2,5 lần nữ [1], có thể là do nam có nhiều yếu tố nguy cơ bị lây nhiễm hơn nữ.

2. Một số đặc điểm cận lâm sàng

2.1. Tải lượng HCV

Nhiều nghiên cứu đã khẳng định tải lượng vi rút trước khi điều trị có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng vi rút bền vững (SVR), đặc biệt là genotype 1.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tải lượng vi rút trước khi điều trị tập trung nhiều ở mức 10^4 - 10^8 UI/ml (90,0%), có 9,0% BN có tải lượng vi rút trước khi điều trị thấp ($< 10^4$ UI/ml) và 1,0% BN có tải lượng vi rút cao ($>10^8$ UI/ml).

Phạm Thị Thu Thủy, Hồ Tấn Đạt khảo sát 229 trường hợp định lượng HCV trong máu khi chưa điều trị, lượng vi rút dao động từ 3.200 phiên bản/ml đến trên 40.000.000 phiên bản/ml, trung bình $6,46 \times 10^6$ đến $8,50 \times 10^6$ phiên bản/ml [5].

2.2. Kiểu gen HCV

Kiểu gen của HCV có ý nghĩa quan trọng trong việc quyết định điều trị, đánh giá sự tiến triển và đáp ứng điều trị đối với (Peg)-INF, Ribavirin. Việc xác định kiểu gen của HCV đối với các bệnh nhân giúp dự đoán khả năng đáp ứng và thời gian điều trị. Tỉ lệ SVR thay đổi tùy thuộc vào các kiểu gen: điều trị 48 tuần bằng Peg-interferon kết hợp ribavirin có SVR 36%-46% đối với kiểu gen1; điều trị 24 tuần bằng Peg-interferon kết hợp ribavirin có SVR 72,41% đối với kiểu gen 6. Sự phân bố kiểu gen của 100 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác, kiểu gen 1 chiếm đa số, kế đến là kiểu gen 2 và 6, không có kiểu gen 3,4,5.

2.3. Tần thương mô bệnh học (theo thang điểm METAVIR)

Khảo sát mô học của nghiên cứu cho thấy mặc dù rất nhiều BN nhiễm vi rút viêm gan C mạn không có biểu hiện triệu chứng nhưng kết quả sinh

thết chỉ ra gan đã bị viêm hoại tử và xơ hóa. Tình trạng xơ hóa, xơ gan đã được xác định là một dấu hiệu tiên lượng kém khi điều trị IFN, Peg-INF [6].

2.4. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết có các chỉ số huyết học, sinh hóa trong giới hạn bình thường, ngoại trừ enzym gan tăng nhưng chỉ tăng ở mức độ nhẹ (trong phạm vi gấp 2 lần trị số bình thường), không có trường hợp nào tăng cao (>10 lần trị số bình thường).

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 100 bệnh nhân viêm gan vi rút C mạn tính được điều trị tại Bệnh viện Nhân dân 115 thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi nhận thấy:

- Tuổi thường gặp là 40 - 59 tuổi, trung bình $49,7 \pm 11,4$.
- Tỷ lệ nam (69,0%) gấp nhiều hơn nữ (31,0%).
- 100% bệnh nhân có tổn thương mô bệnh học là viêm gan mạn có kèm xơ hóa ở các mức độ từ F1-F4.
- Tải lượng vi rút trước khi điều trị tập trung ở mức trung bình (10^4 - 10^8 UI/ml).
- Kiểu gen 1 chiếm đa số, kế đến là kiểu gen 2 và 6, không có kiểu gen 3,4,5.
- Hầu hết BN có các chỉ số huyết học, sinh hóa trong giới hạn bình thường, chỉ có enzym gan tăng ở mức độ nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Châu Hữu Hầu (2006), "Dịch tễ học HCV viêm gan virus C", tr 115-117.
2. Đinh Quý Lan (2011), "Tình hình bệnh gan mạn Việt Nam và các giải pháp chiến lược", Tạp chí gan mạn Việt Nam số đặc biệt (16,17), tr 7-10.
3. Võ Minh Quang (2009), "Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng & cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C điều trị tại bệnh viện Nhiệt đới TPHCM năm 2006-2007", Tạp chí y học thực hành số 08, tr 9-11.
4. Lê Hữu Song (2010), "Một số ý kiến về ứng dụng công nghệ sinh học trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị viêm gan virus", Tạp chí gan mạn Việt Nam (14), tr 59-68.
5. Phạm Thị Thu Thủy, Hồ Tấn Đạt, Nguyễn Thanh Tòng &cs (2006). "Kiểu gen của siêu vi viêm gan C ở Việt Nam", Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 10, Số 1, tr 28-34.
6. Karoui S, Taieb Jomni M, Bellil K, Haouet S, Boubaker J, Filali A., (2007)."Predictive factors of fibrosis for chronic viral hepatitis C", Tunis Med.

Jun;85(6):454-60.

7. Tokita H, Okamoto H, Tsuda F, Song P et al (1994), " Hepatitis C virus variants from Viet

Nam are classifiable into the seventh, eighth, and ninth major genetic groups. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: pp 11022-11026.

ABSTRACT

SOME REMARKS ON EPIDEMIOLOGICAL AND PARACINICAL CHARACTERISTICS ON PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE PEOPLE'S HOSPITAL 115

Aims: remarks on epidemiological and paracincical characteristics on patients with chronic hepatitis C.

Subjects and methods: 100 patients with chronic hepatitis C were treated internally or outpatiently in the Digestive Department of the People's Hospital 115 from June 2009 to June 2012.

Results: the age was normally 40-59, average 49.7 ± 11.4 years; the rate of men was more than women (69.0% vs 31.0%); 100% of patients with histological lesions were chronic hepatitis with fibrosis F1-F4; Most of viral load was medium range (10^4 - 10^8 UI/ml) before treatment. Almost patients having hematological, biochemical index were normally, except liver enzym increased lightly.

Conclusions: Hepatitis C is common, people infected with hepatitis C have the greatest risk of developing chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer.

NGHIÊN CỨU TÍ LỆ ĐỘT BIẾN GENE K-RAS VÀ MỐI LIÊN QUAN ĐỘT BIẾN GENE K-RAS VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Lê Văn Thiệu*

*Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Nghiên cứu tí lệ đột biến gene K-RAS ở bệnh nhân UTĐTT. 2. Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với một số đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân UTĐTT.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 79 bệnh nhân UTĐTT. Xác định đột biến gene bằng kỹ thuật giải tinh tự gene, thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu gene và protein Trường Đại học Y Hà Nội.

Kết quả và kết luận: Tí lệ đột biến gene K-RAS trong UTĐTT là 58,2%. Tí lệ đột biến gene K-RAS ở nam giới chiếm 63% và nữ giới là 37% ($p > 0,05$). Nhóm tuổi ≤ 40 có tí lệ đột biến là 8,7% và nhóm tuổi > 40 là 91,3% ($p > 0,05$). Mức độ xâm lấn của u vào thành đại trực tràng có mối liên quan với đột biến gene K-RAS ($p < 0,05$). Týp mô bệnh học, độ ác tính, tình trạng có hay chưa có di căn hạch của khối u chưa thấy có mối liên quan với đột biến gene K-RAS ($p > 0,05$).

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, đột biến gene K-RAS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh phổ biến trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong cao hàng thứ 3 trong các tử vong do ung thư (UT) nói chung. Theo Hiệp hội phòng chống UT quốc tế (Union for International Cancer Control - UICC), ước tính trên thế giới mỗi năm có khoảng 1.000.000 trường hợp UTĐTT mới được phát hiện và khoảng hơn 500.000 người chết vì căn bệnh này [3]. Tí lệ mắc bệnh giữa các vùng miền, các châu lục có sự khác nhau. Ở Việt Nam, UTĐTT đứng thứ 5 sau các UT của dạ dày, phổi, vú và vòm họng. Trong UT đường tiêu hóa thì UTĐTT đứng thứ 2, sau UT dạ dày. Tuy nhiên, so với các UT của đường tiêu hóa thì UTĐTT là loại có tiên lượng tốt nhất [1].

Cơ chế hình thành và phát triển của UTĐTT là do biến đổi và tích lũy các gene trong tế bào của niêm mạc đại trực tràng (ĐTT). Sự tích lũy dần các biến dị di truyền thường phải trải qua nhiều năm (từ 10 - 20 năm), và điều này phù hợp với các

nghiên cứu dịch tễ học di truyền về diễn biến của UTĐTT trải qua nhiều bước [2], [8].

Ở Việt Nam, cũng đã có nhiều nghiên cứu về UTĐTT, nhưng chủ yếu là về đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học (MBH), còn ít thấy có những nghiên cứu về đột biến gene trong UT nói chung và trong UTĐTT nói riêng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề này nhằm 2 mục tiêu:

1. Nghiên cứu tí lệ đột biến gene K-RAS ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng.
2. Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với một số đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 79 bệnh nhân (BN) UTĐTT được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học (MBH) tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng từ tháng 1/2010 đến tháng 7/2012.

- *Tiêu chuẩn chọn BN:* BN được chẩn đoán xác định UTĐTT bằng MBH. BN chỉ bị UTĐTT, ngoài ra không bị bệnh ung thư khác kèm theo. Có đầy đủ dữ liệu lưu trữ trong hồ sơ bệnh án.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có bệnh ung thư khác kèm theo; không có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

- *Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:*

+ Chọn mẫu: Chọn mẫu có chủ đích, BN được chẩn đoán xác định UTĐTT bằng MBH.

+ Cỡ mẫu: Gồm 79 BN UTĐTT đủ tiêu chuẩn lựa chọn như đã nêu trên.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả, cắt ngang, tiền cứu.

2.1. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu: tuổi, giới.

- MBH: Phân тип MBH, phân giai đoạn TNM và phân độ ác tính của khối u theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2000.

- Xác định tỉ lệ đột biến gene K-RAS:

+ Bằng kỹ thuật giải trình tự gene tại Trung tâm nghiên cứu gene và protein Trường Đại học Y Hà Nội.

+ Đánh giá kết quả xác định đột biến gene: Có đột biến; không đột biến.

2.2. Xử lý số liệu:

Bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Bảng 1. Tỉ lệ đột biến gene K-RAS

Đột biến	N = 79	Tỉ lệ %
Có đột biến	46	58,2
Không đột biến	33	41,8
Tổng	79	100

Tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở BN UTĐTT là 58,2%.

Bảng 2. Đột biến gene K-RAS theo giới tính

Giới	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		p
	N = 46	%	N = 33	%	N = 79	%	
Nam	29	63,0	19	57,6	48	60,8	> 0,05
Nữ	17	37,0	14	42,4	31	39,2	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Đột biến gene K-RAS ở nam chiếm tỉ lệ 63,0%; ở nữ chiếm tỉ lệ 37,0%.

Bảng 3. Đột biến gene K-RAS theo nhóm tuổi

Tuổi	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		p
	N = 46	%	n = 33	%	N = 79	%	
≤ 40	4	8,7	1	3,0	5	6,3	> 0,05
> 40	42	91,3	32	97,0	74	93,7	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Đột biến gene K-RAS ở nhóm tuổi ≤ 40 chiếm tỉ lệ 8,7%; ở nhóm tuổi > 40 chiếm tỉ lệ 91,3%.

2. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với một số đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

2.1. Đột biến gene K-RAS với típ mô bệnh học

Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với típ mô bệnh học

Mô bệnh học	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		P
	n = 46	%	n = 33	%	N = 79	%	
UTBMT Biệt hóa cao	19	43,3	13	39,4	32	40,5	> 0,05
UTBMT Biệt hóa vừa	15	32,6	12	36,4	27	34,2	
UTBMT Biệt hóa thấp	7	15,2	1	3,0	8	10,1	> 0,05
UTBM tuyến nhày	4	8,7	6	18,2	10	12,7	
UTBM tế bào nhẵn	1	2,2	1	3,0	2	2,5	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Chưa thấy mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với típ MBH ở BN UTĐTT ($p > 0,05$).

2.2. Đột biến gene K-RAS với độ ác tính khối u

Bảng 5. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với độ ác tính khối u

Độ ác tính	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		P
	n = 46	%	n = 33	%	N = 79	%	
Thấp	34	73,9	25	23,3	59	74,7	> 0,05
Cao	12	26,1	8	76,7	20	25,3	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Chưa thấy mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với mức độ ác tính của khối u ($p > 0,05$).

2.3. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với ung thư biểu mô nhày và không phải ung thư biểu mô tuyển nhày

MBH	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		P
	n = 46	%	n = 33	%	N = 79	%	
UTBMT nhày	4	8,7	6	7,6	10	12,7	> 0,05
Không phải UTBMT nhày	42	91,3	27	92,4	69	87,3	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Chưa thấy mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với UTBMT nhày và không phải UTBMT nhày ($p > 0,05$).

2.4. Đột biến gene K-RAS với mức độ xâm lấn khối u vào thành đại trực tràng

Bảng 7. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với mức độ xâm lấn khối u vào thành đại trực tràng

Mức độ Xâm lấn u	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		P
	N = 46	%	n = 33	%	N = 79	%	
Lớp cơ	7	15,2	13	39,4	20	25,3	< 0,05
Thanh mạc	15	32,6	10	30,3	25	31,7	
Qua thanh mạc	24	52,2	10	30,3	34	43,0	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Tỉ lệ đột biến gene K-RAS tăng dần theo mức độ xâm lấn khối u vào thành ĐTT (p < 0,05).

3.2.5. Đột biến gene K-RAS với ung thư đại trực tràng có và chưa có di căn hạch

Bảng 8. Mối liên quan đột biến gene K-RAS với ung thư đại trực tràng có và chưa có di căn hạch

Di căn hạch	Có đột biến		Không đột biến		Tổng		P
	N = 46	%	n = 33	%	N = 79	%	
Có di căn hạch	9	19,6	9	27,3	18	22,8	> 0,05
Chưa di căn hạch	37	80,4	24	72,7	61	77,2	
Tổng	46	100	33	100	79	100	

Chưa thấy mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với UTĐTT có và chưa có di căn hạch (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

1. Tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Cho đến nay, có hơn 3000 đột biến điểm gene K-RAS đã được báo cáo, trong đó đột biến hay gặp nhất là đột biến thay thế nucleotit ở codon 12 (chiếm 82%) và codon 13 (chiếm 17%) ở exon 2 trên gene K-RAS [6]. Đột biến tại codon 12 và 13 đã được chứng minh đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tiến triển UT và nguy cơ kháng thuốc úc chế EGFR của khối u. Đột biến tại những vị trí khác như codon 61 và 146 cũng đã được báo cáo nhưng thường chiếm tỉ lệ nhỏ và ảnh hưởng của những dạng đột biến này lên lâm sàng chưa được làm sáng tỏ [7], [11]. Như vậy, việc xác định sự đột biến gene K-RAS ở BN UTĐTT có ý nghĩa rất quan trọng trong việc tiên lượng điều trị. Tuy nhiên, do hạn chế về mặt kinh phí nên trong nghiên cứu này chúng tôi mới chỉ dùng lại ở nghiên cứu tỉ lệ đột biến gene K-RAS và mối liên quan đột biến gene K-RAS với một số đặc điểm MBH ở BN UTĐTT.

Trong nghiên cứu này, xác định đột biến gene

K-RAS ở codon 12 và codon 13 đã được tiến hành trên 79 BN bị UTĐTT, kết quả nghiên cứu bảng 1 cho thấy tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở BN bị UTĐTT trong nghiên cứu của chúng tôi là 58,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới [5], [9].

Nhiều kết quả nghiên cứu dịch tễ học đã chứng rằng bệnh UTĐTT gặp nhiều ở lứa tuổi trên 40. Trong nghiên cứu này, khi tiến hành khảo sát đột biến gene K-RAS đối với tuổi của BN UTĐTT (bảng 3) cho thấy tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở BN bị UTĐTT ở nhóm tuổi ≤ 40 (8,7%); nhóm tuổi > 40 (91,3%) (p > 0,5). Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều kết quả nghiên cứu cho rằng tỉ đột biến gene K-RAS không có sự khác biệt giữa các lứa tuổi [4], [12].

2. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với một số đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Đột biến gene K-RAS với mức độ xâm lấn khối u vào thành đại trực tràng và ung thư đại trực tràng có và chưa có di căn hạch.

Kết quả nghiên cứu bảng 7 cho thấy tỉ lệ đột biến gene K-RAS theo mức độ xâm lấn u vào thành ĐTT lần lượt là: khi khối u xâm lấn đến lớp cơ (15,2%); lớp thanh mạc (32,6%); qua lớp thanh mạc (52,2%) ($p < 0,05$). Như vậy, khối u càng xâm lấn sâu vào thành ĐTT thì tỉ lệ đột biến gene K-RAS càng cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Tai C.J (2012) nghiên cứu đột biến gene K-RAS trên 126 BN mắc UTĐTT nhận xét rằng đột biến gene K-RAS ở BN bị UTĐTT thấy có sự khác biệt giữa giai đoạn T1+2 và giai đoạn T3+4 [10]. Như vậy, có mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với mức độ xâm lấn khối u vào thành ĐTT ở BN bị UTĐTT.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 79 trường hợp ung thư đại trực tràng chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đoàn Hữu Nghị và cs (2005), "Ghi nhận ung thư tại Viện E từ 2001 - 2005", *Tạp chí Thông tin Y dược*, tr.154-158.
- Ahnen D.J. (1996), "The genetic basis of colorectal cancer risk", *Adv Intern Med*, 41, p. 531-52.
- Benson A.B. (2007), "Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer", *J Manag Care Pharm*, 13(6 Suppl C), p. S5-18.
- Beranek M., Bures J., Palicka V., et al. (1999), "A relationship between K-ras gene mutations and some clinical and histologic variables in patients with primary colorectal carcinoma", *Clin Chem Lab Med*, 37(7), p. 723-7.
- Cunningham C. and Dunlop M.G. (1996), "Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility", *Br J Surg*, 83(3), p. 321-9.
- Garrett C.R. and Eng C. (2011), "Cetuximab in the treatment of patients with colorectal cancer", *Expert Opin Biol Ther*, 11(7), p. 937-49.
- Hsieh J.S., Lin S.R., Chang M.Y., et al.

1. Tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

- Tỉ lệ đột biến gene K-RAS trong ung thư đại trực tràng là 58,2%.

- Tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đột biến gene K-RAS ở nam giới chiếm 63% và nữ giới là 37% ($p > 0,05$).

- Tỉ lệ đột biến gene K-RAS ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng có tuổi ≤ 40 là 8,7% và ở tuổi > 40 là 91,3% ($p > 0,05$).

2. Mối liên quan giữa đột biến gene K-RAS với một số đặc điểm mô bệnh học ung thư đại trực tràng

+ Mức độ xâm lấn của u vào thành và lòng đại trực tràng có mối liên quan với đột biến gene K-RAS ($p < 0,05$).

+ Típ mô bệnh học, độ ác tính, tình trạng có hay chưa có di căn hạch của khối u chưa thấy có mối liên quan với đột biến gene K-RAS ($p > 0,05$).

(2005), "APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance", *Am Surg*, 71(4), p. 336-43.

8. John S. (2007), "Genetic alteration in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up", *Dig Dis*, 25, p. 9 - 19.

9. Stefanius K., Ylitalo L., Tuomisto A., et al. (2011), "Frequent mutations of KRAS in addition to BRAF in colorectal serrated adenocarcinoma", *Histopathology*, 58(5), p. 679-92.

10. Tai C.J., Chang C.C., Jiang M.C., et al. (2012), "Clinical-pathological correlation of K-Ras mutation and ERK phosphorylation in colorectal cancer", *Pol J Pathol*, 63(2), p. 93-100.

11. Weinstein I.B. (2002), "Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heel of cancer", *Science*, 297(5578), p. 63-4.

12. Zulhabri O., Rahman J., Ismail S., et al. (2012), "Predominance of G to A codon 12 mutation K-ras gene in Dukes' B colorectal cancer", *Singapore Med J*, 53(1), p. 26-31.

ABSTRACT**RESEARCH K-RAS GENE MUTATIONS RATE AND RELATIONSHIP BETWEEN K-RAS GENE MUTATIONS WITH SOME CHARACTERISTIC HISTOPATHOLOGY IN COLORECTAL CANCER**

Objective: 1. Research K-RAS gene mutations rate in colorectal cancers. 2. To find out the relationship between K-RAS gene mutations with some characteristic histopathology at patients colorectal cancer.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study on 79 patients with colorectal cancer. To determine the mutation of K-RAS gene by technical sequencing gene, performed in the Center for gene and protein research of Hanoi Medical University.

Results and Conclusions: The rate of K-RAS gene mutations in colorectal cancer is 58.2%. The rate of K-RAS gene mutation in male patients is 63% and in female's is 37% ($p > 0,05$). The age group ≤ 40 has the rate mutation is 8.7% and the age group > 40 is 91.3% ($p > 0,05$). The level of tumor invasion into the wall of colorectal wall has relationship with K-RAS gene mutations ($p < 0,05$). Histopathological type, malignant, yes or no the status of lymph node metastasis of the tumor has not relationship with the K-RAS gene mutations ($p > 0,05$).

Keywords: colorectal cancer, K-RAS gene mutations.

SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ PROTEIN MICB HÒA TAN (SOLUBLE MICB) TRONG HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN HCC LIÊN QUAN ĐẾN HBV VÀ ĐÁP ỨNG TRONG ĐIỀU TRỊ HCC LIÊN QUAN ĐẾN HBV

Phạm Châu*, Trần Việt Tú*, Lê Hữu Song**, Nguyễn Linh Toàn*

*Học viện Quân y; **Viện y học lâm sàng các bệnh truyền nhiễm, Bệnh viện TWQĐ 108

TÓM TẮT

Mục tiêu: Làm rõ vai trò của nồng độ sMICB hòa tan trong huyết thanh ở bệnh nhân HCC liên quan đến HBV.

Đối tượng và phương pháp: Đối tượng nghiên cứu gồm 94 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và nhóm chứng gồm 48 người khỏe mạnh. Protein sMICB trong huyết thanh được định lượng bằng bộ kit ELISA. Phương pháp phân tích kết quả được sử dụng phần mềm SPSS 18, Statview.

Kết quả: Nồng độ sMICB trong huyết thanh ở nhóm HCC có trung vị: 18,3 ng/ml cao hơn nhóm khỏe mạnh có trung vị: 5,59 ng/ml ($p < 0,0001$). Nồng độ sMICB trong huyết thanh ở nhóm HCC đã điều trị có trung vị là 13,73 ng/ml thấp hơn nhóm chưa điều trị với trung vị là 29,01 ng/ml ($p = 0,0064$).

Kết luận: Nồng độ sMICB trong huyết thanh ở nhóm HCC cao hơn so với nhóm HC với $p < 0,0001$, nhóm chưa được điều trị cao hơn so với nhóm đã được điều trị với $p < 0,01$.

Từ khóa: thụ cảm thể của tế bào giết tự nhiên của nhóm 2D, MICB hòa tan.

I. ĐẶT VĂN ĐỀ

Nhiễm virus viêm gan B là một trong những vấn đề của sức khỏe toàn cầu. Theo ước tính có khoảng hai tỷ người đã nhiễm HBV, trong đó trên 350 triệu người đang mang HBV mạn tính trên thế giới, trong đó khoảng 1/2 triệu người chết mỗi năm vì ung thư gan [9].

Gene human major histocompatibility complex class I chain-related (MIC) B gene MICB là gene có tính đa hình cao. MIC nằm trên nhiễm sắc thể số 6, trong vùng gene HLA. MIC bao gồm: MICA, MICB, MICC, MICD và MICE. MICA và MICB được gọi là protein MIC là một đồng đẳng của MHC lớp I, không có vai trò trong trình diễn kháng nguyên, nó là các phôi tử kết hợp với thụ cảm thể của tế bào giết tự nhiên của nhóm 2D (NKG2D) [1]. NKG2D là loại thụ cảm thể giống C-type-lecitin và thuộc nhóm NK 2 (NKG2) là thành viên của thụ cảm thể nhóm D. NKG2D có mặt trên hầu hết các tế bào giết tự nhiên, tế bào (CD8+), các tế bào T, và tế bào gamma delta T (Tgδ) [2]. NKG2D đóng vai trò như một bộ phận nhận cảm phát hiện sự cảm ứng

trên các tế bào gây hại mà chủ yếu do nhiễm các vi rút, các yếu tố gây tổn thương ADN và từ các khối u [3]. Protein MIC hoạt hóa các tế bào giết tự nhiên chống lại ung thư thông qua NKG2D có mặt trên bề mặt của nhiều tế bào miễn dịch. Gene MIC được cảm ứng trong các điều kiện bệnh lý như ung thư, nhiễm trùng, tình trạng thiếu oxy, sốc nhiệt và oxy hóa [2]. Một số nghiên cứu đã mô tả cơ chế khống chế thoát khỏi sự giám sát miễn dịch qua trung gian NKG2D. Cụ thể, các tế bào khống u giảm mật độ tế bào có thụ thể NKG2D trên bề mặt tế bào ung thư bằng cách tạo ra các phân tử MIC dạng hòa tan (sMIC). sMIC gắn vào thụ cảm thể NKG2D, nhập vào trong tế bào và làm tăng thoái hóa các thụ cảm thể và các tế bào này. Do vậy, sMIC được giải phóng từ tế bào khống u làm giảm mật độ tế bào có NKG2D trên bề mặt các tế bào ung thư, dẫn đến suy giảm chức năng của tế bào lympho gây độc tế bào đặc hiệu cho kháng nguyên khống u [12]. Một số nghiên cứu về nồng độ protein MICB hòa tan (soluble MICB) trong huyết thanh ở bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô hắc tố, ung thư tụy, bạch cầu lympho B mạn, cho thấy nồng độ

sMICB trong huyết thanh tăng lên có ý nghĩa thống kê so với người khỏe mạnh và tăng cao trong giai đoạn tiến triển và mức độ nặng của bệnh [10, 11]. Tuy nhiên, vai trò của MICB protein và sự đa hình gene MICB trên các bệnh nhân nhiễm ung thư tế bào gan liên quan đến HBV vẫn chưa được sáng tỏ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu sự thay đổi nồng độ protein MICB hòa tan (soluble MICB) trong huyết thanh ở bệnh nhân HCC liên quan đến HBV và đáp ứng trong điều trị HCC liên quan đến HBV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 94 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan theo Hiệp hội Gan học Hoa Kỳ 2010, loại trừ các trường hợp không nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện TW Quân đội 108 và đồng ý tham gia nghiên cứu. 48 người khỏe mạnh được khám và lựa chọn tại khoa huyết học và truyền máu tại Bệnh viện TW Quân đội 108.

2. Kỹ thuật định lượng nồng độ Protein sMICB

Protein sMICB trong huyết thanh được định lượng trong nhóm bệnh nhân nhiễm HBV và người khỏe mạnh bằng bộ kit ELISA (sMICB Human ELISA Kit) (Abcam, Tokyo, Japan; Catalog No. ab100593) được tiến hành theo hướng dẫn của hãng sản xuất. Đường cong chuẩn vẽ được ghi lại trên giấy dựa trên sự hấp thụ trung bình và đường thẳng đi qua các điểm chuẩn. Nồng độ protein hòa tan MICB trong huyết thanh được tính toán căn cứ vào đường cong chuẩn. Nồng độ sMICB thấp nhất được xác định là 0.069ng/ml.

3. Phương pháp phân tích kết quả

Sử dụng kiểm định Mann – Whitney trong phần mềm Statview để kiểm định nồng độ sMICB trong huyết thanh giữa hai nhóm, sử dụng phương pháp kiểm định Kruskal – Wallis để kiểm định nồng độ sMICB giữa các giai đoạn của HCC. Hệ số tương quan Pearson được sử dụng để xác định sự tương quan nồng độ sMICB với các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng thích hợp. Tất cả các phân tích thống kê được sử dụng phần mềm SPSS 18,

Statview. Trong tất cả các phân tích mức ý nghĩa P được thiết lập với P nhỏ hơn 0.05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm về tuổi và giới

Nhóm HCC có 94 bệnh nhân nam và không có bệnh nhân nữ, theo tỷ lệ nam chiếm 100%. Độ tuổi từ 18 đến 77 tuổi, độ tuổi trung bình khoảng 54 ± 12.5 tuổi. Tuổi bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát thường trong khoảng từ 40 đến 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 55,8%. Kết quả phù hợp với nghiên cứu ở Hoa Kỳ về tỷ lệ HCC cao ở nhóm trên 40 tuổi và tỷ lệ HCC tăng nhanh ở nhóm tuổi từ 45 đến 54 tuổi. Tuổi bệnh nhân bị HCC cũng phù hợp với các nghiên cứu về tình hình bị HCC ở khu vực có tỷ lệ nhiễm cao HBV như khu vực Đông Nam Á, Trung Quốc. Trong nghiên cứu cũng báo cáo về lứa tuổi trung bình được chẩn đoán HCC từ 55-59 tuổi [4].

2. Đặc điểm HCC theo giai đoạn ung thư

Trong ung thư gan có nhiều cách phân loại ung thư theo các giai đoạn khác nhau nhằm mục đích tiên lượng, điều trị. Ung thư gan theo Okuda có HCC giai đoạn I chiếm tỷ lệ chủ yếu là 66.3%, theo BCLC có HCC giai đoạn trung gian chiếm tỷ lệ chủ yếu là 36.2%. Trong nhóm HCC được điều trị bằng các phương pháp đặc hiệu cho ung thư chiếm 61.2 (Bảng 1). Một số nghiên cứu gần đây cũng báo cáo phát hiện HCC giai đoạn trung gian và tiến triển chiếm tỷ lệ cao [7].

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu HCC

Nhóm	Phân nhóm	Tần số	Tỷ lệ %
Okuda giai đoạn	I	62	66
	II	22	23.4
	III	10	10.6
BCLC	Sớm	30	32
	Trung gian	34	36.2
	Tiến Triển	20	21.2
	Cuối	10	10.6
Điều trị đặc hiệu	Có	58	61.2
	Chưa	36	38.8
Tổng		94	100

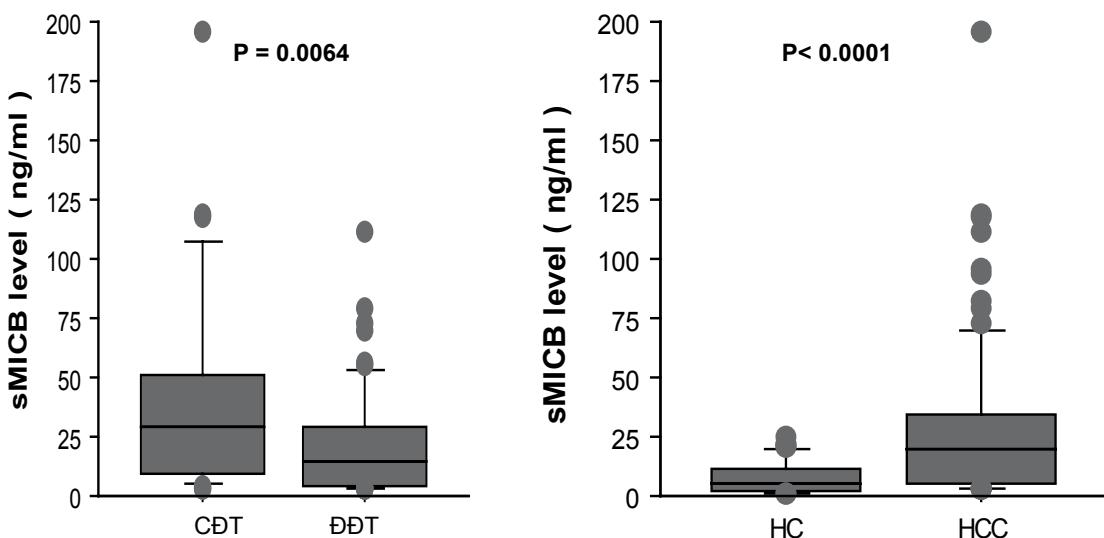
3. Nồng độ sMICB ở nhóm nghiên cứu

Bảng 2: Nồng độ sMICB ở nhóm nghiên cứu

Chi số Nhóm	Số lượng	Trung vị (ng/ml)	Nhỏ nhất (ng/ml)	Lớn nhất (ng/ml)	p
HCC	94	18,3	3,13	195,66	0,0001
HC	48	5,59	0,1	25,04	
Điều trị	58	13,73	3,13	118,14	0,0064
Chưa điều trị	36	29,01	3,40	195,66	

Nồng độ MICBs trong huyết thanh ở nhóm HCC có trung vị là 18,3ng/ml, giá trị nhỏ nhất trong nghiên cứu là 3,13ng/ml, giá trị lớn nhất trong nghiên cứu là 195,66 ng/ml. Nồng độ của sMICB trong huyết thanh của nhóm HC với trung vị: 5,59 ng/ml, nhỏ nhất: 0,1 ng/ml, lớn nhất: 25,04 ng/ml. Nồng độ sMICB trong huyết thanh của nhóm HCC và nhóm HC kết quả cho thấy nồng độ sMICB trong huyết thanh của nhóm HC thấp hơn so với nhóm HCC có ý nghĩa thống kê với $P < 0.0001$. Kết quả nghiên cứu phù hợp sinh bệnh học về điều hòa tiết sMICB và vai trò của sMICB trong bệnh ung thư biểu mô và nhiễm virút. Nồng độ sMICB trong huyết thanh tăng trong các bệnh nhiễm virut, ung thư biểu mô, bệnh tự miễn. Bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, một số tác giả xác định được MICB trong các tế bào ung thư gan và các tổ chức xung quanh khối u [6]. Theo nghiên cứu của Bao-Jin Su và cộng sự nghiên cứu nồng độ sMICB ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào hắc tố cho thấy nồng độ sMICB trong huyết thanh ở bệnh nhân ung thư cao hơn so với người khỏe mạnh ($P < 0.0005$) và nồng độ sMICB có sự tương quan với giai đoạn và mức độ nặng của bệnh [11]. Nghiên cứu nồng độ sMICB trong huyết thanh ở bệnh nhân bạch cầu lympho B mạn tính tăng cao so với người khỏe mạnh với $P = 0.0001$ và tăng sMICB có liên quan tiên lượng nặng của bệnh [10].

Nồng độ MICBs trong huyết thanh ở nhóm HCC đã điều trị có trung vị là 13,73 ng/ml thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ so với nhóm chưa điều trị với trung vị là 29,01 ng/ml.



Bảng 3. Nồng độ sMICB ở các nhóm HC và HCC, nhóm ĐDT với CDT

Các bệnh nhân ung thư gan trong nhóm nghiên cứu được điều trị một hoặc kết hợp các phương pháp TAE, TOCE, RFA, TEI, phẫu thuật cắt gan. Ngược lại nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng nồng độ sMICB trong huyết thanh tăng cao ở nhóm ung thư biểu mô tế bào hắc tố được điều trị bằng cytostatics

so sánh với nhóm chưa được điều trị. Tuy nhiên liệu pháp điều trị bằng TNF- α không có ảnh hưởng đến nồng độ sMICB trong huyết thanh [11]. Đối với ung thư gan, một nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ sMICA trong huyết thanh giảm có ý nghĩa khi điều trị ung thư gan bằng liệu pháp điều trị TAE, tác giả giải thích kết quả này có thể là do tăng mật độ thụ thể NKG2D trên các tế bào NK và TCD8(+) trở lại sau khi được điều trị [8]. Trong một vài nghiên cứu cho thấy nồng độ sMICB trong huyết thanh tăng có liên quan với giai đoạn ung thư, sự tiến triển của ung thư, mức độ và di căn của ung thư [10, 11]... Do vai trò quan trọng của sMIC trong điều hòa các đáp ứng miễn dịch, chúng tôi đề xuất kết hợp test sMIC và đánh giá khối u nên được đưa

vào trong việc đánh giá hiệu quả liệu pháp điều trị miễn dịch [5].

IV. KẾT LUẬN

Nồng độ MICBs trong huyết thanh ở nhóm HCC có trung vị là 18,3 ng/ml. Nồng độ sMICB trong huyết thanh của nhóm HCC cao hơn so với nhóm HC có ý nghĩa thống kê với $p < 0.0001$.

Nồng độ sMICB trong huyết thanh nhóm chưa được điều trị cao hơn so với nhóm đã được điều trị có ý nghĩa thống kê với $P = 0.0064$.

Một số nghiên cứu và kết quả của nghiên cứu này cho thấy nồng độ sMICB có vai trò trong việc theo dõi điều trị HCC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bahram S. and Spies T. (1996), "Nucleotide sequence of a human MHC class I MICB cDNA," *Immunogenetics*, 43, 230-233.
- Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Phillips J. H., Lanier L. L., et al. (1999), "Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA," *Science* (New York, N.Y.), 285, 727-729.
- Champsaur M. and Lanier L. L. (2010), "Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses," *Immunological reviews*, 235, 267-285.
- Hashem B. El-Serag M., MPH (2012), "Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma," *Gastroenterology*, 142, 1264-1273.
- Huang B., Sikorski R., Sampath P. and Thorne S. H. (2011), "Modulation of NKG2D-ligand cell surface expression enhances immune cell therapy of cancer," *Journal of immunotherapy* (Hagerstown, Md. : 1997), 34, 289-296.
- Jinushi M., Takehara T., Tatsumi T., Kanto T., Groh V., Spies T., et al. (2003), "Expression and role of MICA and MICB in human hepatocellular carcinomas and their regulation by retinoic acid," *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 104, 354-361.
- Kamimura H., Yamagiwa S., Tsuchiya A., Takamura M., Matsuda Y., Ohkoshi S., et al. (2012), "Reduced NKG2D ligand expression in hepatocellular carcinoma correlates with early recurrence," *J Hepatol*, 56, 381-388.
- Kohga K., Takehara T., Tatsumi T., Ohkawa K., Miyagi T., Hiramatsu N., et al. (2008), "Serum levels of soluble major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma," *Cancer Sci*, 99, 1643-1649.
- Kwon S. Y., C.H. Lee (2011), "Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection," *Korean J Hepatol*, 17(2), 87-95.
- Nuckel H., Switala M., Sellmann L., Horn P. A., Durig J., Duhrsen U., et al. (2010), "The prognostic significance of soluble NKG2D ligands in B-cell chronic lymphocytic leukemia," *Leukemia*, 24, 1152-1159.
- Wu B. J., Li W. P., Qian C., Ding W., Zhou Z. W. and Jiang H. (2013), "Serum soluble MICB (sMICB) correlates with disease progression and survival in melanoma patients," *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 34, 565-569.
- Zafirova B., Wensveen F. M., Gulin M. and Polic B. (2011), "Regulation of immune cell function and differentiation by the NKG2D receptor," *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 68, 3519-3529.

ABSTRACT

Aims: To elucidate the role of sMICB in Hepatocellular carcinoma related to HBV.

Subjects and methods: 94 Hepatocellular carcinoma patients compared with 48 healthy controls. Serum soluble MICB levels were measured by MICB Human ELISA Kit. All of statistical analysis was performed using IBM Statistics SPSS v.18, Statview.

Results: sMICB serum level in HCC patients with median:18,3 ng/ml compare with in HC with median: 5,59 ng/ml ($p<0.0001$). The median levels of soluble MICB serum in untreated and treated HCC patients are 13,73 ng/ml and 29,01 ng/ml ($p=0.0064$).

Conclusions: The serum sMICB level was significantly increased in HCC patients in comparison to HC ($p<0.0001$), HCC patients untreated group was significantly increased in comparison to HCC patients treated group ($p<0.01$).

Key words: receptors of the natural killer cells of group 2D, Soluble forms of major histocompatibility complex (MHC) class I related chain B.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG SẮT, FERRITIN HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN LỌC MÁU CHU KỲ

Vương Tuyết Mai*, Nguyễn Hoài Nam*, Đàm Quang Trung**

*Bộ môn Nội tổng hợp, Đại học Y Hà Nội;

**Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự thiếu hay thừa sắt đều ảnh hưởng không tốt đến hiệu quả điều trị thiếu máu ở những bệnh nhân lọc máu chu kỳ, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: khảo sát nồng độ sắt và ferritin huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ điều trị ngoại trú tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn, số liệu thu thập từ tháng 01/2014 đến tháng 01/2015.

Kết quả: Nghiên cứu gồm 55 bệnh nhân nam là 50,9% và nữ là 49,1%. Tuổi trung bình là $48,7 \pm 14,3$. Sắt huyết thanh trung bình ở nam là $18,28 \pm 8,85$ cao hơn ở nữ là $13,93 \pm 6,13$ ($p<0,05$). Ferritin trung bình ở nam là $799,35 \pm 658,98$ thấp hơn ở nữ là $856,86 \pm 1195,88$ ($p>0,05$). Nồng độ sắt huyết thanh phần lớn trong giới hạn bình thường là 63,7%, thấp là 32,7% và cao là 3,6%. Nồng độ ferritin huyết thanh phần lớn ở mức cao là 56,4%, thấp là 23,6% và bình thường là 20%.

Kết luận: Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ sắt huyết thanh bình thường nhưng có 56,4% ferritin ở mức cao. Sắt huyết thanh trung bình ở nam cao hơn nữ ($p<0,05$).

Từ khoá: Sắt huyết thanh, bệnh thận giai đoạn cuối, lọc máu chu kỳ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, đặc biệt là những bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ thường có tình trạng thiếu hụt sắt huyết thanh. Nhiều nguyên nhân có thể dẫn đến tình trạng thiếu hụt sắt huyết thanh như do bệnh nhân thường giảm hấp thu sắt, có tình trạng viêm mạn tính, sự mất máu trong quá trình lọc máu và hậu quả của việc thiếu sắt có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị thiếu máu cho bệnh nhân bệnh thận mạn. Để khắc phục tình trạng này, bệnh nhân thường được bổ sung sắt, kèm theo với việc sử dụng erythropoietin (EPO) và sự tác động của hai quá trình tương hỗ lẫn nhau, việc sử dụng EPO cũng có thể gây ra sự thay đổi của nồng độ sắt và ferritin huyết thanh. Do vậy, đánh giá tình trạng sắt ở bệnh nhân bệnh thận mạn có vai trò quan trọng trong quá trình theo dõi và điều trị thiếu máu. Hiện nay các xét nghiệm đồng thuận được Hội thận học Quốc tế và hội

thận học Mỹ (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO khuyến cáo sử dụng là sắt, ferritin huyết thanh và độ bão hòa transferrin [1]. Tuy nhiên xét nghiệm đo độ bão hòa transferrin huyết thanh còn chưa được áp dụng rộng rãi trên thế giới và ở nước ta, do đó, xét nghiệm định lượng sắt và ferritin huyết thanh được xem là xét nghiệm chính để đánh giá chính xác nồng độ sắt và dạng dự trữ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu khảo sát nồng độ sắt và ferritin huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu được thực hiện trên 55 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ điều trị ngoại trú tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, số liệu thu thập

từ tháng 1/2014 đến tháng 12/2014. Các thông tin thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất bao gồm các thông số về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, trong đó đặc biệt là các xét nghiệm sắt và ferritin huyết thanh.

Tiêu chuẩn áp dụng trong phân loại sắt huyết thanh áp dụng trong nghiên cứu:

Sắt ($\mu\text{mol/l}$)	Nam	Nữ
Thấp	<10,7	<12,5
Trung bình	10,7 – 32,2	12,5 – 32,2
Cao	>32,2	>32,2

Phân loại ferritin theo KDIGO 2012 hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn có bổ sung sắt [1]. Mức độ thấp khi <200 $\mu\text{g/l}$, trung bình khi 200-500 $\mu\text{g/l}$, cao khi >500 $\mu\text{g/l}$.

Xử lý số liệu: Phân tích được thực hiện bằng SPSS statistics 17.0 Software. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sử dụng theo $p<0,05$.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu ở 55 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ trong đó nam chiếm tỷ lệ 50,9% ($n=28$) và 49,1% là nữ ($n=27$). Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $48,7 \pm 14,3$. Bệnh nhân nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 80 tuổi. Cân nặng trung bình (kg) là $51,6 \pm 8,9$, BMI

(kg/m^2) trung bình là: $19,9 \pm 2,9$. Bệnh nhân có tăng huyết áp chiếm tỷ lệ khá cao là 90,9% tổng số bệnh nhân.

Bảng 1. Bệnh nguyên dẫn đến tình trạng bệnh thận giai đoạn cuối

Thông số		Số bệnh nhân (%)
Nguyên nhân gây bệnh thận mạn	Viêm cầu thận	17 (30,9%)
	Thận đa nang	2 (3,6%)
	Sỏi thận	3 (5,5%)
	Viêm thận bể thận	1 (1,8%)
	Đái tháo đường	10 (18,2%)
	Tăng huyết áp	2 (3,6%)
	Lupus	1 (1,8%)
	Khó xác định	19 (34,5%)
Mức lọc cầu thận* ($\text{ml}/\text{phút}/1,73\text{m}^2$)		$5,1 \pm 2,4$

*: Trung bình \pm SD

Nhận xét: Trong số các nguyên nhân dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối viêm cầu thận và đái tháo đường là hai nguyên nhân hàng thường gặp nhất.

Nồng độ sắt trung bình ở các bệnh nhân nghiên cứu là $16,15 \pm 7,87$, ferritin huyết thanh là $827,58 \pm 952,13$.

Bảng 2. Giá trị trung bình nồng độ sắt và ferritin huyết thanh theo giới và tuổi

Chỉ số	Nam	Nữ	p
Sắt ($\mu\text{mol/l}$)	$18,28 \pm 8,85$	$13,93 \pm 6,13$	< 0,05
Ferritin($\mu\text{g/l}$)	$799,35 \pm 658,98$	$856,86 \pm 1195,88$	> 0,05
Nhóm tuổi			
Sắt ($\mu\text{mol/l}$)	$17,33 \pm 8,80$	$15,64 \pm 7,32$	$15,81 \pm 8,18$
p	$p(1,2) > 0,05$; $p(1,3) > 0,05$; $p(2,3) > 0,05$.		
Ferritin($\mu\text{g/l}$)	$615,05 \pm 476,27$	$809,00 \pm 642,37$	$1054,71 \pm 1522,63$
p	$p(1,2) > 0,05$; $p(1,3) > 0,05$; $p(2,3) > 0,05$.		

Nhận xét: Giá trị sắt huyết thanh trung bình ở nam cao hơn ở nữ ($p<0,05$), nồng độ ferritin trung bình ở nam có xu hướng thấp hơn ở nữ ($p>0,05$), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống của nồng độ sắt và ferritin huyết thanh giữa các nhóm tuổi.

Bảng 3. Các mức độ của sắt và ferritin theo giới tính

Chỉ số	Mức độ	Giới tính			Tổng
		Nam	Nữ	P	
Sắt	Thấp	5 (17,9%)	13 (48,1%)	> 0,05	18 (32,7%)
	Bình thường	21 (75%)	14 (51,9%)	> 0,05	35 (63,7%)
	Cao	2 (7,1%)	0 (0%)	-	2 (3,6%)
Tổng		28 (100%)	27 (100%)		55 (100%)
Ferritin	Thấp	3 (10,7%)	10 (37,0%)	> 0,05	13 (23,6%)
	Bình thường	9 (32,1%)	2 (7,4%)	> 0,05	11 (20,0%)
	Cao	16 (57,2%)	15 (55,6%)	> 0,05	31 (56,4%)
Tổng		28 (100%)	27 (100%)		55 (100%)

Nhận xét: Nồng độ sắt huyết thanh phần lớn trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ 63,7%, thấp chiếm tỷ lệ 32,7%, cao chiếm tỷ lệ 3,6%. Nồng độ ferritin huyết thanh phần lớn ở mức cao chiếm tỷ lệ 56,4%, thấp chiếm tỷ lệ 23,6% và bình thường chiếm tỷ lệ 20%. Không có sự khác biệt về giới tính trong các mức độ sắt, ferritin ($p > 0,05$).

Bảng 4. Các mức độ sắt và ferritin theo các nhóm tuổi

Chỉ số	Mức độ	≤ 39 tuổi	40-59 tuổi	≥ 60 tuổi	p
Sắt	Thấp	4 (7,3%)	10 (18,2%)	4 (7,3%)	> 0,05
	Bình thường	10 (18,2%)	13 (23,6%)	12 (21,8%)	> 0,05
	Cao	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	-
Tổng	n=55 (100%)	15 (27,3%)	24 (43,6%)	16 (29,1%)	
Ferritin	Thấp	3 (5,5%)	6 (10,9%)	4 (7,3%)	> 0,05
	Bình thường	5 (9,1%)	3 (5,5%)	3 (5,5%)	> 0,05
	Cao	7 (12,7%)	15 (27,3%)	9 (16,4%)	> 0,05
Tổng	n=55 (100%)	15 (27,3%)	24 (43,6%)	16 (29,1%)	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có hàm lượng sắt huyết thanh thấp chiếm tỷ lệ 7,3% ở nhóm ≤ 39 tuổi, 18,2% ở nhóm 40-59 tuổi, 7,3% ở nhóm ≥ 60 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có hàm lượng sắt huyết thanh thấp chỉ gấp ở nhóm ≤ 39 tuổi và 40-59 tuổi và đều là 1,8%. Tỷ lệ ferritin huyết thanh thấp gấp ở nhóm ≤ 39 tuổi là 5,5%, 40-59 tuổi là 10,9%, ≥ 60 tuổi là 7,3%. Tỷ lệ ferritin huyết thanh cao gấp ở nhóm ≤ 39 tuổi là 12,7%, 40-59 tuổi là 27,3%, ≥ 60 tuổi là 16,4%. Tuy nhiên phân loại sắt và ferritin huyết thanh theo các mức thấp, bình thường, cao theo nhóm tuổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu ở 55 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ trong đó nam chiếm tỷ lệ 50,9% (n=28) và 49,1% là nữ (n=27). Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $48,7 \pm 14,3$, bệnh nhân nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 80 tuổi, các chỉ số về tuổi này tương đương trong nghiên cứu của các tác giả trong nước nhưng tuổi trẻ hơn so với các nghiên cứu ở nước ngoài. Tác giả Jungera P và cộng sự khảo sát 1155 bệnh

nhân bệnh thận giai đoạn cuối năm 1998 có sự phân bố tuổi như sau: từ 18-39 tuổi: 14,5%, từ 40-59 tuổi: 30,9%, từ 60-79 tuổi: 45,7%, trên 80 tuổi: 9,1% [2]. Theo Shaw C và cộng sự, thực hiện nghiên cứu năm 2011, tuổi trung bình của bệnh nhân lọc máu chu kỳ là 66,5 tuổi, nam nhiều hơn nữ, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi 75-79 tuổi ở nam và 65-69 tuổi ở nữ [3]. Tác giả Bourquia A và cộng sự thống kê gần 2000 bệnh nhân ở 64 trung tâm lọc máu ở Ma-rốc năm 1999, tuổi trung bình

là 51 ± 4 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,44/1[4]. Nghiên cứu của Lê Việt Thắng và cộng sự trên 43 bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện 103 cho thấy tuổi trung bình là $41,02 \pm 9,8$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1[5]. Nghiên cứu của Lâm Thành Vững trên 44 bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trà Vinh cho thấy, độ tuổi trung bình là $47,9 \pm 16,9$ tuổi, trong đó nhóm tuổi 40-59 là chủ yếu (45,5%), tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1 [6].

Giải thích điều này có thể do ở các nước phát triển, nguyên nhân bệnh thận giai đoạn cuối phần lớn là đái tháo đường và tăng huyết áp, là những bệnh mạn tính thường gây biến chứng ở người cao tuổi, còn ở nước ta, nguyên nhân bệnh thận giai đoạn cuối thường do các bệnh lý cầu thận và bệnh lý ống-kẽ thận nên độ tuổi mắc bệnh trẻ hơn, chủ yếu ở độ tuổi lao động. Điều này cũng phù hợp với báo cáo của các nước đang phát triển khác, bệnh viêm cầu thận mạn, sỏi thận - tiết niệu thường là các nguyên nhân chính dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối, nghiên cứu của Sitprija V và cộng sự cho thấy viêm cầu thận mạn là nguyên nhân thường gặp nhất gây bệnh thận mạn ở các nước Việt Nam, Cambodia, Indonesia, Singapore [7]. Tuy nhiên gần đây các bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp cũng bắt đầu có xu hướng tăng lên. Nghiên cứu của Lâm Thành Vững trên 44 bệnh nhân có đến 47,7% bệnh nhân không biết được nguyên nhân, trong các nhóm còn lại, sỏi thận - tiết niệu (15,9%) và viêm cầu thận mạn (9,1%) chiếm tỷ lệ cao, đái tháo đường (13,6%) cũng cho thấy sự xu hướng tăng bệnh thận mạn do bệnh lý chuyển hóa này[6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi viêm cầu thận mạn chiếm tỷ lệ khá cao (30,9%), đái tháo đường (18,2%) là nguyên nhân phổ biến tiếp theo.

Trong nhiều nghiên cứu được tiến hành tại Việt Nam cũng như trên thế giới cho thấy, tình trạng sắt và dự trữ sắt huyết thanh có ảnh hưởng đến đáp ứng tạo máu khi sử dụng EPO cho bệnh nhân bệnh thận mạn, thiếu sắt có thể là nguyên nhân gây kém đáp ứng với việc điều trị thiếu máu cho bệnh nhân bệnh thận mạn bằng EPO. Tuy nhiên cũng có nhiều nguyên nhân khác cũng có thể ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị của EPO như thiếu vitamin B12, acid folic, sử dụng thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể, bệnh lý tuyến giáp,

cận giáp... [8].

Trong bệnh thận mạn, tình trạng thiếu sắt trong thiếu máu thường là thiếu sắt chức năng hơn là thiếu sắt tuyệt đối, tuy nhiên sắt huyết thanh không cho biết tình trạng dự trữ sắt và vận chuyển sắt trong huyết tương, do vậy dự trữ sắt được đánh giá bằng nồng độ ferritin huyết thanh và vận chuyển sắt, tỷ lệ sắt lưu hành trong huyết tương gắn với transferrin được đánh giá bằng độ bão hòa transferrin (TSAT). Khi tình trạng thiếu sắt tăng dần, dự trữ sắt sẽ giảm trước tiên, chỉ số ferritin huyết thanh giảm, tiếp đến là sắt huyết thanh và transferrin huyết thanh giảm, cuối cùng là giảm lượng hemoglobin gây thiếu máu ở bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi trên 55 bệnh nhân cho thấy nồng độ sắt huyết thanh trung bình là $16,15 \pm 7,87 \mu\text{mol/l}$. Kết quả này khá gần với nghiên cứu của Lê Việt Thắng và cộng sự với giá trị trung bình của sắt huyết thanh là $13,7 \pm 4,9 \mu\text{mol/l}$ [5], cao hơn nghiên cứu của Phan Thế Cường và cộng sự, với nồng độ sắt huyết thanh trung bình là $10,82 \mu\text{mol/l}$ [9]. Ngoài ra nghiên cứu còn cho thấy nồng độ sắt huyết thanh ở nữ giới thấp hơn nam giới ($p < 0,05$); tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi ($p > 0,05$). Điều này cho thấy tình trạng sắt ở nữ giới nên được lưu ý hơn, nhất là các bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy phần lớn bệnh nhân có nồng độ sắt huyết thanh trong ngưỡng bình thường (63,7% với $p < 0,05$), không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân có sắt huyết thanh bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi (63,7%) là tương đương với nghiên cứu của Lê Việt Thắng và cộng sự là (59,14%) [5]. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ sắt huyết thanh giảm trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,7%. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Lê Việt Thắng và cộng sự với tỷ lệ thiếu sắt là 41,86%. Điều này được lý giải có lẽ do thời gian lọc máu của các đối tượng nghiên cứu của Lê Việt Thắng và cộng sự là khá dài (trung bình là $39,3 \pm 16,5$ tháng) [5].

Thiếu máu là một trong những yếu tố nguy cơ làm tăng thêm các biến chứng và nguy cơ tử vong ở các bệnh nhân bệnh thận mạn. Tuy nhiên sự

ra đời của EPO là cách mạng trong điều trị thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn, cùng với sự bổ sung sắt trong quá trình điều trị đã cứu sống nhiều bệnh nhân. Trong suốt quá trình điều trị, việc theo dõi tình trạng sắt là rất quan trọng. Việc này được thực hiện thông qua các xét nghiệm về sắt, ferritin huyết thanh và độ bão hòa transferrin, trong đó qua trọng nhất là nồng độ ferritin huyết thanh. Ferritin huyết thanh trong cơ thể bình thường là kết quả của sự cân bằng giữa dự trữ sắt tại mô, sự trao đổi sắt ở các tế bào, một số yếu tố khác như quá trình viêm. Như vậy, khi loại trừ được tình trạng viêm cấp tính, xét nghiệm ferritin huyết thanh là xét nghiệm đáng tin cậy để đánh giá tình trạng dự trữ sắt ở những bệnh nhân bệnh thận mạn, nhất là các bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Đã có nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về ferritin huyết thanh. Theo Lê Việt Thắng và cộng sự, nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ở 43 bệnh nhân lọc máu chu kỳ là $542 \pm 375,1 \mu\text{g/l}$, trong đó 53,49% bệnh nhân có tăng ferritin huyết thanh [5]. Tác giả Lâm Thành Vững và cộng sự nghiên cứu trên 44 bệnh nhân lọc máu chu kỳ thu được kết quả nồng độ ferritin huyết thanh là $256,6 \pm 295,9 \mu\text{g/l}$, trong đó 56,8% bệnh nhân có ferritin huyết thanh dưới $100 \mu\text{g/l}$ và 11,4% bệnh nhân có ferritin huyết thanh trong giới hạn bình thường [6]. Nghiên cứu của Phan Thế Cường và cộng sự cho thấy nồng độ ferritin trung

bình là $538,08 \pm 423,07 \mu\text{g/l}$, trong đó 22,1% bệnh nhân có ferritin huyết thanh dưới $200 \mu\text{g/l}$, 33,6% bệnh nhân có ferritin huyết thanh ở mức trung bình và 44,3% bệnh nhân có ferritin huyết thanh cao trên $500 \mu\text{g/l}$ [9].

Nghiên cứu của chúng tôi trên 55 bệnh nhân lọc máu chu kỳ cho thấy mức ferritin huyết thanh trung bình là $827,58 \pm 953,13$, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có ferritin thấp dưới $200 \mu\text{g/l}$ là 23,6%, trong mức bình thường là 20,0%, mức cao trên $500 \mu\text{g/l}$ là 56,4%. Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình cao hơn các nghiên cứu trên khác khá nhiều. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có ferritin huyết thanh cao là tương đương với nghiên cứu của Lê Việt Thắng và cộng sự [5], thấp hơn khá nhiều so với nghiên cứu của Lâm Thành Vững [6]. Nguyên nhân của sự khác nhau này có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở nội thành Hà Nội, nghiên cứu của Lâm Thành Vững tiến hành ở Đồng bằng sông Cửu Long.

V. KẾT LUẬN

Trong số 55 bệnh nhân nghiên cứu cho thấy nồng độ sắt huyết thanh phần lớn trong giới hạn bình thường là 63,7%, thấp là 32,7% và cao là 3,6%. Nồng độ ferritin huyết thanh phần lớn ở mức cao là 56,4%, thấp là 23,6% và bình thường là 20%. Nồng độ sắt huyết thanh trung bình ở nam là $18,28 \pm 8,85$ cao hơn ở nữ là $13,93 \pm 6,13$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012, Kidney International. 2(4). August (2) <http://www.kidney-international.org>.
- Jungers P, Massy Z, Chauveau P et al. (1996). Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: A prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant*, 11(8), 1542-1546.
- Shaw C, Pruthi R, Pitcher D et al. (2013). UK Renal Registry 15th annual report: Chapter 2 UK RRT prevalence in 2011: national and centre-specific analyses, *Nephron Clinical Practice*, 123(supply 1), 29-54.
- Bourquia A. (1999). Renal replacement

therapy in Morocco. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 10(1), 22-33.

Lê Việt Thắng, Nguyễn Văn Hùng. (2011). Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ sắt, ferritin huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ. *Y học thực hành*, 5, 167-170.

Lâm Thành Vững (2013), *Nghiên cứu đặc điểm thiếu máu và hiệu quả điều trị EPO β kết hợp sắt truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ*, Đại học Y dược Huế, Thừa Thiên – Huế.

Sitprija V. (2003). Nephrology in South East Asia: fact and concept. *Kidney International*, 83, S128-130.

8.Chang CH, Chang CC, Chiang SS, (2002), "Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients", *Clin Nephrol*, 57(2), pp. 136-41.

9.Phan Thé Cường, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Anh Trí. (2012). Khảo sát tình trạng sắt ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối trước lọc máu chu kỳ. *Tạp chí Y-Dược học Quân sự*, 8, 61-68.

ABSTRACT

EVALUATE THE SERUM IRON AND FERRITIN LEVELS IN THE END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Background: The lack or excess iron in serum of patients has a negative impact on the efficiency of treatment for hemodialysis patients, therefore, our study with the aim was to evaluate the serum iron and ferritin levels in the hemodialysis patients at Hemodialysis Division in Saint Paul Hospital, Hanoi, Vietnam.

Patients and methods: One retrospective study was performed on hemodialysis patients who were treated in Hemodialysis Division in Saint Paul Hospital, Hanoi, Vietnam. The parameters of patients were collected from January 2014 to January 2015.

Results: The study was included 55 hemodialysis patients, the males was 50.9% and females were 49.1%, the average age was 48.7 ± 14.3 years old. The serum iron level in men was 18.28 ± 8.85 , higher than in women, was 13.93 ± 6.13 ($p<0.05$). The serum ferritin level in men was 799.35 ± 658.98 , lower than in women, was 856.86 ± 1195.88 ($p>0.05$). Most of patients had the normal serum iron levels (63.7%), the low serum iron levels were 32.7% and high serum iron levels were 3.6%. Patients with the high serum iron levels were 56.4%, the normal serum ferritin levels were 20%, the low serum ferritin levels were 23.6%.

Conclusions: Our results suggested that most of patients had the normal serum iron levels the levels of serum iron and high ferritin levels. The serum iron level in men was higher than in women ($p<0.05$).

Keywords: Serum iron, end stage renal disease, hemodialysis.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG HEMOGLOBIN Ở BỆNH NHÂN LỌC MÁU CHU KÌ

Vương Tuyết Mai*, Hoàng Hà Phương**, Vũ Thanh Hiếu***

*Bộ môn Nội tổng hợp, Đại học Y Hà Nội; **Bộ môn Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội

***Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị đạt Hemoglobin đích có vai trò quan trọng ở những bệnh nhân lọc máu chu kì, vì vậy nghiên cứu tiền hành nhằm mục tiêu khảo sát nồng độ Hemoglobin ở bệnh nhân lọc máu chu kì tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu được thực hiện trên các bệnh nhân lọc máu chu kì điều trị ngoại trú tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn, số liệu thu thập từ tháng 01/2014 đến tháng 01/2015.

Kết quả: Trong số 55 bệnh nhân nghiên cứu, nồng độ Hemoglobin trung bình của của các tháng không có sự khác biệt nhiều, dao động trong khoảng từ $99,1 \pm 15,0$ đến $105,1 \pm 15,6$ g/l. Trong 12 tháng, có 4 tháng giá trị trung bình nồng độ Hb của các bệnh nhân <100 g/l tuy nhiên đạt ở mức gần sát là $99,1 \pm 15$; $99,2 \pm 17,3$; $99,5 \pm 14,2$; $99,5 \pm 13,1$. Trong 12 tháng, số bệnh nhân có $Hb < 100$ g/l chiếm tỷ lệ dao động từ 35,3 đến 63,5%, số bệnh nhân có $Hb > 115$ g/l có tỷ lệ dao động từ 11,1 đến 25,5%. Số bệnh nhân có Hb đạt đích (100 - 115 g/l) dao động trong khoảng từ 25 – 45%, giảm xuống thấp nhất ở tháng 11 và tăng trở lại vào tháng 12.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số bệnh nhân có Hb đạt đích dao động trong khoảng từ 25 – 45%. Chỉ số Hemoglobin trung bình của bệnh nhân trong các tháng không có sự khác biệt nhiều, dao động trong khoảng từ $99,1 \pm 15,0$ đến $105,1 \pm 15,6$ g/l.

Từ khoá: Hemoglobin (Hb), bệnh thận giai đoạn cuối, lọc máu chu kì.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với bệnh nhân bệnh thận mạn, việc phát hiện và theo dõi tình trạng thiếu máu có một vai trò rất quan trọng trong điều trị. Giá trị của nồng độ Hemoglobin (Hb) trong chẩn đoán thiếu máu sẽ phụ thuộc vào tuổi và giới. Theo hội thận học Mỹ (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) 2012 bệnh nhân bệnh thận mạn trên 15 tuổi được chẩn đoán thiếu máu khi nồng độ Hb < 130 g/l ở nam giới và nồng độ Hb < 120 g/l ở nữ giới. Ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kì, việc đánh giá nồng độ Hb máu có tầm quan trọng do sự tăng hay giảm quá mức Hb đều có mang lại những tác dụng không mong muốn. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy bệnh nhân bệnh thận mạn nếu có nồng độ Hb máu dưới 80 g/l có tỷ lệ tử vong cao nhất, nếu nâng nồng độ Hb lên 90 – 100 g/l, tỷ lệ tử vong sẽ giảm 25%. Tuy nhiên nếu nồng độ Hb > 130 thì nguy

cơ tim mạch cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kì cũng tăng lên [1]. Những nghiên cứu ở bệnh nhân bệnh thận mạn cho thấy việc điều trị thiếu máu cho bệnh thận mạn đạt Hb đích là rất cần thiết, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu khảo sát nồng độ Hemoglobin ở bệnh nhân lọc máu chu kì tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu được thực hiện trên 55 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kì điều trị ngoại trú tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn, số liệu thu thập từ tháng 1/2014 đến tháng 01/2015.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu chu kì tại Đơn nguyên Thận nhân tạo, Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đã được truyền máu trong vòng 4 tháng trước đó. Bệnh nhân hiện đang có đợt biểu hiện mắc các bệnh ảnh hưởng đến khả năng hấp thu sắt như dạ dày ruột, viêm gan virus giai đoạn hoạt động, xơ gan...

Các thông tin thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất bao gồm các thông số về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, trong đó

đặc biệt là các xét nghiệm về chỉ số huyết học.

Xử lý số liệu: Phân tích được thực hiện bằng SPSS statistics 17.0 Software. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sử dụng theo $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu thực hiện ở 55 bệnh nhân lọc máu chu kỳ có cân nặng trung bình là $51,60 \pm 8,9$ kg và BMI là $19,91 \pm 2,93$ kg/m².

Bảng 1. Cân nặng và chỉ số khối cơ thể (BMI) của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nam	Nữ	p
Cân nặng (kg)	$56,21 \pm 7,39$	$46,81 \pm 7,83$	< 0,05
BMI (kg/m ²)	$20,00 \pm 2,50$	$19,81 \pm 3,36$	> 0,05
	Nhẹ cân	Bình thường	Thừa cân
Tỷ lệ % (100%)	32,7%	52,7%	14,5%
Số bệnh nhân (n=55)	18		8

Nhận xét: Cân nặng trung bình ở nam giới cao hơn nữ giới ($p < 0,05$). Trong tổng số các đối tượng nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có chỉ số BMI bình thường, sau đó tỷ lệ nhẹ cân, tỷ lệ bệnh nhân thừa cân là thấp nhất

Bảng 2. Tình trạng albumin ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số Albumin		Nam (1)	Nữ (2)	Tổng	p(1,2)
Thấp (< 35 g/l)	Số BN	6	8	14	> 0,05
	Tỷ lệ %	21,4%	29,6%	25,5%	
bình thường (≥ 35 g/l)	Số BN	22	19	41	
	Tỷ lệ %	78,6%	70,4%	74,5%	
Tổng		28 (100%)	27 (100%)	55 (100%)	

Nhận xét: Trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu, đa số bệnh nhân có nồng độ albumin bình thường trong huyết thanh, chiếm tỷ lệ 74,5%. Tỷ lệ có nồng độ albumin thấp là 25,5%. Tỷ lệ bệnh nhân nam có nồng độ albumin thấp là 21,4%, ở nữ là 29,6%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

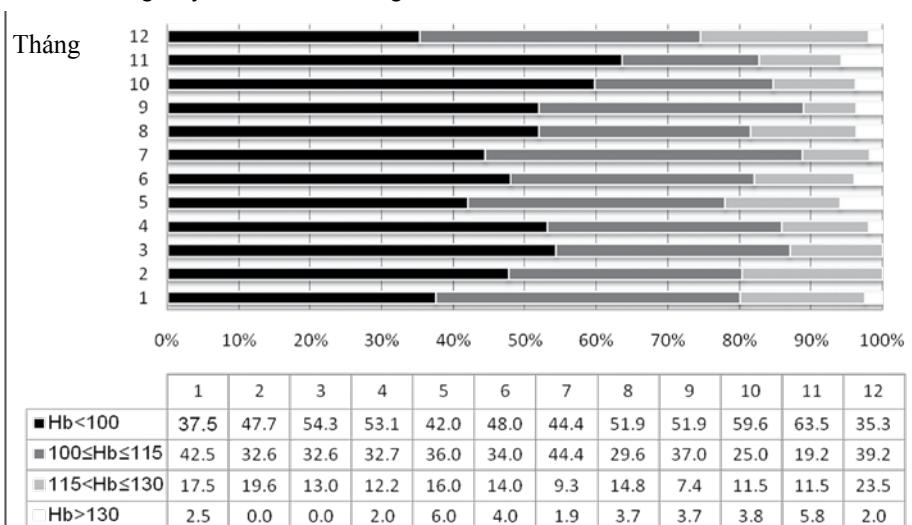
Bảng 3. Diễn biến hemoglobin trung bình của tất cả các bệnh nhân trong 12 tháng

Tháng	Số BN	Hemoglobin (g/l)			p*
		Trung bình ± SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất	
1	40	$103,4 \pm 14,4$	76,6	147,0	
2	44	$102,8 \pm 13,6$	68,7	129,0	$p > 0,05$
3	45	$99,5 \pm 13,1$	73,6	128,0	$p > 0,05$
4	49	$100,1 \pm 14,0$	77,2	144,0	$p > 0,05$
5	50	$103,7 \pm 17,4$	65,8	149,0	$p > 0,05$
6	49	$103,6 \pm 16,4$	80,4	173,0	$p > 0,05$
7	54	$101,2 \pm 15,0$	65,2	146,0	$p > 0,05$
8	54	$99,2 \pm 17,3$	64,8	147,0	$p > 0,05$

Tháng	Số BN	Hemoglobin (g/l)			p*
		Trung bình ± SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất	
9	54	99,1 ± 15,0	73,8	136,0	p>0,05
10	52	99,5 ± 14,2	73,0	137,0	p>0,05
11	52	100,2 ± 14,7	75,6	142,0	p>0,05
12	51	105,1 ± 15,6	77,0	144,0	p>0,05

p*: So sánh nồng độ trung bình của Hb ở các tháng tiếp theo với thời điểm đầu.

Nhận xét: Chỉ số Hemoglobin trung bình của bệnh nhân trong các tháng không có sự khác biệt nhiều, dao động trong khoảng từ $99,1 \pm 15,0$ đến $105,1 \pm 15,6$ g/l. Trong 12 tháng, có 4 tháng giá trị trung bình nồng độ Hb của các bệnh nhân <100 g/l tuy nhiên đạt ở mức gần sát là $99,1 \pm 15$; $99,2 \pm 17,3$; $99,5 \pm 14,2$; $99,5 \pm 13,1$.



Hình 1. Diễn biến tỷ lệ bệnh nhân theo khoảng nồng độ hemoglobin

Nhận xét: Trong 12 tháng, số bệnh nhân có Hb đạt đích tối ưu trên bệnh nhân lọc máu ($100 - 115$ g/l) chiếm khoảng 50%, giảm xuống thấp nhất ở tháng 11 và tăng trở lại vào tháng 12. Tuy nhiên cũng có một số bệnh nhân có nồng độ Hb >130 g/l.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành ở 55 bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Đơn nguyên thận nhân tạo, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn trong thời gian từ tháng 1-12/2014. Tỷ lệ nam và nữ gần như tương đồng, tuổi trung bình của bệnh nhân là lứa tuổi trung niên. Cân nặng trung bình ở nam giới là $56,21 \pm 7,39$ cao hơn nữ giới là $46,81 \pm 7,83$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chỉ số BMI trung bình ở nam là $20,00 \pm 2,50$, ở nữ là $19,81 \pm 3,36$, không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 giới ($p > 0,05$). Trong tổng số các đối tượng nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có chỉ số BMI bình thường, chiếm tỷ lệ là 52,7%, tỷ lệ nhẹ cân chiếm tỷ lệ 32,7% và có 14,5% số đối

tượng nghiên cứu có biểu hiện thừa cân. Điều này cho thấy thể trạng khá tốt của các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu, đa số bệnh nhân có nồng độ albumin bình thường trong huyết thanh, chiếm tỷ lệ 74,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ albumin thấp là 25,5%. Tỷ lệ bệnh nhân nam có nồng độ albumin thấp là 21,4%, ở nữ là 29,6%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là tương đương nghiên cứu của Lâm Thành Vững, với cân nặng trung bình là $51,56 \pm 8,04$ kg, BMI trung bình là $19,79 \pm 2,52$ kg/m² [2].

Nghiên cứu diễn biến Hemoglobin của các bệnh nhân trong quá trình điều trị, nhóm nghiên cứu nhận thấy, trong 12 tháng nghiên cứu, chỉ số

Hemoglobin trung bình của bệnh nhân trong các tháng không có sự khác biệt nhiều, dao động trong khoảng từ $99,1 \pm 15,0$ đến $105,1 \pm 15,6$ g/l, có 4 tháng giá trị trung bình <100 g/l, kết quả đạt được thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Bùi Thị Tâm về hiệu quả sử dụng EPO trên bệnh nhân suy thận mạn được lọc máu chu kỳ cho thấy không có tháng nào giá trị trung vị và trung bình Hb của các bệnh nhân dưới 100 g/l. Tuy nhiên nghiên cứu của Bùi Thị Tâm chỉ trong 6 tháng bằng nửa số thời gian trong nghiên cứu của chúng tôi [3].

Theo khuyến cáo của hội thận học 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) [1], cần tránh việc truyền máu cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ vì những tác dụng không mong muốn có thể gặp, vì vậy nhóm bệnh nhân có Hb không đạt đích cần được đặc biệt chú ý để tìm ra nguyên nhân không đạt đích để có biện pháp khắc phục. Trong một nghiên cứu của nhóm tác giả Canada thực hiện trên 118 bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ năm 1990, bệnh nhân được sử dụng EPO khi nồng độ Hb dưới 90 g/l và được chia thành 3 nhóm ngẫu nhiên như sau: giả dược, mục tiêu Hb 95-110 g/l, mục tiêu Hb >110 g/l. Kết quả cho thấy sau 8 tuần, có 58% bệnh nhân trong nhóm giả dược cần được truyền máu, trong khi chỉ có 2,5% trong nhóm có nồng độ Hb trung bình, và 2,6% trong nhóm có nồng độ Hb cao phải truyền máu [4], như vậy một trong những vai trò không thể phủ nhận là việc đáp ứng của bệnh nhân với việc sử dụng EPO.

Thiếu máu nhìn chung có ảnh hưởng đến chất lượng sống, tăng tỷ lệ bệnh tim mạch và tăng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân bệnh thận mạn. Thiếu máu góp phần làm phì đại thất trái và nặng thêm bệnh mạch vành đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi. Chính phì đại thất trái là một trong những yếu tố làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Vai trò cơ bản của thiếu máu trong nguy cơ tim mạch đã được nhấn mạnh qua quan sát gần đây ở những bệnh nhân suy tim và suy thận mức độ vừa. Silverberg DS và cộng sự năm 2004 cho thấy thiếu máu có một vai trò quan trọng gây ra suy tim sung huyết, khoảng 1/3 trường hợp suy tim sung huyết có Hb dưới 120g/l. Thiếu máu sẽ làm nặng hơn tình trạng suy tim và làm giảm chức năng thận với hội chứng tim thận mạn [5]. Ngay cả ở những người bình thường thiếu máu cũng gây hạ huyết áp và

thiếu oxy ngoại vi, điều này sẽ kích thích hệ thống thần kinh thực vật làm tăng nhịp tim, tăng thể tích tuần hoàn và co mạch thận, từ đó giảm tưới máu thận làm kích thích hệ R-A-A (renin-angiotensin-aldosteron), càng làm co mạch thận, dẫn đến làm giảm tưới máu thận, giảm mức lọc cầu thận, úr muối. Thiếu máu góp phần làm nặng thêm suy thận thông qua cơ chế thiếu oxy của các tế bào vùng thận và làm tổn thương thêm ống kẽ thận [6,7].

Nghiên cứu của Kovesdy C.P. và cộng sự cho thấy sự tương quan giữa nồng độ Hb với tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân khác nhau của những bệnh nhân chưa lọc máu trên 17.194 bệnh nhân và theo dõi trung bình 2,1 năm, tác giả nhận thấy rằng nồng độ Hb thấp liên quan trực tiếp đến các biến chứng của bệnh nhân và đặc biệt có nguy cơ cao ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, tương quan có ý nghĩa với tỷ lệ tử vong [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 07 bệnh nhân không đạt đích, đây cũng là những bệnh nhân đặc biệt được chú ý trong giai đoạn điều trị tiếp theo để cải thiện tình trạng thiếu máu cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong tháng 2 và tháng 3/2014 không có bệnh nhân có nồng độ Hb >130 g/l, nhưng các tháng còn lại có một số bệnh nhân có nồng độ Hb >130 g/l, khoảng từ 3,8 - 12,0%. Nghiên cứu của tác giả Bùi Thị Tâm cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ Hb >130 g/l khoảng từ 0 đến 5,3% sau khi điều trị [3]. Đây là những đối tượng có thể có nguy cơ gặp biến cố bất lợi vì nồng độ Hb ở mức cao. Ngày nay, nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ Hb cao có nhiều nguy cơ hơn là lợi ích, vì có thể làm tăng nguy cơ gây đột quỵ, tăng huyết áp, thuyên tắc lỗ rò động tĩnh mạch (ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ) [9,10]. Do vậy, KDIGO 2012 đã khuyến cáo không được để nồng độ Hb vượt quá 130 g/l trên tất cả các bệnh nhân bệnh thận mạn người lớn [1].

V. KẾT LUẬN

Trong tổng số 55 bệnh nhân, nồng độ Hb đạt đích ($100 - 115$ g/l) dao động trong khoảng từ 25 – 45% ở các bệnh nhân, giảm xuống thấp nhất ở tháng 11 (19,2%) và tăng trở lại vào tháng 12 (39,2%). Chỉ số Hemoglobin trung bình của bệnh nhân trong các tháng không có sự khác biệt nhiều, dao động trong khoảng từ $99,1 \pm 15,0$ đến $105,1 \pm 15,6$ g/l.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1.KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, (2012), Kidney International. 2(4). August (2). <http://www.kidney-international.org>.

2.Lâm Thành Vững, (2013), Nghiên cứu đặc điểm thiếu máu và hiệu quả điều trị EPO β kết hợp sắt truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ, Đại học Y dược Huế, Thùa Thiên – Huế.

3.Bùi Thị Tâm, (2013), Đánh giá hiệu quả điều trị thiếu máu bằng erythropoietin trên bệnh nhân suy thận mạn đang được lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Điện Biên, *Luận án Dược sĩ chuyên khoa II*, Đại học Dược Hà Nội.

4.Canadian Erythropoietin Study Group,(1990), Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *Bmj*. 300(6724). 573-8.

5.Siverberg DS, Wexler D, Iaina A, (2004), The cardiorenal anemia (CRA) syndrome: Congestive

heart failure, chronic kidney insufficiency and anemia. *Dialysis time*. 10(1). 1-2.5.

6.House AA, Hapio M, Lassus J et al, (2010), Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*. 56(4). 759-773.

7.Rossett J, Froissart M, (2006), Role of Anemia in Progression of Chronic Kidney Disease. *Seminar in nephrology*. 26(4). 325-331.

8.Kovesdy C.P, Trivedy B.K, Anderson J.E et al, (2006), Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney International*. 69. 560-564.

9.Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al., (2010), "Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease", *Ann Intern Med*.153(1). 23-33.

10.Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al., (2005), Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease, *J Am Soc Nephrol*. 16(7). 2180-9.

ABSTRACT

EVALUATE THE HEMOGLOBIN LEVELS OF END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Background: The treatment achieved the hemoglobin target in the hemodialysis patients is very important, therefore, this study was conducted with the aim was to evaluate the hemoglobin levels of the end-stage renal disease patients on hemodialysis at Hemodialysis Division in Saint Paul Hospital, HaNoi, VietNam.

Patients and methods: One retrospective study was performed on hemodialysis patients who were treated in Hemodialysis Division in Saint Paul Hospital, HaNoi, VietNam. The parameters of patients were collected from January 2014 to January 2015.

Results: 55 hemodialysis patients were included in our study. During the study time, the hemoglobin (Hb) levels were from 99.1 ± 15.0 to 105.1 ± 15.6 g l. Among 12 months, there were 4 months with the average Hb levels in patients less than <100 g/l, but these Hb level reached close to the 99.1 ± 15 g/l; 99.2 ± 17.3 g/l; 99.5 ± 14.2 g/l; 99.5 ± 13.1 g/l. In 12 months, the rate of patients with Hb <100 g/l ranged from 35.3 to 63.5%, patients with Hb >115 g/l had ranged from 11.1 to 25.5%. Patients with Hb levels reached the target (100 -115g/l) ranged from 25-45% but the percentage of these patients was the lowest in November and increased in December.

Conclusions: Our results suggested that the patients with Hb levels reaching the target (100 -115g/l) ranged from 25-45%. The hemoglobin (Hb) levels of patients were stable during 12 months from 99.1 ± 15.0 to 105.1 ± 15.6 g l.

Keywords: Hemoglobin (Hb), end stage renal disease, hemodialysis.