

**TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM
HỘI SINH LÝ HỌC VIỆT NAM**

TẠP CHÍ

**SINH LÝ HỌC
VIỆT NAM**

**Tập 27, N^o1
3/2023**

**Vietnam Journal of Physiology
Volume 27, N^o1, March 2023**

TẠP CHÍ SINH LÝ HỌC VIỆT NAM

Tổng biên tập

GS.TS. Phạm Thị Minh Đức

Phó tổng biên tập:

PGS.TS. Trần Hải Anh

PGS.TS. Nguyễn Tùng Linh

Ban biên tập:

GS.TS. Phạm Thị Minh Đức

GS.TS. Lê Quý Phương

PGS.TS. Trần Hải Anh

PGS.TS. Đặng Quốc Bảo

PGS.TS. Tạ Tuyết Bình

PGS.TS. Trần Minh Hậu

PGS.TS. Nguyễn Trung Kiên

PGS.TS. Nguyễn Tùng Linh

PGS.TS. Nguyễn Bạch Ngọc

PGS.TS. Vũ Đăng Nguyên

PGS.TS. Lê Đình Tùng

TS. Hoàng Khánh Hằng

Thư ký biên tập:

PGS.TS. Vũ Thị Thu

PGS.TS. Vũ Thị Thơm

TS.BS. Phạm Ngọc Thảo

TS.BS. Đinh Trọng Hà

ThS.BS. Nguyễn Hữu Bền

ThS.BS. Nguyễn Thị Hà

ThS.BS. Đỗ Thanh Tuấn

Trụ sở Ban biên tập:

Tầng 1, Nhà B2, Trường Đại học Y Hà Nội

Địa chỉ: Số 1, Phố Tôn Thất Tùng, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội

Điện thoại (04)38.523.798 Ext: 203, 205, 207

Mọi thông tin liên lạc xin gửi về:

Văn phòng Ban biên tập Tạp chí Sinh lý học Việt Nam

Tầng 1, Nhà B2, Trường Đại học Y Hà Nội

Địa chỉ: Số 1, Phố Tôn Thất Tùng, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội

Điện thoại (04)38.523.798 Ext: 203, 205, 207

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

THẺ LỆ GỬI BÀI ĐĂNG TẠP CHÍ SINH LÝ HỌC VIỆT NAM

Tạp chí Sinh lý học Việt Nam là tạp chí chuyên ngành Sinh lý học. Tạp chí đăng tải các công trình nghiên cứu, các bài tổng quan, thông báo khoa học thuộc chuyên ngành Sinh lý học và các chuyên ngành có liên quan với Sinh lý học Y học, Sinh lý học Người và Động vật.

1. Quy định chung về bài đăng trên Tạp chí Sinh lý học Việt Nam

- Các thuật ngữ thống nhất theo tự điển Bách khoa Việt Nam.
- Bài gửi đăng phải đánh máy bằng tiếng Việt rõ ràng, phông chữ Unicode, kiểu chữ Arial, cỡ chữ 12, khổ giấy A4, lề trên 2cm, lề dưới 2cm, lề trái 3cm, lề phải 2cm, cách dòng 1.15 line. Các chữ viết tắt phải được chú thích các từ gốc của các chữ viết tắt đó. Thứ tự các đề mục đánh số Ả-rập, không đánh số La Mã (Thí dụ 1, 1.1, 1.1.1, 2, 2.2...).
- Bài đăng Tạp chí gửi về địa chỉ email tapchi@sinhlyhoc.com.vn, gửi kèm theo tên, địa chỉ liên lạc, địa chỉ email và số điện thoại của tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo (Tạp chí không nhận bản in).
- Mỗi tác giả được phép đăng nhiều bài trong 1 số nhưng chỉ được đứng tên đầu ở 1 bài. Bài không đăng được, không trả lại bản thảo.
- Tác giả chịu trách nhiệm khoa học của bài báo phải ký vào văn bản cam kết về bản quyền của mình, các số liệu nghiên cứu, nội dung được đưa ra trong bài báo, các vấn đề về đạo đức nghiên cứu và gửi về địa chỉ Ban biên tập:

Văn phòng Hội Sinh lý học Việt Nam

Tầng 1, Nhà B2, Trường Đại học Y Hà Nội,

Số 1, Phố Tôn Thất Tùng, Quận Đống Đa, TP Hà Nội

2. Một số yêu cầu cụ thể về bài đăng công trình nghiên cứu khoa học

- Bài gửi đăng chưa được đăng ở bất kỳ Tạp chí quốc gia nào.
- Tổng số trang của bài đăng công trình không quá 8 trang giấy A4, không quá 10 trang với bài tổng quan.
- Tổng số các đối tượng minh họa, kết quả (gồm hình, bảng, biểu) không quá 5 (gồm bảng, biểu, hình, ảnh, biểu đồ) và/hoặc 1/4 tổng số trang của bài báo. Tên các đối tượng được ghi theo số thứ tự cho mỗi loại (ví dụ hình 1, hình 2, bảng 1, bảng 2). Tên bảng được đặt ở trên, chính giữa bảng, tên hình, biểu đồ được đặt ở dưới, chính giữa hình, biểu đồ.
- Lệ phí đăng công trình nghiên cứu là 1.000.000 đồng/bài (quy trình 1, bài báo được chấp nhận đăng theo sắp xếp của tạp chí, đã bao gồm 4 quyền tạp chí) hoặc 2.000.000 đồng/bài (quy trình 2, bài báo được chấp nhận trong số gần nhất, đã bao gồm 4 quyền tạp chí). Kinh phí được thu khi tác giả gửi yêu cầu đăng bài và không hoàn trả kinh phí khi bài báo bị từ chối đăng. Thông tin tài khoản của Hội Sinh lý học Việt Nam như sau:

Chủ tài khoản: **Hội Sinh lý học Việt Nam**

Số tài khoản: **6 4567 6668** tại **Ngân hàng Quân đội (MB)**, chi nhánh Thanh Xuân

- Trình tự các mục trong bài:
 - + Tên bài báo: Được viết ngắn gọn, thể hiện được nội dung chính của bài báo và bắt đầu bằng danh từ
 - + Họ và tên các tác giả, địa chỉ cơ quan, nơi thực hiện công trình (không ghi học hàm, học vị, chức danh). Tác giả thực hiện chính được viết đầu tiên, tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo được viết cuối cùng nếu có (ví dụ tên thầy hướng dẫn). Cuối trang thứ nhất của bài báo cần ghi rõ tên tác giả chịu trách nhiệm khoa học về bài báo, kèm theo địa chỉ liên lạc, địa chỉ email và số điện thoại. Liệt kê đầy đủ tất cả các tác giả tham gia bài báo, đề nghị không viết “và cộng sự”.
 - + Tóm tắt tiếng Việt: Viết không quá 300 từ, viết dưới dạng bài văn xuôi thể hiện được mục tiêu, đối tượng nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu, kết quả chính của nghiên cứu và kết luận. Từ khóa không quá 5 từ, cụm từ.
 - + Tên bài báo và tóm tắt bằng tiếng Anh đặt ở cuối bài báo, sau tài liệu tham khảo, cần được dịch đầy đủ chính xác từ tên bài báo, tóm tắt và từ khóa bằng tiếng Việt.
 - + Nội dung toàn văn gồm:

- ✓ Đặt vấn đề (bao gồm cả mục tiêu nghiên cứu của đề tài): Cần nêu rõ lý do hoặc giả thuyết nghiên cứu, mục tiêu nghiên cứu (không trùng lặp với tên bài báo).
- ✓ Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Viết ngắn gọn, đầy đủ thông tin bao gồm: đối tượng nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, công cụ nghiên cứu, phương pháp thu thập số liệu, phương pháp phân tích số liệu, đạo đức nghiên cứu.
- ✓ Kết quả nghiên cứu: được thể hiện bằng các bảng, biểu đồ, hình hoặc bằng lời.
- ✓ Bàn luận (bàn luận có thể viết chung với kết quả nghiên cứu, trong trường hợp viết chung thì đề mục cần ghi rõ "Kết quả và bàn luận"): tác giả cần so sánh kết quả nghiên cứu của mình với các tác giả khác và lý giải về kết quả thu được.
- ✓ Kết luận: viết ngắn gọn, trả lời đầy đủ mục tiêu đề ra.
- ✓ Khuyến nghị: nếu có.
- ✓ Lời cảm ơn: cảm ơn quỹ tài trợ, nơi thực hiện, cộng sự đóng góp cho công trình.
- ✓ Tài liệu tham khảo

3. Quy định về tài liệu tham khảo

- Tài liệu tham khảo (không quá 15 tài liệu) được xếp theo thứ tự vần chữ cái A, B, C..., tiếng Việt trước, tiếng nước ngoài sau.
- Nếu tài liệu là tạp chí thì ghi tên tác giả, năm xuất bản, tên bài, tên tạp chí, tập, số, trang (đầu và cuối). Ví dụ:
 - + **Dean P, Michell IJ, Redgrave P (1988)**, Responses resembling defensive behaviour produced by microinjection of glutamate into superior colliculus of rats. *Neuroscience*, 24(2):501-510.
- Trường hợp tài liệu tham khảo có từ 10 tác giả trở xuống thì ghi đầy đủ họ tên của 10 tác giả. Trong trường hợp có từ 11 tác giả trở lên thì ghi đầy đủ họ, tên của 5 tác giả đầu tiên, sau đó viết "và cs" nếu bài báo viết bằng tiếng Việt hoặc "et al" nếu bài báo viết bằng tiếng nước ngoài. Ví dụ:
 - + **Dommett E, Coizet V, Blaha CD, Patricia G, Carol C et al (2005)**, How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science*, 307(5714):1476-1479.
- Nếu là sách chuyên khảo thì ghi tên tác giả, năm xuất bản, tên sách, nhà xuất bản, TP xuất bản, trang tham khảo. Ví dụ:
 - + **Stein BE, Meredith MA (1993)**, The merging of the senses. Cambridge, MA: MIT, pp.230-235.
- Nếu là một chương trong sách thì ghi tên tác giả của chương, năm xuất bản, tên chương, tên sách, tên người biên tập, thành phố xuất bản, nhà xuất bản, trang tham khảo. Ví dụ:
 - + **Gerfen CR, Wilson CJ (1996)**, The basal ganglia. In: *Handbook of chemical neuroanatomy*, Vol 12: Integrated systems of the CNS, Part III. (Swanson LW, Bjorklund A, Hokfelt T, eds), Amsterdam: Elsevier, pp.371 - 468.
- Nếu tài liệu không thuộc hệ chữ Latinh thì phiên âm tên tác giả (theo tiếng Latinh) và dịch toàn bộ phần còn lại ra tiếng Việt, sau đó mở ngoặc ghi chú tiếng của tài liệu đó. Ví dụ: (tiếng Nga).
- Các tài liệu đưa ra phải được trích dẫn đầy đủ trong nội dung bài báo. Trong đó ít nhất 50% số tài liệu tham khảo cần xuất hiện trong phần bàn luận.

4. Yêu cầu đối với các bài tổng quan, thông báo khoa học và bài dịch

- Đối với các bài Tổng quan cần có đầy đủ các tài liệu tham khảo và nguồn số liệu được trích dẫn trong bài. Tác giả bài Tổng quan được ghi rõ chức danh khoa học, học vị, chuyên ngành, địa chỉ cơ quan (ghi ở cuối trang đầu của bài Tổng quan). Nếu bài tổng quan dài, Ban biên tập sẽ chia làm 2 kỳ, mỗi kỳ dài không quá 10 trang, kể cả hình ảnh, bảng, biểu và tài liệu tham khảo. Số tài liệu tham khảo không quá 20 tài liệu.
- Đối với các bài Thông tin khoa học, các bài dịch cần ghi rõ xuất xứ của nguồn dữ liệu được sử dụng để viết bài thông tin hoặc bài dịch. Đối với bài dịch cần photocopy toàn văn bản bài báo tiếng nước ngoài gửi kèm theo bản dịch.
- Đối với bài tổng quan và các bài thông tin khoa học, tác giả gửi đăng sẽ không phải nộp lệ phí khoa học.

MỤC LỤC

CÁC BÀI ĐĂNG CÔNG TRÌNH	TRANG
CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM <i>HELICOBACTER PYLORI</i> TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI	1
<i>Hoàng Anh Tú, Nguyễn Thị Vân Hồng, Vũ Thị Lan Anh</i>	
XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ KẼM, ĐỒNG HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG	11
<i>Trần Thị Phương Anh, Đặng Văn Em, Đặng Thị Dịu Hiền</i>	
SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở NGƯỜI BỆNH HỘI CHỨNG WOLFF-PARKINSON-WHITE CÓ VÀ KHÔNG CÓ CƠN RUNG NHỊP	17
<i>Trần Song Giang, Lê Sĩ Hiệu, Chu Dũng Sĩ</i>	
KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM DA TĨ LÓT DO CANDIDA Ở TRẺ DƯỚI 2 TUỔI BẰNG BÔI MICONAZOL 2%	26
<i>Đặng Tú Anh, Cẩm Vân Trần, Hà Phương Nguyễn, Trần Hải Ánh Nguyễn, Nguyễn Hữu Sáu</i>	
THỰC TRẠNG VÀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA MỘT SỐ BỆNH DA Ở TRẺ EM TẠI TRƯỜNG MẦM NON THÀNH PHỐ THANH HÓA	32
<i>Nguyễn Thanh Sơn, Nguyễn Hữu Sáu, Nguyễn Trần Hải Ánh</i>	
NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG BỆNH ZONA TẠI KHOA DỊ ỨNG, MIỄN DỊCH VÀ DA LIẾU – BỆNH VIỆN E	43
<i>Nguyễn Thị Kim Tiên, Nguyễn Hữu Quang</i>	
MỨC ĐỘ MẤT ĐOẠN LỚN VÀ SỐ BẢN SAO DNA TY THỂ TRONG MÔ PHỔI CỦA BỆNH NHÂN MẮC BỆNH PHỔI KHÔNG UNG THƯ	49
<i>Lê Lan Phương, Lê Thị Thanh Nhân, Hoàng Văn Sơn, Bùi Phương Thảo, Nguyễn Thị Tú Linh, Lê Trung Thọ, Trịnh Hồng Thái</i>	
NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU ẢNH HƯỞNG TỚI CHỨC NĂNG HÔ HẤP Ở NAM GIỚI ĐẾN KHÁM TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103	57
<i>Đỗ Đức Thuận, Lê Văn Quân, Nguyễn Thanh Hà Tuấn, Phạm Ngọc Thảo</i>	
NGHIÊN CỨU BIẾN CỐ CHÍNH NGẮN HẠN VÀ TRUNG HẠN CỦA VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN VAN NHÂN TẠO	64
<i>Lê Thị Hoài Thu, Trần Thị Thanh Huyền, Đỗ Thanh Tuấn</i>	
RNA VÒNG 0087207 THÚC ĐẨY QUÁ TRÌNH APOPTOSIS TRÊN TẾ BÀO HẠCH THẦN KINH VĨNG MẠC BIỆT HÓA TỪ TẾ BÀO GỐC VẠN NĂNG CỦA BỆNH NHÂN LEBER	72
<i>Nguyễn Hoàng Long, Trần Thị Thanh Huyền, Phan Thị Tố Như, Nguyễn Nữ Hải Yến</i>	

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM BỆNH NHÂN NGHI NGỜ GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI SAU TIÊM VACXIN PHÒNG COVID 19 TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI	82
<i>Nguyễn Thị Tuyết Mai, Vũ Minh Phương, Nguyễn Tuấn Tùng, Nguyễn Hoàng Việt, Nguyễn Văn Chính</i>	
MỘT SỐ YẾU TỐ TẾ BÀO TRONG TIỀN LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỬY XƯƠNG CÓ SUY THẬN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI	90
<i>Phạm Phương Thảo, Vũ Minh Phương, Dương Hải Yến</i>	
ĐẶC ĐIỂM NGUY CƠ NGÃ Ở BỆNH NHÂN LOÃNG XƯƠNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN LÃO KHOA TRUNG ƯƠNG 2022	99
<i>Ngọc Anh Trịnh, Vũ Thị Thanh Huyền, Trần Viết Lực, Nguyễn Ngọc Tâm</i>	

**CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH
LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*
TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Hoàng Anh Tú¹, Nguyễn Thị Vân Hồng², Vũ Thị Lan Anh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống và một số yếu tố ảnh hưởng trên người bệnh loét hành tá tràng có nhiễm *H. pylori* trước và sau điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trên 200 người bệnh loét hành tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* trước và sau điều trị với mục tiêu đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh và mô tả một số yếu tố ảnh hưởng. **Kết quả và kết luận:** Điểm trung bình chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF-36 (thang điểm 100) là 66.66 ± 13.70 . Tỷ lệ người bệnh có chất lượng cuộc sống ở mức độ trung bình với tỷ lệ là 70.5%. Tỷ lệ người bệnh có chất lượng cuộc sống ở mức độ thấp là 0.5%. Có mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với nhóm tuổi từ 40 tuổi trở lên, nơi ở. Mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống ở nhóm có triệu chứng đau thượng vị, đau về đêm lúc trước điều trị cải thiện rõ rệt hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Bệnh viện cần nghiên cứu các giải pháp cải thiện triệu chứng đau ở người bệnh loét hành tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* để người bệnh có chất lượng cuộc sống tốt hơn đặc biệt là ở người cao tuổi.

Từ khóa: SF-36, chất lượng cuộc sống, loét hành tá tràng, *Helicobacter pylori*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh loét hành tá tràng đang là vấn đề thời sự trong y học trên toàn thế giới bởi tính phổ biến và những hậu quả mà nó gây ra. Tần suất và tỷ lệ bệnh loét hành tá tràng ngày càng tăng và có khuynh hướng tăng dần. Vi khuẩn *Helicobacter pylori* đã được thừa nhận là một nguyên nhân quan trọng gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày, loét hành tá tràng, u MALT và ung thư dạ dày.[1] Cơ quan quốc tế nghiên cứu về ung thư (International Agency for Research on Cancer) xếp *Helicobacter pylori* là tác nhân gây ung thư type 1. Vì vậy điều trị diệt trừ

Helicobacter pylori là cần thiết nhằm giảm tỷ lệ ung thư dạ dày, tá tràng.[2] Hiện nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị, nhưng loét hành tá tràng có nhiễm *H. pylori* đã ảnh hưởng không nhỏ tới cuộc sống của người bệnh. Nhiều người bệnh phải trải qua sự mệt mỏi, giảm chất lượng giấc ngủ, trầm cảm và giảm năng suất làm việc. Nhưng tổn thương về thể chất thường rõ ràng trên lâm sàng tuy nhiên tổn thương về tâm thần và xã hội thì thường né tránh các bác sĩ. Câu hỏi về chất lượng sức khỏe liên quan đến cuộc sống của người bệnh thường được sử dụng như một công cụ lượng giá ảnh hưởng của bệnh tật lên cuộc sống hằng ngày của người bệnh. Chất lượng cuộc sống (Health-related quality of life) là một hiện tượng đa chiều được sử dụng để miêu tả nhận thức, sự hài lòng cá nhân và phản ánh các khía cạnh khác nhau của cuộc sống như: khả năng hoạt động, tâm lý, cảm xúc cũng như các mối quan hệ xã hội. Sự phức tạp và tính chất chủ quan

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, ²Trường Đại học Y Hà Nội, ³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội
Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Thị Vân Hồng

Tác giả liên hệ chính: **Hoàng Anh Tú**

Email: hoanganhtu.hmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 14/9/2022

Ngày phản biện: 16/02/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

của khái niệm này đã trở thành một thách thức cho ra đời nhiều công cụ lượng giá và giải thích.

Có rất nhiều công cụ và thang điểm dùng để đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh như Visick, chỉ số Spitzer, Thang đo chất lượng cuộc sống SF-36, chỉ số chất lượng cuộc sống các bệnh lý tiêu hóa (Gastrointestinal Quality of Life Index). Trong đó, bộ câu hỏi SF-36 đã được dịch ra nhiều thứ tiếng trên thế giới, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, đã được chứng minh là có hiệu lực và sử dụng như một công cụ đo lường phù hợp để đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh.[3],[4]

Hơn nữa, cho đến nay tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội chưa có nghiên cứu nào về chất lượng cuộc sống của người bệnh loét hành tá tràng có nhiễm *H. pylori*. Với mong muốn chất lượng cuộc sống của nhóm người bệnh này sẽ cải thiện nếu điều trị thành công, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *“Đánh giá chất lượng cuộc sống và một số yếu tố ảnh hưởng trên người bệnh loét hành tá tràng có nhiễm H. pylori trước và sau điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội”*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán loét hành tá tràng có nhiễm *H. pylori* đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 9/2021 đến tháng 6/2022.

- Tiêu chuẩn lựa chọn

– Người bệnh tuổi từ 18 đến 80, được chẩn đoán loét hành tá tràng có nhiễm *H. pylori*, đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, có chỉ định điều trị. Sau đó sẽ tiến hành phỏng vấn tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị và sau đó tối thiểu 6 tuần.

– Các phác đồ điều trị *H. pylori* của người bệnh cách nhau tối thiểu ≥ 6 tuần

– Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ

– Người bệnh mắc các biến chứng

nặng nề của bệnh (xuất huyết tiêu hóa, ung thư dạ dày), mắc các bệnh lý nghiêm trọng kèm theo (suy tim, suy thận,...), phụ nữ có thai và cho con bú.

– Người bệnh mắc các bệnh lý tâm thần, thiếu năng và không đủ khả năng trả lời phỏng vấn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

- Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: lựa chọn tất cả người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian thu thập số liệu.

- Biến số/chỉ số nghiên cứu

– Nhóm đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tên, tuổi, giới, số lần khám bệnh, số năm phát hiện bệnh.

– Nhóm đặc điểm triệu chứng lâm sàng của người bệnh.

- Các biến số đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh:

Sử dụng bộ câu hỏi SF-36 để đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh. Bộ công cụ có 36 câu hỏi tự đánh giá, có thể sử dụng với nhiều bệnh lý, cộng đồng khác nhau. SF-36 đánh giá 8 nhóm vấn đề:

- + Chức năng thể chất (physical functioning),
- + Hạn chế hoạt động do các vấn đề về thể chất (role limitation due to physical problems),
- + Đau đớn của cơ thể (bodily pain),
- + Sức khỏe tổng quát (general health),
- + Sức sống (vitality),
- + Chức năng xã hội (social functioning),
- + Hạn chế vai trò do các vấn đề về cảm xúc (role limitation due to emotional problems),
- + Và sức khỏe tâm thần (mental health).

SF-36 đã được áp dụng trong nhiều nghiên cứu trên người bệnh bị các vấn đề sức khỏe đường tiêu hóa và có độ tin cậy

và tính giá trị cao.

- Tiêu chí quy ước phân loại chất lượng cuộc sống người bệnh theo tổng điểm SF-36 trong nghiên cứu: ≤ 30 điểm: Thấp; 30 - 80 điểm: Trung bình; > 80 điểm: Cao

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê IBM SPSS 22.0.

Thống kê mô tả được áp dụng để mô tả một số thông tin cá nhân và đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu; điểm trung bình ở tất cả các nội dung (sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống); Phân loại mức độ điểm của các nội dung về chất lượng cuộc sống.

Thống kê suy luận bằng các test thống kê đối với biến định lượng là Mann – Whitney test và Kruskal Wallis test được áp

dụng; với biến định tính chúng tôi sử dụng fisher's exact test. Hệ số tương quan của Spearman được áp dụng để đánh giá tương quan giữa các biến định lượng.

Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Người bệnh tham gia nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích của nghiên cứu và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Các thông tin và số liệu này chỉ nhằm mục đích phục vụ cho nghiên cứu, không sử dụng cho các mục đích khác. Kết quả được công bố tổng hợp và không cung cấp thông tin định danh cá nhân.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	91	45.5
	≥ 40 tuổi	109	54.5
Giới	Nam	112	56
	Nữ	88	44
Nghề nghiệp	Cán bộ – văn phòng	84	42
	Hưu	37	18.5
	Khác	79	39.5
Học vấn	Từ trung học phổ thông trở xuống	72	36
	Trên trung học phổ thông	128	64
Nơi ở	Thành thị	143	71.5
	Nông thôn	57	28.5
Tình trạng hôn nhân	Độc thân	42	21.0
	Kết hôn	150	75.0
	Ly hôn	8	4.0
Số lần khám	1 lần	161	80.5
	2 lần	35	17.5
	3 lần	4	2.0

Nhận xét: Trong 200 đối tượng nghiên cứu, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 43.81 ± 15.50 tuổi, cao nhất 80 tuổi, thấp nhất là 18 tuổi. Và có 88 nữ chiếm 44% và 112 nam chiếm 56%. Đa số

đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn trên trung học phổ thông chiếm 64.0%. Có 75% đối tượng đã kết hôn, tỉ lệ đã ly hôn chiếm 4,0% và độc thân là 21%. Hầu hết người bệnh khám lần đầu chiếm 80.5%.

3.2. Chất lượng cuộc sống của đối tượng nghiên cứu theo thang điểm SF-36**Bảng 2.** Điểm trung bình sức khỏe thể chất theo thang điểm SF-36

Nội dung	Trước điều trị		Sau điều trị		P
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Sức khỏe thể chất					
Hoạt động thể lực	82.38	16.11	86.90	16.64	<0,05
Giới hạn về vai trò do sức khỏe thể chất	78.34	18.94	89.13	14.37	< 0,05
Cảm giác đau	55.45	14.55	80.82	14.38	< 0,05
Sức khỏe chung	50.96	11.79	56.50	10.31	< 0,05
Chung	66.79	13.42	78.35	12.53	< 0,05
Sức khỏe tinh thần					
Sự giới hạn về vai trò do sức khỏe tinh thần	78.54	19.32	89.47	15.03	< 0,05
Năng lượng sống/sự mệt mỏi	62.12	13.96	71.51	10.69	< 0,05
Trạng thái tâm lý	58.50	13.13	71.73	10.72	< 0,05
Hoạt động xã hội	66.94	17.85	87.38	14.29	< 0,05
Chung	66.54	14.50	80.03	11.39	< 0,05

Nhận xét: Sức khỏe thể chất sau điều trị cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,05$. Sức khỏe tinh thần sau điều trị cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,05$.

Bảng 3. Chất lượng cuộc sống

	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
Kém (0 – 25)	1	0.5	0	0	
Trung bình (>25 – 75)	141	70.5	58	29.0	
Tốt (>75 – 100)	58	29.0	142	71.0	
Chung	200	100	200	100	
Trung bình	66.66 ± 13.70		79.18 ± 11.75		< 0,05

Nhận xét: Chất lượng cuộc sống điều trị cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,05$.

Bảng 4. Liên quan giữa mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống và tuổi

Đặc điểm		Sức khỏe thể chất	Sức khỏe tinh thần	Chất lượng cuộc sống
Giới	Nữ (n = 88)	11.47	5.58	13.38
	Nam (n = 112)	11.63	6.23	13.57
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lần khám	Hệ số tương quan	0.042	0.036	0.043
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Trình độ học vấn	≤ Trung học phổ thông (n = 72)	11.60 ± 6.12	13.54 ± 7.09	12.57 ± 6.05
	> Trung học phổ thông (n = 128)	11.54 ± 5.85	13.45 ± 8.15	12.50 ± 6.46
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Chưa phát hiện mối liên quan giữa giới tính, trình độ học vấn và mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống ở thời điểm sau điều trị so với trước điều trị với $p > 0,05$.

Thời gian mắc bệnh và mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống ở thời điểm sau điều trị so với trước điều trị tương quan tuyến tính đồng biến không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 5. Liên quan giữa mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống và nhóm tuổi

Đặc điểm		Sức khỏe thể chất		Sức khỏe tinh thần		Chất lượng cuộc sống	
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Nhóm tuổi	< 40 tuổi (n = 91)	11.09	6.19	11.78	8.69	11.44	7.05
	≥ 40 tuổi (n = 109)	11.95	5.72	14.91	6.60	13.43	5.46
	p	> 0,05		< 0,05		< 0,05	
Nơi ở	Nông thôn (n = 57)	14.55	6.93	19.02	8.22	16.79	7.14
	Thành thị (n = 143)	10.37	5.04	11.28	6.38	10.83	5.03
	p	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

Nhận xét: Nhóm tuổi ≥ 40 tuổi có mức độ thay đổi điểm sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống cao hơn nhóm < 40 tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe

tinh thần, chất lượng cuộc sống ở thời điểm sau điều trị so với trước điều trị ở nhóm sống tại nông thôn cao hơn thành thị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 6. Liên quan giữa mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống và đặc điểm lâm sàng trước điều trị

Đặc điểm lâm sàng trước điều trị		Sức khỏe thể chất	Sức khỏe tinh thần	Chất lượng cuộc sống
Đau thượng vị	Có (n = 179)	11.85 ± 5.82	13.92 ± 7.80	12.89 ± 6.27
	Không (n = 21)	9.04 ± 6.46	9.76 ± 6.49	9.40 ± 5.73
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Đau lúc đói	Có (n = 91)	11.73 ± 6.28	14.21 ± 8.17	12.98 ± 6.69
	Không (n = 109)	11.42 ± 5.65	12.88 ± 7.39	12.15 ± 5.95
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Đau sau ăn	Có (n = 66)	12.73 ± 5.21	14.11 ± 8.17	12.42 ± 6.31
	Không (n = 134)	10.98 ± 6.20	13.18 ± 7.57	12.08 ± 6.27
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Đau về đêm	Có (n = 84)	12.60 ± 6.49	15.30 ± 8.36	13.95 ± 6.82
	Không (n = 116)	10.81 ± 5.40	12.17 ± 7.06	11.49 ± 5.70
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Giảm đau sau ăn	Có (n = 70)	11.07 ± 5.68	13.39 ± 7.47	12.24 ± 5.97
	Không (n = 130)	11.82 ± 6.08	13.53 ± 7.95	12.68 ± 6.48
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ợ hơi, ợ chua	Có (n = 430)	11.86 ± 6.14	14.70 ± 8.79	13.29 ± 6.68

	Không (n = 157)	11.48 ± 5.90	13.15 ± 7.46	12.32 ± 6.14
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Buồn nôn, nôn, chán ăn	Có (n = 125)	12.12 ± 6.00	12.27 ± 7.16	13.20 ± 6.00
	Không (n = 75)	10.63 ± 6.75	12.18 ± 5.57	11.41 ± 6.65
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống ở nhóm có triệu chứng đau thượng vị, đau về đêm lúc trước điều trị cải thiện rõ rệt hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Người bệnh báo cáo có các triệu chứng khác như đau lúc đói, đau sau ăn, ợ hơi, ợ chua, buồn nôn, nôn, chán ăn có nguy cơ có chất lượng cuộc sống ở mức độ thấp và trung bình cao hơn so với nhóm không có các triệu chứng tương ứng. Tuy nhiên các mối liên quan này đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh có thể giúp bác sĩ hiểu rõ hơn về kết quả điều trị của họ không chỉ về mặt thể chất mà còn về tinh thần và chất lượng của phương pháp điều trị [5],[6],[7]. Hiện nay, có nhiều công cụ được phát triển để đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh loét hành tá tràng.[8],[9] Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng bộ công cụ SF-36. SF-36 được sử dụng rộng rãi như một kết quả sức khỏe quan trọng hoặc chỉ số chất lượng cuộc sống và được xuất bản bằng nhiều phiên bản ngôn ngữ khác nhau sử dụng cho những bệnh nhân cao huyết áp, bệnh tim mạch vành, viêm dạ dày mãn tính và loét dạ dày - hành tá tràng... ở nhiều nghiên cứu trước đây.

Độ tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $43,81 \pm 15,50$ thấp hơn của nhóm tác giả Trung Quốc ($45,2 \pm 15,4$)[10], nhưng lại cao hơn của nhóm tác giả người Iran ($39,18 \pm 16,33$)[11]; kết quả này tương đồng với nghiên cứu về viêm loét dạ dày- tá tràng của tác giả Quách Trọng Đức (43 ± 13)[12]. Loét hành tá tràng là bệnh lý thường gặp ở người cao

tuổi hơn là người trẻ tuổi. Khi nghiên cứu về bệnh lý dạ dày tá tràng tác giả Lê Văn Tuấn cũng cho kết quả tương tự (thấp nhất là dưới 30 tuổi: 15.8%, độ tuổi tỷ lệ thuận với tình trạng mắc bệnh).[13] Như vậy có thể thấy rằng những người bệnh loét hành tá tràng nằm chủ yếu trong độ tuổi lao động học tập và làm việc hiệu quả mang lại thu nhập cho gia đình và làm giàu cho xã hội.

Tỷ lệ giữa nam và nữ là 1,27 điều đó phù hợp với nhận xét, kết quả này tương tự như của nhóm tác giả trung quốc nam (58,2%)[10] và của các tác giả khác nhưng trái ngược so với nghiên cứu của nhóm tác giả Iran nam/nữ là 45/75.[11] Theo nghiên cứu, nam giới chịu nhiều áp lực trong công việc, là người hút thuốc, uống rượu, uống café...có lối sống thiếu lành mạnh cho sức khỏe hơn nữ giới nên dễ bị bệnh hơn nữ giới. Tuy nhiên hiện nay với sự đô thị hoá, đời sống công nghiệp ngày càng rõ ràng và len sâu về tận vùng nông thôn, lối sống của phụ nữ và nam giới khó mà phân biệt nổi thì lẽ dĩ nhiên đối với bệnh ảnh hưởng nhiều lối sống thì sự phân biệt về tỷ lệ là rất khó khăn.

Đối tượng trong nghiên cứu làm công việc rất đa dạng, tỉ lệ người bệnh làm văn phòng – cán bộ là lớn nhất chiếm 42%, sau đó là hưu trí chiếm 18.5% và nội trợ chiếm 10.5%. Số lượng cán bộ viên chức đi khám bệnh nhiều có thể là do thực sự họ có bệnh do căng thẳng trong công việc hoặc có thể là do họ đăng ký bảo hiểm tại viện này mà đến đây khám nhiều hơn. Tuy nhiên trong nghiên cứu ghi nhận số lượng học sinh/sinh viên đến khám bệnh. Điều này có thể là do việc học tập của các đối tượng là quá căng thẳng, cũng có thể là do lối sống của các đối tượng này không lành mạnh và sử dụng các chất kích.

Trong 200 người bệnh nghiên cứu, có 57 người bệnh sống tại nông thôn chiếm 28.50% và 143 người bệnh sống tại thành thị chiếm 71.50%. Trình độ học vấn của người bệnh chủ yếu là trung học phổ thông (32.5%) và trên trung học phổ thông (64.0%). Tương đồng với nhóm tác giả người trung quốc 45 người bệnh (18,4%) có trình độ tiểu học, 119 (48,8%) đã hoàn thành trung học, và 80 (32,8%) có bằng đại học.[10] Hiện nay việc chẩn đoán và điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng đã có nhiều tiến bộ vượt bậc, nhiều loại thuốc mới ra đời nên tỷ lệ khỏi bệnh tăng cao, đặc biệt với loét hành tá tràng. Trong việc điều trị bệnh loét hành tá tràng ngoài việc dùng thuốc thì chế độ ăn uống sinh hoạt cũng là một trong những yếu tố quan trọng. Những người bệnh không tuân thủ chế độ nghỉ ngơi sinh hoạt tỷ lệ mắc bệnh tái phát cao nên sẽ vào viện nhiều lần. Trong điều trị viêm loét hành tá tràng ở những người bệnh loét sâu hoặc loạn sản phải điều trị nhiều lần theo hẹn nên số người bệnh vào viện khám lần 2 vẫn cao.

Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh loét hành tá tràng dựa trên điểm trung bình của các yếu tố sức khỏe thể chất (66.79 ± 13.42) sức khỏe tinh thần (66.54 ± 14.50), cao hơn chất lượng cuộc sống của bệnh suy thận mạn giai đoạn cuối được điều trị bảo tồn trong nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo, Lê Hữu Lợi: sức khỏe tinh thần ($29,67 \pm 15,29$) sức khỏe thể chất ($32,5 \pm 15,9$) sức chất lượng cuộc sống chung ($32,35 \pm 15,52$).[14] Mức độ thay đổi điểm sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhìn chung so với một số bệnh lý mạn tính khác khi đánh giá về chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF-36 ở người bệnh, thì kết quả nghiên cứu cho thấy có vẻ chất lượng cuộc sống ở những người bệnh loét hành tá tràng tốt hơn so với những người bệnh mắc các bệnh lý mạn tính khác như ở người bệnh loãng xương,[14] người bệnh viêm cột sống dính khớp,[16] người bệnh

viêm dạ dày mãn tính.[15]

Trong nghiên cứu này khi phỏng vấn những người bệnh < 40 tuổi có mức độ thay đổi điểm sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống thấp hơn nhóm ≥ 40 tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$, điều này có thể được lý giải trong xã hội hiện đại thì sức chịu đựng của nhóm tuổi này giảm sút và có sự không tương xứng giữa các triệu chứng bệnh ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống so với tổn thương thực thể, nên khi sử dụng thuốc điều trị thì các triệu chứng khó chịu này giảm không làm thỏa mãn yêu cầu của người bệnh dẫn đến chất lượng cuộc sống cải thiện thấp hơn nhóm ≥ 40 tuổi.

Mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống ở thời điểm sau điều trị so với trước điều trị ở nhóm sống tại nông thôn cao hơn thành thị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này có thể lý giải liên quan đến các yếu tố gây bệnh, tính chất nặng nhọc của công việc và sức chịu đựng của những người sống ở vùng nông thôn cao hơn thành thị, nên khi đến khám thì mức độ bệnh của những người sống ở vùng nông thôn thường nặng hơn, từ đó khi có đơn thuốc điều trị hợp lý tình trạng bệnh sẽ đỡ nhiều hơn và chất lượng cuộc sống cải thiện tốt hơn.

Rõ ràng việc xuất hiện các triệu chứng lâm sàng sẽ ít nhiều ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt và tâm lý cũng như tinh thần của người bệnh. Ảnh hưởng của đau tới chất lượng cuộc sống của người bệnh phụ thuộc vào mức độ, thời gian, độ nhạy, cường độ của cơn đau cũng như về bệnh lý có từ trước và đặc điểm của từng cá nhân. Cụ thể những người có triệu chứng đau tức thượng vị, đau vào ban đêm, có mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống lúc trước điều trị cải thiện rõ rệt với nhóm còn lại. Các mối liên quan này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Do vậy việc cải thiện triệu chứng đau của người bệnh loét hành tá tràng sẽ có ảnh

hưởng tốt đến việc cải thiện chất lượng cuộc sống của nhóm người này. Vì vậy, bệnh viện cũng như nhân viên y tế khi điều trị, chăm sóc người bệnh cần chú ý đến đặc điểm này để mang lại hiệu quả điều trị được tốt hơn cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh.

5. KẾT LUẬN

Điểm trung bình chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF-36 (thang điểm 100) là 66.66 ± 13.70 . Tỷ lệ người bệnh có chất lượng cuộc sống ở mức độ trung bình với tỷ lệ là 70.5%. Tỷ lệ người bệnh có chất lượng cuộc sống ở mức độ thấp là 0.5%. Có mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với nhóm tuổi từ 40 tuổi trở lên, nơi ở. Mức độ thay đổi sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, chất lượng cuộc sống ở nhóm có triệu chứng đau thượng vị, đau về đêm lúc trước điều trị cải thiện rõ rệt hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bệnh viện cần nghiên cứu các giải pháp cải thiện triệu chứng đau ở người bệnh loét hành tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* để người bệnh có chất lượng cuộc sống tốt hơn đặc biệt là ở người cao tuổi.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Khoa Khám bệnh Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi thu thập bộ số liệu quý giá phục vụ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Krisztina H, Zsolt T (2014).** *Helicobacter pylori* infection: New pathogenetic and clinical aspects, . *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6386–6399.
2. **IARC (2014).** *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer 2014;8:2.
3. **Wen Z, Li X, Lu Q, et al (2014).** Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: a longitudinal study. *BMC gastroenterology*.14:149.doi:10.1186/1471-230x-14-149.
4. **Correa P (2004).** Is gastric cancer preventable? *Gut*,53:1217-1219.
5. **Phạm Thị Thu Hồ (2004).** *Chẩn đoán và điều trị loét dạ dày tá tràng. Bài giảng bệnh học nội khoa tập 2.* Nhà xuất bản Y học.
6. **Châu Ngọc Hoa (2012).** *Điều trị loét dạ dày tá tràng. Điều trị học nội khoa* Nhà xuất bản y học; 2012.
7. **Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ (2008).** *Chẩn đoán và điều trị loét dạ dày tá tràng. Bệnh học nội khoa.* Nhà xuất bản y học.
8. **Hafez AA, Tavassoli E, Hasanzadeh A, et al (2013).** Quality of life in peptic ulcer patients referring to Al-Zahra hospital of Isfahan, Iran. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 6(Suppl 1): S87-92.
9. **Baghery H, Memarian R, Elhani F (2004).** Survey the effect of group bcounseling on quality of life in myocardial infarction patients who have been referred to the clinics of Imam Khomeini and Shariati Hospitals in Tehran.
10. **Xiong LS, Chen MH, Chen HX, et al (2004).** Aliment Pharmacol Ther. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: Stratified randomized study by cluster sampling. 2004;19:1217-1224.
11. **Asghar AH, Elahe T, Masoumeh I (2013).** Quality of life in peptic ulcer patients referring to Al-Zahra hospital of Isfahan, Iranh. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* 6(1):87-92.
12. **Quách Trọng Đức (2009).** Đặc điểm teo niêm mạc dạ dày trên nội soi theo phân loại Kimura, Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh Tập 13 Phụ bản của Số 1 2009.
13. **Lê Văn Tuấn (2012).** Khảo sát nhận thức và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng ở bệnh nhân viêm loét dạ dày, tá tràng tại bệnh viện E 6 tháng đầu năm 2012. *Tạp chí Y học thực hành*.854:209-213.

- 14. Hoàng Bùi Bảo, Lê Hữu Lợi (2013).** Nghiên cứu chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối, Trường Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện đa khoa tỉnh Kontum.
- 15. Wen Z, Li X, Lu Q, et al (2014).** Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: a longitudinal study. *BMC gastroenterology*.14(149).
- 16. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Thị Thùy Liên (2019).** Nghiên cứu chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp bằng bộ câu hỏi SF-36. *Tạp chí Y dược học*. 2019;9(2):63.

SUMMARY**THE QUALITY OF LIFE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTED
DUODENAL ULCER PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT
AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL****Hoang Anh Tu¹, Nguyen Thi Van Hong², Vu Thi Lan Anh³**¹Tamam Hospital²Hanoi Medical University³Hanoi Medical University Hospital

Objective: Assessment of the quality of life and related factors of helicobacter pylori infected duodenal ulcer patients before and after treatment at Hanoi Medical University Hospital. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out at Hanoi Medical University Hospital on 200 patients with duodenal ulcers infected with Helicobacter pylori before and after treatment with the aim of assessing the quality of life of patients and describing a patient's quality of life. number of influencing factors. **Results and conclusion:** show that the mean score of quality of life according to the SF-36 scale (100 point scale) is 66.66 ± 13.70 . Most patients with duodenal ulcer have an average quality of life according to the SF-36 scale with a rate of 70.5%. The percentage of patients with low quality of life is 0.5%. There is a relationship between the quality of life and the age group from 40 years old and above, place of residence. The level of change in physical health, mental health, quality of life in the group with epigastric pain, nocturnal pain before treatment improved significantly than the other group with statistical significance with $p < 0.05$. Hospitals need to research solutions to improve pain symptoms in patients with duodenal ulcers infected with Helicobacter pylori so that patients have a better quality of life, especially in the elderly.

Keywords: SF-36, quality of life, duodenal ulcer, Helicobacter pylori.

XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ KẼM, ĐỒNG HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Trần Thị Phương Anh¹, Đặng Văn Em², Đặng Thị Dịu Hiền²

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định nồng độ kẽm, đồng huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và mối liên quan với lâm sàng của bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** tiến cứu, nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh gồm 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu 70 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, nhóm đối chứng 30 người khỏe mạnh tại bệnh viện da liễu Trung Ương. **Kết quả:** Nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân nhóm nghiên cứu ($0,56 \pm 0,11$) có giảm hơn so với nhóm đối chứng ($0,71 \pm 0,11$), $p < 0,05$. Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh với $p < 0,05$ còn nồng độ đồng huyết thanh nhóm nghiên cứu sự thay đổi so với nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. **Kết luận:** Có sự giảm nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và liên quan với mức độ bệnh, nồng độ đồng huyết thanh ở nhóm bệnh lớn hơn nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: nồng độ kẽm, đồng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn dịch không đặc hiệu cơ quan. Bệnh gây tổn thương nhiều cơ quan nội tạng và tổn thương da, gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và là bệnh có tỉ lệ tử vong cao nhất trong bệnh da liễu- dị ứng. Bệnh phổ biến trên toàn thế giới, chủ yếu gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ [1]. Nguyên nhân và cơ chế của lupus ban đỏ hệ thống vẫn chưa thực sự rõ ràng. Nhiều tác giả cho rằng mất cân bằng oxy hoá là một trong những yếu tố làm bệnh trầm trọng hơn [2], quá trình này có thể bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi nồng độ các nguyên tố vi lượng trong huyết thanh. Đồng, kẽm là các yếu tố vi lượng đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình sinh trưởng và phát triển của cơ thể con người, có nhiều nghiên cứu về đồng, kẽm và mối

liên quan với các bệnh dị ứng miễn dịch, một số bệnh có yếu tố tự miễn, tuy nhiên hiện tại ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa đồng, kẽm và bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Vì vậy chúng tôi chọn đề tài này nhằm đạt mục tiêu: “Xác định nồng độ kẽm, đồng huyết thanh và mối liên quan với lâm sàng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống”

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 70 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (nhóm nghiên cứu) và 30 người nhóm đối chứng.

Nhóm nghiên cứu: Bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương từ tháng 7/2021 đến tháng 5/2022, đồng ý tham gia nghiên cứu, được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống theo bảng tiêu chuẩn chẩn đoán SLE của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) chỉnh sửa năm 1997 bao gồm 11 tiêu chuẩn, chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4/11 tiêu chuẩn.

Nhóm chứng: Người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới với nhóm nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang so sánh có đối chứng.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Đặng Văn Em

Tác giả liên hệ chính:

Trần Thị Phương Anh

Email: phuonganhtran040592@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 03/9/2022

Ngày phản biện: 21/10/2022

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

2.3. Vật liệu nghiên cứu

- Máy xét nghiệm các yếu tố đồng, kẽm:
 - + Máy quang phổ hấp thụ nguyên tử ngọn lửa 240FS-AA của hãng Agilent – Mỹ
 - + Các thông số: Khe đo: 0,2 mm; cường độ dòng điện ca tốt rỗng: 8-10 mA (đối với Zn), độ nhạy 0,05 microgam/ml; bước sóng 245,3nm.
 - + Ngọn lửa: không khí/ acetylene
 - + Thời gian đo: 10 giây
 - + Nơi thực hiện: Khoa sinh hóa, Viện 69 Bộ Tư Lệnh Lãng Hồ Chí Minh.

- Các hóa chất cần thiết khác

- Bộ câu hỏi thu thập số liệu

2.4. Kỹ thuật định lượng kẽm, đồng trong huyết thanh

- Phương pháp: phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử là phương pháp hiện đại, có độ nhạy và độ chính xác cao, thường được sử dụng để định lượng các kim loại có hàm lượng rất bé trong mẫu kiểm tra.

- Nguyên lý: Nồng độ kẽm, đồng được xác định theo phương pháp hấp thụ nguyên tử. Mẫu sau khi được phá hủy bằng hỗn hợp HCL VÀ HNO₃ theo tỉ lệ 3:1 và loại bỏ hết HNO₃, HCl, cặn còn lại được hòa tan bởi dung dịch HCl 1N. Sau đó dung dịch thu

được sẽ được phun vào ngọn lửa Acetylen không khí và do các giá trị hấp thụ các bức xạ cộng hưởng bởi các nguyên tử trung tính của các nguyên tố cần xác định đã được sinh ra trong quá trình nguyên tử hóa mẫu, người ta dùng đèn catot tương ứng với từng nguyên tố.

- Các bước tiến hành: lấy 2ml huyết thanh và 1ml HCl lắc đều xong đó để yên trong vòng 10 phút. Tiếp theo thêm TCA 10% lắc đều rồi để tiếp tục trong 30 phút. Đem li tâm rồi hút khoảng 8ml dịch nổi. Cho thêm 1.5ml potassium acetat 30% và 2ml bathophenan throlin lắc đều để trong vòng 5 phút. Thêm 1ml methylisobutylketone lắc mạnh đều 10 giây, để lắng và sử dụng phần dịch hữu cơ cho xét nghiệm.

Hút 2 ml dịch chuẩn với methylisobutylketone, thêm các chất thử như chuẩn bị mẫu. Xác định đường chuẩn các nồng độ :0, 0.3, 0.5, 1.0

- Đọc kết quả: So sánh đường chuẩn với đường mẫu thử và tương ứng với lượng kẽm, đồng cần định lượng.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm IBM SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của 2 nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng của hai nhóm

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu	Nhóm đối chứng	p
Nam/nữ	6/94	6/24	>0,05
Độ tuổi trung bình	38,77 ± 15,31	40,20 ± 16,05	>0,05

Nhận xét: Tuổi trung bình và giới tính hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%, p > 0,05.

Bảng 3.2. Nồng độ kẽm, đồng huyết thanh của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng

Nồng độ	Nhóm	n	$\bar{x} \pm SD$	p
Nồng độ kẽm huyết thanh (mg/l)	Nhóm nghiên cứu	70	0,56 ± 0,11	< 0,05
	Nhóm đối chứng	30	0,71 ± 0,11	
Nồng độ đồng huyết thanh (mg/l)	Nhóm nghiên cứu	70	0,72 ± 0,13	> 0,05
	Nhóm đối chứng	30	0,70 ± 0,16	
Tỉ số nồng độ kẽm/đồng	Nhóm nghiên cứu	70	0,80 ± 0,20	< 0,05
	Nhóm đối chứng	30	1,06 ± 0,29	

3.2 Nồng độ kẽm, đồng huyết thanh của nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống so sánh với nhóm đối chứng.

Nhận xét: Nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm đối chứng, điều này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ đồng huyết thanh của nhóm nghiên cứu tăng nhẹ so với nhóm đối chứng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ số nồng độ kẽm/đồng huyết thanh

ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

3.3 Mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI

Bảng 3.3. Mối liên quan nồng độ kẽm huyết thanh và mức độ hoạt động bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI (n=70)

Mức độ hoạt động	n	Nồng độ kẽm huyết thanh ($\bar{x} \pm SD$, mg/l)	p
Hoạt động nhẹ	45	$0,64 \pm 0,12$	<0,05
Hoạt động trung bình	21	$0,60 \pm 0,10$	
Hoạt động nặng	4	$0,64 \pm 0,04$	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ hoạt

động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

Bảng 3.4. Mối liên quan nồng độ đồng huyết thanh và mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI (n=70)

Mức độ hoạt động	n	Nồng độ đồng huyết thanh ($\bar{x} \pm SD$, mg/l)	p
Hoạt động nhẹ	45	$0,73 \pm 0,12$	>0,05
Hoạt động trung bình	21	$0,71 \pm 0,15$	
Hoạt động nặng	4	$0,70 \pm 0,06$	

Nhận xét: Chưa phát hiện mối liên quan giữa nồng độ đồng huyết thanh và mức độ hoạt động của bệnh SLE ở khoảng tin cậy 95% với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1 Nồng độ kẽm, đồng huyết thanh bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống so sánh với nhóm đối chứng

Qua bảng 3.2 cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh trung vị ở nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống là $(0,56 \pm 0,11 \text{ mg/l})$, thấp hơn so với nhóm đối chứng $(0,71 \pm 0,11 \text{ mg/l})$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Điều này có thể gợi ý những bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống có sự giảm hấp thu hoặc tăng đào thải kẽm so với người bình thường và có biểu hiện suy giảm miễn dịch. Nồng độ đồng huyết thanh của 2 nhóm sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả nồng độ kẽm, đồng trong nghiên cứu này phù hợp với một số tài liệu mà chúng tôi tham khảo được trên thế giới. Theo nghiên cứu của tác giả Eliel Marcio Pedro và cộng sự 2019, kết quả thu được nồng độ kẽm trong huyết thanh bệnh nhân SLE giảm so với nhóm chứng khỏe mạnh ($p < 0,05$), nồng độ đồng huyết thanh hai nhóm sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [3]. Kẽm là một yếu tố cần thiết cho hoạt động của nhiều enzyme, nó là một thành phần thiết yếu của hơn 300 metalloenzyme và hơn 2000 nhân tố phiên mã cần thiết cho qui định của lipid, protein, chuyển hóa acid nucleic và phiên mã gen. Do đó kẽm cũng có tác động tới sự tăng sinh tế bào lympho, từ đó kẽm cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc điều

chính hệ thống miễn dịch, cả miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được [4]. Vì vậy, khi thiếu kẽm sẽ ảnh hưởng đến sự trưởng thành của các tế bào B và T, ảnh hưởng đến chức năng miễn dịch của các tế bào này đồng thời tạo ra một tỷ lệ không cân bằng giữa Th1 và Th2, các tế bào T điều hòa và tiền viêm, suy yếu chức năng tế bào NK [4].

Đồng đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa chất của cơ thể. Đồng góp phần sản xuất collagen và elastin, làm tăng cường độ đàn hồi của da. Đồng làm tăng cường độ đàn hồi của mạch máu, các biểu mô và mô liên kết khắp cơ thể. Cu có vai trò trong việc sản xuất hemoglobin, myelin, melanin và nó cũng giúp tuyến giáp hoạt động bình thường. Cu hoạt động như một chất chống oxy hóa, trung hòa các gốc tự do là tác nhân gây hại đến nhiều tế bào. Cu cũng tham gia vào hệ thống miễn dịch của cơ thể [5]. Ngoài ra đồng còn có tính kháng khuẩn và chống viêm [6]. Nghiên cứu của tác giả Adnan Yilmaz năm 2004 với nhóm bệnh nhân SLE là 27 người so với nhóm chứng khỏe mạnh là 20 người tương xứng về độ tuổi và giới tính, nồng độ Cu cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh ($p < 0.001$) và nồng độ của Zn nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0.05$) [7]. Theo Sahebari M và cộng sự năm 2014 có kết quả thu được nồng độ Zn và tỉ lệ Zn/Cu trong huyết thanh của bệnh nhân SLE giảm đáng kể so với người cùng độ tuổi khỏe mạnh ($p < 0.001$), nồng độ đồng huyết thanh của 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,4$).

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI

Kết quả tại bảng 3.3 cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh có mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Kết quả tại bảng 3.4 cho thấy nồng độ đồng huyết thanh không có mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

lupus ban đỏ hệ thống. Như vậy, nồng độ kẽm huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống giảm so với nhóm người khỏe, sự giảm này có liên quan đến mức độ hoạt động nặng nhẹ của bệnh. Các nguyên tố như kẽm (Zn), đồng (Cu) đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì bảo vệ oxy hóa của tế bào [2]. Zn tham gia vào quá trình tổng hợp DNA và protein, tăng sinh tế bào, vận chuyển điện tử và bảo vệ tế bào chống lại các gốc tự do gây hại [8]. Cu là thành phần trung tâm của enzyme chống oxy hóa superoxide dismutase [9]. Nó cũng là một thành phần thiết yếu của ceruloplasmin bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do các gốc tự do [9]. Do vậy mức độ hoạt động bệnh SLE có liên quan tới sự thay đổi nồng độ kẽm, đồng trong huyết thanh theo cơ chế nồng độ đồng tăng do tăng tổng hợp ceruloplasmin của gan, kẽm giảm do đáp ứng chống stress oxy hóa trong viêm, mà kẽm là cofactor của enzyme tham gia chống stress oxy hóa nên khi bị sử dụng mất thì trong nồng độ trong huyết thanh giảm. Sự mất nhiều hay ít có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh SLE.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ kẽm huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống ($0,56 \pm 0,11$ mg/l) giảm so với nhóm đối chứng ($0,71 \pm 0,11$ mg/l). Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh.

Nồng độ đồng huyết thanh bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống cao hơn nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên Khoa khám bệnh Bệnh viện Da liễu Trung Ương đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi thu thập bộ số liệu phục vụ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Askanase A, Shum K, Mitnick H (2012). Systemic lupus erythematosus: an overview. *Soc Work Health Care*.

- 51(7):576-586.
doi:10.1080/00981389.2012.683369
2. **Ho E, Courtemanche C, Ames BN (2003).** Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr.* 133(8):2543-2548. doi:10.1093/jn/133.8.2543
 3. **Pedro EM, da Rosa Franchi Santos LF, Scavuzzi BM, et al (2019).** Trace Elements Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Insulin Resistance. *Biol Trace Elem Res.* 191(1):34-44. doi:10.1007/s12011-018-1592-7
 4. **Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P (2018).** Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 10(1). doi:10.3390/nu10010068
 5. **Osredkar J, Sustar N (2011).** Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clinic Toxicol S.* 3(2161):0495.
 6. **Abd-El Ghany AA (2010).** Evaluation of serum zinc and copper in psoriasis. *AAMJ.* 8(1).
 7. **Yilmaz A, Sari RA, Gundogdu M, Ket al (2005).** Trace elements and some extracellular antioxidant proteins levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 24(4):331-335. doi:10.1007/s10067-004-1028-y
 8. **Ho E, Courtemanche C, Ames BN (2005).** Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr.* 133(8):2543-2548. doi:10.1093/jn/133.8.2543
 9. **Sahebari M, Abrishami MM, Moezzi A, et al (2014).** Association between serum trace element concentrations and the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 23(8):793-801. doi:10.1177/0961203314530792

SUMMARY**THE SERUM CONCENTRATION OF ZINC, COPPER IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RELATION WITH ACTIVITY DISEASE****Tran Thi Phuong Anh¹, Dang Van Em², Dang Thi Diu Hien²**¹Hanoi Medical University²108 Military Central Hospital

Objectives: Determination of zinc, serum copper and clinical association of systemic lupus erythematosus. **Subjects and methods:** A cross sectional study uses observation to compare and contrast, including 2 groups: study group 70 patients with lupus erythematosus, 30 healthy people in the control group at National hospital of dermatology and verneology. **Results:** Concentration of serum zinc is lower for lupus erythematosus patients than for healthy people, $p < 0,05$. In each age group, serum zinc concentration in the study group was lower than in the control group. Serum zinc concentrations at 3 disease activity levels were lower than the control group with $p < 0.05$ and the change in serum copper concentration in the study group compared to the control group was not statistically significant with $p > 0.05$. **Conclusion:** There was a decrease in serum zinc levels in patients with systemic lupus erythematosus and was related to disease severity, while serum copper concentrations were unchanged compared with controls.

Keywords: copper concentration, zinc concentration, lupus erythematosus.

SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở NGƯỜI BỆNH HỘI CHỨNG WOLFF-PARKINSON-WHITE CÓ VÀ KHÔNG CÓ CƠN RUNG NHỊ

Trần Song Giang¹, Lê Sỹ Hiệu², Chu Dũng Sĩ^{1,3,4}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu (NC) sự khác biệt Đặc điểm lâm sàng (LS), cận lâm sàng (CLS) và yếu tố nguy cơ ở người bệnh (NB) hội chứng Wolff - Parkinson - White (WPW) có cơn rung nhĩ (RN) và không có RN qua thăm dò điện sinh lý học tim (ĐSLHT). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 49 NB vào điều trị tại Viện tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 8/2020 - 8/2021 được chia làm 2 nhóm: Nhóm NC gồm 18 NB hội chứng WPW có cơn RN (trên LS hoặc trong thăm dò ĐSLHT) và nhóm chứng gồm 31 NB có hội chứng WPW điển hình trên Điện tâm đồ (ĐTĐ) khi nhịp xoang. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm NC là $43,8 \pm 17,6$ năm. Tỷ lệ nam giới trong nhóm WPW có RN cao hơn nhóm WPW không có RN (83,3% so với 48,3%) với $p < 0,05$, tỷ lệ nữ giới trong nhóm WPW có RN lại thấp hơn so với nhóm WPW không có RN (38,8% so với 51,7%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Triệu chứng choáng, ngất trong cơn RN gặp ở nhóm RN (27,8%) cao hơn nhóm không có RN (6,5%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tần số tim trong cơn RN trung bình là 205 ± 47 nhịp/phút. Trên ĐTĐ trong cơn RN có khoảng RR ngắn nhất là 246 ± 40 ms. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về các chỉ số CLS (huyết học, sinh hóa, ĐTĐ) và các yếu tố nguy cơ.

Từ khóa: Lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ, hội chứng wpw, rung nhĩ

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Wolff-Parkinson-White (WPW) là hội chứng do tồn tại đường nối tắt từ tâm nhĩ tới tâm thất bỏ qua nút nhĩ thất, nên xung động điện từ nút xoang không chỉ đi qua nút nhĩ-thất mà còn đi theo một đường dẫn truyền nối từ nhĩ xuống thất gọi là đường dẫn truyền phụ (ĐDTP) (hay là cầu Kent), khi đó một phần của tâm thất sẽ được khử cực sớm hơn so với bình thường tạo nên hình ảnh điện tâm đồ (ĐTĐ) đặc trưng được gọi là hội chứng WPW [1], [2].

Rung nhĩ (RN) là rối loạn nhịp thường gặp sau cơn nhịp nhanh do vòng vào lại nhĩ thất (AVRT), đôi khi xuất hiện đơn độc ở hội chứng WPW⁷, Tỷ lệ RN ở hội chứng WPW gặp 10 – 32% [1], [2], [3]. Khi RN ở WPW xung động dẫn truyền rất nhanh xuống tâm thất qua ĐDTP, dễ gây rối loạn huyết động, nguy hiểm nhất là đột tử do rung thất [1], [2], [3].

Theo các nghiên cứu (NC) thì tỷ lệ đột tử do tim ở người bệnh (NB) mắc hội chứng WPW thấp 0,25 – 0,39% mỗi năm. Mặc dù tỷ lệ đột tử thấp, nhưng tử vong ở những NB có quả tim gần như bình thường [1], [2], [3]. Do đó việc kiểm soát RN ở NB có hội chứng WPW cũng là một vấn đề quan trọng. Vậy câu hỏi đặt ra cơ chế nào gây có thể gây RN ở NB có hội chứng WPW? Yếu tố nào trên lâm sàng (LS), cận lâm sàng (CLS) gợi ý giúp chúng ta nhận biết được các yếu tố nguy cơ này như thế nào

Thế giới cũng nhiều tác giả NC về RN ở hội chứng WPW như Campbell KW [4], Oddsson H [5], Kalarus Z [6]... Tại Việt Nam cũng nhiều tác giả NC về hội chứng

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Bệnh viện Đa khoa khu vực Ngọc Lặc

³Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng - Vĩnh Bảo

⁴Bộ môn Nội Y học hiện đại, Học viện Y Dược CT Việt Nam

Tác giả thực hiện chính: **Trần Song Giang**

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Chu Dũng Sĩ

Email: sichu.bvbachmai@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 13/02/2023

Ngày phản biện: 03/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

WPW như Chu SD và cộng sự [2]... Tuy nhiên ít có NC về RN ở hội chứng WPW. Do đó chúng tôi tiến hành NC này với mục tiêu chính là “So sánh đặc điểm LS, CLS và các yếu tố nguy cơ ở NB hội chứng WPW có và không có cơn RN”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm 49 người bệnh WPW vào điều trị tại Viện tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 8/2020 – 8/2021.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả 49 người bệnh NC được chia làm 2 nhóm:

Nhóm nghiên cứu: Gồm 18 NB hội chứng WPW có cơn RN phát hiện trên lâm sàng hoặc trong thăm dò điện sinh lý học tim (ĐSLHT).

Nhóm chứng: gồm 31 NB có hội chứng WPW điển hình trên ĐTD khi nhịp xoang, trong tiền sử hoặc hiện tại có các RLNT thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn ĐTD hội chứng WPW [1], [2]: Khoảng PR ngắn < 0,12s với sóng P bình thường. Có sóng delta là phần trát đậm ở phần đầu phức bộ QRS. Phức bộ QRS giãn rộng bất thường $\geq 0,11$ s. Có thể có sự thay đổi của đoạn ST và T: Chênh trái chiều với sóng delta và phần chính của phức bộ QRS

Chẩn đoán ĐTD rung nhĩ ở hội chứng WPW [1], [2]: Tần số thất thường rất nhanh > 200 chu kỳ/phút, không đều; Không thấy sóng P; QRS thay đổi về hình dạng và hình thái; Trục vẫn ổn định không giống như nhanh thất đa hình.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: NC mô tả chùm bệnh. Chọn mẫu thuận tiện, theo trình tự thời gian

2.3.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Thời gian NC: từ tháng 8/2020 – 8/2021.

Địa điểm NC: Viện tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai.

2.3.3. Các biến số nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm NC:

Tuổi, Giới tính, Rối loạn lipid máu (RLLPM), Đái tháo đường, tăng huyết áp (THA), bệnh van tim, bệnh mạch vành, cường giáp.

Các yếu tố nguy cơ: Hút thuốc, Thừa cân, béo phì (xác định dựa vào BMI của NB)

Đặc điểm lâm sàng: Nhịp tim, huyết áp, hồi hộp trống ngực, đau ngực, khó thở, choáng, ngất

Các biến số CLS: XN máu với các biến số: Huyết học, Sinh hóa (Ure máu, Creatinin, Glucose máu, lipid máu). Điện tâm đồ (ĐTD) 12 chuyển đạo: Tần số tim, Khoảng PR, Độ rộng QRS, Sóng delta. Siêu âm tim: Kích thước nhĩ trái, Dd, Ds, EF, bệnh lý về van tim, và các bệnh tim kèm theo.

2.4. Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập và xử lý, phân tích bằng phần mềm SPSS 20. Các biến số định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn; Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. So sánh các giá trị trung bình bằng kiểm định T-test; so sánh tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương (χ^2). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về tuổi giới:

NC trong thời gian từ 8/2020 - 8/2021 có 49 NB có hội chứng wpw, được chia làm 2 nhóm có 18 trường hợp RN cơn (gồm 6 trường hợp RN cơn trên lâm sàng và 12 trường hợp trong thăm dò ĐSLHT) và 31 trường hợp không có RN vào điều trị tại Viện Tim Mạch Bệnh viện Bạch Mai, kết quả:

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới

Đặc điểm		Chung		WPW rung nhĩ		WPW không rung nhĩ		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Tuổi (Năm)	Chung	49	43,8 ± 17,6	18	49,2 ± 15,6	31	40,7 ± 15,4	>0,05
	Nam	30	42,5 ± 14,3	15	46,3 ± 14,6	15	41,8 ± 13,5	>0,05
	Nữ	19	55,6 ± 15,7	3	63,7 ± 14,2	16	52,3 ± 16,3	>0,05
Giới tính		n	%	n	%	n	%	
Nam		30	61,2	15	83,3	15	48,3	<0,05
Nữ		19	38,8	3	16,7	16	51,7	

Bảng 3.1: Tuổi trung bình của nhóm NC 43,8 ± 17,6 tuổi. Nữ giới có độ tuổi trung bình (55,6 ± 15,7) cao hơn nam giới (42,5 ± 14,3) với $p > 0,05$. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (61,2% so với 38,8%) với $p > 0,05$. Tỷ lệ Nam giới trong nhóm WPW có RN cao hơn nhóm không có RN (83,3% so với 48,3%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); trong khi tỷ lệ Nữ giới trong nhóm WPW có RN lại thấp hơn so với nhóm không có RN (38,8% so với 51,7%), sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuổi được biết là một yếu tố nguy cơ độc lập của RN, tuổi càng cao nguy cơ RN càng tăng [7], sự gia tăng này được giải thích bằng sự gia tăng của gánh nặng bệnh tật tăng lên theo tuổi. Tương đồng là Oddsson H [5] NC hội chứng WPW gồm 54 NB có RN và 129 NB không có RN. Độ tuổi trung bình của mẫu NC là 37 ± 16 tuổi [10 - 79]. Độ tuổi trung bình của nhóm có RN (45 ± 15 tuổi) cao hơn nhóm không có RN (34 ± 16 tuổi) với $p = 0,0001$. Chung cả 2 nhóm tỷ lệ nam/nữ là 108/75. Tỷ lệ nam ở nhóm có RN (74%) cao hơn nhóm không có RN (53%) với $p = 0,004$.

Tuy nhiên Kalarus Z [6] có 114 NB hội chứng WPW qua thăm dò ĐSLHT cho thấy 42 trường hợp có RN (36,84%) và 72 (63,16%) không có RN. Độ tuổi trung bình của nhóm có RN và không có RN lần lượt là 37,0 và 37,4 tuổi. Tỷ lệ nữ giới ở nhóm

có RN (47,62%) lại cao hơn nhóm không có RN (40,28%); Nhưng sự khác biệt về tuổi và giới tính giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê [6]. NC của Bauernfeind RA [8], độ tuổi trung bình của nhóm NC là 36 ± 15 tuổi [12 - 67], không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm hội chứng WPW có RN ($n = 30$) và nhóm không có RN ($n = 58$) [8], sự khác biệt về tỷ lệ giới tính giữa hai nhóm cũng không có sự khác biệt. Waspe LE [9] cho thấy độ tuổi giữa nhóm hội chứng WPW có RN là 29 ± 8 tuổi [13 - 39] và nhóm hội chứng WPW không có RN là 32 ± 11 tuổi [17 - 70], còn tỷ lệ nam/nữ ở nhóm có RN và không RN lần lượt là 7/11 và 6/9, đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê [9]. Nhóm Emkanjoo Z ($n=119$) [10], độ Tuổi trung bình của nhóm WPW có RN và không có RN là 33,3 ± 11,5 và 35,3 ± 13,8 tuổi, tỷ lệ nam giới ở nhóm có RN (66,7%) cao hơn nhóm không có RN (48,8%) [10]; Tuy nhiên, sự khác nhau về tuổi trung bình và tỷ lệ giới tính giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. NC của chúng tôi có khác một số tác giả trên có lẽ do cỡ mẫu của chúng tôi bé, một số tác giả NC trên nhóm đối tượng có trẻ em [5], [8], [9] nên có sự khác nhau.

Mặc dù vậy, Chen PS [11] báo cáo tuổi trung bình nhóm WPW có RN ($n = 166$) là 32 ± 14 tuổi và nhóm không có RN ($n=176$) là 29 ± 15 tuổi. Sự khác biệt về

tuổi giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê, nhưng tỷ lệ nam/nữ ở nhóm có RN (121/45) là khác so với nhóm không có RN (102/74), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [11], tương đồng với NC chúng tôi. Mặt khác khi đối chiếu với các NC chung về RN như NC hồi cứu lớn về người lớn tuổi (≥ 65 tuổi) của Hoa Kỳ vào năm 2007 đã báo cáo tỷ lệ mắc RN ở phụ nữ (7,4%) là thấp hơn so với nam giới (10,3%). NC Framingham trong giai đoạn

1998–2007 cũng cho kết quả tương tự; tỷ lệ hiện mắc ở phụ nữ là 49,4% thấp hơn ở nam giới (96,2%) [12]; Ngoài ra, một thử nghiệm đối chứng, ngẫu nhiên, dựa trên cộng đồng ở Thụy Điển, trong đó các cá nhân từ 75–76 tuổi được đăng ký để sàng lọc RN, cho thấy tỷ lệ RLNT này ở phụ nữ cũng thấp hơn ở nam giới (9,2% so với 15%) [13], phù hợp NC chúng tôi.

3.2. Bệnh lý kèm theo và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 3.2. Bệnh lý kèm theo và một số yếu tố nguy cơ tim mạch

Đặc điểm chung	WPW rung nhĩ		WPW không rung nhĩ		Chung	
	n	%	n	%	n	%
1. Bệnh lý kèm theo:						
Tăng huyết áp	6	33,3	3	9,7	9	18,9
Bệnh mạch vành	0	0	3	9,7	3	6,1
Bệnh van tim	0	0	1	3,3	1	2,1
Cường giáp	1	5,6	1	3,3	2	4,2
2. Các yếu tố nguy cơ:						
Hút thuốc	1	5,6	1	3,3	2	4,2
Rối loạn Lipid máu	1	5,6	1	3,3	2	4,2
Thừa cân, béo phì	2	11,3	6	19,3	8	16,8

Qua **Bảng 3.2** đánh giá về bệnh kèm theo giữa hai nhóm NB cho thấy THA là bệnh kèm theo gặp nhiều nhất ở cả 2 nhóm NB 18,9% chung cho cả hai nhóm. Tỷ lệ mắc bệnh THA ở nhóm hội chứng WPW có RN (33,3%) cao hơn nhóm WPW không RN (9,7%). Ngoài ra còn gặp các yếu tố khác như thừa cân, béo phì, rối loạn lipid máu, hút thuốc. Trong NC này, không ghi nhận trường hợp nào có bệnh tim bẩm sinh (đặc biệt là bệnh Ebstein - là loại tim bẩm sinh có liên quan mạnh nhất đến hội chứng WPW) và các bệnh van tim, cơ tim...

Theo các báo cáo hầu hết người bệnh WPW không có cùng tồn tại bất thường về bệnh tim cấu trúc, nhưng bất

thường Ebstein là bệnh tim bẩm sinh liên quan chặt chẽ nhất với hội chứng WPW, ngoài ra mối liên hệ giữa sa van hai lá với ĐDTP bên trái, và hình thái WPW gia đình có liên quan đến bệnh cơ tim phì đại [3], [7]. Tuy nhiên trong quá trình phát triển của con người cùng với sự gia tăng về tuổi đồng hành với sự gia tăng về khả năng mắc các bệnh đi kèm và các yếu tố nguy cơ tim mạch như: THA, tiểu đường, bệnh mạch vành, bệnh nội tiết chuyển hóa, rối loạn lipid máu, hút thuốc...

Trong những năm gần đây nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh đồng mắc được xác định liên quan đến sự phát triển và tiến triển của RN nói chung, một số yếu tố không thể thay đổi được như tuổi, giới, dân tộc, gen... tuy nhiên một số yếu

tổ có thể thay đổi được như: THA, bệnh mạch vành, suy tim, tiểu đường, cường giáp, béo phì... nếu kiểm soát tốt những yếu tố đó giúp chúng ta kiểm soát được sự phát triển và tiến triển của RN [3], [7].

Nhóm Emkanjoo Z [10] NC 88 NB hội chứng WPW. Trong số 30 NB hội chứng WPW có RN, 13 trường hợp có bệnh tim mạch kèm theo gồm: 1 bệnh mạch vành, 1 THA, 1 bệnh cơ tim, 4 bệnh van tim, 2 bệnh tim bẩm sinh (Ebstein). Trong số 58 NB hội chứng WPW không có RN, 15 trường hợp có bệnh tim mạch kèm theo gồm: 2 bệnh mạch vành, 5 THA, 3 bệnh cơ tim, 2 bệnh van tim, 1 tâm phế mạn, 2 bệnh tim bẩm sinh (1 thông liên nhĩ, 1 dị tật đảo gốc động mạch).

Theo Chen PS [11], bệnh lý tim kèm theo chiếm 37/166 (22,3%) ở nhóm hội chứng WPW có RN và 57/176 (32,4%) ở nhóm không RN, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$. Các trường hợp có bệnh lý tim kèm theo ở nhóm có RN gồm 1 bệnh tim bẩm sinh, 3 bệnh mạch vành, 13 bệnh Ebstein, 2 bệnh cơ tim phì đại, 2 bệnh cơ tim giãn vô căn, 12 sa van 2 lá, 2 bệnh cơ tim do nhịp nhanh và 6 bệnh van tim. Ở nhóm không có RN, các trường hợp bệnh mắc kèm gồm 2 bệnh tim bẩm sinh, 13 bệnh mạch vành, 16 bệnh Ebstein, 1 bệnh cơ tim phì đại, 6 bệnh cơ tim giãn vô căn, 14 sa van 2 lá, 5 bệnh cơ tim do nhịp nhanh và 2 bệnh van tim. Tác giả Chen PS [11] đưa ra kết luận rằng sa van 2 lá và bệnh Ebstein là mặt bệnh tim kèm theo gặp nhiều nhất trong NC của họ.

Trong khi đó, Oddsson H [5] NC cho thấy bệnh tim kèm theo ở nhóm WPW có RN và không có RN chiếm 9/54 và 17/129 trường hợp; tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ có bệnh tim kèm theo giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, ở nhóm có RN có 3 NB thiếu máu cơ tim cục bộ, 3 THA và 3 bệnh cơ tim phì đại. Ở

nhóm không có RN có 4 NB thiếu máu cơ tim cục bộ, 1 THA, 2 thông liên thất, 1 bệnh cơ tim hạn chế, 2 bệnh van tim, 1 giãn động mạch chủ và 6 bệnh cơ tim phì đại.

Nhóm NC của Kalarus đánh giá trên 42 người bệnh WPW có RN và 72 NB không có RN. Ở nhóm có RN, có 4,76% bệnh mạch vành, 9,52% THA, 4,76% sa van hai lá, 2,38% bệnh cơ tim. Ở nhóm không RN, 4,16% bệnh mạch vành, 6,94% THA, 4,16% sa van hai lá và là không có trường hợp nào bệnh cơ tim. Sự khác biệt về bệnh tim kèm theo ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê [6]. NC của Waspe LE thu được kết quả sự khác biệt về tỷ lệ có bệnh tim kèm theo ở nhóm WPW có RN (3/11 trường hợp) và không có RN (2/9 trường hợp) là không có ý nghĩa thống kê. Bệnh tim kèm theo ở nhóm WPW có RN gồm 1 bệnh mạch vành, 1 sa van 2 lá và 1 hẹp van 2 lá do thấp tim. Bệnh tim kèm theo ở nhóm WPW không có RN là 2 trường hợp bệnh mạch vành [9]. Campbell RW [4] NC 100 trường hợp WPW, trong đó Nhóm có RN ($n=32$) gồm 1 trường hợp Ebstein, 1 bệnh cơ tim, 1 bệnh van hai lá, 1 bệnh van động mạch chủ, 1 bệnh THA, 1 bệnh phế quản mạn; Nhóm không có RN ($n=68$) gồm 5 trường hợp hẹp van hai lá bằng bóng, 3 Ebstein, 3 bệnh cơ tim, 2 bệnh mạch vành, 1 THA, 1 bệnh van hai lá, 1 bệnh van hai lá kèm van động mạch chủ.

NC của chúng tôi ít gặp các bệnh lý tim bẩm sinh như Ebstein, có lẽ do cỡ mẫu thấp, ngoài ra đối tượng NC của chúng tôi có độ tuổi trung bình cao ($49,2 \pm 15,6$ năm), do vậy cũng sẽ ít gặp các bệnh này, đồng thời sự gia tăng về tuổi đồng hành với tăng khả năng mắc các bệnh tim mạch đi kèm như THA, bệnh mạch vành, tiểu đường... cũng chính là yếu tố nguy cơ của RN nói chung và RN ở hội chứng WPW nói riêng. Sự gia tăng này được giải thích bằng các tác động bất lợi của các bệnh lý trên tới tổn thương cơ tâm nhĩ [4].

3.3. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	WPW có rung nhĩ n(%)	WPW không rung nhĩ, n(%)	p
Hội hợp đánh trống ngực	17 (94,4%)	30 (96,8%)	> 0,05
Đau hoặc tức ngực	2 (11,1%)	8 (25,8%)	> 0,05
Khó thở	2 (11,1%)	4 (12,9%)	> 0,05
Choáng/ngất	5 (27,8%)	2 (6,5%)	<0,05

Bảng 3.3: Triệu chứng hội hợp đánh trống ngực chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm có và không có cơn RN (94,4% so với 96,8%), tỷ lệ xuất hiện khá tương đồng giữa 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Nhóm WPW có RN xuất hiện triệu chứng choáng/ngất với tỉ lệ cao hơn nhóm không có RN (27,8% so với 6,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tác giả Waspe LE báo cáo kết quả NC triệu chứng lâm sàng trên nhóm WPW có RN gồm ngất (5/11 trường hợp), hội hợp đánh trống ngực (5/11 trường hợp), choáng (1/11 trường hợp); đáng chú ý có một trường hợp ngừng tim. Trong số 9 trường hợp ở nhóm WPW không có RN có 5 trường hợp choáng, 3 trường hợp hội hợp đánh trống ngực và 1 trường hợp ngất [9].

Trong các nhóm triệu chứng trên, sự hiện diện của triệu chứng ngất ở hội chứng WPW cũng đã được một số tác giả đánh giá nguy cơ đột tử. Auricchio V và cộng sự NC trên 36 người bệnh WPW có ngất và 65 NB không có ngất, tác giả thấy rằng sự

xuất hiện của triệu chứng ngất có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp để nhận biết các loạn nhịp nguy hiểm ở hội chứng WPW. Tương tự Auricchio A. cũng thấy rằng ngất là một triệu chứng thường gặp ở NB có hội chứng WPW nhưng sự xuất hiện của nó không xác định được nguy cơ đột tử. Hơn nữa giá trị tiên lượng của nó thấp hơn so với khoảng thời gian RR < 250ms trong cơn RN và thời gian chịu nhiệt độ khi điều trị RF của ĐDTP < 270ms. Tuy nhiên theo Paul T. NC trên 74 NB có tuổi ≤ 25 tuổi thấy rằng ở những NB trẻ mắc hội chứng WPW, sự xuất hiện của RN với đáp ứng thất nhanh trong quá trình NC điện sinh lý tương quan tốt với tiền sử ngất và có thể là nguyên nhân gây ngất ở hầu hết NB (độ nhạy 64%, độ đặc hiệu 100%) [15]. Do đó những người bệnh WPW trẻ tuổi xuất hiện ngất cũng là một dấu hiệu cần lưu ý và cần đánh giá kỹ các nguy cơ ở những NB này.

3.4. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân WPW có và không có cơn rung nhĩ

Bảng 3.4. Đặc điểm các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu

Chỉ số xét nghiệm	WPW có rung nhĩ ($\bar{X} \pm SD$) (n=18)	WPW không rung nhĩ ($\bar{X} \pm SD$) (n=31)	P
a. Sinh hóa máu			
Glucose	6,1 $\pm$ 0,9	5,9 $\pm$ 0,6	>0,05
Cholesterol	4,9 $\pm$ 1,0	4,6 $\pm$ 1,1	>0,05
LDL - Cholesterol	2,1 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,4	>0,05
HDL - Cholesterol	1,2 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	>0,05
Creatinin (mmol/l)	76,6 $\pm$ 14,6	68 $\pm$ 13,8	>0,05
Na ⁺ (mmol/l)	140,2 $\pm$ 3,6	138,3 $\pm$ 2,7	>0,05

K^+ (mmol/l)	$3,6 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,6$	$>0,05$
Cl^- (mmol/l)	$103,0 \pm 2,9$	$99,4 \pm 2,5$	$>0,05$
Troponin T	$15,9 \pm 6,2$	$14,2 \pm 3,4$	$>0,05$
b. Huyết học			
Hồng cầu (T/l)	$4,7 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,8$	$>0,05$
Hb (g/l)	$134,9 \pm 18,0$	$136,1 \pm 9,0$	$>0,05$
Bạch cầu (G/l)	$8,1 \pm 3,3$	$7,8 \pm 2,6$	$>0,05$
Tiểu cầu (G/l)	$256,5 \pm 50,4$	$238,3 \pm 22,7$	$>0,05$
c. Đặc điểm điện tim và siêu âm tim			
PR (ms)	$112,1 \pm 8,0$	$114 \pm 3,6$	$>0,05$
QRS (ms)	$131,3 \pm 7,4$	$123 \pm 8,4$	$>0,05$
Sóng delta dương ở V1 (%)	55,6	48,4	$>0,05$
Sóng delta âm ở V1 (%)	44,4	51,6	$>0,05$
NT(mm)	$32,5 \pm 3,6$	$34,2 \pm 2,2$	$>0,05$
Dd (mm)	$45,9 \pm 2,6$	$46,1 \pm 3,4$	$>0,05$
EF (%)	$64,2 \pm 5,4$	$63,0 \pm 6,7$	$>0,05$

Các chỉ số sinh hóa máu, huyết học, các đặc điểm trên điện tim và siêu âm tim của hai nhóm có và không có RN đều có chỉ số trung bình trong giới hạn bình thường (**Bảng 3.4**), Không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Kết quả tương đồng với Longle M khi NC từ 1995 - 2003 cũng gồm 2 nhóm 44 người bệnh WPW có RN và 373 NB không có RN thấy Không có sự khác biệt đáng kể về kích thước tâm nhĩ, phân suất tổng máu thất trái giữa hai nhóm [3]. Mặc dù có thể hình thái tâm nhĩ trên siêu âm chưa có sự thay đổi nhưng có thể đã có bất thường trong cấu trúc của chính tâm nhĩ là yếu tố gây nên cơn RN [14], điều này được chứng minh bằng một số NC thấy rằng RN vẫn xuất hiện sau khi NB đã được triệt đốt ĐDTP [14].

5. KẾT LUẬN

NC So sánh đặc điểm LS, CLS và yếu tố nguy cơ ở 49 người bệnh WPW bao gồm 18 trường hợp có cơn RN và 31 trường hợp không có RN qua thăm dò ĐSLHT cho kết quả:

- Tuổi trung bình của nhóm NC là $43,8 \pm 17,6$ năm. Nữ giới có độ tuổi trung bình cao hơn nam giới ($p > 0,05$), Nam giới chiếm tỷ lệ 61,2% cao hơn nữ giới là 38,5% ($p > 0,05$), chưa có sự khác biệt.

- Tỷ lệ nam giới trong nhóm WPW có RN cao hơn nhóm WPW không có RN (83,3% so với 48,3%) với $p < 0,05$, tỷ lệ nữ giới trong nhóm WPW có RN lại thấp hơn so với nhóm WPW không có RN (38,8% so với 51,7%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Triệu chứng hồi hộp đánh trống ngực chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm có và không có cơn RN. Triệu chứng choáng, ngất trong cơn RN gặp ở nhóm RN (27,8%) cao hơn nhóm không có RN (6,5%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tần số tim trong cơn RN trung bình là 205 ± 47 nhịp/phút. Trên ĐTĐ trong cơn RN có khoảng RR ngắn nhất là 246 ± 40 ms.

- Các chỉ số xét nghiệm huyết học, sinh hóa, ĐTĐ có trị số trung bình trong giới hạn bình thường, không có sự khác

biệt giữa 2 nhóm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Surawicz B., Knilans T.K., Chou T.C.(2008).** Electrocardiography in clinical practical, adult and pediatric. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.; 2008.
2. **Chu SD, Khanh PQ, Dong TV. (2018).** Development and evaluation of surface electrocardiogram in the septal accessory pathway localization in typical Wolff - Parkinson - White syndrome. Biomedical Research and Therapy; 5 (9): 2680 - 2687
3. **Longle M., Yibo L., Lexin W. (2004).** Relationship between accessory pathway location and occurrence of atrial fibrillation in patients with atrioventricular re-entrant tachycardia. Experimental and clinical cardiology; 9 (3): 196-199.
4. **Campbell RW, Smith RA, Gallagher JJ et al (1997).** Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome. The American journal of cardiology; 40 (4): 514-520.
5. **Oddsson H, Edvardsson N, Walfridsson H (2022).** Episodes of atrial fibrillation and atrial vulnerability after successful radiofrequency catheter ablation in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. Europace; 4 (2): 201-206.
6. **Kalarus Z, Kowalski O, LENARCZYK R et al (2003).** Electrophysiological Features of Orthodromic Atrioventricular Reentry Tachycardia in Patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome and Atrial Fibrillation. Pacing and clinical electrophysiology; 26 (7p1): 1479-1488
7. **Kornej J, Börschel CS, Benjamin E et al (2020).** Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. Circulation research; 127(1): 4-20
8. **Bauernfeind RA, Wyndham CR, Swiryn SP et al (1981).** Paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. The American journal of cardiology; 47(3): 562-569.
9. **Waspe LE, Brodman R, Kim SG (1986).** Susceptibility to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia in the Wolff-Parkinson-White syndrome: role of the accessory pathway. American heart journal; 112 (6): 1141-1152.
10. **Emkanjoo Z, Ebadi K, Sharifi M et al (2010).** Electrophysiological characteristics of orthodromic reentrant tachycardia in patients with Wolf–Parkinson–White syndrome and atrial fibrillation. International journal of cardiology; 142 (2): 196-198.
11. **Chen PS., Pressley JC., Tang ASL. et al (1992).** New observations on atrial fibrillation before and after surgical treatment in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. Journal of the American College of Cardiology; 19 (5) :974-981.
12. **Schnabel RB, Yin X, Gona P et al (2015).** 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet (London, England); 386 (9989):154-162.
13. **Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F et al (2015).** Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation; 131 (25): 2176-2184.
14. **Paul T, Guccione P, Garson A, Jr (1990).** Relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation. The American journal of cardiology; 65 (5): 318-321.
15. **Mujović N, Grujić M, Mrda S et al (2010).** Recurrence of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation of accessory pathway in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo; 138 (3-4): 170-176.

SUMMARY**THE DIFFERENT CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH WOLFF – PARKINSON – WHITE SYNDROME BETWEEN THOSE WITH AND WITHOUT ATRIAL FIBRILLATION****Tran Song Giang¹, Le Sy Hieu² Chu Dung Si^{1,3,4}**¹Bachmai Hospital²Ngoc Lac area General Hospital³HaiPhong-VinhBao International General Hospital⁴Department of Modern Internal Medicine, VietNam University Of Traditional Medicine

Objective: The purpose of this research was study different the clinical, subclinical characteristics and risk factors in patients with Wolff - Parkinson - White (WPW) syndrome between those with and without atrial fibrillation underwent electrophysiological study. **Subjects and Methods:** A total of 49 patients with WPW syndrome in the Vietnam Heart Institute at Bachmai Hospital (period august, 2020 to august, 2021) were divided into two groups: Those with AF (group 1, n = 18) and those without AF (group 2, n = 31). We compared the clinical, subclinical and risk factors between two group of patients with and without AF attacks. **Results:** The results showed that the average age of $43,8 \pm 17,6$ years. There was a different in the percentage of the man in the WPW group with AF higher than the WPW without AF (83,3% vs 48,3%), $p < 0,05$; the percentage of the women in the WPW group with AF lower than the WPW group without AF (38,8% vs 51,7%), $p < 0,05$. Patients has symptoms of lightheadedness and fainting in the group with AF (27,8%) higher than the group without AF (6,6%) with statistical significance ($p < 0,05$). On the Electrocardiogram of the WPW patients in AF attack has average heart beat is 205 ± 47 beats/minute and the shortest RR is 246 ± 40 ms. There was no significant different in the wpw between the two groups about the subclinical (hematology, biochemical and electrocardiogram) and risk factors.

Keywords: Clinical, subclinical, risk factor, wpw syndrome, atrial fibrillation.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM DA TÃ LÓT DO CANDIDA Ở TRẺ DƯỚI 2 TUỔI BẰNG BÔI MICONAZOL 2%

Đặng Tú Anh¹, Trần Cẩm Vân², Nguyễn Hà Phương³,
Nguyễn Trần Hải Ánh⁴, Nguyễn Hữu Sáu^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh viêm da tã lót do nấm candida mức độ nhẹ và vừa ở trẻ dưới 2 tuổi bằng bôi Miconazol 2% cream. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu mô tả cắt ngang. Nhóm nghiên cứu là trẻ em dưới 24 tháng tuổi đến khám tại bệnh viện da liễu TW từ 07/2021 đến 09/2022 được chẩn đoán là viêm da tã lót. **Kết quả:** Nhóm tuổi hay gặp nhất cũng là từ 6 đến 12 tháng tuổi chiếm 40,74% và nhóm tuổi dưới 6 tháng chiếm 29,63%. Tuổi trung bình là 10,1±6,78. Đa số bệnh nhân ở mức độ bệnh trung bình chiếm 56,7%, có 10 bệnh nhân mức độ nhẹ chiếm 33,3% và 3 bệnh nhân mức độ nặng chiếm 10%. Sau điều trị 1 tuần có 3 bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 11,1% và sau 2 tuần điều trị có 17 bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 63%. Sau 2 tuần điều trị, không còn bệnh nhân nào ở mức độ trung bình, các bệnh nhân trung bình đều chuyển về mức độ nhẹ còn 37%. Sự cải thiện mức độ bệnh sau điều trị 1 tuần và 2 tuần là khác biệt so với trước điều trị ($p < 0,05$). Sau 2 tuần điều trị 63% bệnh nhân đáp ứng tốt hết hoàn toàn thương tổn, 37% bệnh nhân đáp ứng trung bình, không có bệnh nhân nào không đáp ứng sau 2 tuần điều trị. **Kết luận:** Sau 1 tuần tỉ lệ khỏi là 11,1%, sau 2 tuần tỉ lệ khỏi chiếm 63%. Tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng sau 2 tuần điều trị, trong đó có 56,7% đáp ứng tốt và 33,33% đáp ứng trung bình. Sau 4 tuần thấy có 18,5% bệnh nhân tái phát

Từ khóa: Viêm da tã lót, nấm Candida, Miconazol 2% cream.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da tã lót (VDTL) được biết đến là tình trạng nổi ban đỏ ở vùng da được che phủ bởi tã lót. Đây là bệnh hay gặp ở trẻ nhỏ, tỷ lệ lưu hành được báo cáo rất khác nhau tùy từng nghiên cứu. Nghiên cứu của Jordan và cộng sự cho thấy 50% số trẻ từ 1 đến 20 tháng tuổi bị viêm da tã lót [1]. Tỷ lệ mắc VDTL thay đổi theo điều kiện của mỗi quốc gia và tã giấy thông dụng. Tỷ lệ hiện nhiễm ở trẻ em được báo cáo trong Nhật Bản, Mỹ, Ý lần lượt là 87%,

75%, 15 %. Một nghiên cứu thực hiện ở Thái Lan cho kết quả: Tỷ lệ mắc bệnh viêm da tã lót là 36,1%, một tỷ lệ có ý nghĩa giảm dần theo tuổi. [2] Một nghiên cứu khác được thực hiện ở Vương quốc Anh báo cáo viêm da tã ở 25% trẻ em 1 tháng tuổi (Visscher, 2009), một nghiên cứu và một báo cáo khác thấy rằng 52% số trẻ từ khi sinh đến 24 tháng đã từng có 1 lần bị VDTL (Adalat và cộng sự, 2007). [3] Bệnh hiểm khi gây tình trạng nặng đe dọa tính mạng, nhưng có thể gây khó chịu cho trẻ và gây lo lắng cho bố mẹ.

VDTL là kết quả của quá trình tổn thương hàng rào bảo vệ của da và được đặc trưng bằng sự khô da, bong vảy và đỏ da. [4] Yếu tố tiên quyết quan trọng nhất đối với sự phát triển của viêm da tã lót là sự gia tăng độ ẩm do mặc tã, dẫn đến tăng ma sát và ma sát, làm cho da dễ bị tổn thương và xâm nhập bởi các vi sinh vật da và các chất gây kích ứng khác. Sự thay đổi độ pH của da cũng đóng một vai trò

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da Liễu Trung Ương

³Đại học Y khoa Vinh

⁴Trường Đại học Y Dược - VNU

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Hữu Sáu

Tác giả liên hệ chính: **Đặng Tú Anh**

Email: tubieng198@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 20/9/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

thiết yếu; Sự gia tăng độ pH xung quanh khu vực quần tử do sự phân hủy urê trong nước tiểu có thể làm tăng hoạt động của enzym phân, các enzym trong phân gây tăng quá trình hydrat hóa và tăng tính thấm của da với các phân tử thấp gây kích ứng và có thể làm tổn thương da thêm. Sự kết hợp của các quá trình này dẫn đến sự xâm nhập và lây nhiễm từ các sinh vật như *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* và *Candida*. [5]

Và *Candida* thường là tác nhân bội nhiễm phổ biến nhất trong VDLT. Một nghiên cứu tại bệnh viện Saca trên 60 trẻ em từ 1-15 tháng bị viêm da tã lót cũng báo cáo rằng *Candida* là loài được phân lập thường xuyên nhất. [6] Nếu tình trạng VDTL kéo dài hơn ba ngày, các nhiễm trùng thứ phát như *Candida* sẽ xảy ra [7]. VDLT do nấm *Candida* biểu hiện là các ban đỏ thường liên quan đến bẹn, các nếp gấp cũng như mông, đùi, các cơ quan sinh dục nổi rõ. Tổn thương đặc trưng là các mụn nước quanh rìa tổn thương và các sẩn vệ tinh.

Có nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến VDTL do nấm *Candida*. Nghiên cứu của Gokalp và cộng sự cho thấy rằng tỷ lệ mắc của VDTL do nấm *Candida* liên quan đến sự có mặt và mức độ nhiễm *Candida* ở đường tiêu hóa trên, đường tiêu hóa dưới và trong phân [8]. Tình trạng VDTL do nấm *Candida* cũng có liên quan tần xuất thay tã và tình trạng tiêu chảy [9], [10]. Và đối với nhiễm nấm do *Candida* ở trẻ em, clotrimazol và miconazol thường là thuốc được ưu tiên lựa chọn. Song miconazol 2% có tỉ lệ kháng thuốc thấp và là lựa chọn an toàn đối với trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2. Vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Kết quả điều trị bệnh viêm da tã lót do *Candida* ở trẻ dưới 2 tuổi bằng bôi Miconazol 2%”** nhằm hai mục tiêu sau:

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân dưới 2 tuổi bị viêm da tã lót do nhiễm nấm *Candida*, đến khám tại bệnh viện da liễu TW từ 07/2021 đến 09/2022 được chẩn đoán là viêm da tã lót do nấm *Candida* dựa vào các tiêu chuẩn sau:

- Ban đỏ, dát đỏ, sẩn đỏ kèm theo bong vảy da mỏng, khô da. Có thể có biểu hiện mụn nước, mụn mủ hoặc trợt, loét tại vùng da tã lót.

- Vị trí tổn thương ở vùng tiếp xúc với tã như: mông, đùi, bộ phận sinh dục, bẹn...

- Xét nghiệm: soi tươi nấm *Candida* (+)

- Bố mẹ trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng so sánh trước, sau điều trị

2.3. Vật liệu nghiên cứu

Bộ câu hỏi soạn sẵn, mẫu bệnh án

Thuốc điều trị: **Miconazol**: Là thuốc bôi ngoài da dạng cream. Miconazol cream có hoạt chất miconazole nitrate 2%. Dạng bào chế của thuốc là tuýp 15g, của công ty Kotra (M) Sdn Bhd -Malaysia. Thuốc được cấp phép lưu hành tại Việt Nam số VN-5127-10.

2.4. Các bước tiến hành

❖ Bước 1. Lập mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Khám chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nhóm nghiên cứu.
- Khai thác các thông tin liên quan đến bệnh: tuổi, giới, địa dư, tiền sử bệnh, khởi phát, tình trạng ăn dặm, thói quen thay tã, tình trạng tiêu chảy, thói quen dinh dưỡng, vv...

- Khám đánh giá mức độ nặng của bệnh: dựa theo thang điểm đánh giá trong nghiên cứu của Brown (2006) [11] và Stamatas (2014) [12] chúng tôi đơn giản hóa và đưa ra thang điểm đánh giá mức độ bệnh dựa trên biểu hiện lâm sàng.

- Hướng dẫn bố mẹ cách điều trị.

❖ Bước 2. Tiến hành điều trị

Bệnh nhân lựa chọn được hướng dẫn điều trị tại nhà theo phác đồ:

+ Thuốc tại chỗ: kem miconazol 2%: bôi ngày 2 lần, bôi vào buổi sáng và tối trước ngủ trong thời gian 2 tuần.

+ Thuốc toàn thân: Tắm sữa tắm cetaphil, làm sạch vùng da tã lót sau mỗi lần đại tiện bằng cetaphil

+ Thay tã thường xuyên mỗi 2-3 giờ, thay ngay sau khi trẻ đại tiện. Khi thay tã nhẹ nhàng làm khô vùng da tã và để cho vùng da này được thông thoáng một thời gian ngắn trước khi mặc tã lại giúp cho móng của trẻ khô hoàn toàn.

+ Lựa chọn tã thấm hút tốt và sử dụng một lần

+ Hạn chế sử dụng khăn ướt.

+ Sử dụng kem bảo vệ da không có hương thơm, không gây kích ứng ở vùng

da tã lót sau mỗi lần vệ sinh, tắm rửa. Không sử dụng phấn rôm vì khi vùng tã bị ẩm ướt, bột phấn rôm tạo thành hỗn hợp kết dính, rất khó vệ sinh và bám sâu vào các kẽ da khiến da bé bị viêm nặng hơn.

Bước 3. Đánh giá kết quả điều trị

+ Khám đánh giá kết quả điều trị sau 1 tuần, sau 2 tuần và đánh giá tình trạng tái phát sau 4 tuần.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	N	%	Tuổi trung bình bị bệnh ($\bar{x} \pm SD$)
< 6 tháng	9	30	10,1±6,78
6 – < 12 tháng	12	40	
12- < 18 tháng	2	6,7	
18- 24 tháng	7	23,3	
Tổng	27	100	

Nhận xét: Nhóm tuổi hay gặp nhất cũng là từ 6 đến 12 tháng tuổi chiếm 40% và nhóm tuổi dưới 6 tháng chiếm 30%. Tuổi trung bình là 10,1±6,78.

3.2. Phân bố mức độ bệnh theo nhóm bệnh nhân điều trị

Bảng 2. Phân bố mức độ bệnh theo nhóm bệnh nhân điều trị

Mức độ bệnh	n	%
Nhẹ (0,5- 1 đ)	10	33,3
Trung bình (1,5 -2đ)	17	56,7
Nặng (2,5- 3đ)	3	10
Tổng	30	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân ở mức độ bệnh trung bình chiếm 56,7%, có 10 bệnh nhân mức độ nhẹ chiếm 33,3% và 3 bệnh nhân mức độ nặng chiếm 10%.

3.3. Hiệu quả điều trị bằng Miconazol 2%

Bảng 3. Hiệu quả điều trị bằng Miconazol 2%

Mức độ bệnh	Trước điều trị		Sau 1 tuần		Sau 2 tuần	
	n	%	n	%	n	%
Khỏi	0	0	3	11,1	17	63
Nhẹ	10	37	19	70,4	10	37
Trung Bình	17	63	5	18,5	0	0
p	p01=0,069		p12=0,01		p02=0,001	

Nhận xét: Sau điều trị 1 tuần có 3 bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 11,1% và sau 2 tuần điều trị có 17 bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 63%. Sau 2 tuần điều trị, không còn bệnh nhân nào ở mức độ trung bình, các bệnh nhân trung

bình đều chuyển về mức độ nhẹ còn 37%. Sự cải thiện mức độ bệnh sau điều trị 1 tuần và 2 tuần là khác biệt so với trước điều trị ($p < 0,05$).

3.4. Mức độ đáp ứng sau 2 tuần điều trị

Bảng 4. Mức độ đáp ứng sau 2 tuần điều trị

Mức độ đáp ứng	N	%
Đáp ứng tốt	17	63
Đáp ứng trung bình	10	37
Đáp ứng kém	0	0
Không đáp ứng	0	0
Tổng	27	100

Nhận xét: Sau 2 tuần điều trị 63% bệnh nhân đáp ứng tốt hết hoàn toàn thương tổn, 37% bệnh nhân đáp ứng trung bình, không có bệnh nhân nào không đáp ứng sau 2 tuần điều trị.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Theo bảng 1 cho thấy trong số 30 bệnh nhân bị viêm da tã lót do nấm Candida, nhóm tuổi hay gặp nhất là trẻ dưới 12 tháng, chiếm 70%. Đặc biệt nhóm trẻ em 6 đến 12 tháng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40%, tiếp đến là dưới 6 tháng 30%. Chưa có nghiên cứu cụ thể về tỉ lệ tuổi mắc bệnh viêm da tã lót do nấm nhưng kết quả của chúng tôi cũng tương tự như trong một số nghiên cứu khác về viêm da tã lót do chung. Nghiên cứu của Jordan và cộng sự năm 1986 cho thấy nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 8 đến 12 tháng tuổi⁴⁸, hoặc nghiên cứu của Lui năm 2011 cho thấy tuổi hay bị bệnh nhất là từ 9 đến 12 tháng tuổi⁵¹, nghiên cứu của Nield và Kamat (2007) cũng cho thấy tuổi hay gặp nhất là từ 7 đến 12 tháng tuổi⁵². Nghiên cứu của Li và cộng sự năm 2012 tại Trung Quốc trên 1036 trẻ cho thấy có 83,3% số trẻ bị viêm da tã lót là dưới 12 tháng, trẻ dưới 6 tháng chiếm 37,3%, từ 6 đến 12 tháng chiếm 46%. Điều này có thể được lý giải là liên quan đến giai đoạn chuyển tiếp từ

thức ăn lỏng sang thức ăn đặc khi trẻ bắt đầu tập ăn dặm⁵³. Nghiên cứu của Li và cộng sự 2012 cũng cho thấy những trẻ ăn thức ăn đặc hơn như trứng, cá, ngũ cốc có nguy cơ bị viêm da tã lót cao hơn những trẻ khác một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Oanh cho thấy tỉ lệ viêm da tã lót ở trẻ dưới 12 tháng chiếm 84,4%, trẻ dưới 6 tháng chiếm tỉ lệ cao nhất 43,8%

Mức độ nặng của thương tổn lâm sàng được chúng tôi đánh giá dựa theo thang điểm trong nghiên cứu của Stamatas và cộng sự 2014. Bệnh được xếp vào mức độ nhẹ khi có điểm từ 0,5 đến 1,5 điểm; mức độ trung bình là từ 2 đến 2,5 điểm và mức độ nặng là 3 điểm. Theo bảng 2 cho thấy đa số trẻ trong nhóm nghiên cứu đều biểu hiện ở mức độ trung bình là 17/30 trẻ chiếm 56,7% số trẻ đến khám, mức độ nhẹ có trẻ chiếm 33,3%, điểm nhỏ nhất là 0,5 điểm, điểm lớn nhất là 3 điểm. Vì hầu hết những trẻ có biểu hiện nhẹ thường tự điều trị tại nhà hoặc khám tại các tuyến y tế cơ sở nên số trẻ trong nghiên cứu đa số là mức độ trung bình và nặng chiếm trên 90%. Nghiên cứu của Jordan cũng cho thấy đa số trẻ bị bệnh mức độ trung bình, chỉ có 5% số trẻ có biểu hiện nặng. Các trường hợp nặng thường liên quan đến tình trạng tiêu chảy,

tình trạng vệ sinh và các biện pháp điều trị không phù hợp trước đó.

4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

Theo bảng 3 cho thấy, sau điều trị 1 tuần có 3 bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 11,1% và sau 2 tuần điều trị có 17 bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 63%. Sau 2 tuần điều trị, không còn bệnh nhân nào ở mức độ trung bình, các bệnh nhân trung bình đều chuyển về mức độ nhẹ còn 37%. Sự cải thiện mức độ bệnh sau điều trị 1 tuần và 2 tuần là khác biệt so với trước điều trị ($p < 0,05$). Theo bảng 4 cho thấy, sau 2 tuần điều trị tất cả số bệnh nhân đáp ứng với điều trị, trong đó 63% bệnh nhân đáp ứng tốt hết hoàn toàn thương tổn, 37% bệnh nhân đáp ứng trung bình tức là còn khô da hoặc vảy da nhẹ. Không có bệnh nhân nào không đáp ứng sau 2 tuần điều trị. Một số nghiên cứu khác sử dụng miconazole là có hiệu quả tốt trong điều trị viêm da tã lót do nấm candida. Nghiên cứu của Blanco cùng cộng sự năm 2013 khảo sát trong 2 năm tại thành phố Dominica, Bỉ về đáp ứng cũng như tình trạng kháng thuốc của nấm Candida đối với Miconazole 0,25% báo cáo Miconazole 0,25% có hiệu quả tốt và dung nạp tốt trong điều trị VDTL do nấm candida 49,4% đối tượng được chữa khỏi ở lâm sàng và không có bằng chứng phát triển đề kháng với Miconazole ở candida. Nghiên cứu của Marry và cộng sự năm 2013 sử dụng Miconazole 2% cho 236 trẻ bị viêm da tã lót, kết quả cho thấy tình trạng ban đỏ, sẩn cải thiện ngay sau 3 ngày điều trị và sau 2 tuần điều trị tỉ lệ khỏi bệnh lâm sàng (hết hoàn toàn ban) là 38%. Trong khi đó tỉ lệ khỏi của chúng tôi cao hơn là 62,1%. Sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt về nồng độ chúng tôi sử dụng cao hơn so với trong các báo cáo cũng như sự lựa chọn đối tượng vừa và nhẹ. Do đó, việc sử dụng Miconazole 2% trong điều trị viêm da tã lót do nấm candida đem lại hiệu quả điều trị tốt. Qua kết quả này cũng cho thấy việc chăm sóc, điều trị và dự phòng tái phát trong viêm da

tã lót là vấn đề quan trọng trong quản lý bệnh.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân viêm da tã lót đến khám và điều trị tại bệnh viện da liễu trung ương từ tháng 7/2021 đến tháng 9/2022 chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

- Nhóm tuổi hay gặp nhất là dưới 12 tháng tuổi (70%), đặc biệt là 6 đến 12 tháng tuổi (40%)
- Hầu hết bệnh nhân có biểu hiện mức độ trung bình
- Sau 1 tuần tỉ lệ khỏi là 11,1%, sau 2 tuần tỉ lệ khỏi chiếm 63%. Tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng sau 2 tuần điều trị, trong đó có 63% đáp ứng tốt và 37% đáp ứng trung bình.
- Không ghi nhận tác dụng phụ ở bệnh nhân nào.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên Khoa khám bệnh Bệnh viện Da liễu Trung Ương đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi thu thập bộ số liệu phục vụ nghiên cứu này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jordan et al. - 1986** - Diaper Dermatitis Frequency and Severity Among a .pdf. .
2. **Sukhneewat C., Chaiyarit J., and Techasatian L. (2019)**. Diaper dermatitis: a survey of risk factors in Thai children aged under 24 months. *BMC Dermatol*, **19**(1), 7.
3. **Shobhana J. (2015)**. REVIEW ARTICLE DIAPER DERMATITIS IN CHILDREN. *International Journal of Current Research*, **7**, 5.
4. **Klunk C., Domingues E., and Wiss K. (2014)**. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol*, **32**(4), 477–487.
5. Diaper Dermatitis.docx. .
6. **Dorko E., Virágová S., Pilipčinec E., et al. (2003)**. Candida — Agent of the diaper dermatitis?. *Folia Microbiol*, **48**(3), 385–388.

7. **Mohamadi J., Motaghi M., panahi J., et al. (2014).** Anti-fungal resistance in candida isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. *Bioinformation*, **10(11)**, 667–670.
8. **Gökalp A.S., Aldirmaz C., Oğuz A., et al. (1990).** Relation between the intestinal flora and diaper dermatitis in infancy. *Trop Geogr Med*, **42(3)**, 238–240.
9. **Gozen D., Caglar S., Bayraktar S., et al. (2014).** Diaper dermatitis care of newborns human breast milk or barrier cream. *Journal of Clinical Nursing*, **23(3–4)**, 515–523.
10. **Yonezawa K., Haruna M., Shiraishi M., et al. (2014).** Relationship Between Skin Barrier Function in Early Neonates and Diaper Dermatitis During the First Month of Life: A Prospective Observational Study. *Pediatric Dermatology*, **31(6)**, 692–697.
11. **Fernandes J.D., Machado M.C.R., and Oliveira Z.N.P. de (2009).** [Clinical presentation and treatment of diaper dermatitis--part II]. *An Bras Dermatol*, **84(1)**, 47–54.
12. **Stamatas G.N. and Tierney N.K. (2014).** Diaper Dermatitis: Etiology, Manifestations, Prevention, and Management. *Pediatr Dermatol*, **31(1)**, 1–7.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT OF CANDIDAL DIAPER DERMATITIS IN CHILDREN UNDER 2 YEARS BY MICONAZOLE 2% CREAM

**Dang Tu Anh¹, Tran Cam Van², Nguyen Ha Phuong³,
Nguyen Tran Hai Anh⁴, Nguyen Huu Sau²**

¹Hanoi Medical University, ²National Hospital of Dermatology and Venereology

³Vinh Medical University, ⁴University of Medicine and Pharmacy-VNU

Objectives: To evaluate the effectiveness of treatment of mild and moderate candida diaper dermatitis in children under 2 years of age by applying Miconazole 2% cream. **Methods:** A cross-sectional descriptive study. The research group is children under 24 months of age who visited the Central Dermatology Hospital from 07/2021 to 07/2022 and diagnosed as diaper dermatitis. **Results:** The most common age group was also from 6 to 12 months old, accounting for 40.74% and the age group under 6 months accounted for 29.63%. The mean age was 10.1±6.99. The majority of patients with moderate disease accounted for 56.7%, 10 patients with mild disease accounted for 33.3% and 3 patients with severe disease accounted for 10%. After 1 week of treatment, 3 patients recovered completely, accounting for 10% and after 2 weeks of treatment, 17 patients recovered completely, accounting for 56.7%. After 2 weeks of treatment, there were no more moderate patients, the average patients all changed to mild to 33.3%. The improvement of disease severity after 1 week and 2 weeks of treatment was different from that of before treatment ($p < 0.05$). After 2 weeks of treatment, 62.9% of patients had a good response and completely healed, 37.1% of patients had a moderate response, and there was no patient who did not respond after 2 weeks of treatment. **Conclusion:** After 2 weeks of treatment. 1 week the cure rate is 10%, after 2 weeks the cure rate is 56.7%. All patients responded after 2 weeks of treatment, of which 56.7% had good response and 33.33% moderate response. After 4 weeks, 18.5% of patients relapsed

Keywords: Diaper dermatitis, Candida, Miconazole 2% cream.

THỰC TRẠNG VÀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA MỘT SỐ BỆNH DA Ở TRẺ EM TẠI TRƯỜNG MẦM NON THÀNH PHỐ THANH HÓA

Nguyễn Thanh Sơn¹, Nguyễn Hữu Sáu^{1,2}, Nguyễn Trần Hải Ánh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thực trạng và đặc điểm lâm sàng của bệnh chốc, ghẻ, nấm nông, viêm da cơ địa, sẩn ngứa ở trẻ em tại trường mầm non thành phố Thanh Hóa. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 600 học sinh từ 12 - 72 tháng tuổi bán trú tại 6 trường mầm non khảo sát của thành phố Thanh Hóa gồm 3 trường công lập (phường Đông Vệ, Phú Sơn, phường Ba Đình) và 3 trường tư thục (Vườn Mận Trời, Vietkid, Thanh Xuân Nam) từ tháng 8/2021 đến tháng 8/2022. **Kết quả và kết luận:** Tỷ lệ trẻ em mầm non mắc bệnh da tại thành phố Thanh Hóa là 93/600 trẻ chiếm 15,5%. Bệnh viêm da cơ địa chiếm số lượng lớn nhất (62,4%), tiếp đến là chốc (11,8%) và sẩn ngứa (11,8%). tỷ lệ mắc bệnh tương đối đồng đều giữa 2 nhóm trường học sinh trường công lập và tư thục. Nhóm <24 tháng có tỷ lệ mắc bệnh da cao nhất với 24,1%. Đối với bệnh chốc, tất cả các đối tượng bị bệnh chốc đều có dấu hiệu bong nước. Tay chân là vị trí được tìm thấy tổn thương do bệnh chốc nhiều nhất (54,6%). Đối với bệnh ghẻ, tất cả học sinh đều có tổn thương mụn nước của bệnh ghẻ. Bàn tay, bàn chân là vị trí bị tổn thương rõ ràng nhất, tiếp đến là mặt trong cánh tay. Đối với bệnh nấm nông, đầu và thân mình là 2 vị trí tổn thương nhiều nhất. Tất cả các trường hợp đều có tính chất tổn thương khu trú. Đối với bệnh viêm da cơ địa, hình thái tổn thương đỏ da (32,8%), nước thành đám tiết dịch (25,9%). Tay, chân và Mặt, cổ là những vị trí bị tổn thương nhiều nhất. có 69 % trường hợp trong số bị VDCĐ có tiền sử gia đình từng mắc bệnh này. Đối với bệnh sẩn ngứa, mụn nước (63,6%) là triệu chứng thường thấy nhất trong nhóm học sinh sẩn ngứa trong nghiên cứu. Tay (45,5%) và chân (45,5%) lại là vị trí chủ yếu bị tổn thương. Tổn thương được tìm thấy đa phần là rải rác (72,7%).

Từ khóa: thực trạng, bệnh da, trường mầm non, Thành phố Thanh Hóa.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong quá trình phát triển của trẻ em, cùng với việc mắc phải nhiều chứng bệnh, trẻ em thường mắc các bệnh da do những tác động của môi trường, thay đổi thời tiết và vấn đề vệ sinh dinh dưỡng. Ở trẻ em lứa tuổi mầm non thường hay gặp các bệnh da như sau: Chốc, sẩn ngứa, viêm da cơ địa, ghẻ, nấm nông....ảnh hưởng tới sức khỏe của trẻ. Những bệnh

da thường không ảnh hưởng tính mạng của trẻ nhưng ảnh hưởng đến sức khỏe như ăn uống, ngủ, chế độ sinh hoạt. Trẻ mắc các bệnh kể trên thường khó chịu, ngứa ngáy làm cho trẻ cào gãi, xây xước tổn thương vùng da bị bệnh sau đó lan ra những vùng da lành gây ra nhiều chứng làm bé ít ngủ và ảnh hưởng tới sự phát triển của trí não trẻ em. Một số bệnh da ở trẻ em có tỷ lệ lưu hành ngày càng tăng, nhất là những nước nhiệt đới, khí hậu nóng ẩm như Việt Nam. Ví dụ: Bệnh VDCĐ tăng khoảng 4-5 lần trong vòng vài thập niên qua[1]. Bệnh chốc chiếm khoảng 10% các trường hợp phản nản về da ở trẻ em. Trẻ em dưới hai tuổi chiếm 90% các trường hợp bị bệnh chốc do bong nước.[2]

Thanh Hóa là một tỉnh được chia ra thành 3 vùng miền: Đồng bằng ven biển, trung du, miền núi. Có diện tích đứng thứ 5

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

³Trường Đại học Y Dược - VNU

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Hữu Sáu**

Tác giả thực hiện chính: **Nguyễn Thanh Sơn**

Email: dr.thanhson86@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/11/2022

Ngày phản biện: 08/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

và dân số đứng thứ 3 cả nước. Chịu khí hậu nhiệt đới gió mùa chia thành 4 mùa: Xuân, hạ, thu, đông. Điều kiện kinh tế xã hội còn nhiều khó khăn, nhiều phong tục tập quán lạc hậu, thiếu vệ sinh. Để có cái nhìn tổng quát về bệnh da ở trẻ em tuổi mầm non, giúp cho hệ thống y tế học đường nhất là các trường mầm non có các biện pháp phòng và điều trị sớm các bệnh da cho các cháu tại thành phố Thanh Hóa chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với các mục tiêu: *“Mô tả thực trạng và đặc điểm lâm sàng của bệnh chốc, ghê, nấm nông, viêm da cơ địa, sẩn ngứa ở trẻ em tại trường mầm non thành phố Thanh Hóa”*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ em từ 12 - 72 tháng tuổi bán trú tại 6 trường mầm non khảo sát của thành phố Thanh Hóa gồm 3 trường công lập (Trường mầm non phường Đông Vệ, Trường mầm non phường Phú Sơn, Trường mầm non phường Ba Đình) và 3 trường tư thục (Trường mầm non Vườn Mặt Trời, Trường mầm non Vietkid, Trường mầm non Thanh Xuân Nam). Tất cả các học sinh được thăm khám và chẩn đoán bệnh như: chốc, ghê, nấm nông, viêm da cơ địa, sẩn ngứa được lập hồ sơ bệnh án.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2021 đến tháng 8/2022

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu: Cỡ mẫu được ước tính dựa trên công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- + n: là cỡ mẫu nghiên cứu
- + Mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$ (tương ứng với độ tin cậy 95%).
- + Với độ tin cậy 95%: $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (tra từ bảng với giá trị α được chọn)

+ d là sai lệch tuyệt đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể (chọn $d = 0,04$).

+ $p = 0,428$ (tỷ lệ mắc bệnh da ở trẻ 1-6 tuổi ở nghiên cứu của Elizabeth García năm 2020[3]).

Như vậy, tính được cỡ mẫu cần thiết là 587 đối tượng. Trên thực tế thu thập được 600 học sinh.

2.2.3. Phương pháp và kế hoạch tiến hành nghiên cứu

- Khám, sàng lọc các bệnh da cho trẻ em tại các trường mầm non: Phú Sơn, Ba Đình, Đông Vệ, Vườn mặt trời, Vietkid, Thanh xuân nam. Do 3 bác sỹ tại khoa Truyền nhiễm và da liễu Bệnh viện Nhi Thanh Hóa tham gia
- Thời gian thực hiện: nghiên cứu bắt đầu tiến hành từ tháng 8/2021 và kết thúc vào tháng 8/2022 tại 6 trường mầm non khảo sát của thành phố Thanh Hóa. Chia thành 4 đợt:
 - + Khám lần 1. Từ ngày 6/9/2021 đến ngày 11/9/2021. Thời gian từ 8h đến 11h các ngày
 - + Khám lần 2. Từ ngày 3/1/2022 đến ngày 8/1/2022
 - + Khám lần 3. Từ ngày 11/4/2022 đến ngày 16/4/2022
 - + Khám lần 4. Từ ngày 1/8/2022 đến ngày 6/8/2022
- Cách tiến hành: Các trẻ được khám lâm sàng trực tiếp một cách tỉ mỉ, sau đó trẻ nào bị bệnh về da sẽ được lập hồ sơ bệnh án và lấy số điện thoại của bố mẹ để hỏi theo bộ câu hỏi thiết kế có sẵn.
- Các trẻ được chẩn đoán: Viêm da cơ địa, Chốc, Ghê, Sẩn ngứa sẽ được kê đơn điều trị cho bố mẹ và theo dõi trong đến khi khỏi bệnh. Những trường hợp nấm da được tư vấn đến Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa làm xét nghiệm nấm và điều trị
- Các dụng cụ khám bệnh bao gồm: kính lúp, đèn wood, ống nghe

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được tính toán và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của Bệnh viện Da liễu Trung Ương (BVDLTW) và bộ môn Da liễu – trường Đại Học Y Hà Nội. Thông tin cá nhân của bệnh nhân

được giữ kín và tư vấn cho các phụ huynh điều trị và phòng bệnh cho trẻ khi mắc bệnh da.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng một số bệnh da ở trẻ em tại trường mầm non thành phố Thanh Hóa

Bảng 1. Tỷ lệ các bệnh da ở số học sinh được khám (n=600)

STT	Bệnh da	Công lập (%)	Tư thực (%)	Tổng (%)
1	Chốc	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11 (11,8%)
2	Ghê	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (7,5%)
3	Nấm nông	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (6,5%)
4	Viêm da cơ địa	40 (69%)	18 (31%)	58 (62,4%)
5	Sẩn ngứa	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11 (11,8%)
	Tổng số	50 (53,8%)	43 (46,2%)	93 (100%)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 93 học sinh có các bệnh da. Trong đó viêm da cơ địa chiếm số lượng lớn nhất, tiếp đến

là chốc và sẩn ngứa. tỉ lệ mắc bệnh tương đối đồng đều giữa 2 nhóm trường học sinh.

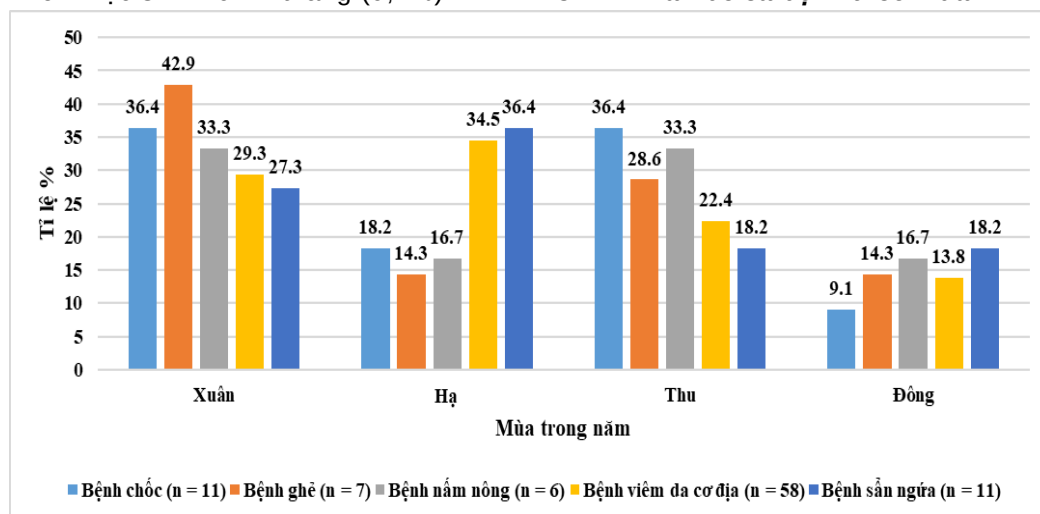
Bảng 2. Phân bố bệnh da theo tuổi (n=600)

Tuổi đối tượng	Có bệnh	Không bệnh	Tổng
<24 tháng	42 (24,1%)	132 (75,9%)	174 (100%)
24-48 tháng	26 (16,2%)	135 (83,9%)	161 (100%)
49-72 tháng	25 (9,4%)	240 (90,6%)	265 (100%)
Tổng cộng	93	507	

Tỉ lệ có bệnh da ở học sinh mầm non <24 tháng cao nhất trong các nhóm, với 24,1%. Tỉ lệ này thấp hơn hẳn ở nhóm học sinh 49-72 tháng (9,4%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng của một số bệnh da ở trẻ em tại trường mầm non thành phố Thanh Hóa

3.2.1. Phân bố ca bệnh theo mùa



Biểu đồ 1. Phân bố ca bệnh theo mùa

Đối với bệnh chốc, số ca mắc chốc nhiều nhất vào mùa xuân và mùa thu với 4 ca (chiếm 36,4%). Tiếp đến là vào mùa hạ với 18,2% số ca mắc. Tất cả các ca bệnh đều mắc mới, không tái bệnh.

Đối với bệnh ghẻ, phần lớn (42,9%) số ca ghẻ chúng tôi phát hiện được thấy trong lần khám mùa xuân của học sinh. 28,6% ca mắc được phát hiện tại lần khám mùa thu. Tất cả các ca bệnh đều mắc mới, không tái bệnh.

Đối với bệnh nấm nông, có 2 ca (33,3%) số ca được ghi nhận vào cả mùa thu và mùa đông trong nghiên cứu. Tất cả

các ca bệnh đều mắc mới, không tái bệnh.

Đối với bệnh viêm da cơ địa, kết quả cho thấy, có 20 ca (34,5%) được phát hiện vào lần khám mùa đông, chiếm tỷ lệ cao nhất. tiếp đến là 17 ca (29,3%) được phát hiện trong lần khám mùa xuân. Tất cả các ca bệnh đều mắc mới, không tái bệnh.

Đối với bệnh sẩn ngứa, mùa hạ (36,4%) và mùa xuân (27,3%) là 2 mùa phát hiện sẩn ngứa nhiều nhất trong nghiên cứu, với lần lượt là 4 và 3 ca. Tất cả các ca bệnh đều mắc mới, không tái bệnh.

3.2.1. Bệnh chốc

Bảng 3. Hình thái tổn thương cơ bản bệnh chốc (n=11)

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Hình thái tổn thương	Bọng nước	11	100
	Vảy tiết ướt	3	27,3
	Vảy tiết khô	2	18,2
	Trợt loét	5	45,5
	Tổn thương kết hợp	7	63,6
Vị trí tổn thương	Đầu	0	0
	Mặt	2	18,2
	Tay chân	6	54,6
	Vị trí khác	2	18,2
	Kết hợp nhiều vị trí	1	9,1
Tính chất tổn thương	Khu trú	6	54,6
	Rải rác	5	45,5
Triệu chứng ngứa	Có ngứa	8	72,7
	Không ngứa	3	27,3

Tất cả các đối tượng bị bệnh chốc đều có dấu hiệu bọng nước. Tay chân là vị trí được tìm thấy tổn thương do bệnh chốc nhiều nhất trong nghiên cứu (54,6%). Vị trí

tổn thương do chốc với khoảng 1 nửa là rải rác.

3.2.2. Bệnh ghẻ

Bảng 4. Hình thái tổn thương cơ bản của bệnh ghẻ (n=7)

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Hình thái tổn thương	Mụn nước	7	100
	Hang ghẻ	4	57,1
	Sẩn ghẻ	4	57,1
	Kết hợp	4	57,1
	Bàn tay, bàn chân	7	100
	Mặt trong cánh tay	5	71,4

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Vị trí tổn thương	Mặt trong đùi	4	57,1
	Vị trí khác	3	42,9
	Kết hợp các vị trí	2	28,6
Tính chất tổn thương	Khu trú	2	28,6
	Rải rác	5	71,4
Triệu chứng ngứa	Ngứa nhiều	5	71,4
	Ngứa ít	2	28,6
Tiền sử gia đình	Có	4	57,1
	Không	3	42,9

Kết quả cho thấy tất cả học sinh đều có tổn thương mụn nước của bệnh ghẻ. Bàn tay, bàn chân là vị trí bị tổn thương rõ

ràng nhất, tiếp đến là mặt trong cánh tay.

3.2.3. Bệnh nấm nông

Bảng 5. Hình thái tổn thương cơ bản của bệnh nấm nông (n=6)

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Hình thái tổn thương	Hắc bào	1	16,7
	Lang ben	1	16,7
	Nấm móng	1	16,7
	Nấm tóc	2	33,3
	Các bệnh da, niêm mạc do nấm candida	1	16,7
Vị trí tổn thương của	Đầu	2	33,3
	Mặt	0	0
	Cổ	0	0
	Thân mình	2	33,3
	Chân	0	0
	Tay	1	16,7
	Vị trí khác	1	16,7
Tính chất tổn thương	Khu trú	6	100
	Rải rác	0	0
Triệu chứng ngứa	Có ngứa	4	66,7
	Không ngứa	2	33,3
Tiền sử gia đình	Có	2	33,3
	Không	4	66,7

Bảng trên cho thấy các tổn thương của bệnh nấm nông. Đầu và thân mình là 2 vị trí tổn thương nhiều nhất. Tất cả các trường hợp đều có tính chất tổn thương khu trú.

3.2.4. Bệnh viêm da cơ địa

Bảng 6. Hình thái tổn thương cơ bản của bệnh VDCĐ (n=58)

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
	Da đỏ	19	32,8
	Mụn nước thành đám tiết	15	25,9

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Hình thái tổn thương	dịch		
	Sẩn + mụn nước	10	17,2
	Dày da lichen hóa	7	12,7
	Viêm da bàn tay, chân	7	12,7
	Bội nhiễm (có mủ)	6	10,3
Vị trí tổn thương	Mặt, cổ	25	43,1
	Tay, chân	34	58,6
	Thân mình	10	17,2
Tính chất tổn thương	Khu trú	47	81
	Rải rác	11	19
Triệu chứng ngứa	Có ngứa	45	77,6
	Không ngứa	13	22,4
Tiền sử gia đình	Có	40	69
	Không	18	31

Hình thái tổn thương thường thấy nhất ở viêm da cơ địa là đồ da (32,8%), nước thành đám tiết dịch (25,9%). Tay, chân và Mặt, cổ là những vị trí bị tổn

thương nhiều nhất. có 69 % trường hợp trong số bị VDCĐ có tiền sử gia đình từng mắc bệnh này.

3.2.5. Sẩn ngứa

Bảng 7. Hình thái tổn thương cơ bản của sẩn ngứa (n=11)

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Hình thái tổn thương	Sẩn phù	3	27,3
	Sẩn đỏ	6	54,5
	Mụn nước	7	63,6
	Sẩn cục	2	27,3
Vị trí tổn thương	Mặt, cổ	1	9,1
	Tay	5	45,5
	Chân	5	45,5
	Thân mình	3	27,3
Tính chất tổn thương	Khu trú	3	27,3
	Rải rác	8	72,7
Ngứa	Có ngứa	7	63,7
	Không ngứa	4	36,3

Mụn nước (63,6%) là triệu chứng thường thấy nhất trong nhóm học sinh sẩn ngứa trong nghiên cứu. Tay (45,5%) và chân (45,5%) lại là vị trí chủ yếu bị tổn thương. Tổn thương được tìm thấy đa phần là rải rác (72,7%).

4. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng một số bệnh da ở trẻ em tại trường mầm non thành phố Thanh Hóa

Trong tháng 8/2021 đến 8/2022, nghiên cứu đã khám và sàng lọc trên 600 học sinh mầm non, và thông qua 4 lần khám. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 93 học sinh được phát hiện có các dấu hiệu của bệnh da thường gặp ở trẻ em, chiếm 15,5%. Tỷ lệ này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Rajka tỷ lệ bệnh da phát hiện được là khoảng 7 - 20%[4], [5], nghiên cứu của

Aubert H tỷ lệ chung từ 10 – 15%[6], trẻ từ 3-5 tuổi có tỷ lệ 15,8% theo Purvis[7]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Quyên[8] ở trẻ em tại quận 1 thành phố Hồ Chí Minh cũng cho tỉ lệ thường mắc bệnh là 15,3%. Trong đó độ tuổi hay gặp nhất là nhóm >24 tháng tuổi (30,9%). Chúng tôi nghiên cứu khám sàng lọc cho trẻ với sự đồng ý của người chăm sóc là bố mẹ. ở độ tuổi này, trẻ nhận được rất nhiều sự chăm sóc từ gia đình nên những biểu hiện bất thường dù là nhỏ nhất ở con trẻ, người chăm sóc có thể phát hiện được, nhờ đó nghiên cứu của chúng tôi có sự chính xác cao hơn. Các bệnh da thường gặp ở trẻ em thường khởi phát từ sớm, khoảng 3 tháng tuổi đến muộn là 1 tuổi. Đặc biệt, đa số các bệnh da là những bệnh mãn tính, có thể tái phát lại. Vậy nên, nếu phát hiện được bệnh sớm hơn hoặc phát hiện những yếu tố nguy cơ sớm chúng ta có thể dự phòng để giúp trẻ giảm tỷ lệ mắc bệnh sau này.

Nghiên cứu của O Ewurum và cộng sự năm 2022 thực hiện để xác định tỷ lệ và mô hình bệnh da ở trẻ em độ tuổi đi học trong khu vực chính quyền địa phương Nam Umuahia, Đông Nam Nigeria. Kết quả nghiên cứu thực hiện trên tổng số 1560 trẻ em từ 5 đến 15 tuổi với tuổi trung bình là $8,74 \pm 2,079$ tuổi cho thấy: Tỷ lệ mắc bệnh da nói chung là 40,2%. Tỷ lệ này ở các trường công lập là 46,0%, trong khi tỷ lệ này ở các trường tư thục là 33,2% ($p < 0,001$). Đa nổi mụn và ngứa da là những biểu hiện phổ biến nhất, trong khi đó, bệnh nám da đầu, bệnh lang ben, và bệnh ghẻ là những bệnh da phổ biến nhất được ghi nhận ở học sinh[9].

4.2. Đặc điểm lâm sàng của một số bệnh da ở trẻ em tại trường mầm non thành phố Thanh Hóa

4.2.1. Bệnh chốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 11 học sinh bị bệnh chốc. tỷ lệ trẻ có bọng nước trong nhóm bệnh này là 100%. Vảy tiết nước, vảy tiết khô lần lượt là 27,3% và 18,2%. Có 45,5% trẻ có triệu chứng trọt

loét. Có 63,6% có tổn thương kết hợp. Tay chân là vị trí được tìm thấy tổn thương do bệnh chốc nhiều nhất trong nghiên cứu (54,6%). Vị trí tổn thương do chốc với khoảng 1 nửa là rải rác. Đa số (72,7%) trẻ cho rằng có dấu hiệu ngứa.

Tỷ lệ tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trước đó. Theo Trần Đăng Quyết nghiên cứu 165 trường hợp viêm da mủ thì bệnh chốc chiếm 12,43%[10]. Theo nghiên cứu của Matthews và đồng nghiệp năm 2021 đánh giá bệnh chốc trên 1043 trẻ tại Đông Timor, cho kết quả tỉ lệ mắc bệnh chốc tổng thể trung bình là 11,3%. Trẻ em ở vùng nông thôn Ermera và Manufahi có nguy cơ bị chốc cao gấp đôi các trẻ ở vùng đô thị. Chốc phổ biến ở trẻ em bị ghẻ gấp hai lần so với những trẻ không mắc ghẻ, tương ứng với nguy cơ mắc ghẻ là nguyên nhân gây bệnh chốc là 22,7%[11].

4.2.2. Bệnh ghẻ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, bệnh ghẻ là một bệnh nhiệt đới thường bị đánh giá lơ là chủ quan, cần có bằng chứng cấp bách để cung cấp các hướng dẫn về các biện pháp can thiệp kiểm soát.

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện được 7 học sinh có triệu chứng lâm sàng của ghẻ. Kết quả cho thấy tất cả (100%) học sinh đều có tổn thương mụn nước của bệnh ghẻ. Bàn tay, bàn chân (100%) là vị trí bị tổn thương rõ ràng nhất, tiếp đến là mặt trong cánh tay (71,4%). Tất cả các em đều cho biết rằng phải chịu cảm giác ngứa.

Theo nghiên cứu của Matthews và đồng nghiệp năm 2021 đánh giá bệnh chốc trên 1043 trẻ tại Đông Timor, cho kết quả tỷ lệ hiện mắc bệnh ghẻ chung là 30,6%. Trẻ em ở nông thôn Manufahi có nhiều khả năng bị ghẻ hơn trẻ em ở Dili bán thành thị (53,6% so với 28,2%, tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh 3,5 lần). Hầu hết các trường hợp ghẻ đều nhẹ (từ 3 đến 10 tổn thương), và các tổn thương thường phân bố trên nhiều vùng cơ thể. Tỷ lệ mắc

ghè ở trẻ từ 10 đến 14 tuổi thấp hơn so với trẻ từ 5 đến 9 tuổi[11].

4.2.3. Bệnh nấm nông

Bệnh nấm da là một bệnh nấm da do vi khuẩn Dermatophytes gây ra xâm nhập vào các mô sừng hóa, bao gồm lớp giác mạc của da, móng tay và tóc[12]. Bệnh nấm da nói riêng vẫn là một vấn đề sức khỏe phổ biến ở trẻ em trong độ tuổi đi học trong điều kiện nhiệt đới. Môi trường học đường thường khiến trẻ em dễ bị lây truyền chéo các bệnh da hơn[13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 6 học sinh được phát hiện có triệu chứng lâm sàng của nấm da. Đầu và thân mình là 2 vị trí tổn thương nhiều nhất. Tất cả các trường hợp đều có tính chất tổn thương khu trú.

Azza G. A. và đồng nghiệp thực hiện nghiên cứu dịch tễ học về bệnh nhiễm trùng da sinh trên 3464 trẻ em mầm non ở Menoufia Governorate, Ai Cập năm 2018. Tỷ lệ nhiễm nấm da nghi ngờ trên lâm sàng là 1,41%, trong khi tỷ lệ các trường hợp được xác nhận là 0,98%. Loại nấm sàng phổ biến nhất là nấm da đầu với tỷ lệ 1,01%. *Microsporum canis* là sinh vật phân lập duy nhất từ các tổn thương đáng ngờ với tỷ lệ dương tính 69,4%. Tỷ lệ hiện mắc cao hơn ở trẻ em trai, học sinh gia đình kinh tế xã hội thấp và những người có tiền sử gia đình bị nhiễm nấm da. Tiếp xúc với vật nuôi và dùng chung khăn tắm và mũ lưỡi trai giữa các học sinh là những yếu tố nguy cơ đáng kể[14].

Rasha H. và đồng nghiệp tìm hiểu sự thay đổi về dịch tễ học của bệnh nấm da trên 12.128 học ở Ai Cập năm 2017. Tỷ lệ mắc bệnh nấm da ở nhóm nghiên cứu là 0,4% và cao hơn ở trường công lập so với trường tư (tương ứng là 73,5% so với 26,5%). Trẻ em trai bị ảnh hưởng nhiều hơn trẻ em gái với tỷ lệ trẻ em trai trên trẻ em gái là 5:1. Tiền sử nhiễm trùng trong gia đình có trong 40,8% nhóm được kiểm tra trong khi 51% có thu nhập xã hội thấp. Nuôi cấy vi sinh vật cho thấy *Microsporum canis* là sinh vật phân lập chủ yếu, tiếp

theo là *M. audouinii* (lần lượt là 52% và 36%)[15].

4.2.4. Bệnh viêm da cơ địa

VDCĐ là một mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu xét đến mức độ phổ biến ngày càng tăng của nó và tác động đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhi và gia đình. ISAAC (Nghiên cứu quốc tế về bệnh hen suyễn và dị ứng ở trẻ em) tiết lộ rằng VDCĐ ảnh hưởng đến trẻ em trên toàn cầu, mặc dù tỷ lệ mắc bệnh về cơ bản khác nhau giữa các quốc gia. Tỷ lệ mắc VDCĐ cũng đang gia tăng, đặc biệt là ở các nước đang phát triển[16].

Trong nghiên cứu này, có 58 trẻ mầm non được phát hiện có viêm da cơ địa. Hình thái tổn thương thường thấy nhất ở viêm da cơ địa là đỏ da (32,8%), nước thành đám tiết dịch (25,9%). Tay, chân và Mặt, cổ là những vị trí bị tổn thương nhiều nhất.

Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trước đó. Nghiên cứu tìm hiểu tỷ lệ mắc bệnh viêm da dị ứng ở trẻ em Trung Quốc từ 1-7 tuổi của Yifeng và đồng nghiệp trên 13998 trẻ em từ 84 trường mẫu giáo và 40 phòng tiêm chủng năm 2016. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc VDCĐ là 12,94% theo chẩn đoán lâm sàng của bác sĩ da liễu, với 74,6% VDCĐ nhẹ[17].

Won Jun và đồng nghiệp thực hiện nghiên cứu cắt ngang đánh giá tỷ lệ hiện mắc và các yếu tố nguy cơ của viêm da dị ứng trên 6.453 trẻ em mẫu giáo Hàn Quốc. Tỷ lệ viêm da dị ứng được xác định bằng khám da liễu là 9,2%; tỷ lệ dựa trên bảng câu hỏi là 19,1%. Hầu hết bệnh nhân (96,2%) bị viêm da dị ứng nhẹ theo thang điểm EASI (trung bình $\pm$ SD 3,91 $\pm$ 4,73; trung vị 1,5; khoảng 0,2-38,0). Tuy nhiên, 17,4% bị rối loạn giấc ngủ và 56,7% không thuyên giảm hoàn toàn chứng phát ban trong 12 tháng trước đó[18].

4.2.5. Bệnh sẩn ngứa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phát hiện đc 11 ca có sẩn ngứa. Mụn nước (63,6%) là triệu chứng thường thấy

nhất trong nhóm học sinh sẵn ngứa trong nghiên cứu. Tay (45,5%) và chân (45,5%) lại là vị trí chủ yếu bị tổn thương. Tổn thương được tìm thấy đa phần là rải rác (72,7%).

Kết quả này thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đó. Therdpong Tempark và đồng nghiệp thực hiện đánh giá trên 556 trẻ em lứa tuổi học đường tại Bangkok, Thái Lan để tìm hiểu tỷ lệ mắc bệnh da ở trẻ em. Trong số này, 90,2% mắc ít nhất 1 bệnh da. Bệnh da phổ biến nhất là tăng sắc tố sau viêm (PIH) (58,3%), tiếp theo là nổi hạt (40,1%), sẵn ngứa dị ứng do côn trùng cắn (28,0%), thâm da (20,0%), mụn trứng cá (13,7%) và bệnh vẩy phấn trắng (12,9%)[19].

Kết quả nghiên cứu dịch tễ học các bệnh da ở trẻ em học đường của Sunil Dogra và Bhushan Kumar trên 12.586 trẻ em đi học từ 6-14 tuổi miền bắc Ấn Độ cho thấy, 3786 trẻ (30%) chỉ mắc một bệnh da, 765 (6%) mắc hai và 336 (2,7%) mắc ba bệnh về da. Các tình trạng da phổ biến nhất và tỷ lệ hiện mắc tương ứng của chúng là nhiễm trùng sẵn ngứa da (11,4%), bệnh vẩy phấn trắng (8,4%), viêm da/bệnh hắc bào không đặc hiệu (5,2%), nhiễm trùng (5,0%), rối loạn sắc tố (2,6%), rối loạn sừng hóa (chủ yếu là bệnh dày sừng pilaris) (1,3%)[20].

Renu Kandpal và đồng nghiệp thực hiện một nghiên cứu về mô hình lâm sàng và sự biến đổi theo mùa của bệnh da ở trẻ em. Nghiên cứu thực hiện trên 640 trẻ em ở Uttar Pradesh, Ấn Độ. Kết quả cho thấy các tình trạng da phổ biến nhất là nhiễm trùng (47%), tiếp theo là nhóm bệnh hắc bào (31%). Trong số các bệnh nhiễm trùng, nhiễm trùng phổ biến nhất là nhiễm nấm - 35,64% (107), sau đó là nhiễm ký sinh trùng (31%), nhiễm virus (20%) và sau đó là nhiễm trùng do vi khuẩn (12,5%). Trong tổng số các bệnh da liễu xuất huyết, bệnh sẵn ngứa dị ứng chiếm số lượng tối đa (61 trường hợp; chiếm 30%). Tiếp theo là bệnh vẩy phấn trắng (47; 23,15%), và bệnh chàm cấp tính (32; 15,76%)[21].

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ trẻ em mắc bệnh da tại thành phố Thanh Hóa là 93/600 trẻ chiếm 15.5%. Bệnh viêm da cơ địa chiếm số lượng lớn nhất (62,4%), tiếp đến là chốc (11,8%) và sẵn ngứa (11,8%). tỷ lệ mắc bệnh tương đối đồng đều giữa 2 nhóm trường học sinh trường công lập và tư thục. Nhóm <24 tháng có tỷ lệ mắc bệnh da cao nhất với 24,1%.

Đối với bệnh chốc, tất cả các đối tượng bị bệnh chốc đều có dấu hiệu bỏng nước. Tay chân là vị trí được tìm thấy tổn thương do bệnh chốc nhiều nhất (54,6%). Vị trí tổn thương do chốc chủ yếu là rải rác.

Đối với bệnh ghẻ, tất cả học sinh đều có tổn thương mụn nước của bệnh ghẻ. Bàn tay, bàn chân là vị trí bị tổn thương rõ ràng nhất, tiếp đến là mặt trong cánh tay.

Đối với bệnh nấm nông, đầu và thân mình là 2 vị trí tổn thương nhiều nhất. Tất cả các trường hợp đều có tính chất tổn thương khu trú.

Đối với bệnh viêm da cơ địa, hình thái tổn thương thường thấy nhất ở viêm da cơ địa là đỏ da (32,8%), nước thành đám tiết dịch (25,9%). Tay, chân và mặt, cổ là những vị trí bị tổn thương nhiều nhất. có 69 % trường hợp trong số bị VDCĐ có tiền sử gia đình từng mắc bệnh này.

Đối với bệnh sẵn ngứa, mụn nước (63,6%) là triệu chứng thường thấy nhất trong nhóm học sinh sẵn ngứa trong nghiên cứu. Tay (45,5%) và chân (45,5%) lại là vị trí chủ yếu bị tổn thương. Tổn thương được tìm thấy đa phần là rải rác (72,7%).

Lời cảm ơn

Chúng tôi trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu trường Trường mầm non phường Đông Vệ, Trường mầm non phường Phú Sơn, Trường mầm non phường Ba Đình) và 3 trường tư thục (Trường mầm non Vườn Mặt Trời, Trường

mầm non Vietkid, Trường mầm non Thanh Xuân Nam đã tạo điều kiện cho chúng tôi thu thập bộ số liệu phục vụ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Trần Hậu Khang và cộng sự, “Sẩn ngứa,” in *Da liễu học*, Nhà xuất bản Y học, 2019, pp. 71–76.
- [2] A. A. Hebert, J. G. Still, and P. D. Reuman, “Comparative safety and efficacy of clarithromycin and cefadroxil suspensions in the treatment of mild to moderate skin and skin structure infections in children,” *Pediatr Infect Dis J*, vol. 12, no. 12 Suppl 3, pp. S112–117, Dec. 1993, doi: 10.1097/00006454-199312003-00004.
- [3] E. Halpert *et al.*, “Prevalence of papular urticaria caused by flea bites and associated factors in children 1–6 years of age in Bogotá, D.C.,” *World Allergy Organ J*, vol. 10, no. 1, p. 36, 2017, doi: 10.1186/s40413-017-0167-y.
- [4] J. Ring, “Legends of Allergy and Immunology: Georg Rajka,” *Allergy*, vol. 75, Feb. 2020, doi: 10.1111/all.14239.
- [5] P. D. G. Rajka, “Essential Aspects of Atopic Dermatitis,” in *Springer Berlin Heidelberg*, 1989.
- [6] H. Aubert, C. Bernier, M. Debons, J.-M. Chavigny, S. Barbarot, and J.-F. Stalder, “[Atopic dermatitis of the child],” *Rev Prat*, vol. 63, no. 9, pp. 1271–1281, Nov. 2013.
- [7] D. J. Purvis *et al.*, “Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age,” *Br J Dermatol*, vol. 152, no. 4, pp. 742–749, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06540.x.
- [8] Nguyễn Thị Hồng Quyên and Phạm Thị Thanh Hồng, “Khảo sát tỉ lệ viêm da cơ địa và các yếu tố liên quan đến độ nặng của bệnh ở trẻ em từ 2 tháng đến dưới 5 tuổi tại quận 1 thành phố Hồ Chí Minh,” *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, vol. 20, no. 1, pp. 19–25, 2016.
- [9] O. Ewurum, C. A. Ibeneme, T. O. Nnaji, and A. N. Ikefuna, “Spectrum of skin disorders among primary school children in Umuahia, South-East Nigeria,” *Niger J Clin Pract*, vol. 25, no. 7, pp. 1076–1082, Jul. 2022, doi: 10.4103/njcp.njcp_1573_21.
- [10] Trần Đăng Quyết, “Một vài nhận xét qua 165 trường hợp viêm da mủ nguyên phát điều trị tại khoa Da liễu Quân Y 103 từ 1992 đến tháng 6 1995,” *Đề tài tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II*, Học viện Quân Y, 2005.
- [11] A. Matthews *et al.*, “Prevalence of scabies and impetigo in school-age children in Timor-Leste,” *Parasit Vectors*, vol. 14, no. 1, p. 156, Mar. 2021, doi: 10.1186/s13071-021-04645-1.
- [12] M. D. Andrews and M. Burns, “Common tinea infections in children,” *Am Fam Physician*, vol. 77, no. 10, pp. 1415–1420, May 2008.
- [13] L. Triviño-Duran *et al.*, “Prevalence of tinea capitis and tinea pedis in Barcelona schoolchildren,” *Pediatr Infect Dis J*, vol. 24, no. 2, pp. 137–141, Feb. 2005, doi: 10.1097/01.inf.0000151044.21529.3 b.
- [14] A. G. A. Farag *et al.*, “Epidemiology of dermatophyte infections among school children in Menoufia Governorate, Egypt,” *Mycoses*, vol. 61, no. 5, pp. 321–325, May 2018, doi: 10.1111/myc.12743.
- [15] R. H. Bassyouni, N. A. El-Sherbiny, T. A. Abd El Raheem, and B. H. Mohammed, “Changing in the Epidemiology of Tinea Capitis among School Children in Egypt,” *Ann Dermatol*, vol. 29, no. 1, pp. 13–19, Feb. 2017, doi: 10.5021/ad.2017.29.1.13.
- [16] M. I. Asher *et al.*, “Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys,” *Lancet*, vol. 368, no. 9537, pp. 733–743, Aug. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- [17] Y. Guo *et al.*, “Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged

- 1-7 ys.," *Sci Rep*, vol. 6, p. 29751, Jul. 2016, doi: 10.1038/srep29751.
- [18] W. J. Choi *et al.*, "Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children.," *Acta Derm Venereol*, vol. 92, no. 5, pp. 467–471, Sep. 2012, doi: 10.2340/00015555-1252.
- [19] T. Tempark, K. Whaidee, C. Bongsebandhu-phubhakdi, and O. Suteerotrakool, "Prevalence of skin diseases in school-age children," *Family Practice*, vol. 39, no. 3, pp. 340–345, Jun. 2022, doi: 10.1093/fampra/cmab164.
- [20] S. Dogra and B. Kumar, "Epidemiology of skin diseases in school children: a study from northern India.," *Pediatr Dermatol*, vol. 20, no. 6, pp. 470–473, Dec. 2003, doi: 10.1111/j.1525-1470.2003.20602.x.
- [21] R. Kandpal, M. Kumar, C. Patil, R. N. Hiremath, K. Viswanath, and A. Sreenivas, "A study of clinical pattern and seasonal variation of dermatoses in children: Contemplating findings for family physicians.," *J Family Med Prim Care*, vol. 11, no. 6, pp. 2468–2473, Jun. 2022, doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1964_21.

SUMMARY

PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SOME SKIN DISEASES IN PRESCHOOL CHILDREN AT THANH HOA CITY

Nguyen Thanh Son¹, Nguyen Huu Sau^{1,2}, Nguyen Tran Hai Anh³

¹Hanoi Medical University, ²National Hospital of Dermatology & Venereology

³School of Medicine and Pharmacy - VNU

Objectives: To describe the prevalence and clinical characteristics of impetigo, scabies, superficial fungal, atopic dermatitis, and pruritic papules in preschool children in Thanh Hoa city. **Methods:** A cross-sectional study on 600 children aged 12 - 72 months old at 6 preschools of Thanh Hoa city including 3 public schools (Dong Ve ward, Phu Son ward, Ba Dinh ward) and 3 private schools (Sun Garden, Vietkid, Thanh Xuan Nam) from August 2021 to August 2022. **Results and conclusions:** The prevalence of preschool children with skin diseases in Thanh Hoa city is 93/600 children (15.5%). Atopic dermatitis accounted for the largest number (62.4%), followed by impetigo (11.8%) and pruritic papules (11.8%). The prevalence of the disease is relatively even between the two groups of public and private school students. The group <24 months had the highest rate of skin disease with 24.1%. With regard to impetigo, all subjects with impetigo had bullous signs. Limbs are the most commonly found lesions due to impetigo (54.6%). For scabies, all students had vesicular lesions of scabies. Hands and feet are the most obvious affected sites, followed by the inner arm. For superficial fungal diseases, the head and trunk are the two most affected sites. All cases are of localized nature. For atopic dermatitis, the lesions were reddened (32.8%), watery and exudative (25.9%). Hands, feet and face and neck are the most affected locations. There are 69% cases among people with VD have a family history of this disease. For papules, vesicles (63.6%) were the most common symptom among students in the study group. Hands (45.5%) and legs (45.5%) are the main sites of injury. Lesions were found mostly scattered (72.7%).

Keywords: prevalence, skin disease, preschool, Thanh Hoa city

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG BỆNH ZONA
TẠI KHOA DỊ ỨNG, MIỄN DỊCH VÀ DA LIỄU – BỆNH VIỆN E**

Nguyễn Thị Kim Tiên^{1,2}, Nguyễn Hữu Quang³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của bệnh zona giúp chẩn đoán sớm, điều trị và kiểm soát các biến chứng của bệnh. **Phương pháp và đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 104 người bệnh zona được điều trị tại khoa Dị ứng, Miễn dịch và Da liễu – Bệnh viện E từ 8/2021 đến 8/2022. **Kết quả và kết luận:** triệu chứng tiền triệu chủ yếu là nhức, rát và gãi tại vị trí tổn thương, tổn thương cơ bản gặp nhiều nhất là mảng viêm đỏ (100%), tiếp theo là mụn nước, bóng nước (93,3%); vị trí gặp nhiều nhất là liên sườn (28,8%), tiếp đó là vùng sinh dục, chi dưới (26,9%); 61,5% tổn thương ở bên phải cơ thể; kiểu đau gặp trong zona là đau nhức (89,4%), đau rát (60,6%), đau gãi (70,2%); 41,3% người bệnh có đau nặng, 41,3% người bệnh đau vừa và 17,3% người bệnh đau nhẹ; 76% người bệnh bị mất ngủ, 6,7% có sốt, 34,6% hạch ngoại vi và 4,8% tổn thương thần kinh.

Từ khóa: Herpes zoster, bệnh viện E.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh zona là một bệnh da do virus Varicella Zoster gây nên, có thể gặp ở mọi lứa tuổi, đặc biệt sau 50 tuổi. Hàng năm, có khoảng 225.000 – 350.000 trường hợp mắc zona [1]. Tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ 2015-2018, bệnh chiếm tỷ lệ 8,92% trong tổng số bệnh da nhân điều trị nội trú [2]. Bệnh zona thường lành tính tuy nhiên bệnh có thể xuất hiện các biến chứng như viêm màng não, liệt dây thần kinh sọ, viêm kết mạc - giác mạc, hoại tử võng mạc,...biến chứng thường gặp nhất là đau sau zona [3]. Acyclovir lý tưởng nhất được sử dụng trong 72 giờ đầu sau khi khởi phát bệnh vì vậy việc chẩn đoán và điều trị sớm sẽ giúp điều trị bệnh và kiểm soát các biến chứng của bệnh [4]. Bệnh zona thường không khó chẩn đoán nhưng có thể nhầm với đau

đầu, cơn đau ngực của nhồi máu cơ tim, bệnh lý bụng ngoại khoa,...Hiểu rõ về đặc điểm lâm sàng sẽ giúp chẩn đoán bệnh sớm, điều trị giảm đau nhanh và góp phần ngăn ngừa được các biến chứng của bệnh. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng bệnh zona tại khoa Dị ứng, Miễn dịch và Da liễu – Bệnh viện E”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 104 người bệnh được chẩn đoán mắc zona điều trị tại khoa Dị ứng, Miễn dịch và Da liễu Bệnh viện E từ 8/2021 đến 8/2022.

• **Tiêu chuẩn chẩn đoán zona:**

- Lâm sàng: các mụn nước, bóng nước mọc thành chùm trên nền da viêm đỏ, tổn thương phát triển theo vùng chi phối của dây thần kinh.

- Cơ năng: Đau có thể xuất hiện trước khi nổi mụn nước 1-5 ngày. Đau theo dây thần kinh chi phối có thể ở nhiều mức độ khác nhau

- Các triệu chứng khác: sốt, hạch ngoại vi, tổn thương thần kinh...

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

¹Trường Đại học Y Dược, ĐHQGHN

²Khoa Dị ứng, Miễn dịch & Da liễu Bệnh viện E

³Bệnh viện Da liễu Trung ương

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Hữu Quang**

Tác giả liên hệ chính: **Nguyễn Thị Kim Tiên**

Email: tiennguyen.dhgg@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/11/2022

Ngày phản biện: 08/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Triệu chứng tiền triệu

Triệu chứng tiền triệu	n	Tỷ lệ (%)
Đau nhức	40	38,1
Rát	21	20,2
Ngứa	5	4,8
Giật	12	11,5

Nhận xét: Triệu chứng tiền triệu 38,1%, sau đó là rát chiếm 20,2%, tỷ lệ thường gặp nhất là đau nhức chiếm 38,1%, tỷ lệ ngứa ít nhất chỉ 4,8%

Bảng 3.2. Tổn thương cơ bản

Tổn thương cơ bản	n	Tỷ lệ (%)
Mảng da viêm đỏ	104	100
Mụn nước, bóng nước.	97	93,3
Mụn mủ, bóng mủ.	22	21,2
Vảy tiết	19	18,3
Mụn nước lưu vong	0	0

Nhận xét: 100% người bệnh có tổn thương cơ bản là mảng da viêm đỏ. Tiếp đó là tổn thương mụn mủ, bóng mủ chiếm 21,2%. Không có tổn thương mụn nước lưu vong. Tổn thương mụn nước, bóng nước chiếm 93,3%, tổn thương vảy tiết chiếm 18,3%.

Bảng 3.3. Vị trí tổn thương

Vị trí	n	Tỷ lệ (%)
Đầu, mặt, cổ	18	17,3
Liên sườn	30	28,8
Mạn sườn – thắt lưng	16	15,4
Chi trên	12	11,5
Chi dưới, sinh dục	28	26,9
Tổng số	104	100

Nhận xét: Tổn thương tại vị trí khoang vùng đầu mặt cổ chiếm 17,3%, thấp nhất liên sườn và sinh dục, chi dưới là gặp nhiều nhất với tỷ lệ 28,8% và 26,9%. Tỷ lệ

Bảng 3.4. Bên tổn thương

Bên tổn thương	n	Tỷ lệ (%)
Phải	64	61,5
Trái	40	38,5

Nhận xét: Tổn thương chủ yếu ở bên phải cơ thể với tỷ lệ 61,5%.

Bảng 3.5. Tính chất đau

Kiểu đau	n	Tỷ lệ (%)
Nhức	93	89,4

Rát bỏng	63	60,6
Giật	73	70,2
Buồn	26	25
Tăng cảm	3	2,9

Nhận xét: Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của người bệnh là đau nhức chiếm 89,4%, tiếp đó là giật từng cơn 70,2% và rát bỏng 60,6%. Triệu chứng tăng cảm chỉ gặp ở 3 người bệnh, chiếm 2,9%.

Bảng 3.6. Các triệu chứng toàn thân

Triệu chứng	n	Tỷ lệ (%)
Mất ngủ	79	76,0
Sốt	7	6,7
Hạch ngoại vi	36	34,6
Tổn thương thần kinh	5	4,8

Nhận xét: Mất ngủ gặp nhiều nhất với 76% người bệnh, hạch ngoại vi 34,6%, sốt 6,7%, tổn thương thần kinh ngoại vi 4,8%

4. BÀN LUẬN

4.1. Tiền triệu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy triệu chứng tiền triệu chủ yếu gặp nhức, rát, giật và ngứa tại vị trí sẽ mọc tổn thương. Tỷ lệ đau nhức 38,1%, rát 20,2%, giật gặp 11,5% và ngứa gặp 4,8%. Nghiên cứu của Nguyễn Lan Anh (2020) cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ đau nhức chiếm 37,8%, đau rát chiếm 10,9%, đau giật chiếm 9,9% [2]. Theo Bùi Thị Vân (2020), các triệu chứng tiền triệu thường gặp cũng là nhức, rát, ngứa và giật [5].

4.2. Tổn thương cơ bản

Trong nghiên cứu của chúng tôi tổn thương cơ bản gặp nhiều nhất là mảng viêm đỏ (100%) và mụn nước, bóng nước (93,3%), các tổn thương cơ bản khác là mụn mủ, bóng mủ chiếm 21,2% và vảy tiết chiếm 18,3%, không có tổn thương mụn nước lưu vong. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với phần lớn các nghiên cứu khác. Theo Đặng Văn Em (2005) và Nguyễn Thị Thu Hoài (2012) tỷ lệ mảng viêm đỏ và mụn nước đều chiếm tỷ lệ 100% [6], [7]. Theo Bricout và cộng sự (2014), 100% người bệnh có mảng

viêm đỏ, 77% có mụn nước, bóng nước [8].

4.3. Vị trí tổn thương

Từ bảng 3. 3 và bảng 3.4 cho thấy vị trí tổn thương hay gặp nhất là liên sườn chiếm 28,8%, tiếp đó là sinh dục, chi dưới chiếm 26,9%, vùng đầu mặt cổ chiếm 17,3%, thấp nhất là vùng chi trên chiếm 11,5% và tổn thương thường gặp ở bên phải cơ thể (61,5%). Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với đa số các nghiên cứu của Bricout, Nguyễn Lan Anh và Bùi Thị Vân cho thấy vị trí tổn thương hay gặp nhất là khoang liên sườn. Theo Bricout zona vùng ngực chiếm 59,1% [8]. Klaus Wolff và Richard AJ cũng cho kết quả tỷ lệ zona vùng ngực là 50%, tiếp đó là zona mặt 10-15% [9]. Theo Nguyễn Lan Anh tỷ lệ zona vùng liên sườn là 39,8% [2]. Điểm khác biệt là trong các nghiên cứu trên vùng đầu mặt cổ là vị trí hay gặp thứ hai: Nguyễn Lan Anh: 31,3% [2], Bùi Thị Vân: 15,9% [5], còn trong nghiên cứu của chúng tôi vị trí hay gặp thứ hai là vùng sinh dục, chi dưới (26,9%). Điều này có thể được giải thích do nghiên cứu được thực hiện tại các địa điểm và thời gian khác nhau. Nghiên cứu của Bùi Thị Vân, tổn thương gặp ở bên phải cơ thể chiếm 52,9%, không có trường hợp nào bị bệnh ở cả hai [5].

4.4. Tính chất đau trong zona

Triệu chứng cơ năng đặc trưng của zona là đau. Đau trong zona có thể có nhiều kiểu đau như đau nhức, đau giật, buốt, rát bỏng... Một người mắc bệnh zona có thể có nhiều kiểu đau khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số gặp kiểu đau nhức, giật và rát bỏng, đau nhức chiếm tỷ lệ cao nhất 89,4%, đau giật chiếm 70,2% và đau rát bỏng chiếm 60,6%, đau buốt chiếm 25% và chỉ có 2,9% có triệu chứng tăng cảm. Theo Bùi Thị Vân 100% người bệnh có tỷ lệ đau nhức, đau giật chiếm 94,12%, đau giật chiếm 64,7%, tăng cảm chỉ chiếm 1,2% [5]. Theo Nguyễn Lan Anh đau nhức chiếm 69,9%, đau rát chiếm 39,8%, đau giật chiếm 43,5%, đau buốt và dị cảm chiếm tỷ lệ nhỏ [2].

4.5. Triệu chứng toàn thân

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 76% người bệnh có triệu chứng mất ngủ, 6,7% người bệnh có biểu hiện sốt, chủ yếu sốt nhẹ, 34,6% có hạch ngoại vi và 5,8% có biểu hiện tổn thương thần kinh.

Mất ngủ chủ yếu do đau gây nên, làm ảnh hưởng trực tiếp tới chất lượng cuộc sống. Số người bệnh mất ngủ trong bệnh zona thường chiếm một tỷ lệ lớn. Theo Nguyễn Lan Anh (2020) là 83,2%. Đa số các trường hợp này sau khi điều trị bệnh thì giấc ngủ đều được cải thiện đáng kể [2]

Triệu chứng toàn thân thường gặp sau mất ngủ là hạch ngoại vi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạch ngoại vi được phát hiện tới 34,6%, tương tự với nghiên cứu của Bùi Thị Vân (2014) là 36,2% [5], nhưng lại có tỷ lệ cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Nguyễn Lan Anh (7,4%). Nghiên cứu của chúng tôi vị trí tổn thương gặp nhiều hơn ở vùng sinh dục, chi dưới và hạch bẹn thường là vị trí dễ phát hiện hơn những vị trí khác. Hạch ngoại vi thường có xu hướng nhỏ lại hoặc biến mất khi bệnh được điều trị ổn định.

Sốt là một trong những triệu chứng có thể gặp trong bệnh zona. Theo nghiên

cứu của Bùi Thị Vân (2014), tỷ lệ sốt gặp ở 30,7% trường hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi sốt chỉ có tỷ lệ 6,7%, tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Lan Anh (2020) [2], [5]. Sốt trong bệnh zona thường là sốt nhẹ và gặp trong 2-3 ngày đầu nên người bệnh thường không chú ý tới.

Tổn thương thần kinh là một biến chứng nặng của bệnh zona. Đây không phải là một triệu chứng thường gặp nhưng là triệu chứng lớn nhất để người bệnh chủ động đi khám. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 5,8% trường hợp có tổn thương thần kinh, các tổn thương này bao gồm liệt VII ngoại biên, nhìn mờ, giảm thính lực, bí tiểu cấp với zona vùng sinh dục (đã loại trừ nguyên nhân do thận – tiết niệu)..., tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu của Nguyễn Lan Anh (2020) và Bùi Thị Vân (2014). [2], [5]

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 104 người bệnh zona điều trị tại khoa Dị ứng, Miễn dịch và Da liễu – Bệnh viện E, chúng tôi có kết luận sau:

Triệu chứng tiền triệu thường gặp nhất là đau nhức (38,1%) và rát (20,2%). Tổn thương cơ bản hay gặp nhất là mảng viêm đỏ (100%) và mụn nước, bóng nước (93,3%).

Vị trí tổn thương gặp nhiều nhất là vùng liên sườn (28,8%) và sinh dục, chi dưới (26,9%), 64,5% tổn thương ở bên phải cơ thể.

Tính chất đau trong zona thường gặp: nhức 89,4%, giật 70,2% và rát 60,6%. Mức độ đau vừa và nặng chiếm 82,6%, mức độ nhẹ chiếm 17,4%

76% người bệnh mất ngủ, 34,6% có hạch ngoại vi và 4,8% có tổn thương thần kinh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ bác sĩ, điều dưỡng Bệnh viện E đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi thu thập bộ số liệu phục vụ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pinchinat S., Cebrián-Cuenca A.M., Bricout H., et al. (2013). Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*, 13, 170.
2. Nguyễn Lan Anh (2020), *Nghiên cứu một số thay đổi miễn dịch và hiệu quả hỗ trợ điều trị bệnh zona bằng kem lô hội AL-04*, Luận án tiến sĩ, Viện Nghiên cứu Khoa Học Y Dược Lâm Sàng 108.
3. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I., et al. (2015). Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15016.
4. Saguil A., Kane S.F., Mercado M.G., et al. (2017). Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *AFP*, 96(10), 656–663.
5. Bùi Thị Vân (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bệnh zona. 9(5), 60–64.
6. Đặng Văn Em and Ngô Xuân Nguyệt (2005). Nghiên cứu một số tình hình và đặc điểm lâm sàng bệnh zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu, BVTU'QĐ 108. *Tạp chí Y học thực hành*, 3(505), 27–30.
7. Nguyễn Thị Thu Hoài (2012). Mô tả một vài đặc điểm dịch tễ, lâm sàng bệnh zona điều trị tại khoa Da liễu Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên và Bệnh viện 103. *Tạp chí Khoa học & Công nghệ*, 112(2), 237–243.
8. Bricout H., Perinetti E., Marchettini P., et al. (2014). Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009–2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 14, 637.
9. Wolff K. Jonhson RA (2005). Fitzpatrick's Colour Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 6th edition. 837–849.

SUMMARY**STUDY ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF HERPES ZOSTER AT DEPARTMENT OF ALLERGY, IMMUNOLOGY AND DERMATOLOGY – E HOSPITAL****Nguyen Thị Kim Tien^{1,2}, Nguyen Huu Quang³**¹VNU - University of Medicine and Pharmacy²Department of Allergy, Immunology and Dermatology - E Hospital³National Hospital of Dermatology and Venereology

Objective: To describe some clinical features of herpes zoster to help early diagnosis, treatment and control of complications of the disease. **Methods and subjects:** A cross-sectional descriptive study of clinical features in 104 patients with herpes zoster who were treated at the Department of Allergy, Immunology and Dermatology - E Hospital from 8/2021 to 8/2022. **Results and conclusions:** the main symptoms of prodromal symptoms are pain, burning and jerking at the site of injury, the most common primary lesion is skin inflammatory rash (100%), followed by vesicular rash (93,3%); the most common location is intercostal space (28.8%), followed by genital area, lower extremities (26.9%). 61.5% lesions on the right side of the body; common pain in shingles is pain (89.4%), burning(60.6%), jerking (70.2%); 41.3% of patients had severe pain, 41.3% of patients with moderate pain and 17.3% of patients with mild pain; 76% of patients had insomnia, 6.7% of patients had fever, 34.6% of patients had peripheral lymph nodes and 4.8% of patients had nerve damage

Keywords: herpes zoster, E Hospital..

MỨC ĐỘ MẤT ĐOẠN LỚN VÀ SỐ BẢN SAO DNA TY THỂ TRONG MÔ PHỔI CỦA BỆNH NHÂN MẮC BỆNH PHỔI KHÔNG UNG THƯ

Lê Lan Phương¹, Lê Thị Thanh Nhân^{1,2}, Hoàng Văn Sơn¹, Bùi Phương Thảo^{1,2},
Nguyễn Thị Tú Linh^{1,2}, Lê Trung Thọ³, Trịnh Hồng Thái^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu xác định mức độ mất đoạn lớn và số bản sao DNA ty thể (mtDNA) trong mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư nhằm đánh giá tình trạng mtDNA trong mô làm cơ sở ứng dụng trong chẩn đoán, đánh giá tiến triển và điều trị bệnh phổi ở Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA được xác định trên 51 mẫu mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư bằng phương pháp PCR định lượng. Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao được so sánh giữa mẫu bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư với mẫu mô lân cận u của bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ. **Kết quả:** Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao DNA ty thể ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư thấp hơn so với mô lân cận u của nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ($P < 0,05$). Ngoài ra, độ tuổi có tương quan âm với mức độ mất đoạn lớn trong mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư ($r = -0,3621$; $P = 0,0090$). **Kết luận:** Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao DNA ty thể có tiềm năng trở thành một dấu ấn sinh học giúp đánh giá, theo dõi tiến triển của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư trong nhóm bệnh nhân mắc bệnh phổi.

Từ khóa: Bệnh phổi không ung thư, mtDNA, mất đoạn lớn, số bản sao.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2020, số ca tử vong do bệnh phổi ở Việt Nam đạt 35.875 ca, chiếm 5,23% tổng số ca tử vong. Tỷ lệ tử vong theo độ tuổi là 34,16 trên 100.000 người dân và Việt Nam đứng thứ 39 trên thế giới về số ca tử vong do bệnh phổi [1]. Bệnh phổi có thể được chia thành hai nhóm: bệnh phổi không ung thư (BPKUT) và bệnh ung thư phổi (BUTP). BPKUT bao gồm nhóm bệnh chính là bệnh phổi tắc nghẽn, nhiễm trùng phổi/ bệnh phổi truyền nhiễm và bệnh phổi khác.

Phổi của động vật có vú gồm hơn bốn mươi loại tế bào khác nhau, khu trú theo vùng và không gian khắp cơ quan.

¹Khoa Sinh học, ²PTNTĐ Công nghệ Enzyme và Protein, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN ³Bệnh viện Phổi Trung ương

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Trịnh Hồng Thái

Tác giả liên hệ chính: **Trịnh Hồng Thái**

Email: thaith@vnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 21/11/2022

Ngày phản biện: 08/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

Chúng có diện tích bề mặt lớn và các tế bào phổi luôn tồn tại trong môi trường nhiều oxy nên phổi dễ bị tổn thương do stress oxy hóa [2]. Ở phổi, các loại tế bào khác nhau số lượng ty thể khác nhau. Về mặt chức năng, gần như mọi tế bào trong phổi phụ thuộc vào các hoạt động trao đổi chất của ty thể, đòi hỏi nguồn cung cấp năng lượng liên tục từ quá trình phosphoryl hóa oxy hóa mặc dù quá trình này tạo ra phần lớn các gốc tự do chứa oxy (ROS) [3]. Rối loạn chức năng ty thể là nguyên nhân trong nhiều bệnh phổi [4]. Từ đó cho thấy các dấu hiệu bất thường của ty thể đóng một vai trò quan trọng trong các bệnh này. Mặc dù vai trò gây bệnh của từng biến đổi ty thể trong phổi vẫn còn phức tạp, nhưng các dấu hiệu phân biệt chính xác của ty thể trong các loại tế bào phổi cụ thể có thể giúp làm sáng tỏ những thay đổi lâm sàng, xạ hình và bệnh lý liên quan đến từng bệnh. Do đó, ty thể có thể cung cấp các mục tiêu tiềm năng đầy hứa hẹn trong việc tìm kiếm các phương pháp chẩn đoán và điều trị mới trong các bệnh phổi [5].

Để thực hiện chức năng của mình, ty thể mang hệ gen riêng và độc lập với hệ gen nhân. Ở người, DNA ty thể (mtDNA) là một phân tử mạch kép, dạng vòng, dài 16,5 kb, gồm 37 gen mã hóa cho 2 phân tử rRNA (12S, 16S), 22 phân tử tRNA và 13 phân tử protein thuộc các phức hợp của chuỗi hô hấp nằm ở màng trong ty thể [6]. Do mtDNA thiếu các histon bảo vệ và cơ chế sửa chữa kém hiệu quả hơn so với DNA nhân, các đột biến có thể tích tụ trong vùng mã hóa và dễ gây ra hậu quả sinh học hơn [7]. Vậy nên, các phân tích về biến đổi mtDNA có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học để phát hiện sớm, theo dõi tiến triển bệnh và đáp ứng điều trị, hay dự đoán phân tầng bệnh nhân. Trên thực tế, rối loạn chức năng ty thể do ROS gây ra và biến đổi mtDNA như số bản sao hay các đoạn mtDNA bị hư hỏng có liên quan đến bệnh sinh của các bệnh thoái hóa phổi khác nhau, bệnh xơ hóa phổi và hình thành khối u ở phổi. Thay đổi số bản sao và mất đoạn lớn mtDNA là các biến đổi mtDNA thường gặp nhất và có liên quan đến nhiều bệnh nói chung và bệnh phổi nói riêng [4] [5] [7].

Hiện nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về mtDNA trong bệnh phổi nói chung, đặc biệt bệnh ung thư phổi. Tuy nhiên, ở Việt Nam nghiên cứu về mtDNA trong bệnh phổi còn ít được quan tâm, đáng chú ý là cho tới nay chưa có công bố nào về mtDNA trong bệnh phổi không ung thư. Vì vậy, chúng tôi tiến hành xác định mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA trong mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư nhằm đánh giá tình trạng mtDNA trong mô, làm cơ sở cho việc nghiên cứu ứng dụng chúng trong chẩn đoán, đánh giá tiến triển và điều trị bệnh phổi ở Việt Nam.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Mẫu nghiên cứu bao gồm mẫu mô phổi của 51 bệnh nhân (BN) mắc bệnh phổi không ung thư (BPKUT) (gồm: bệnh

phổi tắc nghẽn, nhiễm trùng phổi/ bệnh phổi truyền nhiễm và bệnh phổi khác) và 60 mẫu mô bình thường (được lấy ở vùng lân cận u (LCU) cách khối u ít nhất 5 cm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN)) đã được xác nhận bằng chẩn đoán mô bệnh học. Mẫu mô sử dụng trong nghiên cứu này do khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Phổi Trung ương cung cấp. Bệnh nhân tham gia lấy mẫu đã được biết về mục đích nghiên cứu và chấp thuận cho mẫu.

2.2. Tách chiết DNA tổng số

Sử dụng G-spin™ Total DNA Extraction Kit (iNtRON, Hàn Quốc) để tách chiết DNA tổng số từ mẫu mô theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ DNA tổng số sau tách được định lượng bằng cách đo ở bước sóng 260 nm (A260) bằng máy NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, Mỹ) và được kiểm tra thông qua điện di trên gel agarose 1%. DNA tổng số được bảo quản ở -20°C cho đến khi tiến hành các bước thí nghiệm tiếp theo.

2.3. Xác định mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA bằng PCR định lượng.

Phản ứng PCR định lượng được thực hiện nhằm xác định các đoạn DNA của gen *ND1* nằm trong vùng ít xảy ra mất đoạn (đại diện cho mtDNA), gen *ND4* nằm trong vùng hay xảy ra mất đoạn lớn của mtDNA và gen *HBB* đại diện cho DNA nhân [8]. Ba cặp mồi được thiết kế nhân các đoạn gen này có trình tự lần lượt là *ND1* (kích thước sản phẩm 115 bp): mồi xuôi 5'-AGTGGCTCCTTTAACCTCTC-3' và mồi ngược 5'-GGTTGGTCTCTGCTAGTGTG-3'; *ND4* (kích thước sản phẩm 128 bp): mồi xuôi 5'-CCTATTTAGCTTCCCCAA-3' và mồi ngược 5'-GTGATAGTGGTTCACTGGATAAGT-3'; *HBB* (kích thước sản phẩm 104 bp): mồi xuôi 5'-GGAGAAGTCTGCCGTTACTG-3' và mồi ngược 5'-CCTTAAACCTGTCTTGTAACCT-3' dựa vào trình tự chuẩn của mtDNA (mã số

NC_012920.1) và gen *HBB* (mã số NG_000007.3) trên NCBI.

Quá trình khuếch đại sử dụng SensiFAST™ SYBR® Lo-ROX Kit (Meridian Bioscience, Anh) theo hướng dẫn của nhà sản xuất với thành phần khuôn DNA tổng số có nồng độ cuối là 0,5 ng/μL và thực hiện phân tích trên hệ thống máy qPCR – abcylerQ (AITbiotech, Singapore) với chu trình nhiệt như sau: giai đoạn khởi đầu (95°C, 2 phút); giai đoạn khuếch đại 40 chu kỳ (95°C, 5 giây; 60°C, 30 giây); giai đoạn nóng chảy (95°C, 1 phút; 60°C, 15 giây; 98°C, 5 giây).

Cường độ tín hiệu huỳnh quang được ghi nhận sau khi kết thúc một chu kỳ và được phân tích bằng phần mềm abCycler Q v1.6. Giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) thu được của mẫu nghiên cứu được sử dụng để tính toán mức độ mất đoạn và số bản sao tương đối của mtDNA.

Mức độ mất đoạn lớn mtDNA được tính toán theo công thức:

$$D = (1 - 2^{-(Ct_{ND4} - Ct_{ND1})}) * 100\% \quad [9].$$

Số bản sao mtDNA được tính toán theo công thức: $C = 2^{-(Ct_{HBB} - Ct_{ND1})}$ [10].

2.4. Xử lý số liệu và phân tích thống kê

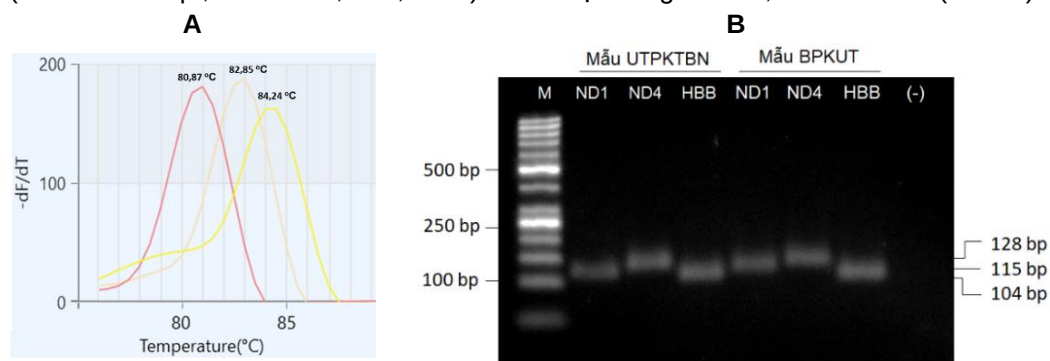
Sử dụng phần mềm Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) để

lưu giữ số liệu. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm GraphPad Prism 9.3.1 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Dữ liệu được biểu diễn bằng số lượng bệnh nhân (phần trăm), ký hiệu là n (%) và số trung vị (phần vị thứ 25-phần vị thứ 75), ký hiệu là Me (25-75%). Sau khi kiểm định phân bố bằng Kolmogorov-Smirnov test, $P < 0,05$ chứng tỏ dữ liệu không tuân theo phân bố chuẩn. Sự khác biệt giữa 2 nhóm được so sánh bằng Unpaired t test đối với biến tuân theo phân bố chuẩn, Mann-Whitney test đối với biến liên tục không tuân theo phân bố chuẩn. Tương quan hạng Spearman được sử dụng để tìm ra mối tương quan giữa mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA với tuổi của nhóm bệnh nhân. Kiểm định thống kê được ghi nhận theo hai chiều với giá trị $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA ở mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư

Trong nghiên cứu này, mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA được xác định bằng phương pháp qPCR dựa vào sự có mặt của gen *ND1*, *ND4* và *HBB* (Hình 1).



Hình 1. Hình ảnh phân tích qPCR và điện di sản phẩm qPCR trên gel agarose 2,5%

A: Đường cong nóng chảy (Melt Curve) và nhiệt độ nóng chảy của các gen *ND1*, *ND4*, *HBB* (từ trái qua phải); **B:** Ảnh điện di các sản phẩm qPCR trên gel agarose 2,5%. *M:* Thang DNA chuẩn 50 bp; Giếng *ND1*, *ND4*, *HBB* là các giếng điện di sản phẩm qPCR của gen tương ứng; (-): Đối chứng âm.

Đánh giá kết quả qPCR thông qua đường biểu diễn nhiệt độ nóng chảy (hình 1A) và kết quả điện di các sản phẩm qPCR trên gel agarose 2,5% (Hình 1B) cho thấy

các sản phẩm qPCR đặc hiệu, các cặp mồi đã nhân bản được các gen quan tâm. Tiếp theo, mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA đã được xác định trên 51 mẫu mô

phổi của bệnh nhân mắc BPKUT. Dữ liệu loại bệnh phổi (Bảng 1).
thu được đã được phân nhóm theo một số

Bảng 1. Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư

Phân nhóm BPKUT	Số BN	Mức độ mất đoạn	Số bản sao
		Me (25-75%)	Me (25-75%)
Phổi tắc nghẽn (1)	18	71,14 (60,66-75,06)	281,31 (197,38-440,93)
Phổi truyền nhiễm (2)	13	72,77 (67,22-77,35)	234,75 (157,71-473,72)
Bệnh phổi khác (3)	20	67,41 (60,14-74,02)	216,40 (144,26-374,27)
So sánh các nhóm bệnh		P	P
(1) và (2)		0,2141 ^a	0,8283 ^b
(1) và (3)		0,7724 ^a	0,2930 ^b
(2) và (3)		0,1365 ^a	0,5730 ^b

Ghi chú: P là giá trị nhận được từ kiểm định Unpaired t test (^a) hoặc kiểm định Mann-Whitney U test (^b)

Từ Bảng 1 nhận thấy số lượng bệnh nhân mắc phổi truyền nhiễm chiếm tỷ lệ ít nhất (13 BN, 25,49%), tiếp đến là phổi tắc nghẽn (18BN, 35,29%) và tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh phổi khác chiếm tỷ lệ cao nhất (20 BN, 39,22%). Bên cạnh đó, kết quả phân tích định lượng đã cho thấy mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA giữa các nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê ($P > 0,05$).

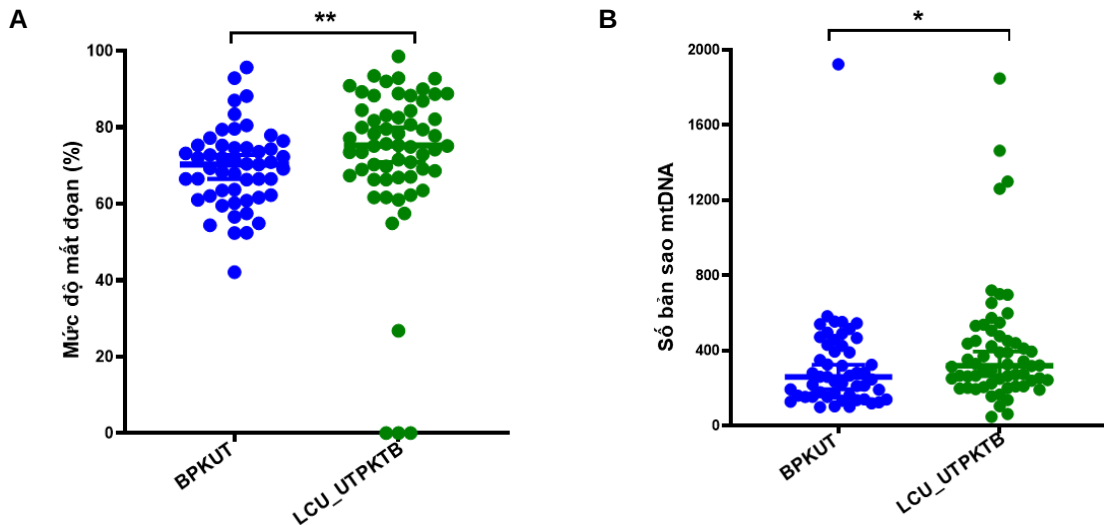
3.2. Mối liên quan giữa mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA ở mô phổi với các đặc điểm của bệnh nhân mắc bệnh phổi

Ở bệnh nhân mắc BPKUT, mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA đều thấp hơn so với mô LCU UTPKTBN với giá trị $P < 0,05$ (Bảng 2, Hình 2).

Bảng 2. Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở mô phổi với các đặc điểm của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư

Đặc điểm		Số BN	Mức độ mất đoạn		Số bản sao	
		n (%)	Me (25-75%)	p	Me (25-75%)	p
Tuổi	≤ 50	27 (47,06)	71,99 (66,50- 77,19)	0,0923	227,39 (153,92- 324,93)	0,1213
	> 50	24 (52,94)	67,22 (60,33-74,14)		316,26 (163,62-494,31)	
Giới tính	Nam	29 (56,86)	70,90 (61,95- 76,22)	0,5429	211, 90 (138,44- 338,47)	0,0668
	Nữ	22 (43,14)	68,78 (61,79-74,77)		302,73 (208,59- 468,45)	
Nhóm mẫu	BPKUT	51 (45,95)	70,27 (62,05-75,26)	0,0065	260,11 (154,74-430,54)	0,0357
	UTPKTBN	60	75.21		319.69	
	(Mô LCU)	(54,05)	(67,13-84,44)		(229,44-470,77)	

Ghi chú: P là giá trị nhận được từ kiểm định Mann-Whitney U test; Giá trị in đậm là có ý nghĩa thống kê



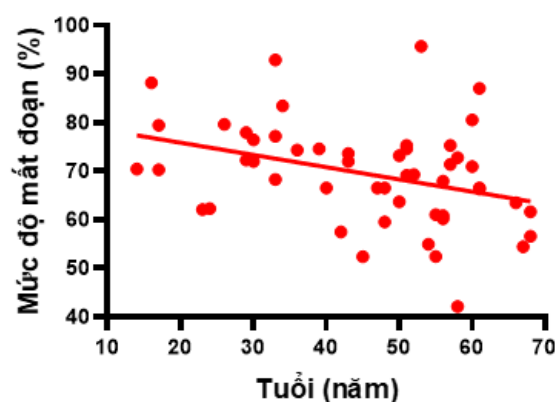
Hình 2. So sánh mức độ mất đoạn (A) và số bản sao mtDNA (B) ở các nhóm mẫu
* là $P < 0,05$; ** là giá trị $P < 0,01$

Kết quả phân tích đã cho thấy mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA không phụ thuộc vào độ tuổi và giới của bệnh nhân mắc BPKUT (Bảng 2).

3.3. Mức độ mất đoạn giảm theo độ tuổi ở mô phổi của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư

Bằng cách sử dụng phương pháp PCR định lượng, chúng tôi đã xác định mức độ mất đoạn của mtDNA trong các mô phổi của 51 bệnh nhân mắc BPKUT từ

14–68 tuổi. Kết quả cho thấy mức độ mất đoạn của mtDNA trong các mô phổi có xu hướng giảm theo độ tuổi ($r = -0,3621$; $P = 0,0090$) (Hình 3). Tuy nhiên, dường như độ tuổi không ảnh hưởng đến số bản sao mtDNA trong mô ($P = 0,1981$) và giới tính không phải là yếu tố tác động đến mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA ($P > 0,05$) trong mẫu mô phổi của bệnh nhân mắc BPKUT (Bảng 2).



Hình 3. Tương quan âm giữa độ tuổi và mức độ mất đoạn mtDNA trong mẫu mô phổi của bệnh nhân BPKUT

4. BÀN LUẬN

Mất đoạn lớn của mtDNA có vai trò quan trọng trong các bệnh liên quan đến ty

thể, lão hóa và ung thư, mức độ mất đoạn được cho là khoảng 60% mới ảnh hưởng đến chức năng của chuỗi hô hấp ty thể

[11]. Khi mức độ mất đoạn càng cao thì ảnh hưởng càng lớn đến chức năng của chuỗi hô hấp, tăng ảnh hưởng đến quá trình hình thành và tiến triển bệnh. Các bệnh về phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, trong đó nhiễm trùng phổi, ung thư phổi và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính chiếm hơn 9,5 triệu ca tử vong trong năm 2008 [12]. Tại Việt Nam, năm 2020, số ca tử vong do bệnh phổi đạt 35.875 ca, chiếm 5,23% tổng số ca tử vong. Biến đổi mtDNA có liên quan đến một số bệnh phổi, bao gồm cả bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tăng huyết áp phổi, ung thư phổi, hen suyễn, bệnh xơ hóa phổi vô căn ở người, ... [5]. Trong đó, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh xơ hóa phổi vô căn ở người, hội chứng suy hô hấp cấp tính và ung thư phổi là một vài bệnh phổi có tỷ lệ mắc tăng theo tuổi. Có bằng chứng cho thấy phổi lão hóa chứa tỷ lệ mtDNA bị đột biến và hư hỏng cao hơn [13] [14]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức độ mất đoạn mtDNA có tương quan âm với độ tuổi ở bệnh nhân mắc BPKUT. Phổi tiếp xúc với không khí xung quanh và chịu ảnh hưởng trực tiếp từ môi trường bên ngoài, nhiều tác nhân gây bệnh và quá trình lão hóa có thể làm hỏng các mô phổi, do đó làm giảm hoạt động của mô phổi kéo theo giảm hoạt động và số lượng ty thể trong tế bào mô phổi [13]. Điều này có thể dẫn tới số bản sao cũng như mức độ mất đoạn lớn mtDNA ở mô phổi giảm theo độ tuổi, lý giải này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này trái ngược với kết quả nghiên cứu của Fahn và cộng sự chỉ ra rằng tăng tích lũy của mtDNA mang mất đoạn 4.977 bp có liên quan đến quá trình lão hóa phổi của con người [13]. Thực tế nghiên cứu cho thấy còn nhiều tranh cãi về mối liên quan giữa số bản sao và mức độ mất đoạn mtDNA với độ tuổi của mẫu nghiên cứu. Ngoài ra, trong nghiên cứu này, mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA ở nhóm bệnh nhân mắc BPKUT thấp hơn mô LCU của nhóm bệnh

nhân UTPKTBN, điều này khá phù hợp với sự chuyển hướng, tiến triển bệnh bởi UTPKTBN là dạng bệnh lý nặng hơn các dạng BPKUT đơn lẻ.

Thay đổi số bản sao mtDNA là một dấu hiệu của rối loạn chức năng ty thể, số bản sao mtDNA tăng lên khi mtDNA bị tổn thương hoặc rối loạn chức năng của ty thể để bù đắp cho quá trình chuyển hóa năng lượng của ty thể hoặc cũng có thể là kết quả của việc tăng sinh tế bào trong các mô ung thư. Năm 2013, nghiên cứu của Gu và cộng sự đã chỉ ra rằng bệnh tự kỷ có liên quan đến rối loạn chức năng ty thể trong não, theo đó số bản sao mtDNA ở người bệnh tự kỷ cao hơn so với người bình thường [15]. Năm 2017, Moore và cộng sự đã quan sát thấy số bản sao mtDNA tăng lên trong tế bào ung thư tiền liệt tuyến, mặc dù chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số bản sao mtDNA với nguy cơ mắc ung thư tiền liệt tuyến, nhưng số bản sao mtDNA tăng có liên quan đến tăng nguy cơ mắc ung thư tiền liệt tuyến không xâm lấn (OR=1,29, 95% CI: 1,01-1,65, P = 0,044) [16]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có cùng xu hướng với kết quả của các nghiên cứu trên, đó là số bản sao mtDNA ở mô phổi của bệnh nhân UTPKTBN cao hơn so với mô phổi không ung thư của bệnh nhân mắc BPKUT. Tuy nhiên, kết quả này lại trái ngược với kết quả nghiên cứu ở mô vú của bệnh nhân ung thư vú: số bản sao mtDNA giảm ở 82% mô vú ung thư so với mô vú bình thường của cùng bệnh nhân [10].

5. KẾT LUẬN

Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA trong mô phổi của bệnh nhân mắc BPKUT thấp hơn so với mô phổi lân cận u của bệnh nhân UTPKTBN, và chúng có tiềm năng trở thành một dấu ấn sinh học giúp đánh giá, theo dõi tiến triển của bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư trong nhóm bệnh nhân mắc bệnh phổi.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân đã tự nguyện cho mẫu

nghiên cứu, các y bác sĩ của Bệnh viện Phổi Trung ương đã hỗ trợ lấy mẫu. Nghiên cứu này được sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài QG.19.15, Đại học Quốc gia Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lung Disease in Viet Nam. <<https://www.worldlifeexpectancy.com/viet-nam-lung-disease>>, accessed: 11/19/2022.
2. Park H.S., Kim S.R., and Lee Y.C. (2009). Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology*, **14**(1), 27–38.
3. Tsushima K., Bugger H., Wende A.R., et al. (2018). Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Lipotoxic Hearts Induce Post-Translational Modifications of AKAP121, DRP1, and OPA1 That Promote Mitochondrial Fission. *Circ Res*, **122**(1), 58–73.
4. Schumacker P.T., Gillespie M.N., Nakahira K., et al. (2014). Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **306**, 962–974.
5. Cloonan S.M. and Choi A.M.K. (2016). Mitochondria in lung disease. *J Clin Invest*, **126**(3), 809.
6. Turnbull D.M., Andrews R.M., Kubacka I., et al. (1999). Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA - Nature Genetics. *Nat Genet*, **23**(2), 147.
7. Jakupciak J.P., Wang W., Markowitz M.E., et al. (2005). Mitochondrial DNA as a cancer biomarker. *J Mol Diagnostics*, **7**(2), 258–267.
8. He L., Chinnery P.F., Durham S.E., et al. (2002). Detection and quantification of mitochondrial DNA deletions in individual cells by real-time PCR. *Nucleic Acids Res*, **30**(14).
9. Krishnan K.J., Bender A., Taylor R.W., et al. (2007). A multiplex real-time PCR method to detect and quantify mitochondrial DNA deletions in individual cells. *Anal Biochem*, **370**(1), 127–129.
10. Fan A.X.C., Radpour R., Haghighi M.M., et al. (2009). Mitochondrial DNA content in paired normal and cancerous breast tissue samples from patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* **135**(8), 983–989.
11. Rossignol R., Faustin B., Rocher C., et al. (2003). Mitochondrial threshold effects. *Biochem J*, **370**(3), 751–762.
12. Gibson G.J., Loddenkemper R., Lundbäck B., et al. (2013). Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*, **42**(3), 559–563.
13. Fahn H.J., Wang L.S., Hsieh R.H., et al. (1996). Age-related 4,977 bp deletion in human lung mitochondrial DNA. *Am J Respir Crit Care Med*, **154**(4), 1141–1145.
14. Lee H.-C., Lu C.-Y., Fahn H.-J., et al. (1998). Aging- and smoking-associated alteration in the relative content of mitochondrial DNA in human lung. *FEBS Lett*, **441**(2), 292–296.
15. Gu F., Chauhan V., Kaur K., et al. (2013). Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism. *Transl Psychiatry*, **3**(February).
16. Moore A., Lan Q., Hofmann J.N., et al. (2017). A prospective study of mitochondrial DNA copy number and the risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* **28**(6), 529–538.

SUMMARY**THE MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER AND LEVEL OF LARGE-SCALE DELETIONS IN LUNG TISSUE OF PATIENTS WITH NON-CANCEROUS LUNG DISEASE**

**Le Lan Phuong¹, Le Thi Thanh Nhan^{1,2}, Hoang Van Son¹, Bui Phuong Thao^{1,2},
Nguyen Thi Tu Linh^{1,2}, Le Trung Tho³, và Trinh Hong Thai^{1,2}**

¹Faculty of Biology, VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi

²Key Laboratory of Enzyme and Protein Technology, VNU University of Science

³National Lung Hospital

Objectives: The study was conducted to investigate mtDNA copy number and level of large deletion in the lung tissue of patients with non-cancerous lung disease in order to supply mtDNA data for potential application in the diagnosis and treatment of lung diseases in Vietnam. **Subjects and methods:** The mtDNA copy number and level of large deletion were determined in 51 lung tissue samples of patients with non-cancerous lung disease by realtime PCR. Statistical comparison of mtDNA copy number and level of large deletion was performed between two groups of patients with non-cancerous lung disease and non-small cell lung cancer. **Results:** The mtDNA copy number and level of large-scale deletion in the group of patients with non-cancerous lung disease was lower than that in the group of patients with non-small cell lung cancer ($P < 0.05$). In addition, the age was negatively correlated with the level of mtDNA large-scale deletion in the lung tissue of patients with noncancerous lung disease ($r = -0.3621$; $p = 0.0090$). **Conclusions:** The mtDNA copy number and level of large-scale deletion could be a potential biomarkers for evaluating, monitoring disease progression of patients with noncancerous lung disease in the group of patients with lung disease.

Key words: mtDNA, mtDNA copy number, large-scale deletions level, non-cancerous lung disease.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU ẢNH HƯỞNG TỚI CHỨC NĂNG HÔ HẤP Ở NAM GIỚI ĐẾN KHÁM TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Đỗ Đức Thuần¹, Lê Văn Quân², Nguyễn Thanh Hà Tuấn³,
Phạm Ngọc Thảo²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến chức năng hô hấp ở đối tượng nam giới, trưởng thành. **Phương pháp:** tổng số 45 bệnh nhân độ tuổi từ 20 tới 48, tiền sử không mắc các bệnh lý hô hấp đi kiểm tra sức khỏe định kỳ về chức năng hô hấp tại Bệnh viện Quân y 103 được thu thập từ tháng 2/2022 tới tháng 5/2022. Chức năng hô hấp của bệnh nhân được đánh giá bằng phương pháp đo hô hấp ký. Tương quan hạng pearson hoặc kiểm định Independent Samples T-Test được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa chỉ số đánh giá chức năng hô hấp với tuổi, chiều cao, cân nặng, BMI, tình trạng hút thuốc của bệnh nhân. **Kết quả:** Giá trị trung bình của FVC (lít) và FEV1 (lít/giây) là 4.2 và 3.7 với giá trị trung bình của chỉ số Gaensler là 88.2%. Giá trị trung bình của FEV3 và FEV6 là 4.1 lít/giây và giá trị trung bình của FEF 25-75%, FEF 200-1200, PEF là 4.5, 6.9, 7.7 lít/ giây. Tuổi có tương quan nghịch với chỉ số Gaensler, FEF25-75% (lít/giây). Ngược lại, cân nặng có mối tương quan thuận với FVC (lít), FEV1 (lít/giây), FEV3 (lít/ giây), FEV6 (lít/giây) và chiều cao có mối tương quan thuận với FVC (lít), FEV1 (lít/giây), FEF 25-75% (lít/giây), FEV3 (lít/giây), FEV6 (lít/giây), FEF 200-1200 (lít/giây). Giá trị trung bình chỉ số Gaensler, FEF 25-75% (lít/giây), FEF 25-75% (%), lưu lượng đỉnh (%) ở nhóm có hút thuốc thấp hơn so với nhóm không hút thuốc. **Kết luận:** Tuổi, chiều cao, cân nặng và tình trạng hút thuốc ảnh hưởng đến chức năng hô hấp của nam giới trưởng thành độ từ 18 tới 48 tuổi.

Từ khóa: Hô hấp ký, chức năng hô hấp, yếu tố ảnh hưởng, nam giới.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thăm dò chức năng hô hấp là một xét nghiệm được thực hiện rộng rãi trong y học, đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong chuyên ngành hô hấp. Đo chức năng hô hấp được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán rối loạn tắc nghẽn đường thở, rối loạn thông khí hạn chế, đánh giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng, xác định các yếu tố nguy cơ trước phẫu thuật, hay theo dõi sự phát triển bình thường của phổi, phát hiện sớm các bệnh lý liên quan đến suy giảm chức năng

phổi. Kết quả của đo chức năng hô hấp được tính toán dựa trên kết quả của bệnh nhân thực hiện được, so sánh với các giá trị tham chiếu. Do đó, độ chính xác của kết quả thăm dò chức năng hô hấp phụ thuộc vào các giá trị tham chiếu của phép đo hô hấp sử dụng [1]. Điều này đặt ra yêu cầu xây dựng các giá trị tham chiếu về thông số đánh giá chức năng hô hấp đối với mỗi chủng tộc không chỉ Việt nam mà còn ở các nước trên thế giới.

Bên cạnh đó, việc xác định được các yếu tố ảnh hưởng lên chức năng hô hấp đóng vai trò rất lớn trong dự phòng, đánh giá và tiên lượng bệnh nhân trong quá trình điều trị các bệnh lý liên quan tới hô hấp [2]. Do vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành khảo sát các chỉ số đánh giá chức năng hô hấp và các yếu tố liên quan ở nam giới khỏe mạnh có độ tuổi từ 18 tới 48 đến khám tại Bệnh viện Quân y 103. Kết quả nghiên cứu đóng góp vào dữ liệu về giá trị tham chiếu các chỉ số đánh giá chức năng

¹Bộ mônThần Kinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn-khoa Chẩn đoán Chức năng, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Bộ môn- khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Tác giả thực hiện chính và chịu trách nhiệm khoa học: **Phạm Ngọc Thảo**

Email: phamngocthaovmmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 01/12/2022

Ngày phản biện: 27/2/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

hô hấp và các yếu tố liên quan ở nam giới trưởng thành Việt nam.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 45 đối tượng là nam giới đến khám và kiểm tra sức khỏe tại khoa Chẩn đoán Chức năng, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 2/2022 đến tháng 5/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Người bệnh không có tiền sử các bệnh lý về hô hấp.
- + Người bệnh không tiếp xúc với các yếu tố như bụi, silic
- + Người bệnh từ 18 tuổi trở lên.
- + Được hướng dẫn và thực hiện được kĩ thuật đo chức năng hô hấp.
- + Người bệnh tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Người bệnh từ chối tham gia nghiên cứu
- + Người bệnh có tiền sử bị bệnh hô hấp như: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế nang, hen phế quản, bụi phổi, Covid-19...
- + Người bệnh có tiền sử can thiệp vào lồng ngực, phổi.
- + Người bệnh gù vẹo cột sống, biến dạng lồng ngực.
- + Người bệnh không thực hiện được kĩ thuật đo chức năng hô hấp.

Các thông tin về độ tuổi, học vấn, thu nhập cá nhân, tình trạng hút thuốc lá, uống rượu bia, tiền sử bệnh nền, tiền sử tiếp xúc với các yếu tố như bụi, silic của bệnh nhân được thu thập.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.3. Đánh giá chức năng hô hấp

Chức năng thông khí của phổi được đánh giá bằng hệ thống đo hô hấp ký Care Fusion (Mỹ, sản xuất 2013). Quy trình đo

chức năng hô hấp dựa trên hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa, chuyên ngành hô hấp của Bộ Y tế 2014 và quy trình đo chức năng hô hấp của Bệnh viện Quân y 103. Trước khi tiến hành đo chức năng hô hấp, bệnh nhân được đo chiều cao, cân nặng.

Các thông số đánh giá chức năng hô hấp bao gồm: dung tích sống gắng sức (FVC), thể tích thở ra tối đa giây đầu tiên (FEV1), Tỷ lệ FEV1/FVC (chỉ số Gaensler), thể tích thở ra tối đa trong 3 giây đầu tiên sau khi hít vào hết sức (FEV3), thể tích thở ra tối đa trong 6 giây sau khi hít vào hết sức (FEV6), lưu lượng thở ra gắng sức trong khoảng 25-75% hay lưu lượng trung bình thể hiện lưu lượng khí tối đa trong đoạn 25-75% của FVC (Force Expiratory Flow at 25-75% - FEF 25-75%), lưu lượng đỉnh (Peak Expiratory Flow: PEF), FEF 200 – 1200: lưu lượng thở ra trung bình giữa 200 ml đầu tiên và 1200 ml của FVC. Các thông số được tính toán tự động và xuất ra dưới dạng đơn vị lít và % theo giá trị tham chiếu Knudson đối với người châu Á [3].

2.4. Phân tích số liệu

Phần mềm phân tích thống kê IBM SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, Mỹ) được sử dụng phân tích số liệu. Mối liên quan giữa các thông số đánh giá chức năng thông khí phổi và tuổi, chiều cao, cân nặng, BMI, tình trạng hút thuốc lá được phân tích bằng tương quan hạng pearson đối với biến liên tục và kiểm định Independent Samples T-Test đối với biến phân loại. Giá trị $p < 0.05$ được xác định có ý nghĩa thống kê.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Bệnh nhân được giải thích trước khi tham gia nghiên cứu và tự nguyện tham gia khảo sát. Các thông tin của bệnh nhân và kết quả khảo sát của bệnh nhân được bảo mật.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Đơn vị	Mean (SD), N[%]
Tuổi	Năm	23.2 (4.8)
Học vấn	Năm	10.6 (3.9)
Hút thuốc lá (% có)	%	14 [31.1]
Uống rượu, bia (% có)	%	43 [95.6]
Tiền sử bệnh nền (% có)	%	19 [32.2]
Chiều cao	cm	169.2 (4.4)
Cân nặng	kg	65.5 (7.2)
BMI		22.8 (2.1)

N: Số đối tượng, BMI: Chỉ số khối cơ thể, Mean: giá trị trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

Độ tuổi trung bình (năm) và học vấn (lớp) của đối tượng nghiên cứu là 23.2 và 10.6. Trong tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu có 31.1% đối tượng nghiên cứu có hút thuốc lá và 95.6% đối tượng có uống rượu bia. Giá trị trung bình về chiều

cao và cân nặng lần lượt là 169.2 cm và 65.5 kg với chỉ số BMI của đối tượng nghiên cứu nằm trong giá trị trung bình (18.5-24.9) (Bảng 1).

3.2. Đặc điểm các thông số đánh giá chức năng thông khí phổi

Bảng 2. Đặc điểm các thông số đánh giá chức năng hô hấp

Các thông số	Đơn vị	Mean	SD	Min-max
FVC	Lít	4.2	0.5	3.2-5.1
FVC	%	90.3	12.0	71-118
FEV1	Lít/giây	3.7	0.4	2.9- 4.64
FEV1	%	93.9	9.6	75- 120
FEV1/FVC	%	88.2	5.7	74- 99
FEF 25 - 75 %	Lít/giây	4.5	0.9	3.0- 6.2
FEF 25 - 75%	%	100.6	17.6	67-130
FEV3	Lít/ giây	4.1	0.5	3.1- 4.9
FEV3	%	89.8	9.4	70 -113
FEV6	Lít/giây	4.1	0.5	2.6- 5
FEV6	%	99.6	0.7	96-100
PEF	Lít/giây	7.7	1.1	5.6- 9.8
PEF	%	88.9	11.8	62- 115
FEF 200 - 1200	Lít/giây	6.9	1.4	2.6- 9.9
FEF 200 - 1200	%	85.3	17.1	32- 121

Mean: Giá trị trung bình, SD: Độ lệch chuẩn, min- max: giá trị nhỏ nhất, Max: giá trị lớn nhất

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng giá trị tham chiếu đối với người châu Á theo nghiên cứu của Knudson và cộng sự năm 1983 [3]. Kết quả về các chỉ số

đánh giá chức năng hô hấp của đối tượng nghiên cứu được thể hiện ở bảng 2. Giá trị trung bình của FVC (lít) và FEV1 (lít/giây) lần lượt 4.2 và 3.7, tương ứng với 90.3%

và 93.9% giá trị lý thuyết. Chỉ số Gaensler trung bình của đối tượng nghiên cứu là 88.2%. Giá trị trung bình của FEV3 và FEV6 là 4.1 lít/giây, lần lượt đạt 89.8% và 99.6% số giá trị lý thuyết. Giá trị trung bình của FEF 25-75%, FEF 200-1200, PEF là 4.5, 6.9, 7.7 lít/ giây. Giá trị này đạt lần lượt

100.6%, 85.3%, 88.9% số giá trị lý thuyết. Kết quả này chỉ ra rằng, giá trị trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường.

3.3. Mối liên quan giữa tuổi, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể, với các chỉ số đánh giá chức năng hô hấp

Bảng 3. Tương quan giữa tuổi, cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể và các thông số đánh giá chức năng hô hấp

Các chỉ số	Đơn vị	Tuổi		Cân nặng		Chiều cao		BMI	
		r	p	r	p	r	p	r	p
FVC	Lít	-0.059	0.698	0.334	0.025	0.549	0.000	0.140	0.359
FVC	%	-0.020	0.898	0.151	0.323	-0.083	0.586	0.180	0.238
FEV1	Lít/giây	-0.243	0.108	0.340	0.022	0.606	0.000	0.159	0.297
FEV1	%	-0.147	0.336	0.154	0.312	0.109	0.474	0.170	0.264
FEV1/FVC	%	-0.324	0.030	-0.021	0.893	0.240	0.113	-0.054	0.726
FEF 25 - 75%	Lít/giây	-0.378	0.010	0.201	0.185	0.398	0.007	0.121	0.430
FEF 25 - 75%	%	-0.265	0.078	0.053	0.730	0.151	0.321	0.075	0.627
FEV3	Lít/ giây	-0.103	0.501	0.347	0.020	0.578	0.000	0.147	0.337
FEV3	%	0.010	0.947	0.124	0.415	0.110	0.471	0.111	0.470
FEV6	Lít/giây	-0.004	0.980	0.313	0.038	0.428	0.004	0.190	0.216
FEV6	%	-0.091	0.554	0.019	0.899	-0.137	0.369	0.115	0.452
PEF	Lít/giây	-0.100	0.511	0.041	0.791	0.294	0.050	-0.023	0.880
PEF	%	-0.104	0.498	-0.076	0.620	0.047	0.759	-0.023	0.880
FEF 200 - 1200	Lít/giây	0.018	0.906	-0.051	0.738	0.311	0.038	-0.114	0.457
FEF 200 - 1200	%	0.171	0.262	-0.117	0.444	0.154	0.313	-0.109	0.474

r: hệ số tương quan, p: p-value: kết quả phân tích tương quan pearson

Tương quan hạng pearson được sử dụng để phân tích mối liên quan giữa tuổi. Bảng 3 thể hiện mối tương quan giữa tuổi, cân nặng, chiều cao và BMI đối với các thông số đánh giá chức năng hô hấp. Tuổi tương quan nghịch và có ý nghĩa thống kê với chỉ số Gaensler, FEF25-75% (lít/ giây) ($p < 0.05$). Ngược lại, cân nặng tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê với FVC (lít), FEV1 (lít/giây), FEV3(lít/giây), FEV6 (lít/giây) ($p < 0.05$). Tương tự, chiều cao tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê

với FVC (lít), FEV1(lít/giây), FEF 25-75% (lít/giây), FEV3 (lít/giây), FEV6 (lít/giây), FEF 200-1200(lít/giây) ($p < 0.05$). Mối tương quan không có ý nghĩa thống kê được quan sát giữa chỉ số BMI và các thông số đánh giá chức năng hô hấp của đối tượng nghiên cứu (Bảng 3).

Hút thuốc lá được xác định là ảnh hưởng đến chức năng hô hấp. Do vậy, các giá trị đánh giá chức năng hô hấp được so sánh giữa 2 nhóm có hút thuốc lá và không hút thuốc lá (Bảng 4).

Bảng 4. So sánh các chỉ số đánh giá chức năng hô hấp giữa nhóm đối tượng có hút thuốc lá và không hút thuốc lá

Các chỉ số	Đơn vị	Nhóm không hút thuốc (N=31)		Nhóm có hút thuốc (N=14)		P-value
		Mean	SD	Mean	SD	
FVC	Lít	4.1	0.5	4.3	0.4	0.135
FVC	%	88.4	13.1	94.4	7.8	0.120
FEV1	Lít/giây	3.7	0.5	3.6	0.4	0.489
FEV1	%	94.7	10.3	91.9	7.6	0.367
FEV1/FVC	%	90.4	4.8	83.6	4.8	< 0.001
FEF 25 - 75%	Lít/giây	4.7	0.8	3.9	0.8	0.001
FEF 25 - 75%	%	106.2	15.7	88.3	15.8	0.001
FEV3	Lít/ giây	4.1	0.5	4.2	0.4	0.273
FEV3	%	89.1	10.0	91.4	8.0	0.448
FEV6	Lít/giây	4.0	0.6	4.3	0.4	0.056
FEV6		97.2	9.6	99.5	1.0	0.390
PEF	Lít/giây	7.9	1.1	7.2	1.1	0.057
PEF	%	91.5	11.3	83.1	11.1	0.026
FEF200-1200	Lít/giây	7.2	1.3	6.3	1.5	0.070
FEF200-1200	%	88.5	15.8	78.2	18.3	0.062

Mean: giá trị trung bình, SD: độ lệch chuẩn

Giá trị trung bình chỉ số Gaensler, FEF 25-75% (lít/giây), FEF 25-75%(lít/giây), FEF 25-75% (%) lưu lượng đỉnh (%) ở nhóm có hút thuốc thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm không hút thuốc ($p < 0.05$) (Bảng 4).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình của FVC (lít) và FEV1 (lít/giây) của đối tượng nghiên cứu lần lượt là 4.2 và 3.7, giá trị trung bình của chỉ số Gaensler là 88.2%. Giá trị trung bình của FEV3 và FEV6 là 4.1 lít/giây, giá trị trung bình của FEF 25-75%, FEF 200-1200, PEF là 4.5, 6.9, 7.7 lít/ giây. Kết quả này chỉ ra rằng giá trị trung bình của các chỉ số đánh giá chức năng hô hấp nhóm đối tượng nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường [1].

Tuổi tương quan nghịch và có ý nghĩa thống kê với chỉ số Gaensler, FEF25-75%. Kết quả này chỉ ra rằng, tuổi càng cao có liên quan tới tăng nguy cơ biểu hiện của rối loạn thông khí tắc nghẽn. Chức năng hô hấp ở người trưởng thành đạt được tối đa vào khoảng từ 20 tới 25

tuổi, sau đó chức năng phổi bắt đầu suy giảm dần [4]. Trong nghiên cứu của Vaz Fragoso và cộng sự 2016 xác định tuổi là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến FVC và FEV1. Sự ảnh hưởng này được giải thích do giảm độ đàn hồi của thành ngực, giảm sức mạnh cơ hô hấp thở ra và tăng số lượng đường dẫn khí ngoại vi bị đóng lại khi thở gắng sức [5]. Cụ thể, FEV1 giảm khoảng 20 ml/năm trong độ tuổi từ 25 đến 39 năm, tăng dần cho đến khi đạt 35 ml/năm sau 65 tuổi [6]. Do vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của tuổi lên chức năng hô hấp của người Việt nam ở các độ tuổi khác nhau cần được tiến hành trong tương lai.

Trong nghiên cứu này, cân nặng tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê với FVC, FEV1, FEV3, FEV6 và chiều cao tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê với FVC, FEV1, FEF 25-75%, FEV3, FEV6, FEF 200-1200. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Talaminos Barroso và cộng sự (2018), tác giả chỉ ra rằng chiều cao ảnh hưởng chặt chẽ đến chức năng hô hấp của bệnh nhân, đặc biệt là dung tích

sống và tổng dung tích phổi. Tuy nhiên, giảm dung tích sống và tổng dung tích phổi được phát hiện ở bệnh nhân béo phì [2]. Mặc dù, trong nghiên cứu này chúng tôi không phát hiện mối tương quan giữa chỉ số BMI và các chỉ số đánh giá chức năng hô hấp của bệnh nhân. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nghiên cứu trong nghiên cứu này nhỏ và phương pháp phân tích khác nhau nên có thể ảnh hưởng một phần đến kết quả nghiên cứu. Do vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của cân nặng, BMI lên chức năng hô hấp của bệnh nhân với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy giảm có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình chỉ số Gaensler, FEF 25-75%, lưu lượng đỉnh ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá so với nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá. Kết quả này đưa thêm ra bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lá lên chức năng hô hấp, đặc biệt là các bệnh lý hô hấp có rối loạn thông khí tắc nghẽn. Do vậy, việc tiến hành kiểm tra chức năng hô hấp định kỳ nhằm phát hiện sớm các rối loạn thông khí là cần thiết đối với đối tượng có hút thuốc lá.

5. KẾT LUẬN

Tuổi, chỉ số nhân trắc bao gồm chiều cao, cân nặng, và tình trạng hút thuốc lá được xác định là các yếu tố ảnh hưởng lên chức năng hô hấp của nam giới độ tuổi từ 18 tới 48.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tiến hành được tài trợ bởi đề tài khoa học và công nghệ cấp Học viện Quân y 2091/QĐ-HVQY ngày 29 tháng 8 năm 2022. Chúng

tôi xin gửi lời cảm ơn tới toàn bộ bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu. Xin bày tỏ lòng biết ơn tới cán bộ, nhân viên y tế của khoa Chẩn đoán Chức năng đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL et al. (2012), Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 40(6):1324-43.
2. Talaminos Barroso A, Márquez Martín E, Roa Romero LM, Ortega Ruiz F (2018), Factors Affecting Lung Function: A Review of the Literature. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed).54(6):327-332.
3. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B (1983), Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.*127(6):725-34.
4. Sharma G, Goodwin J (2006), Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging.* 1(3):253-60.
5. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, Metter EJ, Ferrucci L, Yaggi HK et al. (2016). Aging-Related Considerations When Evaluating the Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) Over Time. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*71(7):929-34.
6. Lee SH, S.J. Yim SJ, Kim HC (2016). Aging of the respiratory system. *Kosin Med J*, 31: 11-18

SUMMARY**INVESTIGATION OF SOME FACTORS AFFECTING PULMONARY FUNCTION IN MALE PATIENTS EXAMINATION AT 103 MILITARY HOSPITAL**

**Do Duc Thuan¹, Le Van Quan², Nguyen Thanh Ha Tuan³
Pham Ngoc Thao²**

¹ Department of Neurology, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University

² Department of Functional Diagnosis, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University

³ Department of Traditional Medicine, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University

Objective: We investigated some factors affecting pulmonary function in male patients. **Methods:** a total of 45 male patients aged ranging from 20 to 48 years old with no history of pulmonary disease who were examined at 103 military hospitals were collected in the present study from February 2022 to May 2022. Pulmonary function was examined by Spirometry. Associations between spirometric indices and age, height, weight, BMI, or smoking status (yes/no) were analyzed by Pearson correlation or the Independent Samples T-Test. **Results:** the mean of FVC (liter) and FEV1 (liter/sec) were 4.2 and 3.7 with the average Gaensler index was 88.2%. The mean of FEV3 and FEV6 was 4.1 liter/sec and the mean of FEF 25-75%, FEF 200-1200, PEF were 4.5, 6.9, 7.7 liter/ sec respectively. The age was inversely and significantly correlated with Gaensler index, FEF25-75% (liter/ sec). However, the weight was positively and significantly correlated with FVC (liter), FEV1 (liter/sec), FEV3(liter/sec), FEV6(liter/sec) and the height was positively and significantly correlated with FVC (liter), FEV1 ((liter/sec), FEF 25-75% (liter/sec), FEV3(liter/sec), FEV6(liter/sec), FEF 200-1200(liter/sec). The mean of Gaensler index, FEF 25-75% (liter/sec), FEF 25-75% (%), PEF (%) in the group of smokers was significantly decreased as compared with the group of non-smokers. **Conclusion:** Age, height, weight and smoking status affected the pulmonary function of men aged from 18 to 48 years old.

Keywords: Spirometry, Pulmonary function, Affected factors, male subjects.

NGHIÊN CỨU BIẾN CỐ CHÍNH NGẮN HẠN VÀ TRUNG HẠN CỦA VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN VAN NHÂN TẠO

Lê Thị Hoài Thu¹, Trần Thị Thanh Huyền², Đỗ Thanh Tuấn³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các biến cố chính ngắn hạn, và sau một năm của bệnh nhân Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo: suy tim, tai biến mạch máu não, mổ lại và tử vong. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh được thực hiện trên 64 bệnh nhân có đầy đủ hồ sơ bệnh án viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn mô bệnh học hoặc tiêu chuẩn DUKE sửa đổi tại Viện Tim mạch Việt nam, Bệnh viện Tim Hà nội từ tháng 1/2014 đến tháng 6/2022 **Kết quả:** Nghiên cứu mô tả 64 bệnh nhân nhập viện vì VNTMNVNT, chúng tôi rút ra các kết luận sau: tỷ lệ suy tim ngắn hạn và trong 1 năm đầu là: 67.2% và 17.6%, tỷ lệ tai biến mạch máu não ngắn hạn và trong 1 năm là: 6.4% và 3.9%. Có 53.1% bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật lại và 35.9% bệnh nhân phẫu thuật. Tỷ lệ phẫu thuật lại trong 1 năm sau ra viện: 17.6%. Tỷ lệ tử vong ngắn hạn và trong 1 năm sau ra viện là 20.3%, và 17.6%. **Kết luận:** các biến cố chính ngắn hạn, và sau một năm của bệnh nhân Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo: suy tim (67.2% và 17.6%), tai biến mạch máu não (6.4% và 3.9%), mổ lại (35.9% và 17.6%), tử vong (20.3%, và 17.6%).

Từ khóa: Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, van nhân tạo, biến cố.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo (VNTMNVNT) là một biến chứng hiểm gặp nhưng nghiêm trọng sau phẫu thuật sửa hoặc thay van tim [1], [2]. Số người được phẫu thuật và can thiệp thay van nhân tạo ngày càng tăng, sự già hóa của dân số trong xã hội công nghiệp là các yếu tố làm gia tăng tỷ lệ VNTMNVNT trong các trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) nói chung [3], chiếm 20,1% trong tất cả các trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn [4]. VNTMNVNT xảy ra ở 1 – 6% bệnh nhân sau phẫu thuật thay van nhân tạo hoặc

sửa van [5], [6]. Tỷ lệ mắc bệnh là 0.3-1,2% mỗi bệnh nhân mỗi năm [5], [6], [7], tăng theo tuổi và cao hơn ở nam giới.

Tiêu chuẩn DUKE có độ nhạy khá cao (70-80%) trong chẩn đoán bệnh VNTMNK, nhưng ít hữu ích trong việc chẩn đoán VNTMNVNT, vì các biểu hiện lâm sàng không điển hình và kết quả cấy máu và siêu âm tim thường xuyên âm tính [2]. Nghiên cứu quan sát, thuần tập, đa quốc gia của một nhóm nghiên cứu thực hiện từ năm 2000 đến 2006 trên hơn 1000 bệnh nhân VNTMNVNT cho thấy, sau khi hiệu chỉnh nhiều yếu tố, tỷ lệ tử vong ngắn hạn và sau 1 năm ở bệnh nhân phẫu thuật sớm không thấp hơn nhóm điều trị nội khoa ở các nhóm có xu hướng phẫu thuật thấp và trung bình [4].

Những năm 1990, tỷ lệ tử vong của VNTMNVNT là 30-80% ở nhóm VNTMNK khởi phát sớm và 20-40% ở nhóm khởi phát muộn [8], [9], [10]. Còn nhiều tranh cãi trong việc lựa chọn phương án điều trị tốt nhất cho bệnh nhân VNTMNVNT. Phẫu thuật lại ở bệnh nhân VNTMNVNT có nguy cơ tử vong rất cao,

¹Bệnh viện Tim Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lê Thị Hoài Thu

Tác giả liên hệ chính:

Trần Thị Thanh Huyền

Ngày tiếp nhận: 01/12/2022

Ngày phản biện: 16/2/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

theo thang điểm EURO SCORE II [11] nếu trên 20% thì nguy cơ tử vong chiếm tỷ lệ 81.2%. Nguyên do là phần lớn các phẫu thuật được thực hiện trong trường hợp khẩn cấp hoặc bán cấp, thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể kéo dài hơn do gỡ dính vết mổ cũ. Hậu quả là tỷ lệ tử vong do phẫu thuật VNTMNKVNT nằm trong khoảng 20 đến 60%. Với sự tiến bộ trong kỹ thuật phẫu thuật và chăm sóc hỗ trợ trước và sau mổ, kết quả phẫu thuật đã cải thiện đáng kể. Tại Đức (2021), nghiên cứu của Grubitzsch cho thấy tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật lại ở bệnh nhân VNTMNKVNT là 12.8% [11].

Tại Việt nam, hiện nay chưa có nghiên cứu đánh giá riêng trên nhóm đối tượng VNTMNKVNT, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Nghiên cứu biến cố chính ngắn hạn, và trung hạn của bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo”** nhằm: Xác định tỷ lệ các biến cố chính ngắn hạn, và sau một năm của bệnh nhân Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo: suy tim, tai biến mạch máu não, mổ lại và tử vong.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán VNTMNK van nhân tạo trong thời gian từ tháng 1/2012 đến tháng 01 năm 2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn van nhân tạo được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn mô bệnh học hoặc tiêu chuẩn DUKE sửa đổi.
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân:
 - đặt máy tạo nhịp, hoặc dụng cụ hỗ trợ thất.

- thay van động mạch chủ qua da.
- kẹp clip van hai lá qua da.
- tim bẩm sinh.

- VNTMNK trên van tự nhiên ở bệnh nhân có van nhân tạo.

- Bệnh nhân không có đầy đủ hồ sơ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh.

2.2. Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu thuận tiện tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian trên (Dự kiến 30-40 bệnh nhân).

2.3. Thời gian và địa điểm

Nghiên cứu lấy số liệu hồi cứu từ bệnh án nội trú và ngoại trú tại: Viện Tim mạch Việt nam, Bệnh viện Tim Hà Nội từ tháng 1/2014 đến tháng 6/2022.

2.4. Bộ công cụ

Chúng tôi sử dụng bệnh án nghiên cứu để cung cấp thông tin cho nghiên cứu.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm SPSS 20.0. Thuật toán sử dụng trong nghiên cứu gồm: test Chi square và T-test. Với độ tin cậy 95%, kiểm định có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$. Hồi quy Cox phân tích sống còn, và biến cố chính sau 1 năm ra viện theo thời gian.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng khoa học Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội.

Đây là nghiên cứu quan sát, theo dõi, không tác động vào đối tượng nghiên cứu.

Bệnh nhân có quyền từ chối không tham gia trả lời câu hỏi.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm giới, tuổi, chỉ số nhân trắc

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 64)	
	Giá trị (n)	Tỉ lệ (%)
Tuổi (năm) $\bar{X} \pm SD$	55.30±14.60 (18 – 84)	

Tuổi (năm) > 60		32	50
Giới (n,%)	Nam	39	60.9
	Nữ	25	39.1
BMI (kg/m²) $\bar{X} \pm SD$		20.88±2.61	

Nhận xét: Tuổi trung bình của các đối tượng là 54.01±17.25 tuổi, độ tuổi > 60% chiếm 50%, tuổi thấp nhất 18, cao nhất 84 tuổi, nam giới chiếm 60.9% nhiều

hơn so với nữ (39.1%), bệnh nhân bị VNTMNK van nhân tạo có BMI trung bình 20.88± 2.61 (kg/m²).

3.2. Biến cố ngắn hạn

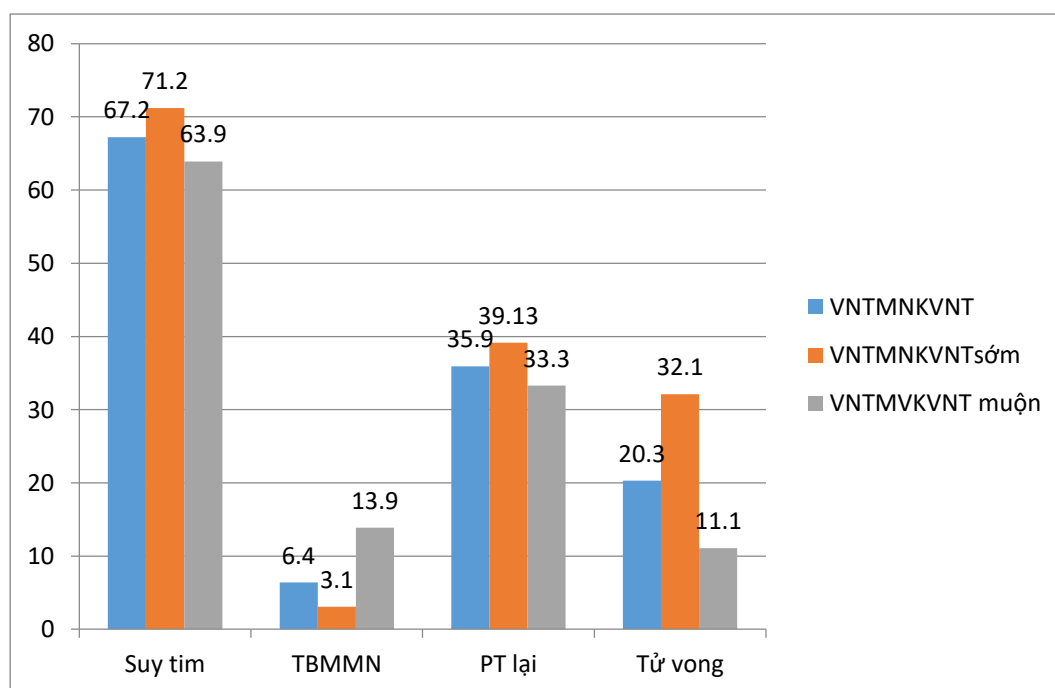
Bảng 2. Biến cố ngắn hạn của bệnh nhân VNTMNKVNT

	Số bệnh nhân (n = 64)	VNTMNK sớm⁽¹⁾ (n = 28)	VNTMNK muộn⁽²⁾ (n = 36)	p_(1,2)
Nhiễm khuẩn dai dẳng (n;%)	23 (35.9)	10 (35.7)	13 (36.1)	0.97
Sốc nhiễm khuẩn (n;%)	4 (6.2)	3 (10.7)	1 (2.8)	--
Viêm phổi bệnh viện (n;%)	3 (4.7)	3 (10.7)	0	--
Suy tim*(n;%)	43 (67.2)	20 (71.2)	23 (63.9)	0.52
Tai biến mạch máu não* (n;%)	6 (6.4)	1 (3.1)	5 (13.9)	0.16
Phẫu thuật lại*(n;%)	23 (35.9)	11 (39.13)	12 (33.3)	0.62
Tử vong*(n;%)	13 (20.3)	9 (32.1)	4 (11.1)	0.06

Ghi chú:*biến cố chính

Nhận xét: các biến cố chính như suy tim chiếm 67.2%, tai biến mạch máu não chiếm 6.4%, phẫu thuật lại 35.9% và tử vong

20.3%. Ngoài ra biểu hiện nhiễm khuẩn dai dẳng chiếm 35.9%, sốc nhiễm khuẩn 6.2% và viêm phổi bệnh viện kết hợp 4.7%.



Biểu đồ 1. Đặc điểm các biến cố chính ngắn hạn

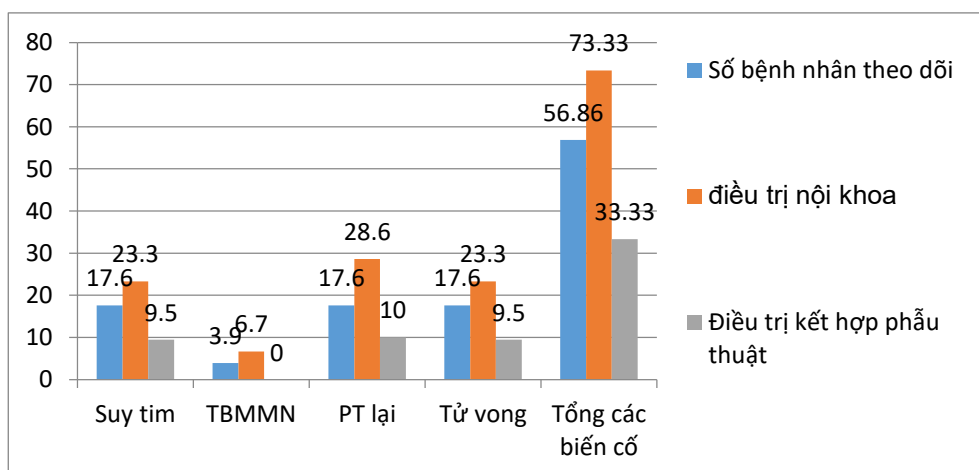
Nhận xét: Bệnh nhân VNTMKN sớm có đặc điểm suy tim, phẫu thuật và tử vong cao hơn bệnh nhân VNTMKN muộn chưa có ý nghĩa thống kê.

3.3. Đặc điểm biến cố trung hạn

Bảng 3. Biến cố theo dõi đến 1 năm sau ra viện

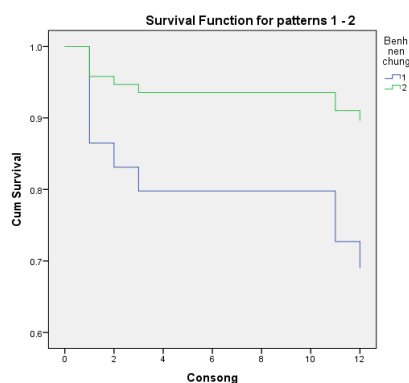
	Số bệnh nhân theo dõi (n = 51)	Điều trị nội khoa ⁽¹⁾ (n = 30)	Điều trị kết hợp phẫu thuật ⁽²⁾ (n=21)	p _(1,2)
Suy tim (n;%)	9 (17.6)	7 (23.3)	2 (9.5)	--
Tai biến mạch máu não (n;%)	2 (3.9)	2 (6.7)	0 (0)	--
Phẫu thuật lại (n;%)	9 (17.6)	6 (28.6)	3 (10)	--
Tử vong (n;%)	9 (17.6)	7 (23.3)	2 (9.5)	--
Biến cố gộp (n;%)	29 (56.86)	22 (73.33)	7 (33.33)	--

Nhận xét: Các biến cố chính theo dõi đến 12 tháng sau ra viện có suy tim, phẫu thuật, tử vong có tỉ lệ tương đương nhau (17.6%). Biến cố liên quan đến điều trị nội khoa (73.33%), có phẫu thuật (33.33%) theo dõi đến 12 tháng.



Biểu đồ 2. Đặc điểm biến cố theo phương pháp điều trị

Nhận xét: Bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần có các biến cố theo dõi đến 12 tháng cao hơn bệnh nhân kết hợp phẫu thuật ở tất cả các tiêu chí biến cố chính.



Biểu đồ 3. Sống còn của bệnh nhân VNTMKNVNT có bệnh nền và không có bệnh nền.

Chú giải: 1: có bệnh nền; 2: không có bệnh nền p<0.05

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu 64 bệnh nhân cho thấy tuổi trung bình của các đối tượng này là 54.01 ± 17.25 tuổi, độ tuổi > 60 chiếm 55%, tuổi thấp nhất 18, cao nhất 84 tuổi. Nam giới chiếm 61% nhiều hơn so với nữ (39%). Bệnh nhân có van cơ học chiếm 56.25%, van sinh học hoặc vòng van chiếm 43.75%. Bệnh nhân bị VNTMKNK van nhân tạo có đặc điểm BMI khá thấp 20.88 ± 2.61 (kg/m^2). Theo Shrestha (2020), nam giới cũng chiếm tới 75% tổng số đối tượng quan sát [12]. Theo Bohbot (2022), tuổi trung bình 60 tuổi và nam giới chiếm 69%. [13]

4.1. Biến cố ngắn hạn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến cố chính như suy tim chiếm 67.2%, tai biến mạch não chiếm 6.4%, phẫu thuật lại 35.9% và tử vong 20.3%. Ngoài ra biểu hiện nhiễm khuẩn dai dẳng chiếm 35.9%, sốc nhiễm khuẩn 6.2% và viêm phổi bệnh viện kết hợp 4.7%. Bệnh nhân VNTMKNK sớm có đặc điểm suy tim, phẫu thuật và tử vong cao hơn bệnh nhân VNTMKNK muộn nhưng chưa thấy có ý nghĩa thống kê.

- Biến cố suy tim

Trong nghiên cứu này chúng tôi xem xét biến cố suy tim là tình trạng suy tim cấp bao gồm suy tim cấp lần đầu và suy tim mạn tính mất bù cấp. Phân tích dưới nhóm ở những bệnh nhân có biến cố suy tim, tỷ lệ suy tim cấp thời điểm nhập viện là 34/43 (88%), phân suất tống máu thất trái, áp lực động mạch phổi tâm thu, nồng độ Nt-ProBNP trung bình của bệnh nhân suy tim ở thời điểm nhập viện lần lượt là: 60.2 ± 11.4 (%), 41.8 ± 17.7 (mmHg) và 7516.0 ± 1051.7 pg/L. Theo Lopez (2019), tỷ lệ suy tim xung huyết của bệnh nhân VNTMKNKVNT là 56%, trong đó có 79% suy tim tại thời điểm nhập viện và 21% suy tim diễn biến trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu GAMES của Juan M (2021), tỷ lệ suy tim cấp của bệnh nhân VNTMKNKVNT là 30.2%, và sốc tim là 33.6% [14]. Nguyên nhân suy tim chủ yếu liên quan đến các biến chứng cơ học của

bệnh, như thủng van sinh học, kẹt van nhân tạo do sùi, hở cạnh van, rung lác van do bung vòng van nhân tạo. Bên cạnh đó, tình trạng nhiễm trùng, thiếu máu nặng và rung nhĩ cũng là các yếu tố thúc đẩy suy tim cấp ở bệnh nhân VNTMKNK [14].

- Biến cố tai biến mạch máu não

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp bị TBMMN, chiếm tỷ lệ 6.4%, trong đó 1 trường hợp xuất huyết não do vỡ phình mạch não, và 1 trường hợp nhồi máu não. Ngoài ra chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp nhiễm *Streptococcus viridans* có biểu hiện đau đầu, chụp MSCT sọ não phát hiện phình mạch não. Các biến chứng thần kinh có triệu chứng xảy ra ở 15–30% bệnh nhân VNTMKNK và chủ yếu là hậu quả của thuyên tắc mạch do sùi. Theo Ivanovic, tỷ lệ đột quỵ não trong VNTMKNKVNT là 23%, trong đó có 42% bị xuất huyết não chuyển dạng do dùng thuốc chống đông. [15] Biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi và có thể bao gồm nhiều triệu chứng hoặc dấu hiệu trên cùng một bệnh nhân, nhưng các dấu hiệu khu trú chiếm ưu thế và đột quỵ do thiếu máu cục bộ thường được chẩn đoán nhất.

- Biến cố phẫu thuật lại

Kết quả cho thấy có 30/64 (chiếm 46.9%) bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật là 53.1%. Chỉ định phẫu thuật do suy tim nặng, nhiễm khuẩn không khống chế được và dự phòng đột quỵ chiếm lần lượt là 54.2%, 25% và 12.5%. Trong nghiên cứu đoàn hệ về VNTMKNK (ICE-PCS) của Lalani và cộng sự, có 47.8% bệnh nhân VNTMKNKVNT phẫu thuật sớm. Chỉ định phẫu thuật do suy tim chiếm tỷ lệ cao nhất trong 3 nhóm chỉ định phẫu thuật sớm. [12], [16] Có 24/60 (chiếm 40%) bệnh nhân được phẫu thuật lại trong thời gian nằm viện. Bệnh nhân được phẫu thuật thời gian dùng kháng sinh trước phẫu thuật dao động 0-84 ngày, thời gian trung bình với van sinh học 16.92 ± 13.44 ngày, van cơ học 21.36 ± 22.37 ngày. Theo nghiên cứu của Nabin (2019), thời gian từ khi có chỉ

định phẫu thuật đến thời điểm phẫu thuật trung bình là 2 ngày, nhiều nhất là 17 ngày [12]. Trong nghiên cứu của Lanini, thời gian từ lúc nhập viện đến thời điểm phẫu thuật trung vị là 8 ngày [4].

- Tử vong

Trong nghiên cứu có 13/64 trường hợp tử vong, chiếm tỉ lệ 20.3%, trong đó bệnh nhân bị VNTMNKVNT sớm (32.1%) có tỉ lệ cao hơn bệnh nhân VNTMNKVNT muộn (11.1%). Các nghiên cứu những năm 1990 của Gagliardi và Tornos ghi nhận tỷ lệ tử vong của VNTMNKVNT là 30-80% ở nhóm VNTMNK khởi phát sớm và 20-40% ở nhóm khởi phát muộn. [8], [9], [10] Theo tác giả Rafeal, tỷ lệ tử vong trong 30 ngày của VNTMNKVNT là 3.8%. [17]

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4/13 (chiếm tỷ lệ 4.7%) bệnh nhân tử vong vì tình trạng nhiễm khuẩn nặng trong đó có 1 trường hợp do MRSA, 1 trường hợp do *Pseudomonas aeruginosa*, 1 trường hợp do *A. baumannii*, và 1 trường hợp do nấm. Đây là các vi sinh vật gây bệnh cơ hội, thường gặp trong nhiễm khuẩn bệnh viện. Tình trạng đa kháng thuốc của những vi khuẩn này đang ngày càng trở nên phổ biến, làm gia tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân VNTMNK [18], [19], [20], [21].

4.2. Đặc điểm biến cố theo dõi đến 12 tháng ra viện

Theo dõi sau ra viện biến cố chính như suy tim chiếm 17.6%, tai biến mạch não chiếm 3.9%, phẫu thuật lại 17.6% và tử vong 17.6%. Biến cố liên quan đến điều trị nội khoa (73.33%), có phẫu thuật (33.33%) theo dõi đến 12 tháng. Bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần có các biến cố theo dõi đến 12 tháng cao hơn bệnh nhân kết hợp phẫu thuật ở tất cả các tiêu chí biến cố chính. Biến cố đầu tiên xuất hiện trung bình sau 2 tháng.

Nghiên cứu hồi cứu giai đoạn 2006-2016, trên 2496 bệnh nhân phẫu thuật thay van, Rafeal [16] ghi nhận có 26 trường hợp, chiếm tỷ lệ 1.04% bị VNTMNKVNT trong 1 năm sau phẫu thuật.

Biến chứng gặp trong 73.1%, trong đó tắc mạch là 65%, và suy tim là 25%. Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày và sau 12 tháng là 3.8% và 34.6%.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả 64 bệnh nhân nhập viện vì VNTMNKVNT, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Tỷ lệ suy tim ngắn hạn và trong 1 năm đầu là: 67.2% và 17.6%.

- Tỷ lệ tai biến mạch máu não ngắn hạn và trong 1 năm là: 6.4% và 3.9%.

- Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật lại là: 53.1%, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật là 35.9%, tỷ lệ phẫu thuật lại trong 1 năm sau ra viện: 17.6%.

- Tỷ lệ tử vong ngắn hạn và trong 1 năm sau ra viện là 20.3%, và 17.6%.

KHUYẾN NGHỊ

Bệnh VNTMNKVNT là một biến chứng hiếm gặp nhưng nặng nề, với nguy cơ tái phát VNTMNK, tỷ lệ tử vong ngắn hạn và sau 1 năm cao, trong khi các yếu tố liên quan với các biến cố tuy tìm thấy nhưng chưa có tính nhất quán do hạn chế về số lượng bệnh và số liệu thu thập được từ hồ sơ nghiên cứu. Vì vậy qua nghiên cứu này chúng tôi xin có một số kiến nghị sau:

- Xây dựng một hệ thống quản lý và theo dõi dài hạn bệnh nhân VNTMNKVNT tại các trung tâm Tim mạch.

- Tư vấn bệnh nhân mang van tim nhân tạo thực hành dự phòng VNTMNK để hạn chế nguy cơ mắc bệnh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Viện tim mạch Quốc gia Việt Nam và Bệnh viện Tim Hà Nội đã tạo điều kiện cho chúng tôi thu thập bộ số liệu phục vụ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, Habib

- G., Hoen B., et al. (2009). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, **30**(19), 2369–2413.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis | European Heart Journal | Oxford Academic. <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384>>, accessed: 06/19/2021.
3. Wang A., Athan E., Pappas P.A., et al. (2007). Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*, **297**(12), 1354–1361.
4. Lalani T., Chu V.H., Park L.P., et al. (2013). In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*, **173**(16), 1495–1504.
5. Mahesh B., Angelini G., Caputo M., et al. (2005). Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*, **80**(3), 1151–1158.
6. Ivert T.S., Dismukes W.E., Cobbs C.G., et al. (1984). Prosthetic valve endocarditis. *Circulation*, **69**(2), 223–232.
7. Piper C. (2001). VALVE DISEASE: Prosthetic valve endocarditis. *Heart*, **85**(5), 590–593.
8. Horstkotte D., Piper C., Niehues R., et al. (1995). Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*, **16**(suppl_B), 39–47.
9. Gagliardi C., Di Tommaso L., Mastroberto P., et al. (1991). Bioprosthetic valve endocarditis: factors affecting bad outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, **32**(6), 800–806.
10. Leport C., Vilde J.L., Bricaire F., et al. (1987). Fifty cases of late prosthetic valve endocarditis: improvement in prognosis over a 15 year period. *Br Heart J*, **58**(1), 66–71.
11. Grubitzsch H., Schaefer A., Melzer C., et al. (2014). Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **148**(5), 2052–2059.
12. Shrestha N.K., Shah S.Y., Hussain S.T., et al. (2020). Association of Surgical Treatment With Survival in Patients With Prosthetic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg*, **109**(6), 1834–1843.
13. Bohbot Y., Habib G., Laroche C., et al. (2022). Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail*, **24**(7), 1253–1265.
14. Pericàs J.M., Hernández-Meneses M., Muñoz P., et al. (2021). Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Infective Endocarditis: Focus on Cardiogenic Shock. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **73**(5), 765–774.
15. Ivanovic B., Trifunovic D., Matic S., et al. (2019). Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge?. *J Cardiol*, **73**(2), 126–133.
16. Garrido R.Q., Brito J.O.D.R., Fernandes R., et al. (2018). Early Onset Prosthetic Valve Endocarditis: Experience at a Cardiothoracic Surgical Hospital, 2006-2016. *Surg Infect*, **19**(5), 529–534.
17. Gabbieri D., Dohmen P.M., Linneweber J., et al. (2008). Early outcome after surgery for active native and prosthetic aortic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis*, **17**(5), 508–524; discussion 525.
18. Hsu R.-B. and Lin F.-Y. (2007). Methicillin resistance and risk factors for embolism in Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **28**(7), 860–866.
19. Galar A., Weil A.A., Dudzinski D.M., et al. (2019). Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev*, **32**(2), e00041-18.

20. Kumar S.S., Vengadassalopathy L., and Menon T. (2008). Prosthetic valve endocarditis caused by *Acinetobacter baumannii* complex. *Indian J Pathol Microbiol*, **51**(4), 573.
21. Gürtler N., Osthoff M., Rueter F., et al. (2019). Prosthetic valve endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* with variable antibacterial resistance profiles: a diagnostic challenge. *BMC Infect Dis*, **19**(1), 530.

SUMMARY

RESEARCH OF SHORT-TERM AND MID-TERM KEY EVENTS OF ENDOCARDITIS

Le Thi Hoai Thu¹, Tran Thi thanh Huyen², Do Thanh Tuan³

¹Hanoi Heart Hospital, ²Hanoi University of Pharmacy, ³Hanoi Medical University

Objective: To determine the rate of short-term, and one-year, major events in patients with infective endocarditis prosthetic valve: heart failure, cerebrovascular accident, reoperation, and death. **Methods:** A case cluster descriptive study was performed on 64 patients with complete medical records of infectious endocarditis with prosthetic valve diagnosed according to histopathological criteria or revised DUKE criteria at Vietnam Heart Institute, Hanoi Heart Hospital from January 2014 to June 2022. **Results:** A descriptive study of 64 patients hospitalized for VTE, we draw the following conclusions. : the rates of short-term and 1-year heart failure are: 67.2% and 17.6%, the short-term and 1-year rates of cerebrovascular accident are: 6.4% and 3.9%. There were 53.1% of patients indicated for re-surgery and 35.9% of patients had surgery. Rate of re-surgery within 1 year after discharge: 17.6%. The short-term and 1-year mortality rates after hospital discharge were 20.3%, and 17.6%, respectively. **Conclusion:** the main short-term, and one-year events in patients with infective endocarditis prosthetic valve: heart failure (67.2% and 17.6%), cerebrovascular accident (6.4% and 3.9%), reoperation (35.9% and 17.6%), mortality (20.3%, and 17.6% respectively).

Keywords: Infective endocarditis, prosthetic valve, events.

RNA VÒNG 0087207 THÚC ĐẨY QUÁ TRÌNH CHẾT THEO CHƯƠNG TRÌNH TRÊN TẾ BÀO HẠCH THẦN KINH VÕNG MẠC BIỆT HÓA TỪ TẾ BÀO GỐC VẠN NĂNG CỦA BỆNH NHÂN LEBER

Nguyễn Hoàng Long¹, Trần Thị Thanh Huyền¹, Phan Thị Tố Như¹,
Nguyễn Nữ Hải Yến¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm tìm ra một RNA vòng tiềm năng—đóng vai trò là yếu tố thứ cấp—tham gia vào cơ chế bệnh sinh Leber. **Phương pháp:** các dòng TBHTKVM được biệt hóa từ tế bào gốc vạn năng nhân tạo (TBGVNNT) có nguồn gốc từ người mang gen ND4 bình thường, người mang đột biến ND4 của bệnh Leber và bệnh nhân Leber. Chúng tôi so sánh sự biểu hiện của RNA vòng giữa các dòng TBHTKVM từ nguồn trên để chọn ra RNA vòng tiềm năng. Sau đó, Chúng tôi tiếp tục tăng hoặc giảm biểu hiện RNA vòng tiềm năng này trên các dòng TBHTKVM để tìm hiểu về vai trò của RNA vòng trong cơ chế bệnh Leber. **Kết quả:** TBGVNNT được tạo ra từ các tế bào máu ngoại vi có nguồn gốc từ người mang gen ND4 bình thường, người mang đột biến ND4 của bệnh Leber và bệnh nhân Leber được biệt hóa thành công thành TBHTKVM. Các TBHTKVM nguồn gốc từ bệnh nhân Leber có tỉ lệ chết theo chương trình cao hơn đáng kể so với các dòng TBHTKVM còn lại. Kết quả RT-PCR xác nhận RNA vòng 0087207 là RNA vòng có mức biểu hiện khác biệt nhất trong các TBHTKVM nguồn gốc từ bệnh nhân Leber so với hai dòng TBHTKVM còn lại. Sự biểu hiện quá mức của RNA vòng 0087207 đã làm tăng tỉ lệ chết theo chương trình trong các TBHTKVM mang đột biến ND4 của bệnh Leber nhưng không thay đổi mức chết theo chương trình trong các TBHTKVM mang gen ND4 bình thường. Thêm vào đó, việc loại bỏ RNA vòng 0087207 làm giảm tỉ lệ chết theo chương trình trong các TBHTKVM có nguồn gốc từ bệnh nhân Leber. **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng sự biểu hiện RNA vòng 0087207 có thể thay đổi tỉ lệ chết theo chương trình của TBHTKVM trong bệnh Leber. Việc điều chỉnh RNA vòng 0087207 trong TBHTKVM có thể đem đến hướng tiếp cận điều trị mới cho bệnh nhân Leber.

Từ khóa: Chết theo chương trình, Leber, RNA vòng, tế bào hạch thần kinh võng mạc.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thần kinh thị giác di truyền Leber (bệnh Leber) là một bệnh võng mạc di truyền được đặt tên bởi Theodore Leber, một bác sĩ nhãn khoa người Đức, người đã chẩn đoán và mô tả bệnh lý này ở bệnh nhân của ông vào năm 1871 [1]. Căn bệnh võng mạc di truyền này do đột biến nguyên phát ở ty thể và có thể gây ra tổn thương tế bào hạch thần kinh võng mạc (TBHTKVM), cuối cùng dẫn đến mù lòa [2]. Tình trạng mất thị lực này của bệnh nhân Leber đặc biệt phát triển ở nam

thanh thiếu niên từ 10-30 tuổi. Ngay khi một bên mắt bị mất thị lực, bên mắt còn lại sẽ phát triển vấn đề tương tự trong vòng 2 tháng. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ hiện mắc lần lượt là 1 trên 31.000, 1 trên 39.000 và 1 trên 50.000 ở miền bắc Vương quốc Anh, Hà Lan và Phần Lan [3]. Bên cạnh đó, bệnh Leber là bệnh thần kinh phổ biến nhất do đột biến ty thể nguyên phát gây ra, cụ thể ở G11778A / ND4, G3460A / ND1, và T14484C / ND6 của các gen ty thể [4, 5]. Trong số các đột biến này, đột biến ND4 chiếm tới 70% số ca bệnh trên toàn thế giới [3]. Đã có nhiều nỗ lực nghiên cứu về bệnh Leber kể từ khi nó được phát hiện ra, tuy nhiên cơ chế của bệnh vẫn còn nhiều điểm chưa sáng tỏ và hiện tại vẫn chưa có phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân Leber [6].

¹Bộ môn Y học cơ sở, Khoa Dược lý-Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Hoàng Long

Tác giả thực hiện chính: Nguyễn Hoàng Long

Email: longnh@hup.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 13/02/2023

Ngày phản biện: 12/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

Trong những năm gần đây, nhờ các phương pháp giải trình tự và định dạng sinh học, RNA vòng đã được phát hiện và thu hút được sự chú ý rộng rãi và thúc đẩy các nhà nghiên cứu tìm hiểu vai trò của chúng [12]. RNA vòng được chứng minh là có liên quan đến việc điều chỉnh sự biểu hiện gen thông qua việc ngăn chặn RNA nhỏ [13]. Các nghiên cứu đã báo cáo rằng các RNA vòng cũng đóng các vai trò khác trong các chức năng cơ bản của tế bào, chẳng hạn như điều hòa phiên mã, dịch mã m6A, điều hòa chu kỳ tế bào và gắn protein [14]. Không giống con đường trưởng thành của RNA thông tin (mRNA), sự hình thành RNA vòng khi một đầu của exon liên kết với đầu kia của exon hoặc thậm chí intron [15], dẫn đến sự hình thành của cấu trúc hình tròn ổn định.

So với bệnh nhân Leber, người mang gen bệnh thường không có triệu chứng, cho thấy sự tồn tại những yếu tố bổ sung phối hợp với đột biến ở ty thể để gây nên các triệu chứng ở người bệnh. Trong nghiên cứu này, đầu tiên chúng tôi tạo lập tế bào gốc vạn năng từ các nguồn: người mang gen ND4 bình thường, người mang gen đột biến ND4 và bệnh nhân Leber có đột biến ND4. Tế bào hạch thần kinh võng mạc biệt hóa từ ba dòng tế bào gốc vạn năng, sau đó chúng tôi so sánh sự biểu hiện khác biệt của RNA vòng trên các dòng tế bào. Chúng tôi đã xác định được RNA vòng có biểu hiện khác biệt nhất trong tế bào hạch thần kinh võng mạc có nguồn gốc từ bệnh nhân Leber so với nhóm có nguồn gốc từ người mang đột biến ND4 và người không mang đột biến ND4.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: từ 17/02/2020 đến 10/02/2022

Địa điểm: Khoa Nghiên cứu Y học, Bệnh viện Đa khoa Cựu chiến binh Đà Bắc, Đà Bắc, Đà Loan

2.2. Nguyên liệu

Các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi (TĐNTMN) của các thành viên gia đình của bệnh nhân Leber, bao gồm người mang gen ND4 bình thường (bố), người mang gen đột biến ND4 (mẹ) và bệnh nhân Leber do đột biến ND4 (con trai). TĐNTMN được nuôi trên đĩa 24 giếng và được duy trì trong môi trường thích hợp trong bốn ngày. Sau đó, các tế bào được lập trình lại nhờ virus Sendai mang bốn yếu tố Yamanaka, sử dụng bộ kit lập trình lại Sendai CytoTune®-iPS 2.0 (ThermoFisher, A16518) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Hai mươi bốn giờ sau, tế bào được thu hoạch và nuôi cấy trong 1mL môi trường thích hợp trong hai ngày, sau đó được duy trì trong môi trường StemPro®-34 không có cytokine. Dung dịch nuôi được làm mới hai ngày một lần và tế bào được ủ trong môi trường có độ ẩm 95% và 5% CO₂ ở 37°C. Sau các quy trình trên, các dòng Dòng tế bào gốc vạn năng nhân tạo (TBGVNNT) đã được tạo ra.

2.3 Các kỹ thuật

2.3.1 Biệt hóa TBGVNNT thành tế bào hạch thần kinh võng mạc (TBHTKVM)

Sau khi đạt đến số lượng đủ, TBGVNNT môi trường StemFlex được tách ra thành các tế bào đơn lẻ nhờ Versene (Gibco). Sau đó, những tế bào này được chuyển sang môi trường gồm StemFlex và dung dịch cảm ứng thần kinh có chứa Advanced DMEM / F12 (Gibco), axit amin không thiết yếu, bổ sung 1% N2 (Invitro-gen) và 2 mg / mL heparin (Sigma) để biệt hóa thành embryoid bodies. Dung dịch nuôi được thay mới cách ngày. Vào ngày 16, các tế bào được nuôi cấy với môi trường biệt hóa võng mạc có chứa Advanced DMEM / F12 (3: 1), bổ sung 2% B27 (có Vitamin A, Invitrogen) và axit amin không thiết yếu trong 10 ngày liên tục. Các tế bào thần kinh được chuyển sang các đĩa phủ laminin để hình thành TBHTKVM. Ba mươi lăm ngày sau khi bắt đầu quy trình, sự phát triển của tế bào thần kinh có thể được quan sát lại một cách dễ dàng.

Từ 3 dòng TBGVNNT, chúng tôi biệt hóa được 3 dòng TBHTKVM: TBHTKVM thường (TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT mang gen ND4 bình thường), TBHTKVM mang (TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT mang gen đột biến ND4), TBHTKVM bệnh (TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT của bệnh nhân Leber do đột biến ND4)

2.3.2 Kỹ thuật đánh giá mức độ chết theo chương trình trong tế bào

Bộ xét nghiệm nhuộm kép Annexin V / PI (BD Pharmingen™) được sử dụng để phát hiện tỷ lệ phần trăm tế bào ở trạng thái sống sót hoặc chết theo chương trình. Tế bào TBHTKVM được nhuộm bằng dung dịch annexin-V - propidium iodide (PI) trong bóng tối. Kết quả được phân tích bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy trên máy đếm tế bào dòng chảy.

2.3.3 Tách chiết RNA và định lượng phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (qRT-PCR)

Tách chiết RNA được tiến hành bằng TRIzol (Invitrogen Life Technologies) theo quy trình của nhà sản xuất. Nồng độ và chất lượng mẫu của RNA được xác định bằng máy NanoDrop. DNA được tổng hợp từ 5 µg RNA bằng cách sử dụng bộ kit SuperScript III Reverse Transcriptase (Invitrogen), sau đó DNA được pha loãng 20 lần trước khi tiến hành kỹ thuật PCR với bộ kit SYBR®qPCR Master Mix (Invitrogen). qRT-PCR được thực hiện trên hệ thống PCR thời gian thực StepOnePlus™. Các môi được sử dụng cho qRT-PCR được liệt kê trong bảng 1.

Bảng 1. Trình tự mỗi dùng cho kỹ thuật qRT-PCR

Tên	Trình tự xuôi	Trình tự ngược
RNA vòng 0065113	TGCGCAAAGATGTGATTTGGA	TCTGAAGGCCAGGTATCCCC
RNA vòng 0059800	TCGTGCAGGCAGTAGGAAA	CATGACTGGGGTGTCTAGAGC
RNA vòng 0076986	GAAGTCTGGTGATGCTGCCA	CAGTACCAATACCCAAAGGTGGA
RNA vòng 0064904	CATGCAACAACAAGGCATCT	AATCCGTTGACTCCGACCTTC
RNA vòng 0025181	CAGTTGCCATGTAGACCCCT	CGCCCAATACGACCAAATCC
RNA vòng 0087207	GCAGGAACAGTGTGGTGAA	GGGAAATTCGAAGTTCTCTTCCA
RNA vòng 0060304	TACCTCCCCTGTCTCGCAC	TGTGTCCCTGGAGGATTTTCG
RNA vòng 0063263	AGGAAAGTGACAGCGAGGG	GGACTTCTAACAGCCCTAGACC
RNA vòng 0089763	GGTGGGCCATACGGTAGTATTTA	TCACCTCAACCCAAAAAGGCAT
RNA vòng 0089762	TTGTAGACCTACTTGCGCTGC	CTACGAGTACACCGACTACGG
RNA vòng 0089761	AGGGGAAGTAGCGTCTTGTAG	CCCTAGCCAACCCCTTAAACA
GAPDH	GTCAAGGCTGAGAACGGGAA	AAATGAGCCCCAGCCTTCTC
ALDH1A1	TGAAATGTGACCCCCAAGTCC	AGGGAAAGAAGCTAAATGCAACT
Gamma Synuclein	TGTGGTGAGCAGCGTCAACACT	TTGGATGCCACACCCTCCTGTT
Beta III Tubulin	TCAGCGTCTACTACAACGAGGC	GCCTGAAGAGATGTCCAAAGGC
Brn3a	TATGCGGAGAGCCTGTCTTCCA	TCTTGCTCTGGGAGACGATGTC
NANOG	CTCCAACATCCTGAACCTCAGC	CGTCACACCATTGCTATTCTTCG
c-Myc	CCTGGTGCTCCATGAGGAGAC	CAGACTCTGACCTTTTGCCAGG
SOX2	GCTACAGCATGATGCAGGACCA	TCTGCGAGCTGGTCATGGAGTT

2.3.4 Kỹ thuật chuyển gen bằng plasmid

Quá trình giảm hoặc tăng biểu hiện của RNA vòng 0087207 trong TBHTLVM được thực hiện bằng cách sử dụng Lipofectamine 3000 (ThermoFisher) 1 ngày sau khi nuôi cấy thành TBHTKVM

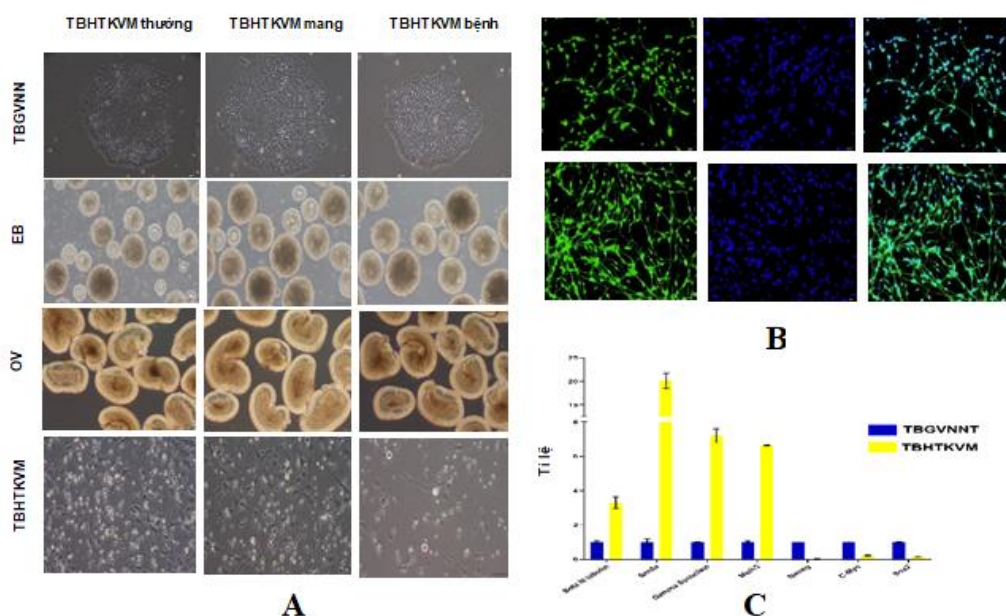
theo quy trình của nhà sản xuất. 5µL P3000™, 7,5µL Lipofectamine™ 3000 với 250µL Opti-MEM (Gibco) và 2,5µg plasmid làm giảm/tăng biểu hiện RNA vòng 0087207 hoặc plasmid đối chứng được pha loãng trong môi trường RDM

cho một giếng trên đĩa 6 giếng. Các tế bào được thu hoạch sau 48 giờ để phân tích.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các TBHTKVM có nguồn gốc từ TBGVNNT thể hiện các dấu ấn của tế bào thần kinh trong khi dấu ấn tế bào gốc giảm rõ rệt TBHTKVM là tế bào chủ yếu bị ảnh hưởng trong bệnh Leber, vì vậy chúng tôi đã biệt hóa ba dòng TBGVNNT thành TBHTKVM. Hình thái của từng giai đoạn qua sự biệt hóa được biểu diễn trên hình 1A. Hình thái của TBGVNNT ở ngày thứ 4 khi chúng bắt đầu hình thành đám tế bào. Sự tạo thành embryoid body (EB) ở ngày thứ 6 với cấu trúc ba chiều. Optic vesicle (OV), dấu hiệu hình thái đầu tiên của sự hình thành mắt, vào ngày 22 cho thấy cấu trúc nhiều lớp. Vào ngày 25, nuôi

cấy TBHTKVM được thực hiện; sau đó vào ngày 27, chúng ta có thể thấy sợi trục phát triển từ TBHTKVM. Sau khi biệt hóa, kỹ thuật nhuộm miễn dịch huỳnh quang được thực hiện với ba dấu ấn thần kinh: Beta-3 tubulin, Gamma-synuclein và Brn-3a. Như kết quả thể hiện trong hình 1B, các dấu ấn này đều biểu hiện mạnh ở TBHTKVM. Để củng cố thêm kết quả, chúng tôi tách chiết RNA sau đó sử dụng qRT-PCR để so sánh các dấu ấn thần kinh và tế bào gốc giữa các TBGVNNT và TBHTKVM sau khi biệt hóa. Kết quả qRT-PCR cho thấy các TBHTKVM biểu hiện mạnh các dấu ấn thần kinh như Math-5, Beta-3 tubulin, Brn-3a, Gamma-synuclein trong khi các dấu ấn tế bào gốc (Nanog, C-Myc, Sox2) bị giảm xuống (Hình 1C).



Hình 1. Đặc điểm của TBHTKVM có nguồn gốc từ TBGVNNT

(A) Hình thái của TBGVNNT; EB; OV; TBHTKVM của ba dòng tế bào. (B) Nhuộm miễn dịch huỳnh quang cho thấy sự biểu hiện của dấu ấn tế bào thần kinh Beta III tubulin, Gamma synuclein trong TBHTKVM. (C) qRT-PCR cho thấy sự biểu hiện cao của các dấu hiệu tế bào thần kinh (Beta III tubulin, Brn3a, Gamma synuclein và Math5) và sự suy giảm các dấu ấn tế bào gốc (Nanog, C-Myc, Sox2) trong các TBHTKVM được biệt hóa từ TBGVNNT.

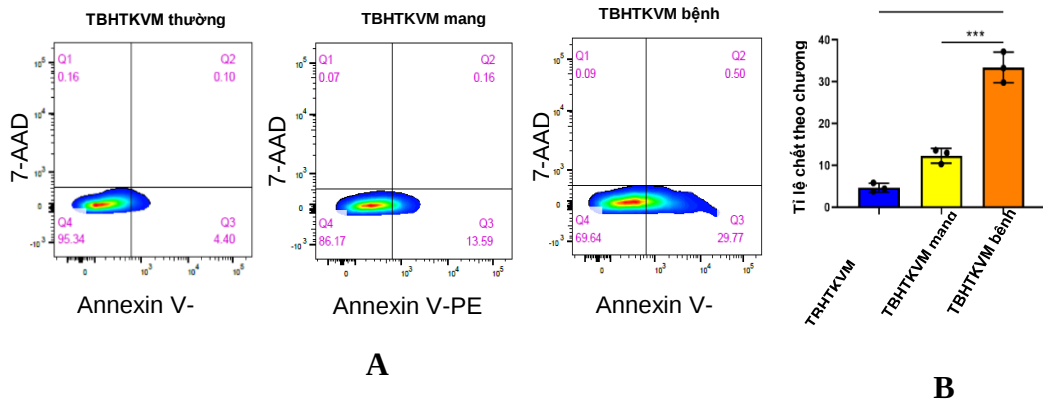
3.2. Đánh giá mức độ chết theo chương trình trong TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT

Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng mức độ chết theo chương trình tăng

lên trong các tế bào cybrid mang đột biến ND4. Do đó, đánh giá mức độ chết theo chương trình trong các TBHTKVM nên là bước tiếp theo. Chúng tôi sử dụng phương pháp nhuộm kép Annexin V-PE/PI cho xét

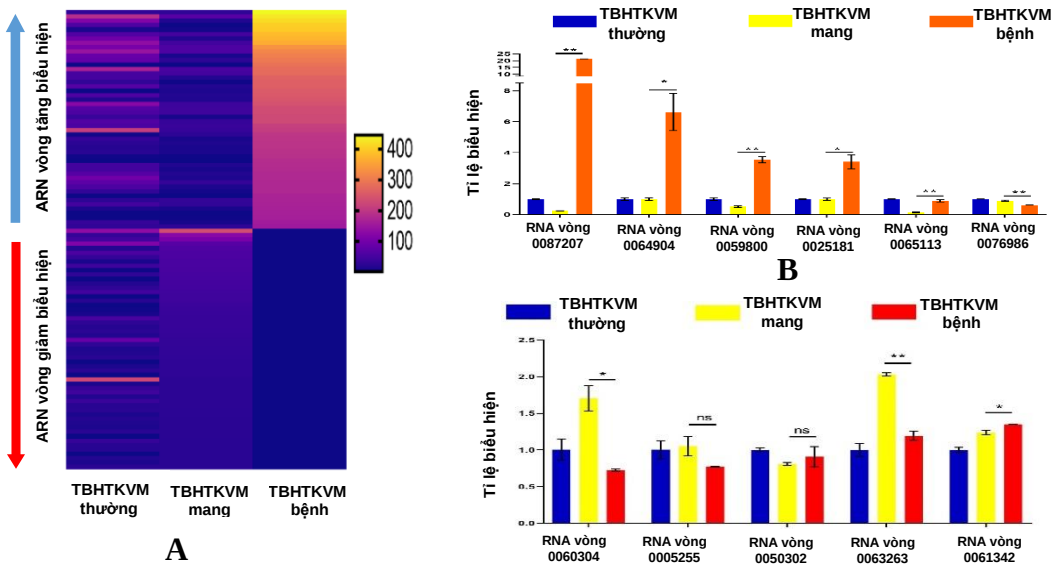
nghiệm chết theo chương trình. Quá trình nhuộm tuân theo quy trình có sẵn sau đó tín hiệu huỳnh quang được ghi lại bằng hệ thống đo tế bào dòng chảy ở các bước sóng tương ứng. Hình 2A biểu thị tỷ lệ chết theo chương trình của TBHTKVM thường, TBHTKVM mang, TBHTKVM bệnh lần lượt là 4,4%, 13,59% và 29,77%. Thí nghiệm này được lặp lại ba lần trên

các lô khác nhau. Kết quả trong Hình 2B cho thấy tỷ lệ chết theo chương trình ở TBHTKVM nguồn gốc từ bệnh nhân Leber do đột biến ND4 tăng có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại ($p < 0,01$). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây rằng các tế bào chứa đột biến ND4 có tỷ lệ chết theo chương trình cao hơn và dẫn đến cái chết của các TBHTKVM.



Hình 2. Đánh giá mức độ chết theo chương trình trong TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT (A) Đánh giá tỷ lệ chết theo chương trình được thực hiện bằng cách phương pháp nhuộm kép annexin V-PE và 7-amino-actinomycin D (7-AAD) trong TBHTKVM thường, TBHTKVM mang và TBHTKVM bệnh. (B) Tỷ lệ chết theo chương trình ở TBHTKVM bệnh cho thấy sự gia tăng đáng kể so với TBHTKVM thường và TBHTKVM mang ($n = 3$, $p < 0,01$).

3.3 RNA vòng 0087207 là một ứng cử viên tiềm năng để nghiên cứu thêm về cơ chế bệnh Leber



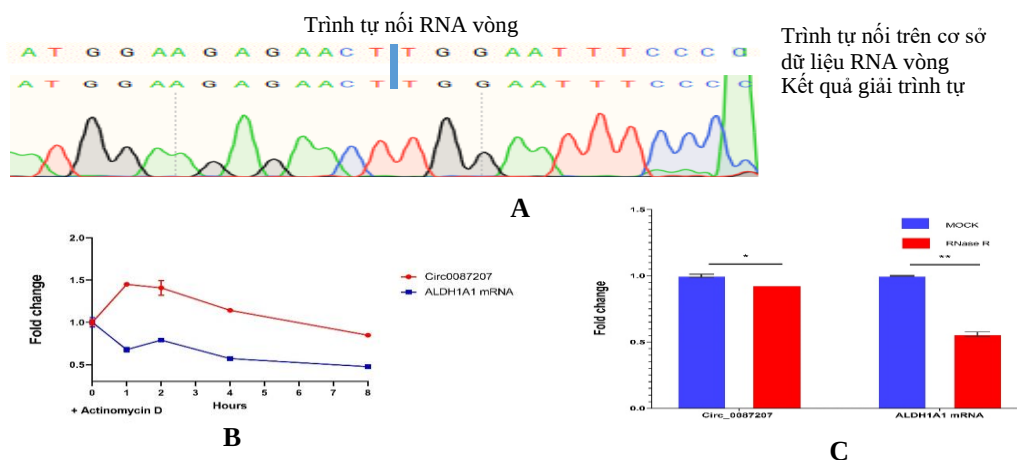
Hình 3. Xác định RNA vòng tiềm năng trong cơ chế bệnh Leber

(A) Danh sách RNA vòng tăng và giảm ở TBHTKVM bệnh so với TBHTKVM thường và TBHTKVM mang được chọn từ dữ liệu NGS. (B,C) Kết quả qRT-PCR của các RNA vòng tăng và giảm trong TBHTKVM bệnh so với TBHTKVM thường, và TBHTKVM mang.

Để hiểu được vai trò của vòng sinh học trong cơ chế bệnh sinh LHON, chúng tôi đã thực hiện giải trình tự gen (NGS) trên các TBHTKVM biệt hóa từ 3 nguồn đã nêu. Từ danh sách các RNA vòng tăng hoặc giảm trong dòng TBHTKVM bệnh so với TBHTKVM thường và TBHTKVM mang, chúng tôi đã chọn ra các RNA vòng tiềm năng như được trình bày trong hình 3A. RT q-PCR được thực hiện trong ba loại TBHTKVM để xác nhận mức độ biểu hiện của các RNA vòng này. Hình 3B cho thấy RNA vòng 0087207, RNA vòng 0059800, RNA vòng 0065113 tăng đáng kể ở TBHTKVM bệnh của bệnh nhân so với TBHTKVM mang (với $p < 0,01$). Với RNA vòng giảm biểu hiện trong hình 3C, RNA vòng 0063263 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa nhất với giá trị p dưới 0,01. RNA vòng 0087207 được chọn cho nghiên cứu của chúng tôi vì mức độ biểu hiện khác biệt nhất ở TBHTKVM bệnh so với TBHTKVM thường và TBHTKVM mang.

3.4. Đặc điểm của RNA vòng 0087207

Chúng tôi đã tìm hiểu đặc điểm của RNA vòng 0087207 trước khi nghiên cứu chức năng của nó trong các TBHTKVM có nguồn gốc từ bệnh nhân Leber. ALDH1A1 mRNA là gen gốc của RNA vòng 0087207. RNA vòng 0087207 được tạo ra bằng cách nối exon 6 với exon 12 của ALDH1A1 mRNA tạo ra đoạn trình tự nối đặc trưng cho RNA vòng 0087207 này. Sản phẩm RT q-PCR cho RNA vòng 0087207 đã được gửi để giải trình tự. Trình tự đặc trưng của RNA vòng 0087207 trùng khớp với thông tin trong hệ thống dữ liệu về RNA vòng (Hình 2A), cho thấy rằng RNA vòng 0087207 đã được biểu hiện trong các TBHTKVM. Để củng cố thêm tính chất RNA vòng, RNase R exonuclease và actinomycin D được sử dụng cho Patient TBHTKVM. Kết quả cho thấy mức độ biểu hiện của RNA vòng là ổn định trong khi ALDH1A1 mRNA bị suy giảm trong cả hai thí nghiệm (Hình 4B, 4C).



Hình 4. Đặc điểm của RNA vòng 0087207

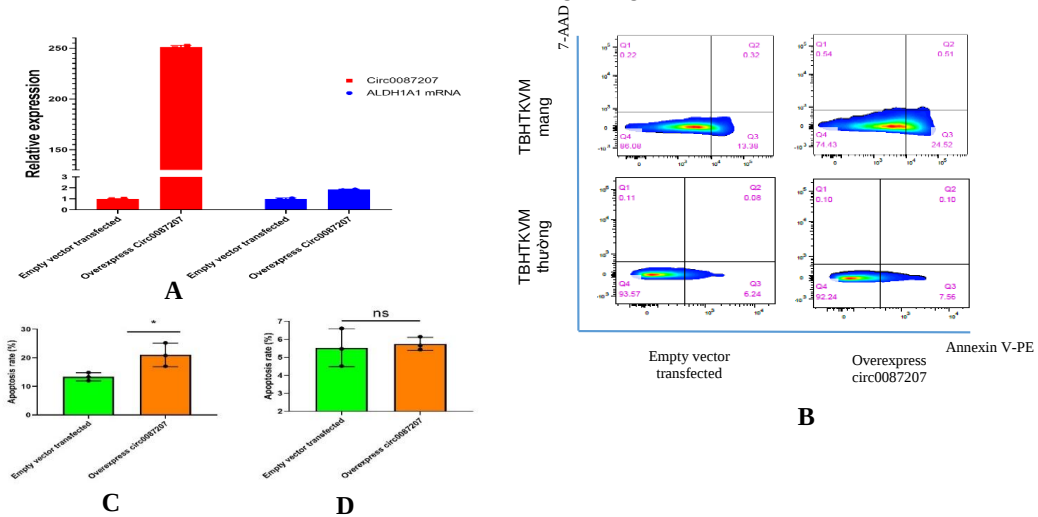
(A) Trình tự nối của RNA vòng 0087207 được tìm thấy trong kết quả giải trình tự qRT-PCR khớp với cơ sở dữ liệu RNA vòng trên Circular RNA Interactome. (B, C) Mức độ biểu hiện của RNA vòng 0087207 ít bị ảnh hưởng bởi Actinomycin D (B) và RNase R (C) trong khi ALDH1A1 mRNA giảm đáng kể.

3.5. Ảnh hưởng của sự biểu hiện quá mức RNA vòng 0087207 đối với quá trình chết theo chương trình trên TBHTKVM thường và TBHTKVM mang.

Để xác định vai trò của RNA vòng 0087207 trong các TBHTKVM có nguồn gốc từ LHON, chúng tôi đã thiết kế hệ thống tăng biểu hiện bằng cách chuyển trình tự trưởng thành của RNA vòng

0087207 vào plasmid pcDNA3.1 (+) ZKSCAN1 MCS. Kết quả quá trình này đã làm tăng cao sự biểu hiện của RNA vòng 0087207 nhưng không phải gen chủ của nó (Hình 5A). Các TBHTKVM được truyền plasmid pcDNA3.1 (+) ZKSCAN1 MCS được coi là nhóm đối chứng. Phân tích bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy sau khi nhuộm PE-7AAD được thực hiện để xác định tỉ lệ chết theo chương trình ở các TBHTKVM thường và TBHTKVM mang sau khi tăng biểu hiện RNA vòng 0087207. Kết quả cho thấy rằng sự biểu hiện quá mức của RNA vòng 0087207 làm thay đổi tỉ lệ chết theo chương trình ở các TBHTKVM mang từ 13,38% lên 24,52% và từ 6,24% đến 7,56% ở các TBHTKVM

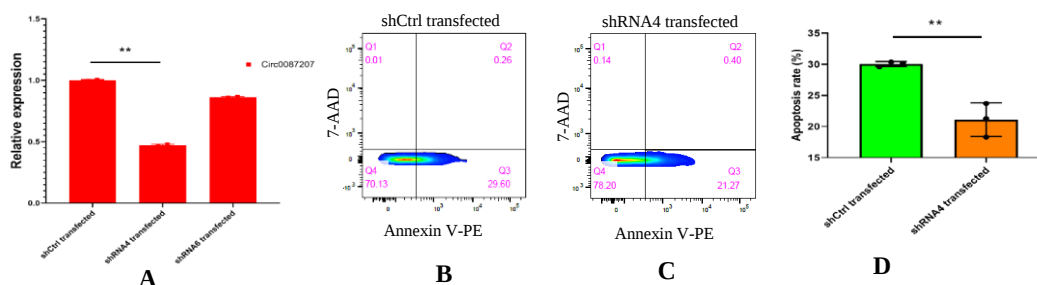
thường (Hình 5B). Ba lần đo tỉ lệ chết theo chương trình cho thấy tỷ lệ chết theo chu kỳ tăng có ý nghĩa thống kê ở TBHTKVM mang khi RNA vòng 0087207 tăng ($p < 0,05$) (Hình 5C). Tuy nhiên, sự biểu hiện quá mức của RNA vòng 0087207 không làm thay đổi tỉ lệ chết theo chương trình ở các TBHTKVM thường (Hình 5D). Những kết quả này cho thấy rằng sự thay đổi của RNA vòng 0087207 chỉ ảnh hưởng đến tỉ lệ chết theo chương trình khi đột biến ND4 cùng tồn tại. Nó hỗ trợ giả thuyết của chúng tôi rằng RNA vòng 0087207 có thể là yếu tố thứ phát kết hợp với đột biến ND4 m.11778G> để điều chỉnh tỉ lệ chết theo chương trình trong các TBHTKVM có nguồn gốc từ bệnh nhân Leber.



Hình 5. Biểu hiện quá mức RNA vòng 0087207 gia tăng tỉ lệ chết theo chương trình ở TBHTKVM mang

(A) Kết quả q-RT PCR cho thấy mức độ RNA vòng 0087207 tăng lên đáng kể sau khi chuyển nạp plasmid. (B) Tỷ lệ chết theo chương trình được phân tích bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy ở TBHTKVM thường và TBHTKVM mang sau khi tăng biểu hiện RNA vòng 0087207. (C) Tỷ lệ chết theo chương trình tăng có ý nghĩa thống kê ở TBHTKVM mang sau khi tăng biểu hiện RNA vòng 0087207 ($n = 3$, $p < 0,01$). (D) Sự biểu hiện quá mức của RNA vòng 0087207 không ảnh hưởng đến tỉ lệ chết theo chương trình ở TBHTKVM thường.

3.6. Tác động của giảm biểu hiện RNA vòng 0087207 đối với tỉ lệ chết theo chương trình trên TBHTKVM bệnh.



Hình 6. Giảm biểu hiện RNA vòng 0087207 làm giảm tỷ lệ chết theo chương trình ở pat TBHTKVM bệnh

(A) RNA vòng 0087207 giảm có ý nghĩa thống kê sau khi chuyển nạp shRNA4 vào TBHTKVM bệnh. (B, C) Nhuộm kép PE-7AAD cho thấy tỷ lệ chết theo chương trình của TBHTKVM bệnh được chuyển nạp plasmid đối chứng và shRNA4 lần lượt là 29,6% và 21,27%. (D) Tỷ lệ chết theo chương trình của TBHTKVM bệnh sau khi giảm biểu hiện RNA vòng 0087207 giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($n = 3$, $p < 0,01$).

Để củng cố chức năng của RNA vòng 0087207 trong TBHTKVM, chúng tôi đã thiết kế RNA ngắn (shRNA) nhắm vào trình tự đặc trưng của RNA vòng 0087207, để giảm biểu hiện của RNA vòng này trên Patient TBHTKVM. Sau khi chuyển nạp shRNA4, RNA vòng 0087207 đã giảm đáng kể ở TBHTKVM bệnh (Hình 6A). Phương pháp nhuộm kép PE-7AAD cho thấy rằng việc giảm RNA vòng 0087207 có thể ức chế quá trình chết theo chương trình ở TBHTKVM bệnh (Hình 6B, 6C, 6D). Những kết quả này một lần nữa ủng hộ giả thuyết của chúng tôi rằng RNA vòng 0087207 có thể là yếu tố thứ cấp thay đổi tỷ lệ chết theo chương trình ở các TBHTKVM.

4. BÀN LUẬN

Leber là một bệnh di truyền hiếm gặp do đột biến điểm trong phức hợp I của ty thể. Các nghiên cứu trước đây cho thấy hiện tượng chết của TBHTKVM—liên quan đến việc tăng mức độ ROS và chết theo chương trình—là lý do gây giảm thị lực ở bệnh nhân Leber. Kiểu hình mang đột biến nhưng không biểu hiện các triệu chứng ở mắt cho thấy cơ chế sinh bệnh phức tạp của bệnh Leber, trong đó các yếu tố khác kết hợp với đột biến ty thể gây mất thị lực. Hút thuốc, rượu và các hormone sinh dục là những yếu tố thứ cấp được đề cập trong những nghiên cứu trước đây về bệnh

Leber. Các yếu tố khác được đề cập có thể đóng vai trò là yếu tố thứ cấp trong cơ chế bệnh Leber như yếu tố của nhân tế bào. Do cơ chế của sự thoái hóa TBHTKVM không rõ ràng, cho đến nay vẫn chưa có phương pháp điều trị hiệu quả nào được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận. Mặc dù điều trị bằng Idebenone cho thấy sự cải thiện thị lực trong một số nghiên cứu và liệu pháp gen là một phương pháp đầy hứa hẹn, các hướng tiếp cận mới nên được áp dụng để làm rõ thêm cơ chế bệnh sinh của Leber và mở ra các phương pháp mới cho căn bệnh này.

Trong các nghiên cứu trước đây, tế bào cybrid có chứa đột biến Leber thường được sử dụng để khảo sát cơ chế bệnh sinh. Do nguồn gốc nguyên bào sợi, các tế bào cybrid không có tất cả các đặc điểm của TBHTKVM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các TBHTKVM có nguồn gốc từ TBGVNNT - mang đột biến ND4 trong ty thể - được sử dụng để tìm hiểu về bệnh Leber. TBGVNNT có nguồn gốc từ một gia đình: mang gen ND4 bình thường từ người bố, mang gen đột biến ND4 từ người mẹ và bệnh nhân Leber do đột biến ND4 từ người con trai. Sau đó, các TBGVNNT được biệt hóa thành ba dòng TBHTKVM: TBHTKVM thường (TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT mang gen ND4 bình

thường), TBHTKVM mang (TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT mang gen đột biến ND4), TBHTKVM bệnh (TBHTKVM biệt hóa từ TBGVNNT của bệnh nhân Leber do đột biến ND4). Phương pháp nhuộm kép PE-7 AAD được thực hiện để đo tỉ lệ chết theo chương trình ở các TBHTKVM. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chết theo chương trình ở TBHTKVM bệnh tăng lên đáng kể so với TBHTKVM thường và TBHTKVM mang. Sự gia tăng chết theo chương trình ở TBHTKVM bệnh có thể giải thích tại sao bệnh nhân Leber bị mất thị lực.

RNA vòng, được đề cập trong nhiều con đường sinh lý và bệnh lý, là một yếu tố nhân của tế bào. Điều hòa gen thông qua RNA nhỏ (miRNA) là một chức năng được biết đến rộng rãi của RNA vòng; con đường này đã được chỉ ra trong một số nghiên cứu về sự thoái hóa thần kinh trước đây. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi nhận thấy rằng RNA vòng 0087207 tăng biểu hiện nhiều lần ở TBHTKVM bệnh so với TBHTKVM thường và TBHTKVM mang. Để tìm hiểu thêm về chức năng RNA vòng 0087207 trong các TBHTKVM, hệ thống plasmid làm tăng và giảm biểu hiện của RNA vòng này đã được thiết lập. Sau khi tăng biểu hiện RNA vòng 0087207, tỷ lệ chết theo chương trình ở TBHTKVM mang đã tăng lên đáng kể nhưng không có sự thay đổi ở TBHTKVM thường. RNA vòng 0087207 đã điều hòa quá trình chết theo chương trình khi tồn tại đột biến ND4, ủng hộ giả thuyết của chúng tôi rằng nó có thể là yếu tố thứ cấp trong bệnh sinh Leber. Chức năng của RNA vòng 0087207 đã được củng cố khi giảm biểu hiện nó ở TBHTKVM bệnh làm giảm mức độ chết theo chương trình.

5. KẾT LUẬN

Chúng tôi phát hiện ra RNA vòng 0087207 tăng cao trong TBHTKVM biệt hóa từ tế bào gốc có nguồn gốc từ bệnh nhân Leber và có thể là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn cho bệnh Leber. Hơn nữa, lần đầu tiên chúng tôi tìm được bằng

chứng RNA vòng 0087207 có thể là yếu tố thứ cấp phối hợp với đột biến ND4-Leber để điều chỉnh mức độ chết theo chương trình ở TBHTKVM có nguồn gốc từ bệnh nhân Leber, tiết lộ một cơ chế mới của bệnh này. Nghiên cứu này có thể mở ra một cách tiếp cận mới cho cơ chế bệnh sinh Leber và một dấu ấn sinh học cho bệnh này.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám hiệu trường Đại học Dược Hà Nội, Giáo sư Shih-Hwa Chiou (Khoa Nghiên cứu Y học, Bệnh viện Đa khoa Cựu chiến binh Đài Bắc); Khoa Dược lý-Dược lâm sàng, Bộ môn Y học cơ sở, PGS.TS Nguyễn Thủy Dương đã tạo điều kiện và giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Wallace D. A new manifestation of Leber's disease and a new explanation for the agency responsible for its unusual pattern of inheritance. *Brain*. 1970; 93:121–132.
- Bi R, Logan I, Yao YG. Leber hereditary optic neuropathy: a mitochondrial disease unique in many ways. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 240:309–36.
- Majander A, Robson AG, Joaõ C, Holder GE, Chinnery PF, Moore AT, Votruba M, Stockman A, Yu-Wai-Man P. The pattern of retinal ganglion cell dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion*. 2017; 36:138–49.
- Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:517–523.
- Riordan-Eva P. Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11:408–412.
- Zanna, C., Ghelli, A., Porcelli, A.M., Martinuzzi, A., Carelli, V., Rugolo, M., 2005. Caspase-independent death of Leber's hereditary optic neuropathy cybrids is driven by energetic failure

- and mediated by AIF and endonuclease G. *Chết theo chương trình* 10, 997–1007.
7. Danielson, S.R., Wong, A., Carelli, V., Martinuzzi, A., Schapira, A.H.V., Cortopassi, G.A., 2002. Cells bearing mutations causing Leber's hereditary optic neuropathy are sensitized to Fas-induced *chết theo chương trình*. *J. Biol. Chem.* 277, 5810–5815.
 8. Yen MY, Wang AG, Wei YH. Leber's hereditary optic neuropathy: a multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res.* 2006 Jul;25(4):381-96. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.002. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16829155.
 9. Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976 Nov;73(11):3852-6.
 10. Pasman Z, Been MD, Garcia-Blanco MA. Exon circularization in mammalian nuclear extracts. *RNA.* 1996 Jun;2(6):603-10.
 11. Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, Shukla S, Xiao L, Zhang Y, Wu YM, Dhanasekaran SM, Engelke CG, Cao X, Robinson DR, Nesvizhskii AI, Chinnaiyan AM. The Landscape of Circular RNA in Cancer. *Cell.* 2019 Feb 7;176(4):869-881.e13.
 12. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019 Nov;20(11):675-691.
 13. van Rossum D, Verheijen BM, Pasterkamp RJ. Circular RNAs: Novel Regulators of Neuronal Development. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:74. Published 2016 Aug 26.

SUMMARY

cRNA 0087207 PROMOTES APOPTOSIS IN APOPTOSIS IN LHON-HIPSC DERIVED RGCS IN LEBER'S PATIENT

Nguyen Hoang Long¹, Tran Thi Thanh Huyen¹, Phan Thi To Nhu¹,
 Nguyen Nu Hai Yen¹

¹Hanoi University of Pharmacy

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is mainly the degeneration of retinal ganglion cells (RGCs) associated with high apoptosis level caused by mutations in the subunits of complex I of the mitochondrial electron transport chain. The treatment is still infant while efforts of correcting genes or using antioxidants do not bring good and consistent results. LHON mutation carrier phenotype suggests that disease's pathogenesis is complex, in which secondary factors exist and cooperate with the primary complex I dysfunction. The feature of incomplete penetrance indicates the importance of nuclear inheritance for the LHON phenotype. We compared the NGS data of iPSC-derived RGCs, including a family of normal, ND4 mutation carriers, and ND4 mutation-patients. We found that circRNA_0087207 had the most significantly higher expression level in the patient optic ganglion cells. In addition, overexpression of circRNA_0087207 in RGCs derived from ND4 mutation carriers can increase the level of apoptosis. In particular, overexpression of circRNA_0087207 in normal RGCs does not increase the apoptosis level. Inhibiting the expression of circRNA_0087207 in the patient cells can effectively reduce cell apoptosis. ND4 mutation is a necessary primary factor for optic neuropathy. Our results show that the circRNA_0087207 upregulation cooperated with ND4 mutation to regulate apoptosis in LHON-hiPSC derived RGCs.

Keywords: cRNA 0087207, retinal ganglion cells, iPSC.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM BỆNH NHÂN NGHI NGỜ GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI SAU TIÊM VACXIN PHÒNG COVID 19 TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Tuyết Mai^{1,2}, Vũ Minh Phương^{1,2}, Nguyễn Tuấn Tùng²,
Nguyễn Hoàng Việt², Nguyễn Văn Chính²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân tiêm vaccin phòng Covid 19 có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ VITT (vaccine – induced thrombotic thrombocytopenia) tại bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 35 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ VITT tại bệnh viện Bạch Mai năm 2021. **Kết quả nghiên cứu:** Tuổi trung bình $42,63 \pm 17,21$ tuổi; nữ giới chiếm 63%. Tỷ lệ bệnh nhân tiêm vaccin loại adenovirus là 85,7%; thời gian trung bình từ lúc tiêm vaccin đến khi xuất hiện triệu chứng là $8,38 \pm 6,68$ ngày. Các triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau đầu (37%), xuất huyết tạng (22,9%), huyết khối (42,9%) trong đó gặp nhiều nhất là huyết khối xoang tĩnh mạch não (60%). Đặc điểm xét nghiệm: 14,3% bệnh nhân có xét nghiệm HPIA (Heparin PF4 induced antibodies) dương tính; 57% có giảm tiểu cầu; nồng độ Ddimer trung bình là $12,29 \pm 37,12$ mg/l. Tuổi, nồng độ Ddimer trung bình, tỷ lệ huyết khối, vị trí huyết khối của bệnh nhân có xét nghiệm HPIA âm tính và dương tính có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** VITT là một biến chứng nặng sau tiêm vaccin loại adenovirus phòng covid 19. Nhận biết các triệu chứng điển hình của VITT giúp các bác sĩ chẩn đoán và điều trị kịp thời cho người bệnh.

Từ khóa: Vaccin covid 19, xét nghiệm HPIA, VITT.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch huyết khối do vaccin (gọi là VITT) là một biến chứng nặng do tiêm vaccin phòng covid 19. Cơ chế bệnh sinh của VITT là do sau khi tiêm vaccin phòng covid 19, cơ thể sản xuất kháng thể kháng yếu tố 4 tiểu cầu, kích hoạt gây giảm tiểu cầu và huyết khối. Bệnh được đặc trưng bởi 5 yếu tố gồm: triệu chứng khởi phát sau tiêm vaccin từ 4 đến 30 ngày, giảm tiểu cầu, huyết khối, nồng độ Ddimer tăng cao, xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng PF4 tiểu cầu bằng phương pháp ELISA dương tính. Theo các nghiên cứu đã được báo cáo, tỷ lệ này gặp

khoảng 4,6 ca/ 1 triệu liều đối với vaccin dựa trên vector adenovirus, khoảng 0,2/ 1 triệu liều đối với vaccin dựa trên công nghệ mRNA [1], [2]. Từ tháng 5/2021, làn sóng thứ 4 của đại dịch covid 19 đã gây ra những tác động sâu sắc nhất đến nước ta. Nước ta cũng đã triển khai chiến dịch tiêm phòng với quy mô rộng lớn chưa từng có. Do đó, các biến chứng của tiêm phòng vaccin, đặc biệt là VITT cũng được ghi nhận. Với mong muốn tìm hiểu tỷ lệ, đặc điểm biến chứng VITT ở những bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân tiêm vaccin phòng Covid 19 có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ VITT.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 35 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ VITT được làm xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng PF4 tiểu cầu bằng phương pháp

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Thị Tuyết Mai

Tác giả liên hệ chính: Nguyễn Thị Tuyết Mai

Email: maingn09@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 02/02/2023

Ngày phản biện: 11/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

ELISA (gọi là HPIA) tại bệnh viện Bạch Mai năm 2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được tiêm vaccin phòng Covid 19 trong vòng 1 tháng xuất hiện các biểu hiện nghi ngờ VITT như giảm tiểu cầu và hoặc huyết khối
- Bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm HPIA
- Bệnh nhân ≥ 16 tuổi
- Đầy đủ hồ sơ bệnh án và đáp ứng được yêu cầu của nghiên cứu
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ VITT nhưng không làm xét nghiệm HPIA
- Bệnh nhân làm xét nghiệm HPIA nhưng không có tiền sử tiêm vaccin phòng covid 19

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện Bạch Mai;
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2021 đến tháng 12/2021.

2.2.3. Biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung về nhóm bệnh nhân nghiên cứu: tuổi, giới, loại vaccin được tiêm, thời gian từ lúc tiêm đến lúc xuất hiện triệu chứng;
- Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: đau đầu, co giật, nhìn mờ, liệt, rối loạn cảm giác vận động, đau ngực, khó thở, đau chân, xuất huyết (dưới da, niêm mạc, tạng);
- Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: xét nghiệm HIT, PT, APTT, Fib, Ddimer, số lượng tiểu cầu, HGB, số lượng bạch cầu, MRI/CT, siêu âm.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi nhóm bệnh nhân nghiên cứu

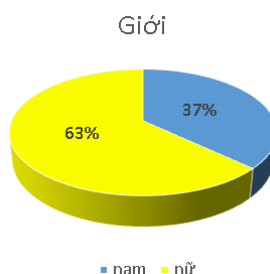
Trung bình	Ít nhất	Nhiều nhất
42.63 $\pm$ 17.21	18	85

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 42.63 $\pm$ 17.21; tuổi, độ tuổi gặp phổ biến là dưới 60 tuổi chiếm 83%.
cao tuổi nhất là 85 tuổi, ít tuổi nhất là 18

Bảng 3.2. Tuổi trung bình ở bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính

	HPIA dương tính	HPIA âm tính	p
Tuổi trung bình	24,8 $\pm$ 5,4	43,53 $\pm$ 16,2	0,016
n	5	30	

Nhận xét: Tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính là 24,8 $\pm$ 5,4, ở nhóm có xét nghiệm HPIA âm tính là 43,53 $\pm$ 16,2, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, nữ chiếm 63%, nam chiếm 37%.

Bảng 3.3. Đặc điểm loại vaccin được tiêm

Loại vaccin	n	%
Adenovirus	30	85.7
mARN	5	14.3
Tổng	35	100

Nhận xét: Bệnh nhân được tiêm vaccin dựa trên công nghệ adenovirus chiếm 85.7%; dựa trên công nghệ mARN là 14.3%.

Bảng 3.4. Thời gian từ lúc tiêm vaccin đến khi xuất hiện triệu chứng

Trung bình	Ngắn nhất	Dài nhất
8.38 ± 6.68	4	30

Nhận xét: Thời gian từ lúc tiêm vaccin đến khi xuất hiện triệu chứng nghi ngờ VITT là 8.38 ± 6.68 ngày, ngắn nhất là 4 ngày và dài nhất là 30 ngày.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.5. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân

Triệu chứng	N	%
Đau đầu	13	37
Nôn	11	31
Co giật	8	22.8
Rối loạn cảm giác, vận động	10	28.5
Liệt	4	11.4
Đau ngực	1	2.8
Khó thở	1	2.8
Đau chân	1	2.8

Nhận xét: Các triệu chứng thường gặp là đau đầu, co giật, rối loạn cảm giác vận động gặp với tỷ lệ nhiều nhất, chiếm 37%.

Bảng 3.6. Đặc điểm triệu chứng xuất huyết của bệnh nhân

Xuất huyết	N	%
Dưới da	2	5.7
Niêm mạc	3	8.6
Tạng	8	22.9
Phối hợp	4	11.4

Nhận xét: Gặp tất cả các hình thái xuất huyết, trong đó xuất huyết tạng chiếm tỷ lệ cao nhất là 22.9%.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính

Đặc điểm	N	%
Dương tính	5	14.3
Âm tính	30	85.7

Nhận xét: Có 5 bệnh nhân (tỷ lệ 14,3%) có xét nghiệm HIT-ELISA dương tính.

Bảng 3.8. Đặc điểm xét nghiệm DDimer

	HPIA dương (n =5)	HPIA âm (n=30)	Tổng số bệnh nhân (n=35)
Ddimer	52,25 ± 86,87	5,05 ± 7,61	12,29 ± 37,12
p	0.004		

Nhận xét: Nồng độ Ddimer trung bình của nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính cao hơn nhóm HPIA âm tính có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.9. Đặc điểm xét nghiệm tiểu cầu

	HPIA dương (n=5)	HPIA âm (n=30)	Tiểu cầu giảm (n=20)
Số lượng tiểu cầu	87,8 ± 66	165,48 ± 123	57%
p	0,169		

Nhận xét: Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm chiếm 57%. Số lượng trung bình tiểu cầu của 2 nhóm HPIA dương tính và âm tính khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Đặc điểm vị trí huyết khối theo MRI và siêu âm Doppler

Huyết khối				N	%
Tình trạng	Vị trí	N	%		
Có huyết khối	Xoang tĩnh mạch não	9	60	15	42.9
	Nhồi máu não	4	26.7		
	Nhồi máu phổi	1	6.7		
	Tĩnh mạch chân	1	6.7		
	Tổng	15	100		
Không huyết khối	20				57.1

Nhận xét: Có 15 bệnh nhân có biểu hiện huyết khối, chiếm tỷ lệ 42.9%, trong đó gặp nhiều nhất là huyết khối xoang tĩnh mạch não.

Bảng 3.11. So sánh tỷ lệ huyết khối ở bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính

Đặc điểm		HPIA dương	HPIA âm	p
Huyết khối	Có	5	10	0,009
	Không	0	20	

Nhận xét: Tỷ lệ có huyết khối và không có huyết khối trong số các bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính và HPIA âm tính là khác nhau có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.12. So sánh đặc điểm vị trí huyết khối ở bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính

	HPIA dương	HPIA âm	p
Huyết khối xoang tĩnh mạch não	5	4	0,044
Huyết khối vị trí khác	0	6	
n	5	10	15

Nhận xét: Trong 15 bệnh nhân có huyết khối, 9 bệnh nhân có huyết khối xoang tĩnh mạch não, 6 bệnh nhân có huyết khối ở các vị trí khác. Tỷ lệ huyết khối xoang tĩnh mạch não và huyết khối các vị trí khác của nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng 3.1 tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $42,63 \pm 17,21$, trong đó cao tuổi nhất là 85 tuổi, ít tuổi nhất là 18 tuổi, chủ yếu gặp ở bệnh nhân trẻ dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ 83%. Tỷ lệ này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ gặp bệnh nhân VITT chủ yếu ở lứa tuổi dưới 60 [3], [4]. Các báo cáo ban đầu cho thấy những bệnh nhân bị VITT đều trẻ tuổi (<55 hoặc 60 tuổi); tuy nhiên, điều này có thể phản ánh độ tuổi của quần thể được tiêm chủng ban

đầu. Các trường hợp ở những người > 60 tuổi cũng được ghi nhận khi đối tượng tiêm chủng mở rộng với người cao tuổi [5]. Các bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ VITT đa số trẻ tuổi, các bệnh nhân chẩn đoán VITT đều là những bệnh nhân trẻ. Theo bảng 3.2, tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính là $24,8 \pm 5,4$, ở nhóm có xét nghiệm HPIA âm tính là $43,53 \pm 16,2$, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, rõ ràng các bệnh nhân chẩn đoán VITT có tuổi trẻ hơn các bệnh nhân có biểu hiện nghi ngờ VITT, điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới, các báo cáo đều ghi nhận đa số bệnh nhân VITT là những người trẻ, phù hợp với tình trạng rối loạn miễn dịch có xu hướng gặp ở người trẻ nhiều hơn.

Theo biểu đồ 3.1, nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu gặp là nữ, chiếm tỷ lệ 63%. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ VITT chủ yếu gặp ở nữ giới, trẻ tuổi [2], [6]. Điều này cũng phù hợp với dịch tễ của bệnh giảm tiểu cầu huyết khối liên quan đến Heparin, xu hướng gặp ở nữ nhiều hơn, đây là tình trạng rối loạn miễn dịch nên thường gặp ở người trẻ nhiều hơn. Các báo cáo ban đầu cho thấy nữ chiếm ưu thế, trong đó giới tính nữ chiếm 9/11 trường hợp trong một loạt và 4/5 trường hợp khác [1], [3]⁴.

Theo bảng 3.3, các bệnh nhân nghiên cứu đa số được tiêm vaccin dựa trên vector adenovirus chiếm 85,7%; dựa trên vaccin mRNA là 14,3%. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ gặp VITT chủ yếu ở nhóm bệnh nhân tiêm vaccin dựa trên vector adenovirus gặp khoảng 4,6 ca/1 triệu liều, khoảng 0,2 ca/1 triệu liều đối với vaccin dựa trên công nghệ mRNA [1], [7]. Điều này cũng phù hợp nhóm bệnh nhân nghiên cứu là tỷ lệ nhóm bệnh nhân nghi ngờ VITT chủ yếu là tiêm vaccin dựa trên vector adenovirus.

Theo bảng 3.4, thời gian từ lúc tiêm vaccin đến khi xuất hiện triệu chứng nghi ngờ VITT là $8,38 \pm 6,68$ ngày, ngắn nhất là

4 ngày và dài nhất là 30 ngày. Các nghiên cứu đã chỉ ra VITT thường xuất hiện vào ngày thứ 5 đến ngày thứ 30 sau tiêm vaccin³ do đó các bệnh nhân nghi ngờ VITT trong nghiên cứu có các triệu chứng nghi ngờ khi xuất hiện trong khoảng thời gian này.

4.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng 3.5, các triệu chứng lâm sàng liên quan đến huyết khối của nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm: đau đầu, nôn, co giật, rối loạn cảm giác vận động, đau ngực, khó thở, đau chân, trong đó đau đầu chiếm tỷ lệ cao nhất là 37%. Các triệu chứng như đau đầu, co giật, nôn, rối loạn cảm giác gặp với tỷ lệ nhiều vì nhóm bệnh nhân nghiên cứu đa số có huyết khối ở não. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy ở những bệnh nhân VITT, vị trí huyết khối thường gặp nhất là huyết khối tĩnh mạch não [8], [9], [10]. Triệu chứng đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất, đây cũng được coi là dấu hiệu cảnh báo bệnh nhân sau tiêm vaccin có thể mắc VITT, để các bác sĩ có thể lưu tâm làm chẩn đoán.

Theo bảng 3.6, nhóm bệnh nhân nghiên cứu gặp tất cả các hình thái xuất huyết gồm: xuất huyết dưới da, xuất huyết niêm mạc, xuất huyết tạng; trong đó gặp nhiều nhất là xuất huyết tạng chiếm 22,9%. Xuất huyết thường là hậu quả của giảm tiểu cầu, điều này cũng phù hợp với đặc điểm bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu, vì các bệnh nhân nghi ngờ VITT có biểu hiện của giảm tiểu cầu và hoặc huyết khối. Trong các hình thái xuất huyết, xuất huyết tạng gặp với tỷ lệ nhiều nhất vì các bệnh nhân trong nghiên cứu có số lượng tiểu cầu giảm nặng, một số bệnh nhân lúc đầu có huyết khối tĩnh mạch não sau chuyển dạng sang xuất huyết. Tỷ lệ xuất huyết tạng cao cho thấy tiên lượng của bệnh nhân xấu. Theo nhiều nghiên cứu, những bệnh nhân có xuất huyết nội sọ trên nền huyết khối tĩnh mạch não thường có tiên lượng rất xấu.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo bảng 3.7, có 5 bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính chiếm tỷ lệ 14,3% trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Trong 5 bệnh nhân có xét nghiệm HIT dương tính thì có 4 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán VITT theo hiệp hội huyết học Mỹ đó là: các triệu chứng xuất hiện sau 5- 48 ngày sau tiêm vaccin; huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch, số lượng tiểu cầu giảm, xét nghiệm kháng thể kháng PF4 dương tính, tăng Ddimer > 4 lần so với giá trị bình thường. Xét nghiệm HPIA là xét nghiệm sàng lọc được khuyến nghị để chẩn đoán VITT. Trong các báo cáo trường hợp sơ bộ, những người bị VITT có chỉ số mật độ quang học (OD) cao, trong khoảng từ 2,00 đến 3,00 (hoặc thậm chí cao hơn) đơn vị OD, đủ để xác nhận hội chứng VITT.

Theo bảng 3.8, giá trị trung bình của D-dimer là $12,29 \pm 37,12$ cao hơn giới hạn bình thường, điều này cũng phù hợp với đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của các bệnh nhân trong nghiên cứu, đây là những bệnh nhân có nghi ngờ chẩn đoán VITT, các bệnh nhân trong nghiên cứu thường có huyết khối và hoặc giảm tiểu cầu do đó D-Dimer thường tăng cao. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán VITT, D-Dimer là một trong các marker góp phần vào chẩn đoán, D-Dimer thường tăng cao, trên 4 lần so với giá trị bình thường. D-Dimer là một dấu ấn có độ nhạy cao để loại trừ huyết khối nhưng có độ đặc hiệu thấp để khẳng định huyết khối, nghĩa là nếu bệnh nhân có D-Dimer bình thường thì có thể khẳng định bệnh nhân không có huyết khối, tuy nhiên, nếu D-Dimer cao thì không khẳng định được bệnh nhân có huyết khối. Nồng độ Ddimer trung bình ở nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính là $52,25 \pm 86,87$, ở nhóm có xét nghiệm HPIA âm tính là $5,05 \pm 7,61$. Các bệnh nhân ở nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính, cả 5 bệnh nhân đều có biểu hiện huyết khối, do đó nồng độ Ddimer tăng rất cao, bệnh nhân có nồng

độ Ddimer cao nhất là 205 mg/l. Với nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HPIA âm tính, có cả bệnh nhân có huyết khối và có cả những bệnh nhân không ghi nhận huyết khối nên nồng độ Ddimer trung bình thấp hơn so với nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, nồng độ Ddimer cao là một dấu hiệu chỉ điểm rất có giá trị trong chẩn đoán VITT.

Theo bảng 3.9, số bệnh nhân có tiểu cầu giảm chiếm 57% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Tiểu cầu giảm là một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán VITT. Tuy nhiên, tiểu cầu giảm cũng có thể gặp trong nhiều nguyên nhân khác. Chẩn đoán xác định tình trạng giảm tiểu cầu do VITT hay do nguyên nhân khác có ý nghĩa rất quan trọng trong chiến lược điều trị liên quan đến truyền tiểu cầu. Nếu giảm tiểu cầu trong VITT, cần tránh truyền tiểu cầu trừ khi bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm rất nặng mà cần phẫu thuật. Nếu giảm tiểu cầu do các nguyên nhân khác, truyền tiểu cầu là một trong các cách thức điều trị hỗ trợ. Số lượng tiểu cầu trung bình ở nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính là $87,8 \pm 66$, ở nhóm có xét nghiệm HPIA âm tính là $165,48 \pm 123$. Các bệnh nhân trong nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính có số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn nhóm có xét nghiệm HPIA âm tính, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, sở dĩ như vậy vì nhóm bệnh nhân có xét nghiệm HPIA âm tính bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ VITT, một trong các triệu chứng đó là giảm tiểu cầu, nên số lượng tiểu cầu trung bình giữa hai nhóm không có sự khác biệt nhiều, hơn nữa, số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn ít, do đó chưa mang tính đại diện.

Theo bảng 3.10, có 15 bệnh nhân có huyết khối chiếm tỷ lệ 42,9%; trong đó huyết khối xoang tĩnh mạch não gặp nhiều nhất, chiếm 60%. Huyết khối là đặc điểm xuất hiện trong hầu hết các trường hợp VITT được báo cáo ban đầu [11]. Cả huyết

khối tĩnh mạch và động mạch đã được mô tả. Thường gặp nhất là huyết khối tĩnh mạch não chiếm 25 – 60% các trường hợp huyết khối ở những bệnh nhân phát triển VITT sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) [8], [9], [10]. Theo bảng 3.11, tỷ lệ có huyết khối và không có huyết khối trong số các bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính và HPIA âm tính là khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tất cả các bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính đều có huyết khối, trong khi các bệnh nhân trong quần thể nghiên cứu là những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ VITT, họ có thể có huyết khối và hoặc giảm tiểu cầu. Như vậy, huyết khối là một trong những triệu chứng lâm sàng rất đặc hiệu của bệnh nhân có kháng thể kháng PF4 tiểu cầu và là một triệu chứng rất có giá trị để chẩn đoán. Theo bảng 3.12, trong 15 bệnh nhân có huyết khối, 9 bệnh nhân có huyết khối xoang tĩnh mạch não, 6 bệnh nhân có huyết khối ở các vị trí khác. Trong 9 bệnh nhân có huyết khối xoang tĩnh mạch não, 5 bệnh nhân có xét nghiệm HPIA dương tính, 4 bệnh nhân có xét nghiệm HPIA âm tính. Tỷ lệ huyết khối xoang tĩnh mạch não và huyết khối các vị trí khác của nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Huyết khối xoang tĩnh mạch não là triệu chứng rất điển hình của VITT, là triệu chứng cảnh báo cho các bác sĩ lâm sàng khi nghi ngờ VITT cần tiến hành làm xét nghiệm HPIA cho bệnh nhân để chẩn đoán xác định.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 35 bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ VITT được làm xét nghiệm HPIA tại bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận: Tuổi trung bình là $42,63 \pm 17,21$, nữ chiếm 63%, 85,7% bệnh nhân được tiêm vaccin dựa trên vector adenovirus, thời gian xuất hiện triệu chứng sau tiêm vaccin từ 4 đến 30 ngày, triệu chứng hay gặp nhất là đau đầu chiếm 37%, xuất huyết tạng chiếm tỷ lệ

22,9%. Giá trị trung bình của D-Dimer là $12,29 \pm 37,12$; 57% bệnh nhân có giảm tiểu cầu; 42,9% bệnh nhân có huyết khối. Tuổi trung bình, nồng độ Ddimer trung bình, tỷ lệ huyết khối, vị trí huyết khối của bệnh nhân có xét nghiệm HPIA âm tính và dương tính có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., et al. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 384(22), 2092–2101.
2. Tiede A., Sachs U.J., Czwalińska A., et al. (2021). Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood*, 138(4), 350–353.
3. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E., et al. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 384(22), 2124–2130.
4. Huynh A., Kelton J.G., Arnold D.M., et al. (2021). Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature*, 596(7873), 565–569.
5. Johansen S., Lægrend I.J., Ernstsén S.L., et al. (2022). Thrombosis and thrombocytopenia after HPV vaccination. *J Thromb Haemost*, 20(3), 700–704.
6. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., et al. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 384(22), 2092–2101.
7. Greinacher A., Selleng K., Wesche J., et al. (2021). Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT), preprint, In Review.
8. Schönborn L., Thiele T., Kaderali L., et al. (2021). Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT. *N Engl J Med*, 385(19), 1815–1816.
9. Günther A., Brämer D., Pletz M.W., et al. (2021). Complicated Long Term Vaccine Induced Thrombotic Immune Thrombocytopenia—A Case Report. *Vaccines*, 9(11), 1344.

10. Althaus K., Möller P., Uzun G., et al. (2021). Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2- vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. Haematologica.
11. Baker A.T., Boyd R.J., Sarkar D., et al. (2021). ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Sci Adv, 7(49), eabl8213.

SUMMARY

THE CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF VACCINE – INDUCED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIA SUSPECTED PATIENTS

Nguyen Thị Tuyet Mai^{1,2}, Vu Minh Phuong^{1,2}, Nguyen Tuan Tung²,
Nguyen Hoang Viet², Nguyen Van Chinh²

¹Hanoi Medical University, ²Bachmai Hospital

Objective: to describe clinical and laboratory findings of vitt suspected patients. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study of 35 patients who were clinical suspicious of VITT at Bach Mai Hospital in 2021. **Results:** Mean age is 42.63 ± 17.21 , with female patients accounted for 63%. Patients immunized with adenovirus based vaccines accounted for 85.7%; mean duration from vaccination to onset of clinical symptoms was 8.38 ± 6.68 days. Primary symptoms were headache (37%), internal hemorrhage, thrombosis (42.9%) of which the most prevelant sites were cerebral sinus veins (60%). Laboratory findings: 14.3% of patients were HPIA positive; 57% experienced thrombocytopenia; mean level of D-Dimer was 12.29 ± 37.12 mg/l FEU. The age of patients with a positive HPIA test is statistically significant lower than the negative group, the mean Ddimer concentration, the rate of thrombosis, the location of thrombosis of patients with a positive HPIA test is higher than that of the negative group with a positive HPIA test. **Conclusion:** VITT is a serious complication after the adenovirus vaccine against covid 19. Recognizing the typical symptoms of VITT helps doctors diagnose and treat patients promptly.

Keywords: Vaccin covid 19, HPIA test, VITT

MỘT SỐ YẾU TỐ TẾ BÀO TRONG TIỀN LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG CÓ SUY THẬN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phạm Phương Thảo¹, Vũ Minh Phương^{1,2}, Dương Hải Yến²

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Mô tả một số yếu tố tế bào ở bệnh nhân đa u tủy xương (ĐUTX) có suy thận. 2. Phân tích mối liên quan giữa yếu tố tế bào với kết quả điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** thiết kế nghiên cứu: thuần tập hồi cứu. 51 bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận tại Trung tâm Huyết học Truyền máu bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2022 được phân tích các chỉ số trước điều trị bao gồm: NLR (tỷ lệ bạch cầu trung tính/ bạch cầu lympho), LMR (tỷ lệ bạch cầu lympho/ bạch cầu mono), NMLR (tỷ lệ bạch cầu trung tính + mono/ bạch cầu lympho), HGB (nồng độ hemoglobin), SLTC (số lượng tiểu cầu), và đánh giá mức độ lui bệnh, OS (thời gian sống toàn bộ). **Kết quả nghiên cứu:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 58,5 tuổi, nam giới chiếm 64,7%, thể bệnh gặp nhiều nhất là ĐUTX chuỗi nhẹ (49,1%). Chỉ số NLR ≥ 2 , LMR $< 3,6$, HGB < 100 g/l, SLTC < 150 G/l, là những yếu tố tiên lượng xấu có liên quan đến giảm thời gian sống toàn bộ (OS), và tỷ lệ lui bệnh 1 phần rất tốt (MPRT) trở lên. **Kết luận:** NLR, NMLR tăng cao, LMR, SLTC, HGB giảm thấp là yếu tố tiên lượng xấu đối với OS và đáp ứng điều trị của bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận.

Từ khóa: đa u tủy xương, NLR, LMR, NMLR, HGB, SLTC, MLCT, OS.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý ác tính dòng tương bào của tủy xương, bệnh gây ảnh hưởng tới nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt có thể gây tổn thương thận dẫn đến suy thận. Trong số các bệnh nhân ĐUTX mới chẩn đoán gặp 25 – 50% biến chứng suy thận. Trong cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐUTX hệ miễn dịch và vi môi trường tủy xương đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và tiến triển của khối u cũng như đáp ứng với điều trị. Trong điều trị bệnh ĐUTX, các dấu hiệu tiên lượng chính xác và hiệu quả có thể giúp lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu, mang lại nhiều lợi ích cho người bệnh. Hiện tại, các bất thường di truyền tế bào

được phát hiện khi phân tích nhiễm sắc thể tủy xương hoặc sử dụng kỹ thuật FISH vẫn là dấu ấn sinh học tiên lượng chính xác nhất để phân nhóm nguy cơ bệnh đa u tủy xương. Tuy nhiên chi phí cũng như sự thuận tiện khi tiến hành những xét nghiệm này là yếu tố hạn chế trong quá trình tiên lượng bệnh. Những nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra vai trò của nhóm yếu tố viêm trong tiên lượng cũng như điều trị bệnh như: yếu tố viêm IL-6, tỷ lệ bạch cầu trung tính/ bạch cầu lympho (NLR), tỷ lệ Lympho/mono (LMR), tiểu cầu/lympho (PLR), và một số yếu tố khác như: nồng độ albumin trong máu, nồng độ LDH, beta 2 microglobulin [1][2], trong đó các yếu tố viêm thuộc nhóm tế bào là những chỉ số xét nghiệm đơn giản, dễ thực hiện, rẻ tiền có thể áp dụng rộng rãi. Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: 1. Mô tả một số yếu tố tế bào ở bệnh nhân đa u tủy xương (ĐUTX) có suy thận. 2. Phân tích mối liên quan giữa yếu tố tế bào với kết quả điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả liên hệ chính:

Phạm Phương Thảo

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Vũ Minh Phương

Email: phamphuongthao.hmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 22/2/2023

Ngày phản biện: 11/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 51 bệnh nhân đa u tủy xương điều trị tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 – 2022

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân

- Chẩn đoán ĐUTX lần đầu tiên: theo tiêu chuẩn của IMWG 2014 hoặc tiêu chuẩn của Bart-Barlogie. Tổn thương thận: theo khuyến cáo của IMWG (Hiệp hội ĐUTX quốc tế) và phân loại của KDIGO (Hội đồng về cải thiện tiên lượng bệnh lý thận toàn cầu). Bệnh nhân đồng ý điều trị và được điều trị bằng phác đồ có Bortezomib. Đánh giá kết quả điều trị theo tiêu chuẩn của IMWG 2014

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị, hoặc bỏ điều trị hoặc chuyển nơi khác điều trị mà không theo dõi được. Bệnh nhân đang trong tình trạng nhiễm trùng hoặc mắc các bệnh kèm theo khác như: nhồi máu cơ tim, bệnh lý mạch vành, đái tháo đường, xơ gan, ung thư tạng khác dưới dạng các khối u rắn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát thuần tập, hồi cứu

2.2.2. Các biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: tuổi, giới,

- Chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu: Protein máu toàn phần, albumin máu, nồng độ các Ig (A, G, M, E), chuỗi nhẹ

kappa, lambda máu, calci máu toàn phần, β_2 microglobulin, LDH: trước và sau điều trị, nồng độ creatinin huyết thanh trước và sau điều trị. Các chỉ số xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Số lượng bạch cầu (G/l), Số lượng tuyệt đối (G/l): bạch cầu trung tính, bạch cầu mono, bạch cầu lympho, số lượng tiểu cầu (G/l). Giai đoạn bệnh theo ISS. Đáp ứng điều trị: đánh giá đáp ứng điều trị sau 8 đợt điều trị: không đáp ứng, bệnh tiến triển, đáp ứng 1 phần, đáp ứng 1 phần rất tốt, đáp ứng hoàn toàn. Thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS), tỷ lệ tử vong.

2.3. Phương pháp phân tích số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là: 58,5, Nhóm tuổi từ 41 – 65 chiếm tỷ lệ cao nhất: 72,6%, Nhóm tuổi dưới 40 tuổi: chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,9%. Tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 35,3%, bệnh nhân nam chiếm 64,7%. Thể bệnh IgG chiếm tỷ lệ cao nhất 39,2%, Thể bệnh chuỗi nhẹ Kappa chiếm tỷ lệ 27,5%, thể bệnh IgA và chuỗi nhẹ Lambda lần lượt chiếm tỷ lệ là 11,8% và 21,6%.

3.2. Đặc điểm một số yếu tố tế bào ở bệnh nhân ĐUTX có suy thận

Bảng 3.1. Giá trị trung bình của các yếu tố tế bào

Các giá trị	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
NLR (n=51)	3,19 $\pm$ 2,07	1,07	10
NMLR (n=51)	3,6 $\pm$ 2,15	1,33	10,58
LMR (n=51)	3,22 $\pm$ 2,65	1,01	19,75
PLR (n=51)	136,24 $\pm$ 86,4	20	413,3

Nhận xét: NLR trung bình của nhóm nghiên cứu là 3,19 $\pm$ 2,07, trong đó giá trị thấp nhất là 1,07, giá trị cao nhất là 10. Giá trị trung bình của NMLR của nhóm nghiên cứu là 3,6 $\pm$ 2,15, trong đó giá trị thấp nhất

là 1,33, giá trị cao nhất là 10,58. Giá trị trung bình của LMR là 3,22 $\pm$ 2,65, giá trị thấp nhất là 1,01 và cao nhất là 19,75. Giá trị trung bình nhóm PLR là 136,24 $\pm$ 86,4, trong đó thấp nhất là 20, cao nhất là 413,3.

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức Hemoglobin

	HGB <100	HGB ≥100	Tổng
Tỷ lệ phần trăm (%)	68,6	31,4	100
n	35	16	51

Nhận xét: Trong 51 bệnh nhân nghiên cứu có 35 bệnh nhân có HGB <100 g/l chiếm 68,6%, và 16 bệnh nhân có HGB ≥100 g/l chiếm 31,4%

3.3. Liên quan giữa yếu tố tế bào với kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.3. Tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên giữa các nhóm yếu tố tế bào

	Tỷ lệ LBMTPT trở lên	n	p
NLR <2	68,8% (11)	16	0,223
NLR ≥2	51,9 % (14)	27	
LMR <3,6	50 % (13)	26	0,219
LMR ≥3,6	70,6 % (12)	17	
PLR <155	61,5 % (16)	26	0,75
PLR ≥155	52,9 % (9)	17	

Nhận xét: Khi so sánh về tỷ lệ BN đạt lui bệnh MPRT trở lên giữa từng cặp nhóm yếu tố tiên lượng sau 8 đợt điều trị thu được kết quả như sau: nhóm bệnh

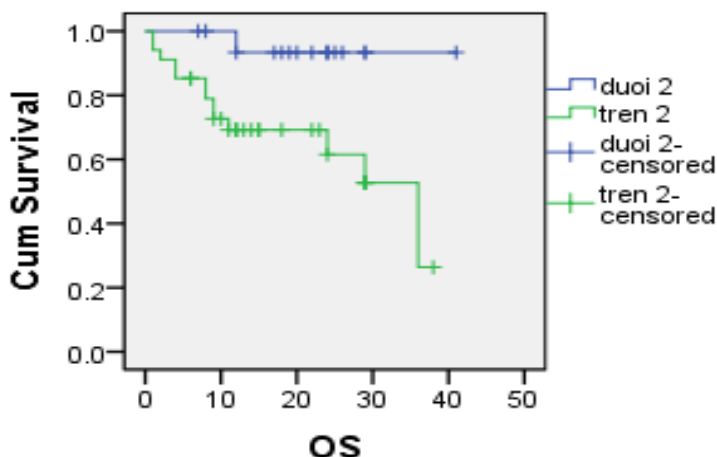
nhân có NLR ≥2, LMR <3,6, PLR ≥155 đạt tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên thấp hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.4. Thời gian sống toàn bộ (OS) giữa các nhóm yếu tố tế bào

	OS (tháng)	n	p
NLR <2	39,1	17	0,019
NLR ≥2	25,7	34	
LMR <3,6	27,7	32	0,412
LMR ≥3,6	33,5	19	
PLR <155	28,9	34	0,605
PLR ≥155	32,4	17	
SLTC <150	18,3	21	0,004
SLTC ≥ 150	35	30	
HGB <100	25,8	35	0,04
HGB ≥100	36,9	16	

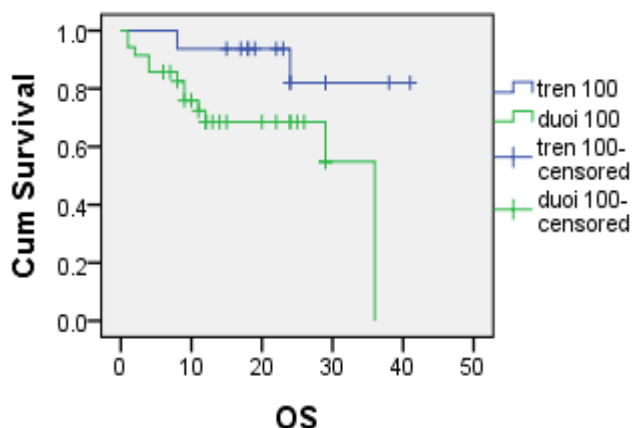
Nhận xét: So sánh thời gian sống toàn bộ (OS) giữa các cặp nhóm yếu tố tiên lượng thu được kết quả như sau: NLR ≥2, LMR < 3,6, PLR <155, SLTC <150, và HGB < 100 là nhóm có thời gian sống toàn

bộ (OS) thấp hơn nhóm còn lại. Các chỉ số tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là NLR, SLTC và HGB.



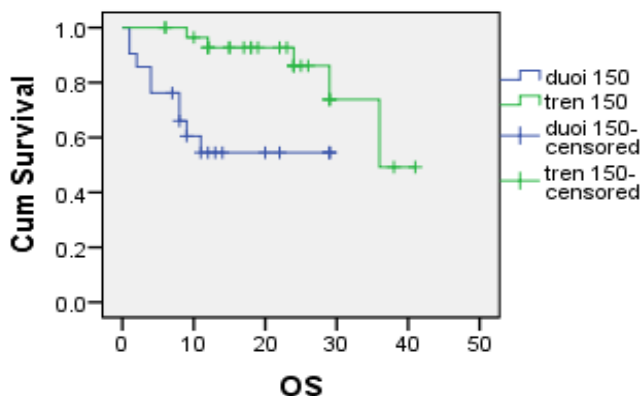
Biểu đồ 3.1. Thời gian sống toàn bộ (OS) của 2 nhóm NLR

Nhận xét: nhóm NLR <2 có thời gian sống toàn bộ 39,1 tháng cao hơn nhóm NLR ≥ 2 (25,7 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống toàn bộ OS giữa 2 nhóm HGB

Nhận xét: nhóm bệnh nhân có chỉ số HGB <100 g/l chiếm 68.6%, có thời gian sống toàn bộ của nhóm HGB ≥ 100 g/l (36,9 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống toàn bộ (OS) và SLTC

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới 150 G/l chiếm 41.2%, có thời gian sống toàn bộ là 18,3 tháng, thấp hơn so với nhóm có số lượng tiểu cầu trên 150 (35 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (NC) là 58,5, trong đó độ tuổi từ 41- 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 72,6%, độ tuổi dưới 40 tuổi là hiếm gặp chỉ chiếm 3,9%. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của các tác giả khác. So sánh với nghiên cứu của tác giả Hàn Viết Trung độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 62,71[3]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do những năm gần đây có sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh ĐUTX ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 51 bệnh nhân ĐUTX có suy thận, trong đó có 33 bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 64,7% và 18 bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 35,3%. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân nam lớn hơn bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam: nữ là: 1,8:1. So sánh với nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở nam thường cao hơn ở nữ, hoặc như nhau ở cả 2 giới. Nghiên cứu của các tác giả: Hàn Viết Trung năm 2021 [3] tỷ lệ bệnh nhân nam là 50,87% và bệnh nhân nữ là 49,13%, Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Kyle RA và Cs [4], Qian J và Cs [5] cũng cho thấy tỷ lệ mắc bệnh của nam nhiều hơn nữ. Qua đó có thể thấy ĐUTX là bệnh lý gặp ở cả hai giới và có xu hướng gặp nhiều hơn ở nam.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu thể bệnh đa u tủy xương IgG là hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ: 39,2%, tiếp đó là thể bệnh chuỗi nhẹ kappa chiếm tỷ lệ 27,5%, thể bệnh IgA và chuỗi nhẹ lambda chiếm tỷ lệ lần lượt là 11,8% và 21,6%

Đặc điểm phân bố thể bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với

tác giả: Hàn Viết Trung [3], tuy nhiên chúng tôi gặp tỷ lệ bệnh nhân chuỗi nhẹ cao hơn, điều này có thể do nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân ĐUTX có suy thận.

4.2. Đặc điểm một số yếu tố tế bào ở bệnh nhân ĐUTX có suy thận

Kết quả từ bảng 3.1 cho thấy giá trị trung bình của nhóm yếu tố tế bào. Trong 51 bệnh nhân ĐUTX có suy thận trong NC của chúng tôi có chỉ số NLR trung bình là 3,19, trong đó giá trị thấp nhất là 1,07 và cao nhất là 10 (bảng 3.1). Nghiên cứu của tác giả Gysllene MC và CS [6], tác giả Yoshtomi và CS [7] có giá trị NLR trung bình lần lượt là 2,11 và 1,87. Giá trị NLR trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối cao và đây là yếu tố dự báo tiên lượng xấu của bệnh.

Giá trị trung bình của NMLR là 3,6 (giao động trong khoảng từ 1,33 đến 10,58). Nghiên cứu của tác giả Yanbin và Hong Shao và Cs năm 2020 [8] đã cho thấy giá trị trung bình của NMLR là 2,5, giao động trong khoảng 0,32 đến 1,22, giá trị này thấp hơn khi so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Có sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận hoặc tổn thương thận

Giá trị trung bình LMR là 3,22, giao động trong khoảng từ 1,01 đến 19,75. Khi so sánh giá trị trung bình của LMR trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác, cho thấy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu khác nghiên cứu của các tác giả: tác giả Sweiss.K và CS (2019) [9]; tác giả Mehmed Baysal và CS 2020 [10].

Giá trị trung bình của PLR là 136,24, giao động trong khoảng 20 – 413,3. Nghiên cứu của tác giả Lihui Shi và CS (2016) [11] có kết quả giá trị trung bình của PLR là 117,9. Một số nghiên cứu khác quan tâm đến giá trị trung vị của PLR để tìm điểm cắt có giá trị tiên lượng khi phân nhóm bệnh nhân, nghiên cứu của Li Y và CS (2017) [12] trên 315 bệnh nhân có giá

trị trung vị của PLR là 119, tác giả Solmaz S và CS (2018) nghiên cứu trên 186 bệnh nhân có giá trị trung vị của PLR là 120 [13]

Nhìn vào kết quả từ bảng 3.2 cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có lượng Hemoglobin dưới 100 g/l chiếm tỷ lệ : 68,6%, cao hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Quian J và CS là 64,78% [5], của tác giả DS Kim và CS là 59% [14]. Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Hàn Viết Trung thì tỷ lệ gặp bệnh nhân có HGB < 100 g/l chiếm 73,7%, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Từ kết quả của các nghiên cứu trên có thể thấy tỷ lệ bệnh nhân có lượng huyết sắc tố giảm thấp dưới 100 gặp khá cao trong các nghiên cứu. Nguyên nhân có thể lý giải do triệu chứng thiếu máu khá thường gặp trong bệnh đa u tủy xương và suy thận. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai, đây là tuyến cuối trong điều trị, nên bệnh nhân thường đến viện vào giai đoạn nặng của bệnh cũng là một nguyên nhân dẫn đến gặp tỷ lệ cao những bệnh nhân có mức huyết sắc tố giảm thấp.

4.3. Mối liên quan giữa yếu tố tế bào với kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả từ bảng 3.3 cho thấy tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên giữa các nhóm yếu tố tế bào.

Tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên giữa 2 nhóm NLR ≥ 2 và nhóm NLR < 2 lần lượt là: 51,9 % và 68,8 %, như vậy nhóm bệnh nhân có NLR < 2 có tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Li Y và CS (2016) [12], nghiên cứu của tác giả Zhou X và CS (2018) [1]. Cũng trong nghiên cứu của tác giả Zhou X và CS (2018), khi so sánh NLR trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị (CR) và nhóm không đạt đáp ứng hoàn toàn (non-CR), cho thấy NLR ở nhóm không đạt đáp ứng hoàn toàn (non CR) cao hơn. Điều đó cho thấy, để thấy được sự khác biệt về

mức độ đáp ứng điều trị với phác đồ có bortezomib theo NLR và cần tiến hành nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn.

Khi nghiên cứu về khả năng đáp ứng điều trị theo LMR, chúng tôi thu được kết quả là tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên của nhóm LMR $\geq 3,6$ là 70,6%, cao hơn tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên của nhóm LMR < 3,6 (50%). Theo nghiên cứu của tác giả Romano A và CS [15], chỉ số LMR thấp (< 3,6) có liên quan đến đáp ứng điều trị kém ở các nhóm bệnh nhân với các phác đồ khác nhau, bao gồm cả phác đồ có bortezomib kết hợp dexamethasone. Trong nghiên cứu của chúng tôi sự khác biệt về tỷ lệ lui bệnh vẫn chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn ít (51 bệnh nhân), hơn nữa đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân suy thận, nên có thể đáp ứng điều trị còn bị chi phối bởi nhiều yếu tố khác.

Đánh giá mức độ đáp ứng điều trị giữa 2 nhóm PLR, chúng tôi thấy tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên giữa 2 nhóm PLR ≥ 155 và nhóm PLR < 155 lần lượt là: 52,9% và 61,5%, $p > 0,05$, như vậy chưa có sự khác biệt về tỷ lệ lui bệnh MPRT trở lên giữa 2 nhóm PLR. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Li Y và CS (2017) [12].

Kết quả từ bảng 3.4 cho thấy mối liên quan giữa thời gian sống toàn bộ (OS) và các yếu tố tế bào của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

So sánh về thời gian sống toàn bộ (OS) giữa 2 nhóm NLR (biểu đồ 3.1), cho kết quả: thời gian sống toàn bộ (OS) của nhóm có NLR ≥ 2 là 25,7 tháng, ngắn hơn so với thời gian sống toàn bộ (OS) của nhóm có NLR < 2 (39,1 tháng) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,019$ ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của các nghiên cứu khác như: Tác giả Romano A và Cs [15], tác giả Zhou X và CS [1], Tác giả Shi L và CS (2016 [11].

Thời gian sống toàn bộ của nhóm LMR $\geq$ 3,6 là 33,5 tháng, dài hơn thời gian sống toàn bộ (OS) của nhóm có LMR < 3,6 (27,7 tháng), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của tác giả Shi L và CS (2017) [11], tác giả Baysal M và CS (2020) [10] thấy LMR tăng cao ($> 3,28$) có PFS và OS dài hơn nhóm có LMR thấp ($< 3,28$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có xu hướng tương tự với nghiên cứu của các tác giả, tuy nhiên do nghiên cứu có số lượng bệnh nhân vẫn chưa đủ lớn nên chưa thấy được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tiếp theo chúng tôi đánh giá thời gian sống toàn bộ (OS) giữa 2 nhóm PLR, từ kết quả của bảng này chúng tôi thu được kết quả thời gian sống toàn bộ (OS) của 2 nhóm PLR $\geq$ 155 và PLR < 155 lần lượt là 32,4 tháng và 28,9 tháng, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của tác giả Li Y và Cs [12], nghiên cứu 315 bệnh nhân ĐUTX, cho thấy chưa có sự khác biệt giữa OS của 2 nhóm PLR $\geq$ 119 và PLR < 119 . Phân tích thời gian sống toàn bộ (OS) theo SLTC (biểu đồ 3.3), kết quả thu được là nhóm có SLTC $\geq$ 150 là 35 tháng dài hơn OS của nhóm có SLTC < 150 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của nhóm tác giả DS Kim và CS cho thấy mối liên quan giữa SLTC và thời gian sống thêm toàn bộ có sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê [14]. Điều này có thể được giải thích do trong bệnh cảnh ĐUTX khi số lượng tiểu cầu tại thời điểm nhập viện giảm có thể do tỷ lệ tế bào plasmo trong tủy tăng cao lấn át dòng tiểu cầu, tỷ lệ plasmo trong tủy tăng cao tại thời điểm nhập viện cũng là yếu tố tiên lượng xấu đối với đáp ứng điều trị.

Nhóm bệnh nhân có HGB $\geq$ 100 có thời gian sống toàn bộ dài hơn nhóm có HGB < 100 (36,9 tháng và 25,8 tháng) (biểu đồ 3.2), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của

1 số nghiên cứu khác, nghiên cứu của nhóm tác giả Qian J và CS [5], hay nghiên cứu của DS Kim và Cs [14], cho thấy nhóm Hb < 100 g/L là yếu tố tiên lượng xấu trong bệnh ĐUTX và có liên quan đến đáp ứng điều trị kém cũng như giảm thời gian sống thêm của người bệnh.

5. KẾT LUẬN

Khi nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ĐUTX có suy thận tại bệnh viện Bạch Mai chúng tôi nhận thấy: NLR $\geq$ 2, LMR $<$ 3,6, HGB $<$ 100g/l, SLTC $<$ 150 G/l là yếu tố tiên lượng xấu có liên quan đến giảm thời gian sống toàn bộ (OS). NLR $\geq$ 2, LMR $<$ 3,6 có liên quan đến đáp ứng kém với điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhou X, Wang J, Xia J, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio in newly diagnosed patients receiving bortezomib-based therapy for multiple myeloma. *Cancer Biomark.* 2018;22(1):43-48. doi:10.3233/CBM-170795
2. Bryant C, Suen H, Brown R, et al. Long-term survival in multiple myeloma is associated with a distinct immunological profile, which includes proliferative cytotoxic T-cell clones and a favourable Treg/Th17 balance. *Blood Cancer J.* 2013;3(9):e148. doi:10.1038/bcj.2013.343
3. Hàn Viết Trung. Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị Đa u tủy xương từ 2015 - 2018, luận văn tiến sĩ y học, trường đại học Y Hà Nội. 2021
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings.* Jan 2003;78(1):21-33.
5. Qian J, Jin J, Luo H, et al (2017). Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology (Amsterdam, Netherlands).* Sep 2017;22(8):472-476.

6. Gysllene M. C. Brito ,1 Andrea M. M. Fontenele, et al (2021), Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Nondialysis Chronic Kidney Patients, Hindawi International Journal of Inflammation Volume 2021, Article ID 6678960, 7 pages
<https://doi.org/10.1155/2021/6678960>.
7. Ryota Yoshitomia,b, Masaru Nakayama,b, Teppei Sakohb, et al (2019), High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease, Renal failure 2019, VOL. 41, NO. 1, 238–243
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1595645>.
8. Pang Y, Shao H, Yang Z, et al. The (Neutrophils + Monocyte)/Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated With BCD Regimen. Front Oncol. 2020;10:1617. doi:10.3389/fonc.2020.01617
9. Sweiss K, Lee J, Mahmud N, et al. Combined immune score of lymphocyte to monocyte ratio and immunoglobulin levels predicts treatment-free survival of multiple myeloma patients after autologous stem cell transplant. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):199-206. doi:10.1038/s41409-019-0681-3
10. Mehmet Baysal1*, Ufuk Demirci1, Volkan Bas1 et al (2020), Could ratio of hemoglobin to red cell distribution width and ratio of absolute lymphocyte count to absolute monocyte count be a prognostic tool in newly diagnosed multiple myeloma patients? Acta Haematologica Polonica 51(2) • June 2020 • 81–87 • DOI: 10.2478/ahp-2020-0016.
11. Shi L, Qin X, Wang H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. Oncotarget. 2017;8(12):18792-18801. doi:10.18632/oncotarget.13320
12. Li Y, Li H, Li W et al (2017), Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma. J Clin Lab Anal 31(5). <https://doi.org/10.1002/jcla.22107>.
13. Solmaz S, Uzun O, Acar C, Sevindik OG, Piskin O, et al (2018) Is the platelet-to-lymphocyte ratio a new prognostic marker in multiple myeloma? J Lab Physicians 10(4):363–369. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_36_18.
14. Kim DS, Yu ES, Kang KW, et al (2017). Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. The Korean journal of internal medicine. Jul 2017;32(4):711-721.
15. Romano A, Laura Parrinello N, Cerchione C, et al. The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. Blood Cancer J. 2017;7(12):649. doi:10.1038/s41408-017-0019-6.

SUMMARY**SOME IMMUNE SYSTEM CELLS FACTORS IN THE PROGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH RENAL FAILURE TREATED AT BACH MAI HOSPITAL****Pham Phuong Thao¹, Vu Minh Phuong¹, Duong Hai Yen²**¹Hanoi Medical University, ²Bachmai Hospital

Objective: 1. To describe some immune system cells factors in multiple myeloma patients with renal failure. 2. Analysis of the correlation between immune system cells factors and treatment outcome in patients of study. **Subjects and methods** Study design: Retrospective cohort study. 51 multiple myeloma with renal failure at the Hematology and Blood Transfusion Center of Bach Mai Hospital from 2019 to 2022 were analyzed before treatment about: the NLR (neutrophil lymphocyte ratio), LMR (lymphocyte monocyte ratio), NMLR (neutrophil +monocyte/ lymphocyte ratio), PLR (platelet lymphocyte ratio), HGB (hemoglobin concentration), PLC (platelet count) and assessed their responses and OS (overall survival). **Results:** The median age of the patients was 58,5 years old. The males of patient group were 64,7%, the most common type disease was light chain multiple myeloma (49.1%), the NLR ≥ 2 , LMR $< 3,6$, HGB < 100 g/l, PLC < 150 G/l, were poor prognostic factors associated with reduced overall survival (OS), and rate very good partial remission (VGPR) or better. **Conclusion:** High NLR, NMLR and low LMR, HGB and PLC was found to be poor prognosis factors to OS and responses in multiple myeloma patients with renal failure

Key words: multiple myeloma, NLR, LMR, NMLR, HGB, PLC, VGPR, OS.

ĐẶC ĐIỂM NGUY CƠ NGÃ Ở BỆNH NHÂN LOÃNG XƯƠNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN LÃO KHOA TRUNG ƯƠNG 2022

Trịnh Ngọc Anh¹, Trần Việt Lực^{2,3}, Nguyễn Ngọc Tâm^{2,3},
Vũ Thị Thanh Huyền^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá nguy cơ ngã và mối liên quan tới các đặc điểm loãng xương ở bệnh nhân loãng xương cao tuổi. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang thực hiện trên 141 bệnh nhân ≥ 60 tuổi tại Bệnh viện Lão khoa Trung Ương từ tháng 8 đến tháng 10 năm 2022. Bệnh nhân được khám và phỏng vấn theo mẫu bệnh án thống nhất. **Kết quả:** Tuổi trung bình và độ lệch chuẩn của nhóm bệnh nhân là 73,12 (8,62) với các bệnh nhân nữ chiếm đa số (94,3%). Dựa trên bảng câu hỏi FRI-21, hơn một nửa số bệnh nhân (50,4%) có nguy cơ ngã cao và 49,6% có nguy cơ ngã thấp. Có 57 bệnh nhân (40,4%) đã từng bị ngã. 35 bệnh nhân (24,8%) ngã trong 12 tháng qua và 10 bệnh nhân (7,1%) có hai hoặc nhiều lần ngã trong 12 tháng qua. Phòng ngủ là địa điểm ghi nhận nhiều nhất cho các đợt ngã với tỷ lệ 36,4%. Tiếp đó là nhà vệ sinh với tỷ lệ 25%. Hành lang và bên ngoài đường có tỷ lệ lần lượt là 18,2% và 15,9%. Nguyên nhân chính gây ngã trong số các đối tượng nghiên cứu là mất thăng bằng (56,8%), tiếp theo là trượt (38,6%) và chỉ có 2 trường hợp ngã do chóng mặt khi thay đổi tư thế chiếm 4,5%. Loại chấn thương hay gặp sau ngã trong nghiên cứu là chấn thương mô mềm (56,7%). Có 8 trường hợp gãy xương (13,3%) và 3 phải nhập viện điều trị (5,0%). **Kết luận:** Nguy cơ ngã ở bệnh nhân loãng xương cao tuổi cao do đó nên thực hiện đánh giá nguy cơ ngã thường quy ở nhóm đối tượng này để dự phòng ngã và giảm hậu quả sau ngã nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Từ khóa: loãng xương, nguy cơ ngã, người cao tuổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một bệnh lý của hệ cơ xương khớp phổ biến ở người cao tuổi và là một vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn trên toàn thế giới. Theo tiêu chí của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), loãng xương được xác định bởi mật độ xương ở cổ xương đùi hoặc cột sống thắt lưng nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 độ lệch chuẩn so với mật độ xương trung bình của người trẻ [6]. Ngoài ra, Viện Y tế Quốc gia Hoa kỳ (NIH) xác định loãng xương là một bệnh xương mà

mật độ khoáng chất xương và khối lượng xương giảm, hoặc khi chất lượng hoặc cấu trúc xương thay đổi. Điều này có thể dẫn đến giảm sức mạnh của xương và tăng nguy cơ gãy xương [1]. Loãng xương có liên quan đến tăng nguy cơ gãy xương, thường sau ngã do yếu cơ, gù lưng hay giảm kiểm soát tư thế [5]. Ngã thường xảy ra ở người trên 65 tuổi. Khoảng 30% người cao tuổi bị ngã ít nhất một lần trong năm, phụ thuộc vào độ tuổi, giới tính, chủng tộc, tăng lên đến 50% ở những người trên 80 tuổi và 10-15% sẽ bị chấn thương kèm theo [8]. Cụ thể hơn, ngã có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng độc lập của người bệnh, gây ra tàn tật, giảm chất lượng cuộc sống, giảm chức năng hoạt động và có thể dẫn đến tử vong. Nhiều bằng chứng mới đây cho thấy tỷ lệ tàn tật và tử vong do ngã tăng đáng kể ở người cao tuổi mắc loãng xương và gây

¹Bệnh viện Vinmec Times City

²Trường đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Lão khoa Trung Ương

Tác giả thực hiện chính: **Trịnh Ngọc Anh**

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Trịnh Ngọc Anh

Email: drtrinhanh.endo@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 22/02/2023

Ngày phản biện: 11/3/2023

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

nhiều khó khăn cho cả bệnh nhân và gia đình [8]. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để xác định đặc điểm nguy cơ ngã ở người cao tuổi loãng xương tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân loãng xương tuổi ≥ 60 khám và điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung Ương từ ngày 1 tháng 8 đến ngày 15 tháng 10 năm 2022 được thu nhận vào nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân ≥ 60 tuổi được chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn WHO [9], bệnh nhân tỉnh táo và đủ nhận thức để tham gia phỏng vấn, bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có tình trạng bệnh nặng như viêm phổi nặng, cần thở máy...bệnh nhân không hiểu tiếng Việt và không thể giao tiếp.

Nghiên cứu của chúng tôi có 141 bệnh nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Quá trình thăm khám được tiến hành theo mẫu bệnh án thống nhất.

- Các biến số nghiên cứu:

+ Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới,

+ Nguy cơ ngã

➤ Sử dụng bộ câu hỏi 21- item fall risk index (FRI-21)

FRI-21 là bộ câu hỏi có 21 câu. Câu trả lời là "Có" hoặc "Không". Mỗi mục được ghi điểm 1 (nguy cơ hiện diện) hoặc 0 (nguy cơ vắng mặt), và tổng số tất cả các mục dao động từ 0 (nguy cơ ngã thấp) đến

21 (nguy cơ ngã cao), với số điểm càng cao cho thấy nguy cơ ngã càng cao. Điểm cắt trên FRI-21 là 9/10 hữu ích để phát hiện sớm nguy cơ ngã.

➤ Test Time up and go (TUG)

Test TUG đo thời gian mà người tham gia cần để đứng lên từ ghế, đi bộ 3 mét, quay lại, đi bộ trở lại và ngồi xuống. Những bệnh nhân không hoàn thành thử thách trong thời gian ít hơn 12 giây được coi là có nguy cơ ngã cao. Thời gian thử thách càng dài, nguy cơ ngã càng cao [2].

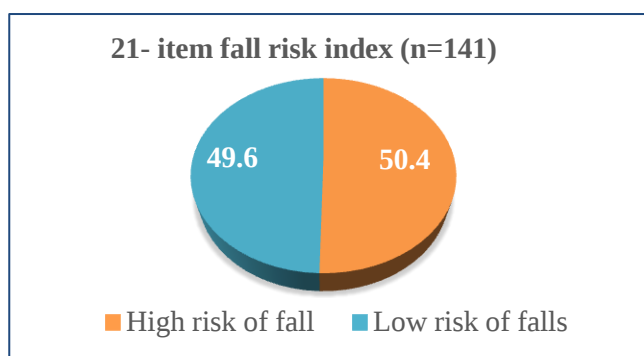
2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc của nghiên cứu y sinh học. Tất cả những thông tin cung cấp được giữ bí mật và họ có quyền rút khỏi nghiên cứu với bất kỳ lý do gì. Nghiên cứu chỉ là mô tả lâm sàng, được thực hiện nhằm góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân và không vì mục đích nào khác.

3. KẾT QUẢ

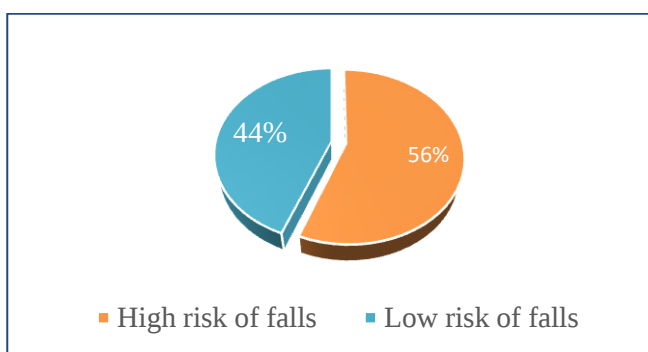
3.1. Đặc điểm chung và nguy cơ ngã của các bệnh nhân

Tổng cộng có 141 bệnh nhân loãng xương cao tuổi từ 60 tuổi trở lên đến Bệnh viện Lão khoa Trung ương để khám và điều trị từ ngày 1 tháng 8 năm 2022 đến ngày 15 tháng 10 năm 2022 tham gia nghiên cứu này. Tuổi trung bình của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là $73,12 \pm 8,62$ tuổi, với độ tuổi lớn nhất là 97 và độ tuổi nhỏ nhất là 60 tuổi. Trong đó, bệnh nhân từ 70-79 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất với 39%. Trong số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bệnh nhân nữ chiếm đa số với tỷ lệ 94,3%, trong khi bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ nhỏ hơn 5,7%. Tỷ lệ nữ/nam là 16,63/1.



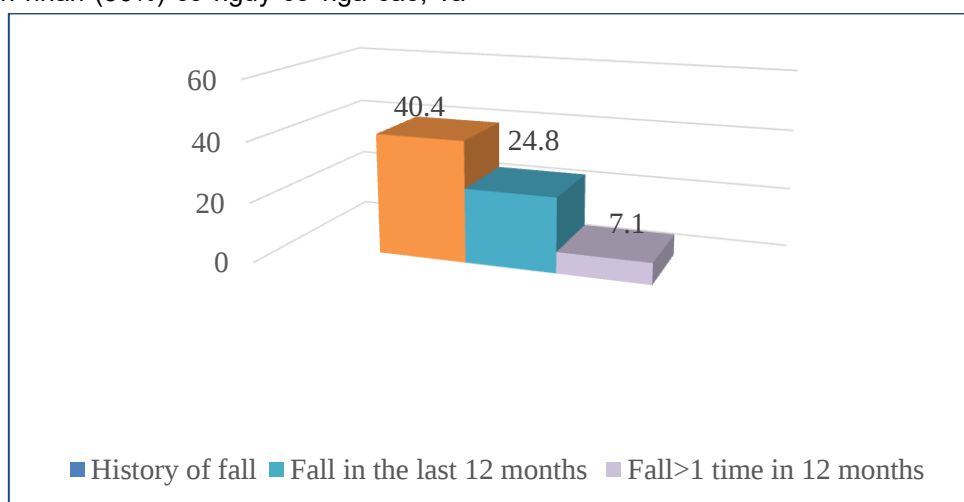
Biểu đồ 1. Nguy cơ ngã của nhóm bệnh nhân nghiên cứu dựa theo bộ câu hỏi FRI-21

Dựa theo bộ câu hỏi 21-item Fall Risk Index, hơn nửa số bệnh nhân (50,4%) có nguy cơ ngã cao, và 49.6% bệnh nhân có nguy cơ ngã thấp.



Biểu đồ 2. Nguy cơ ngã của nhóm bệnh nhân theo test TUG

Dựa theo test TUG, hơn nửa tổng số bệnh nhân (56%) có nguy cơ ngã cao, và 44% bệnh nhân có nguy cơ ngã thấp



Biểu đồ 3. Tỷ lệ ngã của các bệnh nhân

Tỷ lệ ngã được thể hiện trong biểu đồ 3. Có tổng cộng 57 bệnh nhân (40,4%) tham gia nghiên cứu báo cáo đã từng ngã trước đó. 35 bệnh nhân (24,8%) đã ngã trong vòng 12 tháng và 10 bệnh nhân (7,1%) có hai hoặc nhiều lần ngã trong vòng 12 tháng qua.

Bảng 1. Địa điểm ngã của các bệnh nhân

Vị trí ngã	Tần suất	Phần trăm
Trong nhà/trên giường	16	36.4
Nhà vệ sinh	11	25
Cầu thang	2	4.5
Hành lang	8	18.2
Ngoài đường	7	15.9

Các địa điểm ngã được minh họa trong bảng 1. Phòng ngủ là địa điểm ngã được báo cáo nhiều nhất với 36,4%. Theo sau đó là nhà vệ sinh với tỉ lệ 25%. Hành

lang và bên ngoài đường có tỷ lệ lần lượt là 18,2% và 15,9%. Chỉ có 2 trường hợp ngã trên cầu thang được báo cáo (4,5%).

Bảng 2. Hoàn cảnh ngã của các bệnh nhân

Hoàn cảnh ngã	Tần suất	Phần trăm
Chóng mặt khi đứng dậy	2	4.5
Trượt ngã	17	38.6
Mất thăng bằng	25	56.8

Các tình huống ngã được mô tả trong bảng 2. Nguyên nhân gây ngã phổ biến nhất trong số các đối tượng nghiên cứu là mất cân bằng (56,8%), tiếp đến là

trượt (38,6%) và chỉ có 2 trường hợp ngã do chóng mặt khi đứng dậy chiếm 4,5%.

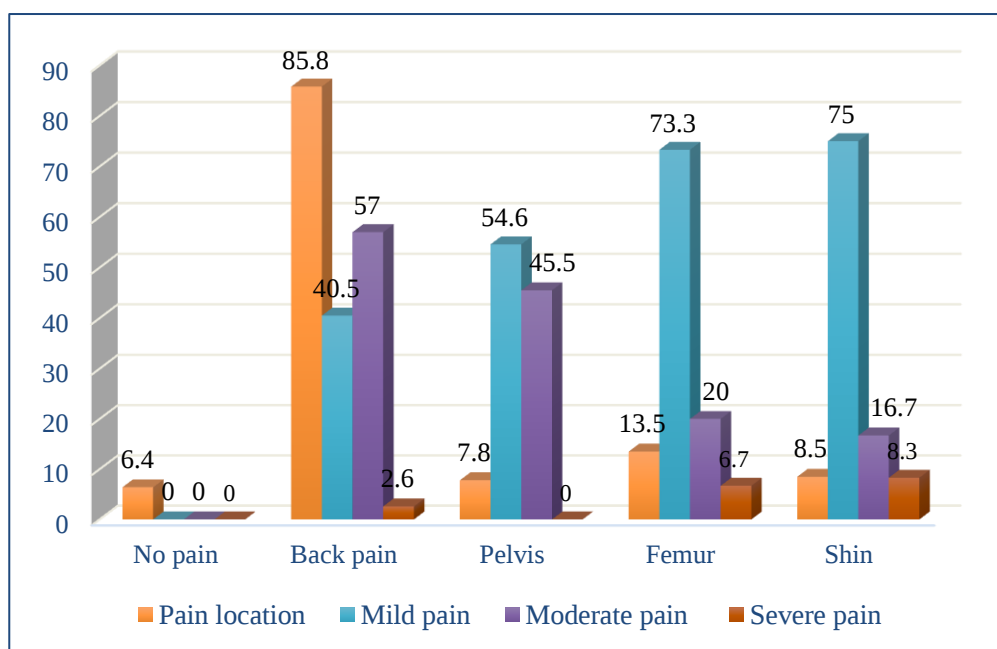
(Bảng 2)

Bảng 3. Chấn thương sau ngã của các bệnh nhân (n=44)

Dạng chấn thương	Tần suất	Phần trăm
Không chấn thương	15	25
Chấn thương phần mềm	34	56.7
Gãy xương	8	13.3
Nhập viện	3	5

Các chấn thương sau ngã được thể hiện trong bảng 3. Có 15 trường hợp (25%) không bị chấn thương sau ngã trong nghiên cứu này. Loại chấn thương phổ biến được ghi nhận trong nghiên cứu này

là chấn thương mô mềm (56,7%). Gãy xương được ghi nhận ở 8 trường hợp (13,3%) và 3 trường hợp dẫn đến nhập viện (5,0%).



Biểu đồ 4. Vị trí đau và điểm VAS của các bệnh nhân loãng xương

Đặc điểm đau của các bệnh nhân loãng xương được thể hiện trong biểu đồ 4. Kết quả cho thấy có 6,4% bệnh nhân không báo cáo đau. Đau lưng chiếm tỷ lệ cao nhất (85,8%) với 40,5% đau nhẹ,

đau vừa và 2,6% đau nặng. Xương chậu, đùi, xương bắp chân có tỷ lệ lần lượt là 7,8%, 13,5%, 8,5% với hơn một nửa số bệnh nhân báo cáo đau nhẹ.

Bảng 4. Mối liên quan giữa nguy cơ ngã và đặc điểm loãng xương

Các đặc điểm loãng xương		Nguy cơ ngã cao		Nguy cơ ngã thấp		P
		n	%	n	%	
Các triệu chứng	Có	68	95.8	67	95.7	0.986
	Không	3	4.2	3	4.3	
Điều trị loãng xương	Có	42	59.2	30	42.9	0.053
	Không	29	40.8	40	57.1	
Điều trị đau	Có	43	60.6	39	55.7	0.559
	Không	28	39.4	31	44.3	
$\bar{X} \pm SD$						
Thời gian trung bình		1.95 $\pm$ 2.74		1.45 $\pm$ 2.59		0.267
t-score trung bình	Cột sống	-3.4 $\pm$ 0.78		-3.3 $\pm$ 0.62		0.209
	Cổ xương đùi	-1.7 $\pm$ 1.09		-1.3 $\pm$ 1.21		0.054

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các triệu chứng, điều trị loãng xương, điều trị đau, trung bình thời

gian, trung bình T-score và nguy cơ ngã ở bệnh nhân cao tuổi mắc loãng xương ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành tại Bệnh viện Lão khoa Trung Ương trên 141 bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên. Nhóm bệnh nhân từ 70 đến 79 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 39%. Nhóm tuổi từ 60-69 và 80 tuổi chiếm lần lượt 35,5% và 25,5%. Độ tuổi trung bình của người tham gia là 73,12 tuổi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng hai bộ câu hỏi và test để đánh giá nguy cơ ngã. Đó là bộ câu hỏi đánh giá nguy cơ ngã 21 mục (FRI-21) và test Time Up and Go. Đánh giá bằng FRI-21, hơn một nửa bệnh nhân (50,4%) có nguy cơ cao ngã, và 49,6% bệnh nhân có nguy cơ ngã thấp. Đối với test Time Up and Go, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ cao ngã cao hơn một chút so với FRI-21: 56% có nguy cơ ngã cao. Sự khác biệt này có thể do bệnh nhân của chúng tôi có các bệnh lý đi kèm và tốc độ đi bộ của người cao tuổi chậm hơn nên khi thực hiện TUG thời gian sẽ lâu hơn và dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ ngã. Kết quả này tương tự với tỷ lệ nguy cơ ngã cao trong nghiên cứu của Nitchanant kitcharanant và cộng sự ở 68 nam giới hoặc phụ nữ mãn kinh trên 65 tuổi được chẩn đoán mắc bệnh loãng xương: tỷ lệ nguy cơ ngã cao là 55,9% [7]. Có 57 bệnh nhân (40,4%) tham gia nghiên cứu báo cáo về sự ngã trước đó. 35 bệnh nhân (24,8%) đã ngã trong 12 tháng qua và 10 bệnh nhân (7,1%) có hai hoặc nhiều hơn hai lần ngã trong 12 tháng qua. Tỷ lệ bệnh nhân ngã trong 12 tháng qua thấp hơn so với nghiên cứu của Raimunda Beserra da Silva và cộng sự vào năm 2010 trên 133 người mắc bệnh loãng xương, có độ tuổi 60 tuổi trở lên: tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh loãng xương có lịch sử ngã ít nhất một lần trong 12 tháng trước là 51%. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên cả bệnh nhân nam và nữ trong khi nghiên cứu của Raimunda Beserra chỉ bao gồm các bệnh nhân nữ [3].

Nghiên cứu của chúng tôi về tình huống ngã của bệnh nhân đã chỉ ra rằng hầu hết các bệnh nhân nghiên cứu ngã do mất cân bằng và trượt chân với tỷ lệ lần lượt là 56,8% và 38,6%. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của nhiều tác giả khác, cho thấy bệnh nhân ngã trong bối cảnh mất cân bằng và trượt là khá phổ biến [3]. Những nơi bệnh nhân ngã nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là phòng ngủ và nhà vệ sinh với tỷ lệ lần lượt là 36,4% và 25%. Hơn một nửa số bệnh nhân báo cáo có chấn thương mô mềm sau khi ngã (56,7%), có 15 bệnh nhân (25%) không bị chấn thương. Gãy xương được ghi nhận ở 8 trường hợp (13,3%) và 3 trường hợp dẫn đến nhập viện (5,0%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hong-Ying Pi và cộng sự về tỷ lệ gãy xương: 19,0% ngã dẫn đến gãy xương [4].

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về triệu chứng, điều trị loãng xương, điều trị đau, thời gian trung bình, điểm t-score trung bình và nguy cơ ngã ở bệnh nhân loãng xương cao tuổi ($p > 0,05$). Điều này có thể giải thích bởi kích thước mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ và đã tiến hành nghiên cứu trong thời gian ngắn. Mặc dù bệnh nhân có đau lưng và đau vừa đến nặng có nguy cơ ngã cao hơn so với bệnh nhân không đau, nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa đau lưng và mức độ đau với nguy cơ ngã ở bệnh nhân loãng xương cao tuổi ($p > 0,05$).

5. KẾT LUẬN

Nguy cơ ngã ở bệnh nhân loãng xương cao tuổi cao do đó nên thực hiện đánh giá nguy cơ ngã thường quy ở nhóm đối tượng này để dự phòng ngã và giảm hậu quả sau ngã nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, Ban giám đốc và các phòng ban Bệnh viện Lão

khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cathleen Colón-Emeric, Heather E Whitson, Sarah D Berry, Roger A Fielding, Denise K Houston, et al (2020), AGS and NIA Bench-to Bedside Conference Summary: Osteoporosis and Soft Tissue (Muscle and Fat) Disorders. *J Am Geriatr Soc*, 68(1):31-38.
2. Christopher J Nightingale, Sidney N Mitchell, Stephen A Butterfield (2019), Validation of the Timed Up and Go Test for Assessing Balance Variables in Adults Aged 65 and Older. *J Aging Phys Act*, 27(2):230-233.
3. da Silva RB, Costa-Paiva L, Morais SS, Mezzalana R, Ferreira Nde O, Pinto-Neto AM (2010). Predictors of falls in women with and without osteoporosis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010 Sep;40(9):582-8. doi: 10.2519/jospt.2010.3239. PMID: 20508328.
4. Hong-Ying Pi, Meng-Meng Hu, Jie Zhang, Pei-Pei Peng, Dan (2015), Circumstances of falls and fall-related injuries among frail elderly under home care in China. *Int J Nurs Sci*, 2(3):237-242.
5. Maartje H de Groot, Haana C van der Jagt-Willems, Jos P C M van Campen, Willem F Lems, Jos H Beijnen, Claudine J C Lamoth (2014). A flexed posture in elderly patients is associated with impairments in postural control during walking. *Gait Posture*, 39(2):767-772.
6. M S LeBoff, S L Greenspan, K L Insogna, E M Lewiecki, K G Saag, A J Singer, E S Siris (2022), The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(10):2359-2381.
7. Nitchanant Kitcharanant, Ekasame Vanitcharoenkul, Aasis Unnanuntana, Kitcharanant N, Vanitcharoenkul E, Unnanuntana A (2020), Validity and reliability of the self-rated fall risk questionnaire in older adults with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord*, 21(1):757.
8. Santy-Tomlinson, Robyn Speerin, Karen Hertz, Ana Cruz Tochon-Laruaz, Marsha van Oostwaard (2018), Falls and Secondary Fracture Prevention, *Fragility Fracture Nursing: Holistic Care and Management of the Orthogeriatric Patient*. (Hertz K, Santy-Tomlinson J, editors), Cham (CH): Springer, pp. 27-40.
9. Teresa Liu-Ambrose, Janice J.Eng, Karim M.Khan, Nick D.Carter, Heather A.McKay (2003), Older women with osteoporosis have increased postural sway and weaker quadriceps strength than counterparts with normal bone mass: overlooked determinants of fracture risk? *The Journals off*, 58(9):M862-866.

SUMMARY**RISK OF FALL IN OLDER PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AT NATIONAL GERIATRIC HOSPITAL 2022****Anh Ngoc Trinh¹, Luc Tran Viet^{2,3}, Ngoc Tam Nguyen^{2,3}****Huyen Thi Thanh Vu^{2,3}**¹ Vinmec Times City Hospital² National Geriatric Hospital³ Hanoi Medical University

Objective: To evaluate the risk of falls and its association with osteoporotic characteristics in elderly patients with osteoporosis. **Subjects and methods:** a cross-sectional study conducted on 141 patients over the age of 60 at the National Geriatric Hospital from August to October 2022. Patients were interviewed using standardized questionnaires. **Results:** The mean age and standard deviation of the patient group were 73.12 (8.62) with a majority of female patients (94.3%). Based on the FRI-21 questionnaire, over half of the patients (50.4%) had a high risk of falls and 49.6% had a low risk of falls. Of the 57 patients (40.4%) who participated in the study, they reported having fallen before. 35 patients (24.8%) had fallen in the past 12 months, and 10 patients (7.1%) had fallen two or more times in the past 12 months. The bedroom was the most common location for falls, accounting for 36.4% of falls, followed by the bathroom at 25%. Hallways and outside areas accounted for 18.2% and 15.9% respectively. The main causes of falls among the study participants were loss of balance (56.8%), followed by slipping (38.6%), and only 2 cases of fainting when changing position (4.5%). Soft tissue injuries were the most commonly recorded type of injury (56.7%). Eight cases of bone fractures (13.3%) and three cases requiring hospitalization (5.0%) were reported. **Conclusion:** The risk of falls in elderly osteoporosis patients was rather high, therefore, a routine fall risk assessment should be performed in this population to prevent falls and reduce consequences after falls in order to improve the patient's quality of life.

Key words: osteoporosis, risk of fall, elderly.

TABLE OF CONTENTS

ARTICLES	PAGE
THE QUALITY OF LIFE OF <i>HELICOBACTER PYLORI</i> INFECTED DUODENAL ULCER PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL <i>Hoang Anh Tu, Nguyen Thi Van Hong, Vu Thi Lan Anh</i>	1
THE SERUM CONCENTRATION OF ZINC, COPPER IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RELATION WITH ACTIVITY DISEASE <i>Tran Thi Phuong Anh, Dang Van Em, Dang Thi Diu Hien</i>	11
THE DIFFERENT CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH WOLFF – PARKINSON – WHITE SYNDROME BETWEEN THOSE WITH AND WITHOUT ATRIAL FIBRILLATION <i>Tran Song Giang, Le Si Hieu, Chu Dung Si</i>	17
RESULTS OF TREATMENT OF CANDIDAL DIAPER DERMATITIS IN CHILDREN UNDER 2 YEARS BY MICONAZOLE 2% CREAM <i>Dang Tu Anh, Cam Van Tran, Ha Phuong Nguyen, Tran Hai Anh Nguyen, Nguyen Huu Sau</i>	26
THỰC TRẠNG VÀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA MỘT SỐ BỆNH DA Ở TRẺ EM TẠI TRƯỜNG MẦM NON THÀNH PHỐ THANH HÓA <i>Nguyen Thanh Son, Nguyen Huu Sau, Nguyen Tran Hai Anh</i>	32
STUDY ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF HERPES ZOSTER AT DEPARTMENT OF ALLERGY, IMMUNOLOGY AND DERMATOLOGY – E HOSPITAL <i>Nguyen Thi Kim Tien, Nguyen Huu Quang</i>	43
THE MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER AND LEVEL OF LARGE-SCALE DELETIONS IN LUNG TISSUE OF PATIENTS WITH NON-CANCEROUS LUNG DISEASE <i>Lan Phuong Le, Thanh Nhan Le Thi, Son Hoang Van, Phuong Thao Bui, Tu Linh Nguyen Thi, Trung Tho Le, Thai Trinh Hong</i>	49
INVESTIGATION OF SOME FACTORS AFFECTING PULMONARY FUNCTION IN MALE PATIENTS EXAMINATION AT 103 MILITARY HOSPITAL <i>Duc Thuan Do, Le Van Quan, Nguyen Thanh Ha Tuan, Pham Ngoc Thao</i>	57
RESEARCH OF SHORT-TERM AND MID-TERM KEY EVENTS OF ENDOCARDITIS <i>Do Thanh Tuan, Le Thi Hoai Thu, Tran Thi Thanh Huyen</i>	64
CRNA 0087207 PROMOTES APOPTOSIS IN APOPTOSIS IN LHON-HIPSC DERIVED RGCS IN LEBER’S PATIENT <i>Nguyen Hoang Long, Thi Thanh Huyen Tran, Thi To Nhu Phan, Nu Hai Yen Nguyen</i>	72

THE CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF VACCINE – INDUCED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIA SUSPECTED PATIENTS	82
---	-----------

*Nguyen Thi Tuyet Mai, Vu Minh Phuong, Nguyen Tuan Tung,
Nguyen Hoang Viet, Nguyen Van Chinh*

SOME IMMUNE SYSTEM CELLS FACTORS IN THE PROGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH RENAL FAILURE TREATED AT BACH MAI HOSPITAL	90
---	-----------

Pham Phuong Thao, Vu Minh Phuong, Duong Hai Yen

RISK OF FALL IN OLDER PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AT NATIONAL GERIATRIC HOSPITAL 2022	99
---	-----------

Anh Ngoc Trinh, Luc Tran Viet, Ngoc Tam Nguyen, Huyen Thi Thanh Vu

VIETNAM JOURNAL OF PHYSIOLOGY

Editor in Chief:

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Deputy Editors:

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Tung Linh MD. PhD.

Editor Board:

Assoc.Prof. Tran Hai Anh MD. PhD.

Assoc.Prof. Dang Quoc Bao MD. PhD.

Assoc.Prof. Ta Tuyet Binh MD. PhD.

Prof. Pham Thi Minh Duc MD. PhD.

Assoc.Prof. Tran Minh Hau MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Trung Kien MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Tung Linh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Bach Ngoc MD. PhD.

Assoc.Prof. Vu Dang Nguyen MD. PhD

Prof. Le Quy Phuong MD. PhD.

Assoc.Prof. Le Dinh Tung MD. PhD.

Editorial Secretaries:

Assoc.Prof. Vu Thi Thu PhD.

Assoc.Prof. Vu Thi Thom PhD.

Pham Ngoc Thao MD. PhD.

Dinh Trong Ha MD. PhD.

Nguyen Huu Ben MD.

Nguyen Thi Ha MD.

Do Thanh Tuan MD.

Editorial Office:

First Floor, B2 Building, Hanoi Medical University

Nº1 Ton That Tung Street, Dong Da District, Hanoi City

Tel: 84-4-3852-3798. Ext: 203, 205, 207

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn

Contact Addresses:

First Floor, B2 Building, Hanoi Medical University

Nº1 Ton That Tung Street, Dong Da District, Hanoi City

Tel: 84-4-3852-3798. Ext: 203, 205, 207

Email: tapchi@sinhlyhoc.com.vn