

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

TẠP CHÍ

**SINH LÝ HỌC
VIỆT NAM**

Tập 25, N^o4

12/2021

**Vietnam Journal of Physiology
Volume 25, N^o4, December 2021**

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. Đỗ Công Huỳnh

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. Lê Thu Liên

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:

TS. Vũ Thị Thu

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 600.000 đồng/bài. Kinh phí được thu nộp khi bài báo được chấp nhận đăng. Thông tin tài khoản của Hội Sinh lý học Việt Nam như sau:

Đoàn Thị Vân Du

Số tài khoản: **1221 0001 39 0003.**

tại Ngân hàng BIDV chi nhánh Hà Thành

- 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 nghiên cứu, các 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
Đánh giá ảnh hưởng của viên Andibabet đến tính kháng insulin ở chuột nhắt gây đái tháo đường type 2	1
<i>Nguyễn Thị Hương Giang, Phan Thị Tố Như</i>	
Đánh giá tác dụng chống phì đại và chống oxy hóa của viên nang Tiền liệt HV trên động vật thực nghiệm	8
<i>Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Đức Thiện, Phạm Ngọc Thảo, Nguyễn Hoàng Ngân</i>	
Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đối với thể trạng chung và các chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm	16
<i>Nguyễn Thành Trung, Đinh Việt Hùng, Phạm Ngọc Thảo, Lê Thị Thanh Nhạn</i>	
Khảo sát một số đa hình gen (MTHFR, MTR, MTRR) ở phụ nữ có tiền sử sảy thai	23
<i>Nguyễn Thu Hằng, Nguyễn Thị Trang, Trần Huy Thịnh, Vũ Thị Huyền, Nguyễn Minh Tuấn, Phan Thị Tình, Dương Hoàng Linh, Lê Thị Minh</i>	
Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông máu của bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc tại Viện Huyết học truyền máu Trung Ương	30
<i>Đường Thị Thúy Hương, Trần Thị Kiều My, Nguyễn Thị Mai</i>	
Dấu ấn miễn dịch và tổ hợp dấu ấn miễn dịch bất thường ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho B bằng kỹ thuật Flow cytometry	36
<i>Lê Mai Linh, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Hà Thanh, Mạc Đăng Tuấn, Lê Xuân Hải</i>	
Kết quả điều trị bước đầu bệnh nhân rối loạn sinh tủy phân nhóm IPSS-R nguy cơ cao hơn bằng phác đồ decitabine đơn trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương	45
<i>Nguyễn Quang Hào, Trần Tuấn Anh, Lưu Thị Thu Hương, Vũ Minh Phương, Vũ Đức Bình, Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh, Dương Quốc Chính</i>	
Đặc điểm lâm sàng và đa kí giấc ngủ của người bệnh rối loạn giấc ngủ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội	53
<i>Tống Thị Khánh, Lê Đình Tùng, Hồ Thị Kim Thanh, Đỗ Thanh Tuấn</i>	
Sốt Q tại một số bệnh viện ở miền Bắc Việt Nam: tỷ lệ nhiễm và một số đặc điểm lâm sàng	65
<i>Hoàng Anh Phương, Lê Thị Hội, Nguyễn Vũ Trung</i>	
Đánh giá kết quả phục hồi chức năng bệnh nhân sau mổ thay khớp háng toàn bộ do chấn thương	71

Đoàn Ngân Hoa, Cao Minh Châu

Kết quả phối hợp can thiệp gương trị liệu và vận động cường bức bên liệt cường độ thấp trong phục hồi chức năng chi trên ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp 77

Nguyễn Thùy Trang, Lương Tuấn Khanh

Đánh giá kết quả phục hồi chức năng thăng bằng có phối hợp sử dụng máy Balance Platform cho người bệnh sau đột quỵ trên lều tiêu não 84

Hà Thuý Ngân, Lương Tuấn Khanh

Nghiên cứu một số chỉ số tim mạch của quân nhân chịu tác động của sóng điện từ siêu cao tần 90

Bùi Thị Hương, Vũ Thị Thu

Biến đổi chức năng cơ trong trạng thái mệt mỏi thể lực 99

*Cao Hồng Phúc, Phạm Xuân Phong, Vũ Xuân Nghĩa,
Trần Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Thanh Khương, Trần Văn Toàn,
Vũ Đình Minh, Nguyễn Tiến Thành, Dương Văn Dũng*

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN ANDIABET ĐẾN TÍNH KHÁNG INSULIN Ở CHUỘT NHẮT GÂY ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Nguyễn Thị Hương Giang^{1,*}, Phan Thị Tố Như¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá trực tiếp tính kháng insulin của viên Andiaabet trên chuột nhắt gây đái tháo đường typ 2 qua kỹ thuật “Kẹp duy trì glucose ổn định - tăng insulin máu”. **Phương pháp nghiên cứu:** Viên nang cứng Andiaabet là sự kết hợp của 3 loại thảo dược: Bằng lăng nước, Giảo cổ lam và Tri mẫu, được bào chế theo tỷ lệ 1,5:1,5:1 được sử dụng hỗ trợ trong điều trị đái tháo đường (ĐTĐ). Sử dụng kỹ thuật “Kẹp duy trì glucose ổn định - tăng insulin máu” để đánh giá tác dụng của thuốc thử trên tính kháng insulin của chuột nhắt trắng gây ĐTĐ typ 2. **Kết quả:** Andiaabet liều 1 và 2g/kg có khả năng cải thiện tính kháng insulin, được đánh giá trực tiếp qua kỹ thuật “Kẹp duy trì glucose ổn định-tăng insulin máu”. **Kết luận:** Cơ chế gây hạ glucose máu (HGM) của Andiaabet là do cải thiện tính kháng insulin. **Từ khóa:** Bằng lăng nước, ĐTĐ typ 2, Giảo cổ lam, Kháng insulin, Tri mẫu.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viên nang cứng Andiaabet là sự kết hợp của 3 loại thảo dược: Bằng Lăng nước (BLN), Giảo Cổ Lam (GCL) và Tri Mẫu (TM), đã được chứng minh có tác dụng hạ glucose máu (HGM) và hạ lipid máu tốt trong nghiên cứu trước [1]. Nhằm tìm hiểu về cơ chế gây HGM của viên Andiaabet, đề tài “**Đánh giá ảnh hưởng của viên Andiaabet đến mức kháng insulin của chuột nhắt gây đái tháo đường typ 2**” được tiến hành với mục tiêu: Đánh giá trực tiếp tính kháng insulin của viên Andiaabet trên chuột nhắt gây đái tháo đường typ 2 qua kỹ thuật “Kẹp duy trì glucose ổn định - tăng insulin máu”

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chế phẩm nghiên cứu: Thuốc thử Andiaabet dạng viên nang cứng gồm 3 vị: Giảo Cổ Lam, Bằng Lăng Nước và Tri Mẫu được bào chế theo tỷ lệ 1,5:1,5:1. Trọng lượng 01 viên nang là 590mg, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

*Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Thị Hương Giang

Email: ng.t.huong.giang@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/5/2021

Ngày phản biện: 03/6/2021

Ngày chấp nhận đăng: 10/6/2021

Hoá chất và thiết bị phục vụ nghiên cứu:

Streptozotocin (STZ) lọ 1g (hãng Sigma-Aldrich, Mỹ). Dung dịch đệm Citrat pH 4.5. Dung dịch Heparin 5000 UI/ml, lọ 5ml (hãng Rotexmedica, Đức). Dung dịch glucose 20 %, chai 500ml (Công ty TNHH B Braun Việt Nam). Dung dịch NaCl 0,9%, chai 500ml (Euro-Med® Laboratories Phil., inc).

Máy đo đường huyết và kit định lượng glucose Onetouch Verio (Lifescan Europe Thụy Sĩ). Bơm tiêm truyền tự động của công ty Kd Scientific Instrument. Các dụng cụ và hóa chất khác đạt tiêu chuẩn thí nghiệm.

Động vật nghiên cứu:

Chuột nhắt trắng đực chủng Swiss, nặng 18 - 22 g, do viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu và trong suốt thời gian đó được ăn bằng thức ăn chuẩn riêng cho từng loại (Công ty liên doanh Guyomarc’h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp), được uống nước tự do và theo dõi cân nặng trong suốt quá trình tiến hành thí nghiệm tại phòng thí nghiệm của bộ môn Dược Lực - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Gây ĐTĐ typ 2 trên chuột nhắt trắng

Chuột nhất trắng được gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp (100mg/kg) [1].

Sau khi nuôi ổn định 5 ngày, chuột được chia 2 nhóm:

- Nhóm 1 (n = 10 con): Chuột được nuôi bằng chế độ ăn bình thường (NFD - normal fat diet) trong 8 tuần liên tục.

- Nhóm 2 (n = 100 con): chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo (HFD - high fat diet) trong 8 tuần liên tục.

Sau 8 tuần nuôi bằng chế độ ăn bình thường, tất cả các chuột nhóm 1 được tiêm dung dịch đệm citrat pH 4.5 là dung môi pha STZ. Còn sau 8 tuần nuôi béo, tất cả các chuột nhóm 2 được tiêm STZ liều 100mg/kg.

72 giờ sau tiêm STZ hoặc dung dịch đệm, tiến hành lấy máu, định lượng nồng

độ glucose máu lúc đói (sau nhịn ăn 16 giờ) tại 3 thời điểm: bắt đầu nghiên cứu, sau nuôi béo 8 tuần (hay trước tiêm STZ) và 72 giờ sau tiêm STZ. Lựa chọn các chuột ở nhóm 2 tiêm STZ bị ĐTĐ (mức glucose lúc đói > 10 mmol/l) đưa vào nghiên cứu.

Ảnh hưởng của Andibet đến tính kháng insulin của chuột nhất gây ĐTĐ typ 2.

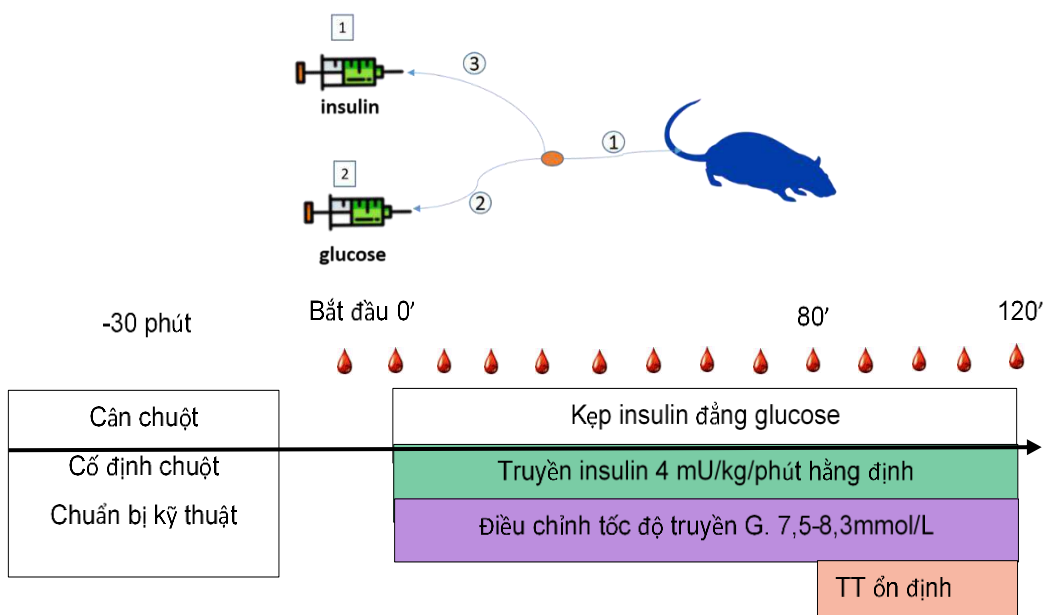
Chuột được chia thành 4 lô (7 con/lô), được uống thuốc thử/nước cất trong 2 tuần liên tiếp với thể tích 0.2ml/10g chuột.

- Lô 1 (chứng trắng): Chuột bình thường + uống nước cất

- Lô 2 (chứng bệnh): Chuột ĐTĐ + uống nước cất

- Lô 3 (Andibet 1g/kg): Chuột ĐTĐ + uống andibet 1g/kg/ngày

- Lô 4 (Andibet 2g/kg): Chuột ĐTĐ+ uống andibet 2g/kg/ngày.



Ngày thứ 15, tiến hành kỹ thuật “kẹp duy trì glucose ổn định-tăng insulin máu” để đánh giá mức độ kháng insulin.

Tại thời điểm t_0 , lấy máu đuôi chuột để xác định nồng độ glucose máu. Insulin được truyền tốc độ: 4 mU/kg/phút, liên tục và duy trì tốc độ không đổi trong suốt thí nghiệm. Đồng thời truyền glucose 20%: tốc độ truyền ban đầu dựa vào nồng độ glucose

máu đo tại thời điểm t_0 . Sau đó cứ 10 phút/lần, đo nồng độ glucose máu và dựa trên kết quả đo được điều chỉnh tốc độ truyền glucose (glucose máu luôn ~7,5 - 8.3 mmol/L), tiếp tục truyền insulin.

So sánh nồng độ glucose máu, tốc độ truyền glucose tại các thời điểm “kẹp” (từ phút 80 - 120) ở lô uống Andibet với lô chứng.

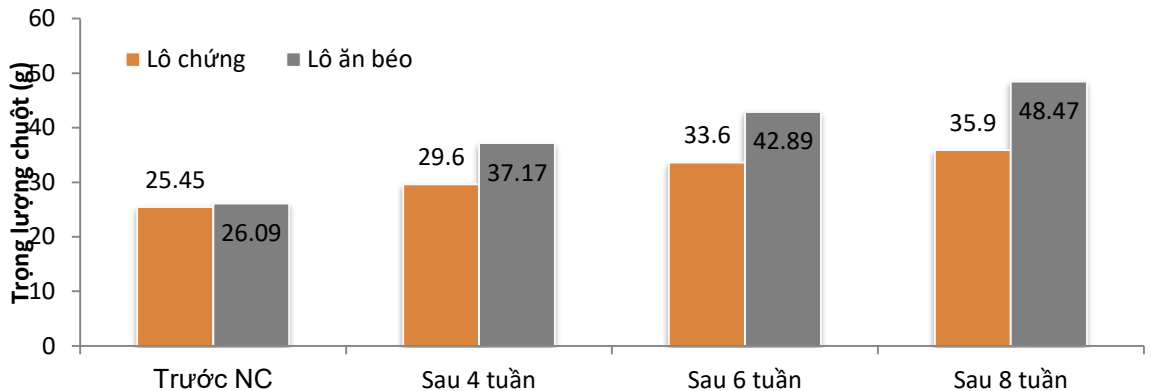
Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel và IBM - SPSS version 22. Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student, phân tích phương sai ANOVA đơn biến. Kiểm định giả thiết: nếu phương sai đồng nhất, sử dụng test post hoc Dunnett's.

Phương sai không đồng nhất dùng test post hoc Games-Howell. Số liệu được biểu diễn dưới dạng: $\bar{x} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sự thay đổi về cân nặng của chuột trước và sau gây ĐTĐ

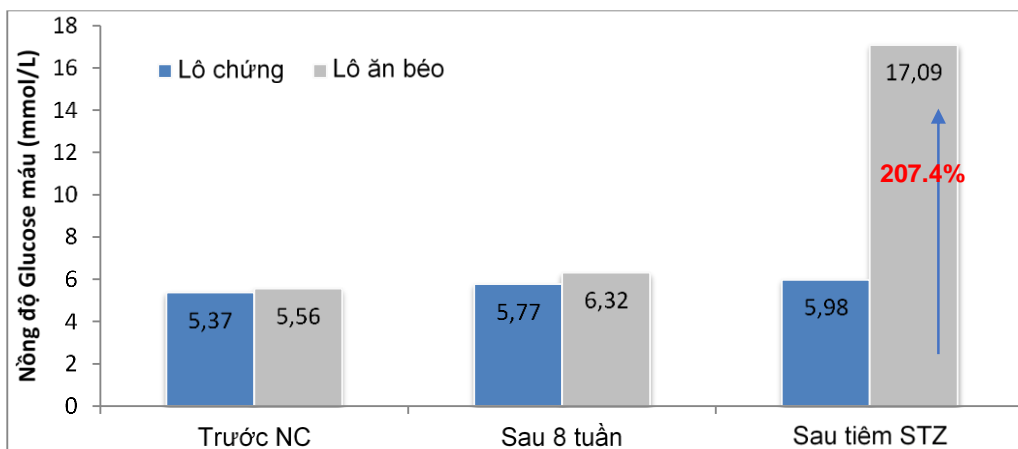


Hình 1. Sự thay đổi cân nặng chuột trước và sau gây ĐTĐ bằng chế độ ăn giàu chất béo

Nhận xét: Sau 4, 6 và 8 tuần, trọng lượng chuột ở tất cả các lô đều tăng so với trước nghiên cứu. Lô ăn béo (chế độ ăn 40% năng lượng là lipid + 55% fructose) có mức tăng cân cao hơn hẳn so lô chứng sinh học tại cùng thời điểm. Trọng lượng của

chuột ở lô ăn thức ăn giàu chất béo sau 4 tuần, 6 tuần và 8 tuần tăng rõ rệt so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2. Sự biến đổi nồng độ glucose máu chuột sau gây ĐTĐ type 2



Hình 2. Sự biến đổi nồng độ glucose máu chuột sau gây ĐTĐ type 2

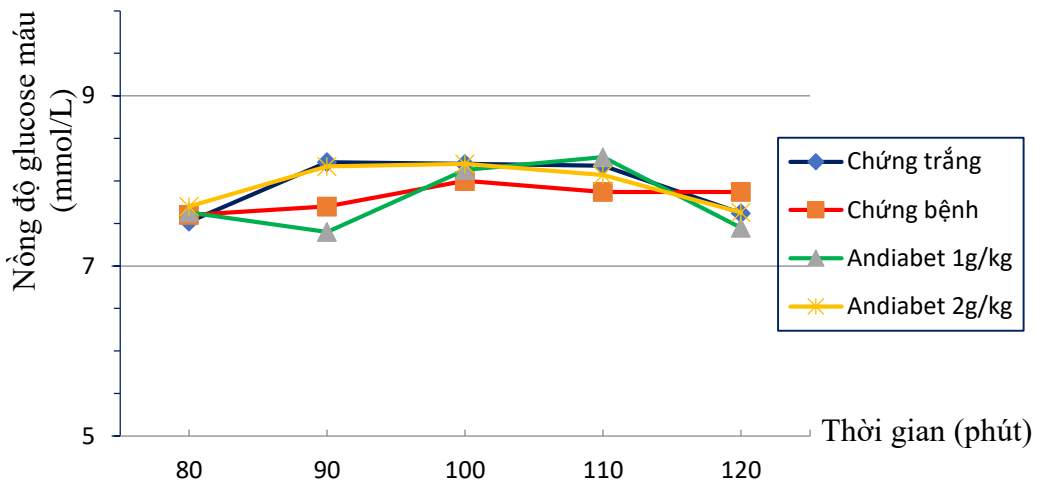
Nhận xét: Nồng độ glucose máu ở tất cả các thời điểm nghiên cứu của chuột ở lô 1 thay đổi không có sự khác biệt. Sau khi ăn thức ăn

giàu chất béo 8 tuần nồng độ glucose máu của chuột ở lô 2 có xu hướng tăng so với nồng độ glucose máu của chuột nhóm chứng trắng,

nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau 72 giờ tiêm STZ, nồng độ glucose máu ở lô 2 đã tăng 207,4% cao rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$) và so với thời điểm trước khi tiêm STZ ($p < 0,001$).

3.3. Ảnh hưởng của Andibet đến mức kháng insulin ở chuột nhất gây ĐTĐ typ 2

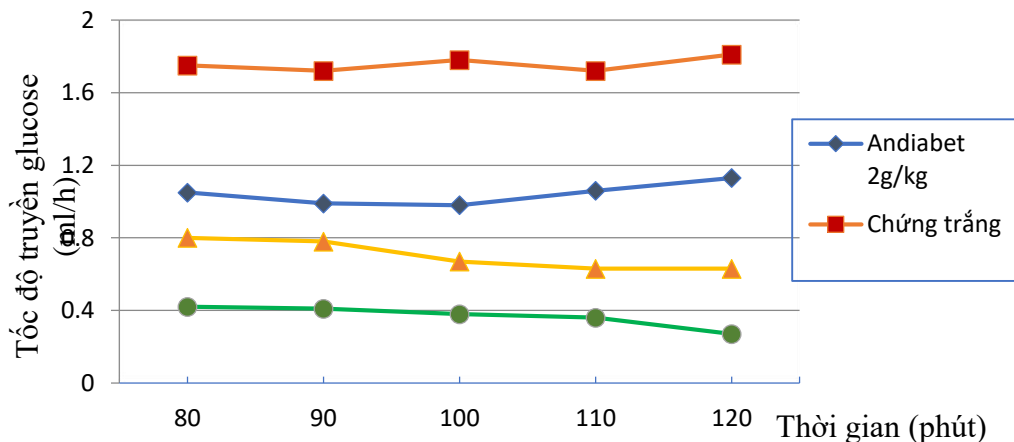
Chuột ĐTĐ typ 2 được uống thuốc thử hoặc nước cất trong 2 tuần liên tiếp. Ngày thứ 15 tiến hành kỹ thuật “kẹp duy trì glucose ổn định-tăng insulin máu” gọi tắt là kỹ thuật “kẹp insulin - đẳng glucose” để đánh giá mức độ kháng insulin. Kết quả được trình bày tại hình 3 và 4.



Hình 3. Nồng độ glucose máu trong test kẹp insulin – đẳng glucose ở chuột nhất gây ĐTĐ typ 2

Nhận xét: Nồng độ glucose máu trong test kẹp insulin – đẳng glucose của cả 4 lô

được duy trì ổn định trong khoảng 7.5 - 8.3 mmol/L suốt thời gian kẹp từ phút 80-120.



Hình 4. Tốc độ truyền glucose trong test kẹp insulin – đẳng glucose ở chuột nhất gây ĐTĐ typ 2

Nhận xét: Tốc độ truyền glucose máu giảm dần từ lô chứng trắng, xuống lô

andiabet 2g/kg, Andibet 1g/kg và thấp nhất ở lô chứng bệnh.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về cải tiến kỹ thuật “kẹp duy trì glucose ổn định - tăng insulin máu”

Để đánh giá tác dụng của thuốc thử trên mức độ kháng insulin của chuột nhất trắng gây ĐTD typ 2, sử dụng kỹ thuật “kẹp duy trì glucose ổn định - tăng insulin máu” (Hyperinsulinemic - euglycemic clamp test), gọi tắt là kỹ thuật “kẹp insulin - đẳng glucose”. Mục đích là giữ nồng độ insulin máu ổn định ở mức cao (bằng cách truyền insulin liên tục với tốc độ hằng định) đồng thời duy trì nồng độ glucose máu không thay đổi bằng cách truyền dung dịch glucose. Khi đưa nồng độ insulin tăng và giữ ở mức cao, tốc độ truyền glucose và tốc độ chuyển hóa glucose phản ánh mức độ gắn insulin vào các receptor ở mô ngoại vi. Mức độ nhạy cảm với insulin của tất cả các mô trong cơ thể được xác định thông qua khả năng tiêu thụ glucose của cơ thể trong điều kiện nồng độ glucose đạt trạng thái ổn định (steady state) [4].

Kỹ thuật “kẹp insulin đẳng glucose” trong nghiên cứu này được tiến hành trên chuột nhất trắng gây ĐTD typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp với mục đích đánh giá khả năng cải thiện tính kháng insulin của thuốc thử Andiabet. Những cải tiến trong kỹ thuật này: chuột nhốt trong lồng, tỉnh, không gây mê [5]. Thay vì bóc lộ động mạch cảnh và tĩnh mạch cổ 2 bên để đặt ống thông cố định thì ống thông được luồn vào tĩnh mạch đuôi chuột nhất, để đồng thời truyền dung dịch insulin và dung dịch glucose. Chuột được lấy máu ở chóp đuôi để đo nồng độ glucose máu thay cho lấy máu động mạch cảnh. Chuột được nhịn ăn qua đêm (18 giờ), rồi mới tiến hành kỹ thuật “kẹp insulin đẳng glucose” trong 2 giờ, thời gian “kẹp” được rút ngắn. Ở Việt Nam, Đỗ Thị Nguyệt Quế đã thực hiện kỹ thuật này trên chuột cống kháng insulin bằng chế độ ăn giàu chất béo [2]. Chuột cống mặc dù có kích thước lớn hơn, khối lượng máu nhiều hơn, lấy mẫu máu để đo nồng độ glucose và insulin tương đối dễ

hơn so với ở chuột nhắt và các vấn đề kỹ thuật đỡ khó khăn hơn, nhưng vẫn cho kết quả tương tự như trên chuột nhắt [6]. Tuy nhiên, chuột béo phì, kháng insulin bằng chế độ ăn giàu chất béo chưa chắc đã mắc ĐTD typ 2. Các nghiên cứu trên thế giới thường sử dụng chuột kháng insulin ĐTD typ 2 do di truyền như chuột nhắt ob/ob, chuột nhắt db/db, chuột cống Zucker fa/fa [3].

4.2. Kết quả sự thay đổi cân nặng chuột

Kết quả hình 1 cho thấy: Lô chuột ăn thức ăn giàu chất béo (chế độ ăn 40% năng lượng là lipid + 55% fructose) có mức tăng cân cao hơn rõ rệt so lô chứng sinh học tại cùng thời điểm. Cụ thể mức tăng cân sau 4 tuần, 6 tuần và 8 tuần của chuột ở lô ăn béo lần lượt là 42,5%; 64,4% và 85,8%, đều tăng gấp 1,3 lần lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng chế độ ăn giàu chất béo làm tăng tính kháng insulin nhưng không gây tăng glucose máu hoặc gây ĐTD [7]. Điều này cũng phù hợp với thực tế lâm sàng là không phải bệnh nhân béo phì nào cũng mắc ĐTD typ 2. Do đó để gây ĐTD typ 2 cho chuột, sau khi gây kháng insulin bằng chế độ ăn giàu chất béo cần sử dụng thêm một tác nhân gây tổn thương nhẹ tế bào β đảo tụy, làm giảm khả năng tiết insulin của các tế bào này, đó chính là STZ liều 100mg/kg [7].

4.3. Kết quả định lượng nồng độ glucose máu

Theo kết quả từ hình 2: nồng độ glucose máu của chuột ở lô ăn thức ăn giàu chất béo trong 8 tuần có xu hướng tăng so với nồng độ glucose máu của chuột ăn thức ăn bình thường (tăng 13,7%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sau 72 giờ tiêm STZ liều 100 mg/kg, nồng độ glucose máu ở lô ăn béo đã tăng cao rõ rệt là 17,09 mmol/l, tăng 207,4% so với trước nghiên cứu ($p < 0,001$) và so với lô chứng ($p < 0,001$). Như vậy, sau khi nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo, chỉ cần dùng

liều STZ thấp (100 mg/kg chuột nhất) đã gây được tình trạng tăng glucose máu tương tự với đặc điểm giai đoạn sau của đái tháo đường typ 2.

4.4. Ảnh hưởng của Andibet đến mức kháng insulin ở chuột nhất gây ĐTĐ typ 2

Kết quả ở hình 3 và 4 cho thấy: khi nồng độ glucose máu được duy trì ổn định trong khoảng từ 7,5- 8.3 mmol/L, thì tốc độ truyền glucose (GIR) trong quá trình kẹp được sử dụng như một thước đo độ nhạy insulin, sẽ phản ánh lượng glucose ngoại sinh cần thiết để duy trì đẳng glucose, tốc độ này khác nhau giữa nhóm chứng và các nhóm kháng insulin. Nhóm chứng bệnh ăn chế độ ăn giàu chất béo trong 8 tuần đã có biểu hiện kháng insulin, lại được gây ĐTĐ typ 2 và không được điều trị thì tốc độ truyền glucose là thấp nhất, do nhóm này cần ít glucose để duy trì đẳng glucose máu hơn bởi vì chúng không nhạy cảm với insulin. Chuột ĐTĐ typ 2 được điều trị Andibet 1g và 2g/kg trong 2 tuần có tốc độ truyền glucose cao hơn so với nhóm chứng bệnh, nhưng thấp hơn so với chuột bình thường không kháng insulin, chứng tỏ Andibet có khả năng cải thiện tình trạng kháng insulin của cơ thể. Bằng Lãng nước, Giảo Cổ Lam và Tri Mẩu đều đã được chứng minh riêng rẽ là có khả năng làm tăng nhạy cảm của mô đích với insulin và trong thí nghiệm này viên nang cứng Andibet là dạng cao toàn phần, chứa 3 loại dược liệu trên một lần nữa cũng chứng tỏ khả năng cải thiện tình trạng kháng insulin.

5. KẾT LUẬN

Andibet liều 1g/kg và 2g/kg có khả năng cải thiện tính kháng insulin, được đánh giá trực tiếp thông qua kỹ thuật “kẹp duy trì glucose ổn định-tăng insulin máu”.

Lời cảm ơn

Trân trọng cảm ơn công ty CP Traphaco

đã cung cấp chế phẩm thử Andibet.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Trọng Thông, Đào Thị Vui, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Thanh Hà (2017)**. Đánh giá tác dụng hạ glucose máu và hạ lipid máu của viên Andibet trên thực nghiệm, Tạp chí Nghiên cứu dược và thông tin thuốc, tập 8(4), 18-23.
2. **Đỗ Thị Nguyệt Quế (2013)**. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết của rễ cây chóc máu nam (*Salacia cochinchinensis* Lour, Celastraceae), Luận án tiến sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
3. **Antonios Chatzigeorgiou., Antonios Halapas. and et al (2009)**. The Use of Animal Models in the Study of Diabetes Mellitus. *in vivo*. 23, 245-258.
4. **Ayala JE, Samuel VT, Morton GJ et al (2010)**. Standard operating procedures for describing and performing metabolic tests of glucose homeostasis in mice. *Dis Model Mech*. 3(9-10), 525-534.
5. **Ayala Julio E., Bracy Deanna P., Malabanan C. et al (2011)**. Hyperinsulinemic-euglycemic clamps in conscious, unrestrained mice. *Journal of Visualized Experiments*.
6. **Muniyappa R, Chen H, Muzumdar R H. et al (2009)**. Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity/resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 297(5), E1023-9(57).
7. **Srinivasan K., Viswanad B and et al (2005)**. Combination of high fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological research*. 52(4), 313-320.

SUMMARY**THE ANTAGONISM WITH INSULIN RESISTANCE OF ANDIABET
IN TYPE 2 DIABETIC MICE****Nguyen Thi Huong Giang¹, Phan Thi To Nhu¹**¹Ha Noi University of PharmacyCorresponding author: **Nguyen Thi Huong Giang**Email: ng.t.huong.giang@gmail.com

Objective: The antagonism with insulin resistance of Andiaabet in T2D mice model, directly evaluation by hyperinsulinemic-euglycemic clamp in conscious, unrestrained mice. **Method:** the technique "Hyperinsulinemic - euglycemic clamp test" was used to assess insulin resistance. **Results:** The weight of mice in the HFD group increased respectively by 42.5 %; 64.4 % and 85.8 % after 4, 6 and 8 weeks ($p < 0.001$). 72h after injection of STZ, blood glucose levels in HFD group increased strongly (207,4%) compared with before injection of STZ ($p < 0,001$). At doses of 1 g/kg and 2 g/kg, Andiaabet reduced insulin resistance by direct evaluation throught the hyperinsulinemic-euglycemic clamp in conscious, unrestrained STZ mice. **Conclusion:** These findings suggested the effective mechanisms of Andiaabet to be insulin resistance reduction, as a scientific basis to develop drugs treatment DM from a natural source of research.

Key words: *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers; *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino; *Anemarrhenae Aspheloides* (Bunge). The hyperinsulinemic-euglycemic clamp.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG PHI ĐẠI VÀ CHỐNG OXY HÓA CỦA VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lê Thị Thanh Nhận^{1,}, Nguyễn Đức Thiện^{2,*}, Phạm Ngọc Thảo³,
Nguyễn Hoàng Ngân³**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống phi đại và chống oxy hóa của viên nang Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt bằng testosterone propionate (TP). **Phương pháp:** chuột cống trắng được tiêm dưới da TP liều 3mg/kg/24h hoặc dầu vừng (lô chứng sinh lý), đồng thời cho uống Tiền liệt HV (lô trị 1, trị 2), Dutasteride (lô tham chiếu) hoặc nước muối sinh lý (lô chứng sinh lý và lô chứng bệnh lý) trong 28 ngày liên tục. **Kết quả:** Tiền liệt HV liều 700mg/kg/24h và 1400mg/kg/24h làm giảm được trọng lượng tiền liệt tuyến, giảm nồng độ MDA, tăng nồng độ SOD cả trong máu và trong mô tuyến tiền liệt của chuột ($p < 0,01$ so với chứng bệnh lý). Tác dụng làm giảm nồng độ MDA, tăng nồng độ SOD của Tiền liệt HV tốt hơn so với Dutasteride 25µg/kg/24h. **Kết luận:** Viên nang Tiền liệt HV có tác dụng chống phi đại và chống oxy hóa tốt trên mô hình gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng.

Từ khóa: tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt, chuột cống trắng, chống oxy hóa.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) có xu hướng ngày một gia tăng trên toàn thế giới. Tại Mỹ, TSLT-TTL tác động đến 70% nam giới ở tuổi 60 - 69 và 80% nam giới trên 70 tuổi [1]. Ở Việt Nam, theo Trần Đức Thọ và Đỗ Thị Khánh Hỷ, trong điều tra 1345 nam giới trên 45 tuổi, tỉ lệ mắc TSLT-TTL là 61,2% và tăng dần theo lứa tuổi [2]. TSLT-TTL tiến triển từ từ và thường gây ra triệu chứng sau 50 tuổi. Giai đoạn đầu chủ yếu gây rối loạn tiểu tiện, giai đoạn sau có thể gây nhiều biến chứng do làm tắc đường dẫn niệu như: bí đái cấp tính, viêm đường tiết niệu, sỏi bàng quang, túi thừa bàng quang, suy thận...[1], [2].

Hiện nay có nhiều phương pháp khác nhau để điều trị TSLT-TTL với mục đích làm giảm triệu chứng, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân và đề phòng các biến chứng. Khi chưa có chỉ định bắt buộc phải điều trị ngoại khoa, phần lớn bệnh nhân tìm đến điều trị nội khoa để tránh phải phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi mà sức khỏe đã giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo. Các thuốc kháng α 1-adrenergic, kháng androgen ... cho hiệu quả tốt, đang được ứng dụng rộng rãi, tuy nhiên nhiều trường hợp gặp phải tác dụng không mong muốn như choáng váng, hạ huyết áp tư thế, sưng đau vú, giảm số lượng và chất lượng tinh trùng, đặc biệt là làm thay đổi nồng độ PSA trong máu, dẫn tới việc theo dõi bệnh gặp khó khăn...[3]. Thuốc có nguồn gốc thảo dược với tác dụng làm giảm triệu chứng, hạn chế được các tác dụng không mong muốn có thể góp phần trong điều trị, hỗ trợ điều trị bệnh lý TSLT-TTL một cách hiệu quả, tuy nhiên cần được nghiên cứu để làm rõ cơ chế tác dụng. Một trong những cơ chế tác dụng của thuốc trong bệnh lý TSLT-TTL là tác dụng chống oxy hóa. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm

¹ Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

² Bệnh viện Y học Cổ truyền Đà Nẵng

³ Học viện Quân Y

* Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Đức Thiện

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lê Thị Thanh Nhận

Email: tinhtam102@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 15/5/2021

Ngày phân biện: 03/6/2021

Ngày chấp nhận đăng: 15/6/2021

mục tiêu đánh giá tác dụng chống oxy hóa của viên nang Tiền liệt HV, một chế phẩm có nguồn gốc thảo dược, trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt.

2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng và thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Viên nang Tiền liệt HV hàm lượng 500mg, do Viện nghiên cứu y dược Bách Thảo Dược sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần dược liệu tương đương (tính theo dược liệu khô) để bào chế 01 viên nang Tiền liệt HV bao gồm: Tỳ giải (*Rhizoma Dioscoreae*) 500mg, Ô dược (*Radix Linderae*) 350mg, Ích trí nhân (*Fructus Alpiniae oxyphyllae*) 350mg, Thạch xương bồ (*Rhizoma Acori gaminei macrospadici*) 350mg, Phục linh (*Poria*) 500mg, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 100mg, Hoàng kỳ (*Radix Astragali membranacei*) 700mg, Bán hạ chế (*Rhizoma Typhonii trilobati*) 250mg, Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*) 100mg, Hoài sơn (*Tuber Dioscoreae persimilis*) 450mg, Kim anh (*Fructus Rosae laevigatae*) 450mg, Khiếm thực (*Semen Euryales*) 350mg, Viễn trí (*Radix Polygalae*) 150mg, Tiểu hồi hương (*Fructus Foeniculi*) 250mg. Liều dùng được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Liều sử dụng trên người mỗi ngày 10 viên (5000 mg), hay 5000mg/50kg/24h = 100mg/kg/24h. Quy đổi ra liều trên chuột cống (hệ số 7) [2] là 700 mg/kg/24h.

Thuốc tham chiếu: Dutasterid viên nén 0,5mg của Glaxo Smith Kline.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, khỏe mạnh, giống đực, cân nặng 180g-220g. Động vật do Ban động vật Học viện Quân y cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

2.1.3. Thiết bị, hóa chất

Cân phân tích 10⁻⁴ g Sartorius (Đức); kim đầu tù cho chuột uống thuốc (Nhật

Bản); Testosteron propionat (Sigma), các kit xét nghiệm SOD và MDA (Sigma).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên tiền liệt HV trên chuột cống trắng đực gây tăng sinh tiền liệt tuyến theo phương pháp được mô tả bởi Sik Shin và cs (2012) [4].

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosteron propionat (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột được cho uống (Tiền liệt HV, Dutasterid, nước muối sinh lý) theo phân lô, uống cưỡng bức bằng kim cong đầu tù, với cùng thể tích 5mL/kg/24h và tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày, cụ thể:

+ Lô 1 (chứng sinh lý): tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý.

+ Lô 2 (chứng bệnh): tiêm TP, uống nước muối sinh lý.

+ Lô 3 (tham chiếu): tiêm TP, uống Dutasterid liều 25µg/kg/24h.

+ Lô 4 (trị 1): tiêm TP, uống Tiền liệt HV liều 700mg/kg/24h.

+ Lô 5 (trị 2): tiêm TP, uống Tiền liệt HV liều 1400mg/kg/24h

Sau 28 ngày dùng thuốc, tiến hành lấy máu và bóc tách tiền liệt tuyến để xác định các chỉ số nghiên cứu.

Cân xác định trọng lượng tuyến tiền liệt. Tính phần trăm ức chế sự tăng trọng lượng tiền liệt tuyến (hay phần trăm ức chế tăng sinh) theo công thức sau:

$$I (\%) = \frac{B - T}{B - S} \times 100 \%$$

Trong đó I (%) là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng trọng lượng tiền liệt tuyến. B, T, S lần lượt là trọng lượng trung bình tiền liệt tuyến lô chứng bệnh lý, lô dùng thuốc và lô chứng sinh lý.

Đo hoạt độ SOD (Superoxid Dismutase) và nồng độ MDA

(Malondialdehyd) trong máu và trong tiền liệt tuyến của chuột, sử dụng kit xét nghiệm và tiến hành theo phương pháp mô tả của nhà sản xuất.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN \pm SD. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, sử dụng thuật toán ONE - WAY ANOVA hậu kiểm bằng LSD test để so sánh giá trị trung bình. Sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tuân thủ theo đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, hướng dẫn về chăm sóc và sử dụng động vật thực nghiệm của Học viện Quân y.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá trọng lượng tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu

Bảng 1. Kết quả đánh giá trọng lượng tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu (Mean \pm SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	Trọng lượng tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu	
	Trọng lượng (mg)	% ức chế tăng sinh
Lô chứng sinh lý (1)	319,54 \pm 41,72	-
Lô chứng bệnh lý (2)	463,86 \pm 52,65	-
Lô Dutasterid (3)	342,27 \pm 45,56	84,25 %
Lô trị 1 (4)	356,12 \pm 40,38	74,65%
Lô trị 2 (5)	341,45 \pm 38,61	84,82%
p	$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{5,4-3} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$	

Nhận xét: So với lô chứng sinh lý, trọng lượng tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô chứng bệnh lý, trọng lượng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasterid 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV giảm

có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Trọng lượng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasterid và 2 lô dùng tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với lô chứng sinh lý.

3.2. Kết quả đo hoạt độ SOD enzym

Bảng 2. Kết quả đánh giá hoạt độ enzym SOD trong huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hoạt độ enzym SOD trong huyết thanh chuột	
		Hoạt độ enzym SOD (U/l)	% so với (2)
Lô chứng sinh lý	(1)	256,19 \pm 24,62	213,96
Lô chứng bệnh lý	(2)	119,74 \pm 11,91	-
Lô Dutasteride	(3)	210,63 \pm 21,06	175,91
Lô trị 1	(4)	226,45 \pm 19,84	189,12
Lô trị 2	(5)	231,05 \pm 22,15	192,96
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4,5-1} < 0,05$; $p_{4,5-3} < 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$	

Nhận xét: Chuột ở lô chứng bệnh lý có hoạt độ enzym SOD trong huyết thanh giảm, giá trị thấp hơn trên 2 lần so với ở lô chứng sinh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hoạt độ enzym SOD trong huyết thanh tăng, lần lượt bằng 175,91%, 189,12% và 192,96% so với ở lô chứng bệnh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Hoạt độ enzym SOD trong huyết thanh chuột ở các

lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) tăng nhưng còn thấp hơn so với ở lô chứng sinh lý.

- Hoạt độ enzym SOD trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV cao hơn so với ở lô dùng Dutasterid, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng SOD trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Kết quả đánh giá hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột	
		Hoạt độ enzym SOD (U/g protein)	% so với (2)
Lô chứng sinh lý	(1)	2,048 \pm 0,212	213,33
Lô chứng bệnh lý	(2)	0,96 \pm 0,094	-
Lô Dutasteride	(3)	1,452 \pm 0,145	151,25
Lô trị 1	(4)	1,684 \pm 0,139	175,42
Lô trị 2	(5)	1,696 \pm 0,153	176,67
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4,5-1} < 0,05$; $p_{4,5-3} < 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$	

Nhận xét: Chuột ở lô chứng bệnh lý có hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt giảm, giá trị thấp hơn trên 2 lần so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt tăng, lần lượt bằng 151,25%, 175,42% và 176,67% so với ở lô chứng bệnh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) tăng nhưng

còn thấp hơn so với ở lô chứng sinh lý ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

- Hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV cao hơn so với ở lô dùng Dutasterid, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hoạt độ enzym SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Kết quả đo hàm lượng Malondialdehyd

Bảng 4. Kết quả đánh giá hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột	
		Hàm lượng MDA (nmol/l)	% so với (2)
Lô chứng sinh lý	(1)	6,93 \pm 0,65	32,25
Lô chứng bệnh lý	(2)	21,49 \pm 2,12	-
Lô Dutasterid	(3)	14,56 \pm 1,54	67,75
Lô trị 1	(4)	12,45 \pm 1,41	57,93
Lô trị 2	(5)	12,18 \pm 1,35	56,68
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4,5-1} < 0,05$; $p_{4,5-3} < 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$	

Nhận xét: Chuột ở lô chứng bệnh lý có hàm lượng MDA trong huyết thanh tăng, giá trị cao hơn trên 3 lần so với ở lô chứng sinh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng MDA trong huyết thanh giảm, lần lượt bằng 67,75%, 57,93% và 56,69% so với ở lô chứng bệnh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở các lô dùng

thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng cao hơn so với ở lô chứng sinh lý ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

- Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 5. Kết quả đánh giá hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột	
		Hàm lượng MDA (pmol/g protein)	% so với (2)
Lô chứng sinh lý	(1)	108,64 \pm 10,42	49,12
Lô chứng bệnh lý	(2)	221,16 \pm 22,08	-
Lô Dutasterid	(3)	136,82 \pm 12,65	61,86
Lô trị 1	(4)	121,13 \pm 12,16	54,77
Lô trị 2	(5)	115,45 \pm 11,37	52,20
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4,5-1} < 0,05$; $p_{4,5-3} < 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$	

Nhận xét: Chuột ở lô chứng bệnh lý có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt tăng, giá trị cao hơn trên 2 lần so với ở lô chứng sinh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt giảm, lần lượt bằng 61,86%, 54,77% và 52,20% so với ở lô chứng bệnh lý, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng sinh lý ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

- Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasterid, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính là một bệnh tiến triển mạn tính và phổ biến, có thể được định nghĩa chính xác là phì đại tuyến tiền liệt thứ phát sau tăng sinh tế bào mô đệm và tế bào tuyến, với ưu thế là tế bào trung mô. Đây là một căn bệnh rất phổ biến ở nam giới có tuổi và có tỷ lệ mắc bệnh rất cao với các triệu chứng tiểu khó, tắc nghẽn đường tiểu. Một số yếu tố như chất trung gian gây viêm, hormon, chế độ ăn uống, và stress oxy hóa được coi là đóng một vai trò trong sự phát triển của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Stress oxy hóa là sự mất cân bằng giữa việc tạo ra và loại bỏ các oxy phản ứng (reactive oxygen species - ROS) có thể gây tổn thương mô. Bạch cầu là nguồn chính của ROS, và trong trường hợp bị viêm, việc sản xuất ROS tăng cao rất nhiều và có thể làm cạn kiệt hệ thống bảo vệ chống oxy hóa [5]. Do đó, stress oxy hóa có thể là kết

quả của sự dư thừa trong sản xuất chất oxy hóa hoặc sự suy giảm khả năng chống oxy hóa. Tổn thương mô tuyến tiền liệt do stress oxy hóa có thể dẫn đến tăng sinh tế bào bù trừ với kết quả là tăng sản. Stress oxy hóa có thể gây ra tổn thương mô mạch máu, cấu trúc và chức năng protein, tổn thương bộ gen và gây ra các biến đổi liên quan đến quá trình sửa chữa DNA và quá trình tự chết của tế bào (apoptosis). Stress oxy hóa cũng gây ra các thay đổi ở các tế bào gốc. Sự thay đổi bộ gen trong DNA của tế bào dẫn đến sự mất cân bằng giữa tăng sinh tế bào và chết tế bào, dẫn đến sự biến đổi tăng sản hoặc tiền ung thư [6].

ROS cũng có thể gián tiếp gây ra sự hình thành các sản phẩm phụ do quá trình peroxy hóa lipid, tạo ra nhiều sản phẩm phân hủy gây độc gen tiềm ẩn, bao gồm các gốc alkoxyl, gốc peroxy và aldehyd, chẳng hạn như malondialdehyd (MDA) [7]. Quá trình peroxy hóa lipid, ước tính bằng phép đo các chất phản ứng với acid thiobarbituric được phát hiện là tăng ở bệnh nhân BPH so với nhóm chứng [8]. MDA là sản phẩm cuối cùng có nguồn gốc từ quá trình peroxy hóa acid béo không bão hòa và các este liên quan. Ngược lại với các gốc tự do, các aldehyd tương đối ổn định và do đó có thể khuếch tán trong hoặc ra ngoài tế bào và tấn công các mục tiêu xa vị trí ban đầu phát sinh gốc tự do. Hơn nữa, MDA không chỉ phản ánh quá trình peroxy hóa lipid mà còn là sản phẩm phụ của hoạt động cyclooxygenase trong tiểu cầu, và hoạt hóa tiểu cầu dai dẳng là đặc điểm chung của nhiều hội chứng lâm sàng liên quan đến quá trình peroxy hóa lipid tăng cường. Do đó, đo nồng độ MDA trong huyết tương hoặc huyết thanh cung cấp chỉ số peroxy hóa lipid in vivo thuận tiện và đại diện cho một dấu ấn sinh học không xâm lấn của stress oxy hóa thường được sử dụng trên lâm sàng để đánh giá tình trạng hoạt động của các gốc tự do [7].

Thông thường, stress oxy hóa được loại bỏ bằng cơ chế bảo vệ tự nhiên, chẳng hạn như enzym superoxid dismutase (SOD),

glutathion peroxidase (GPX) và enzym catalase (CAT), cũng như các chất chống oxy hóa. Mức độ tổn thương oxy hóa do ROS gây ra có thể trở nên trầm trọng hơn do giảm hiệu quả của các cơ chế bảo vệ chống oxy hóa. Cân bằng giữa stress oxy hóa và thành phần chống oxy hóa của tế bào có vai trò quan trọng trong việc phát triển bệnh tuyến tiền liệt [6], [8]. Các thuốc có tác dụng chống oxy hóa vì vậy được xem là có cơ chế làm giảm quá trình phát triển bệnh lý tăng sinh tuyến tiền liệt.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chuột ở lô chứng gây bệnh có trọng lượng tuyến tiền liệt tăng cao, cùng với sự giảm hoạt độ enzym SOD, tăng hàm lượng MDA cả trong máu và trong mô tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với chứng sinh lý) chứng tỏ sự gia tăng trọng lượng tuyến tiền liệt đi kèm chặt chẽ với sự giảm hoạt độ enzym chống oxy hóa, tăng hoạt động peroxy hóa lipid. Viên nang tiền liệt HV cho chuột uống làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt, tăng hoạt độ enzym SOD, giảm hàm lượng MDA cả trong máu và trong mô tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với chứng bệnh lý) chứng tỏ tác dụng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt của viên nang tiền liệt HV có sự góp mặt của cơ chế chống oxy hóa. Kết quả về tác dụng chống oxy hóa của viên nang tiền liệt HV cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đó đã chứng minh về tác dụng chống oxy hóa của một số dược liệu thành phần trong viên nang như Tỳ giải [9], Ô dược [10], Ích trí nhân [11], Phục linh [12], Cam thảo [13], Hoàng kỳ [14], Trần bì [15].

5. KẾT LUẬN

Viên nang tiền liệt HV liều 700 mg/kg/ngày và liều 1400 mg/kg/ngày có tác dụng giảm trọng lượng tuyến tiền liệt, làm tăng hoạt tính enzym SOD, giảm hàm lượng MDA cả trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt chuột cống trắng gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với lô chứng gây bệnh).

Tác dụng chống oxy hoá của viên nang tiền liệt HV được xem là một trong những

cơ chế làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột cống trắng gây bệnh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi cảm ơn Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, et al (2018)**, Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *J Urol*, 200(3): 612-619.
- Đỗ Thị Khánh Hỷ, Trần Đức Thọ (2008)**, Tình hình u phì đại tuyến tiền liệt ở người Việt Nam, *Tạp chí y học Việt Nam*, tr. 47-52.
- Hội tiết niệu thận học Việt Nam (2019)**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, Nhà xuất bản y học, tr. 9-38.
- Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK (2012)**, Inhibitory effect of Yukmijhwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complement Altern Med*, 12:48.
- Kullisaar T, Türk S, Punab M, Mändar R (2012)**, Oxidative stress - cause or consequence of male genital tract disorders? *Prostate*, 72:977-983.
- Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M et al (2015)**, Oxidative Stress in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review, *Urol Int*, 94:249-254.
- Meagher EA, FitzGerald GA (2000)**, Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med*, 28:1745-1750.
- Aydin A, Arsova-Sarafinovska Z, Sayal A, et al (2006)**, Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia, *Clin Biochem*, 39:176-179.
- Chen X, Wu SH, Zeng XB et al (2013)**, Antioxidant and SGC-7901 cell inhibition activities of Rhizoma Dioscoreae bulbiferae. ethanol extracts, *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 10(5):261-266.
- Gu LH, Wu T, Zhang ZJ, Chou GX, Wang ZT (2006)**, Evaluation of antioxidant activity of Radix Linderae and other two Chinese drugs using TLC-bioautography, *Yao Xue Xue Bao*, 41(10):956-62.
- Wang CZ, Yuan HH, Bao XL, Lan MB (2013)**, In vitro antioxidant and cytotoxic properties of ethanol extract of *Alpinia oxyphylla* fruits, *Pharm Biol*, 51(11):1419-25.
- Kim, Yoo-Jin & Park, Hae-Jin & Lee et al (2016)**, Antioxidant effect of ethanol extract from *Poria cocos* depending on cultivation methods, *The Korea Journal of Herbology*, 31:107-114.
- Li X, Chen W, Chen D (2013)**, Protective Effect against Hydroxyl-induced DNA Damage and Antioxidant Activity of Radix Glycyrrhizae (Liquorice Root), *Advanced pharmaceutical bulletin*, 3(1):167–173.
- Wohlmuth H, Gobe GC (2016)**, The Antioxidant Effects of Radix Astragali (*Astragalus membranaceus* and Related Species) in Protecting Tissues from Injury and Disease, *Curr Drug Target*, 17(12):1331-40.
- Fu M, Xu Y, Chen Y et al (2017)**, Evaluation of bioactive flavonoids and antioxidant activity in *Pericarpium Citri Reticulatae* (*Citrus reticulata* 'Chachi') during storage, *Food Chemistry*, 230:649-656.

SUMMARY**EVALUATION PROSTATE WEIGHT AND THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF “TIEN LIET HV” CAPSULES ON BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA INDUCED BY TESTOSTERONE PROPIONATE IN WISTAR RATS**

**Le Thi Thanh Nhan¹, Nguyen Duc Thien², Pham Ngoc Thao³,
Nguyen Hoang Ngan³**

¹Vietnam University of Traditional Medicine, ²Da nang Traditional Medicine Hospital

³Vietnam Military Medical University

Corresponding author: **Le Thi Thanh Nhan**

Email: tinhtam102@gmail.com

Objective: To evaluate prostate weight and the antioxidant effect of Tien liet HV capsules on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone propionate (TP) in Wistar rats.

Methods: Wistar rats were injected subcutaneously with TP at a dose of 3mg/kg/24h or with sesame oil (physiological control group), and given Tien liet HV (treatment 1 and 2 groups), Dutasteride (reference group) or physiological saline (physiological control and pathological control groups) for 28 consecutive days. **Results:** Tien liet HV at dose 700mg/kg/24h and 1400mg/kg/24h reduced prostate weight, decreased MDA concentration, increased SOD concentration in both blood and prostate tissue of rats ($p < 0.01$ compared to the pathology). The effect of reducing the concentration of MDA, increasing the SOD concentration of Tien liet HV is better than that of Dutasteride 25 μ g/kg/24h. **Conclusions:** Tien liet HV capsules have reduced prostate weight and good antioxidant effects on the model of benign prostatic hyperplasia in Wistar rats.

Key words: benign prostatic hyperplasia, rats, antioxidant.

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV ĐỐI VỚI THỂ TRẠNG CHUNG VÀ CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thành Trung^{1,*}, Đinh Việt Hùng³, Phạm Ngọc Thảo³
Lê Thị Thanh Nhạn^{2,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và sự ảnh hưởng đến thể trạng, cân nặng, các chỉ số huyết học trên chuột cống trắng thực nghiệm của viên nang “Thông xoang vương HV”. **Phương pháp:** Độc tính cấp trên chuột nhắt trắng được đánh giá theo phương pháp Litchfield–Wilcoxon và hướng dẫn của WHO [8]. Ảnh hưởng của viên nang lên thể trạng chung và các chỉ số huyết học được đánh giá khi cho chuột uống hàng ngày trong 90 ngày. **Kết quả:** Chuột nhắt trắng uống “Thông xoang vương HV” với 5 mức liều từ 10 g/kg đến 30 g/kg thể trọng, 0,2mL/10g/lần x 3 lần/ngày nhưng không có chuột nào chết hay có bất thường trong 7 ngày sau uống thuốc. Trên chuột cống trắng uống “Thông xoang vương HV” trong 90 ngày, thể trạng, cân nặng của các chuột bình thường, các chỉ số huyết học (hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) của chuột ở lô uống thuốc không khác biệt so với lô chứng cũng như so với trước uống thuốc. **Kết luận:** Đánh giá độc tính cấp chưa xác định LD50 của viên nang “Thông xoang vương HV” trên chuột nhắt trắng mặc dù đã cho chuột uống đến liều cao nhất là 30g/kg. “Thông xoang vương HV” không ảnh hưởng đến thể trạng, cân nặng, và các chỉ số huyết học của chuột khi cho chuột cống trắng uống liều 560mg/kg/ngày và 1680 mg/kg/ngày liên tục trong 90 ngày.

Từ khóa: Thông xoang vương HV, độc tính cấp, chỉ số huyết học.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang mạn tính (VMXMT) là một trong những bệnh mạn tính phổ biến trên thế giới, ngay cả ở những nước phát triển. Tại Mỹ, cứ 8 người có 1 người mắc viêm mũi xoang, mỗi năm có hơn 30 triệu ca mắc mới. Viêm mũi xoang (VMX) là một bệnh lý không trực tiếp đe dọa đến tính mạng người bệnh, nhưng có thể gây ảnh hưởng đến sinh hoạt, khả năng lao động và tập trung người bệnh, ảnh hưởng đến chất lượng sống và sức khỏe của người bệnh về lâu dài [2].

Hiện nay, y học cổ truyền (YHCT) đã điều trị VMXMT bằng nhiều phương pháp như châm cứu, xông hơi, dùng thuốc thang đem lại hiệu quả nhất định. Bài thuốc *Thông xoang HV* gồm 15 vị dược liệu, có tác dụng chống viêm, chống dị ứng và kháng khuẩn [1],[4], được bệnh viện Tuệ Tĩnh sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân VMXMT. Trong quá trình điều trị cho bệnh nhân VMXMT, chúng tôi nhận thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng, tiết kiệm chi phí điều trị và có thể áp dụng rộng rãi trong nhân dân.

Từ bài thuốc *Thông xoang HV*, chúng tôi đã nghiên cứu và sản xuất thành công viên nang *Thông xoang vương HV* nhằm tiện lợi cho sử dụng và kiểm soát chất lượng. Việc bào chế chế phẩm mới đòi hỏi các nghiên cứu đánh giá về tính an toàn và tác dụng, làm cơ sở khoa học cho việc ứng dụng rộng rãi. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá độc tính cấp và sự ảnh hưởng đến thể trạng, cân nặng, các chỉ số

¹ Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam

² Bệnh viện Y học Cổ truyền Đà Nẵng

³ Học viện Quân y

* Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Thành Trung

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lê Thị Thanh Nhạn

Email: tinhtam102@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 20/5/2021

Ngày phản biện: 03/6/2021

Ngày chấp nhận đăng: 15/6/2021

huyết học của viên nang trên động vật thực nghiệm.

2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng và thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu: viên nang “Thông xoang vương HV” hàm lượng 500mg, do Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế và cung cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Viên nang được bào chế từ bài thuốc “Thông xoang vương HV” gồm 15 vị thuốc, thành phần dược liệu bào chế mỗi viên nang như sau: Tế tân (*Herba Asari*) 156,25 mg, Tân di (*Flos Magnoliae*) 312,5 mg, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 156,25 mg, Hoàng cầm (*Radix Scutellariae*) 468,75 mg, Thương nhĩ tử (*Fructus Xanthii*) 312,5 mg, Cát căn (*Radix Puerariae*) 625 mg, Sài hồ (*Radix Bupleuri*) 406,25 mg, Đẳng sâm (*Radix Codonopsis*) 406,25 mg, Thông thảo (*Medulla Tetrapanacis*) 156,25 mg, Cát cánh (*Radix Platycodi*) 312,5 mg, Bạch chỉ (*Radix Angelica*) 312,5 mg, Đại hoàng (*Radix et Rhizoma Rhei*) 187,5 mg, Bồ công anh (*Herba Taraxaci*) 500 mg, Đại táo (*Fructus Zizyphi*) 312,5 mg, Tô tử (*Fructus Perillae*) 375 mg. Liều dùng được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Liều sử dụng trên người mỗi ngày 08 viên (4000 mg), hay $4000\text{mg}/50\text{kg}/24\text{h} = 80\text{mg}/\text{kg}/24\text{h}$. Bột thuốc được phân tán đều trong nước cất thành dung dịch thuốc thử, với các nồng độ khác nhau tùy theo mức liều dùng, và cho chuột uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Quy đổi liều từ người sang động vật, liều trên chuột nhất (hệ số quy đổi 12) là $960\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ ($0,96\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$), liều trên chuột cống (hệ số quy đổi 7) là $560\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ ($0,56\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$).

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu: Chuột nhắt trắng dòng Swiss trưởng thành, cân nặng 18-22g. Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, khỏe mạnh, cân nặng 180g-220g. Động vật do Ban động vật Học viện Quân y cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

2.1.3. Thiết bị, hóa chất: Máy phân tích huyết học Humancout 30TS, hãng Human, Đức, sử dụng phần mềm phân tích huyết học dành cho chuột thí nghiệm, hóa chất của hãng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng: xác định độc tính cấp và LD₅₀ của viên nang “Thông xoang vương HV” trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon [3] và hướng dẫn của WHO [8]. Chuột nhắt được chia thành các lô, mỗi lô 10 con, được uống mẫu thuốc nghiên cứu 3 lần/24h theo liều tăng dần từ 10g/kg/24h đến 30g/kg/24h (liều tối đa chuột có thể dung nạp được). Theo dõi tình trạng chung và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử lần đầu. Xác định % số chuột chết theo liều dùng trong 72 giờ sau uống thuốc thử lần đầu tiên, từ đó xác định liều chết 50% (nếu có).

2.2.2. Nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang “Thông xoang vương HV” đối với thể trạng và hệ thống tạo máu ở chuột theo đường uống

* Chuột Wistar được chia làm 3 lô, 10 con/lô:

- Lô 1 (lô chứng): uống nước cất.

- Lô trị 1: uống “Thông xoang vương HV” liều 560 mg/kg/ngày.

- Lô trị 2: uống “Thông xoang vương HV” liều 1680 mg/kg/ngày (liều gấp 3 lô trị 1).

Chuột được uống “Thông xoang vương HV” hoặc nước cất (theo phân lô) một lần vào 8 giờ sáng hàng ngày liên tục trong 90 ngày.

Đánh giá tình trạng chung, thể trọng của chuột, số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, và số lượng tiểu cầu tại 3 thời điểm: Trước khi uống thuốc (N₀), 45 ngày sau uống thuốc (N₄₅) và sau 90 ngày uống thuốc (N₉₀).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN ± SD. Xử lý số liệu bằng phần mềm

SPSS 20.0, sử dụng thuật toán ONE - WAY ANOVA hậu kiểm bằng LSD test để so sánh giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tuân thủ theo đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, hướng dẫn về chăm sóc và sử dụng động vật thực nghiệm của Học viện Quân y.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Độc tính cấp

Sau khi cho các lô chuột uống thuốc thử theo liều tăng dần từ 6,0 g/kg đến 20,0 g/kg chuột, không phát hiện ngộ độc nào trên chuột thí nghiệm trong thời

gian theo dõi, chuột hoạt động bình thường, các biểu hiện sinh lý bình thường. Sau 72 giờ cũng như theo dõi tiếp 7 ngày sau uống thuốc, các lô thí nghiệm đều không có chuột chết. Vì vậy chưa xác định được liều chết 50% (LD50).

3.2. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

3.2.1. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, quan sát chuột ở cả 3 lô: hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.

3.2.2. Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 1. Ảnh hưởng của “Thông xoang vương HV” đến cân nặng chuột (g) (n = 10)

Thời điểm	Cân nặng chuột (g) ($\bar{X} \pm SD$)			P giữa các lô
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
D0 (a)	169,35 ± 4,68	164,62 ± 4,96	164,94 ± 4,76	$p_{1-2} > 0,05$
D45 (b)	186,58 ± 6,93	188,65 ± 6,34	189,43 ± 6,29	$p_{1-3} > 0,05$
D90(c)	204,12 ± 7,31	205,04 ± 7,25	205,21 ± 6,96	$p_{2-3} > 0,05$
P trước sau	$p_{a-b} < 0,01; p_{b-c} < 0,01; p_{a-c} < 0,01$			-

Nhận xét: So sánh trong từng lô giữa các thời điểm nghiên cứu, trọng lượng chuột ở các lần cân sau đều lớn hơn lần cân trước ($p < 0,01$).

So sánh giữa các lô tại cùng thời điểm đánh giá, không có sự khác biệt về trọng lượng chuột.

3.3. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 2. Ảnh hưởng của “Thông xoang vương HV” đến số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (T/L), (n = 10)

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
Hồng cầu chuột (T/L) ($\bar{X} \pm SD$)				
D ₀ (a)	7,16 ± 1,02	7,23 ± 1,65	7,21 ± 1,23	$p_{1-2} > 0,05$
D ₄₅ (b)	7,19 ± 1,31	7,15 ± 0,92	7,17 ± 1,42	$p_{1-3} > 0,05$
D ₉₀ (c)	7,21 ± 1,26	7,26 ± 1,27	7,24 ± 0,98	$p_{2-3} > 0,05$
P trước sau cùng lô	$p_{a-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05; p_{b-c} > 0,05$			-
Hàm lượng huyết sắc tố máu chuột (g/dL) ($\bar{X} \pm SD$)				
D ₀ (a)	12,58 ± 1,42	12,63 ± 1,19	12,80 ± 1,45	$p_{1-2} > 0,05$
D ₄₅ (b)	12,74 ± 1,25	12,55 ± 1,06	12,69 ± 1,32	$p_{1-3} > 0,05$
D ₉₀ (c)	12,60 ± 1,13	12,46 ± 1,27	12,64 ± 1,39	$p_{2-3} > 0,05$
P trước sau cùng lô	$p_{a-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05; p_{b-c} > 0,05$			-

Nhận xét: So sánh trong cùng lô ở các thời điểm trước nghiên cứu, sau uống “Thông xoang vương HV” 45 ngày và sau uống “Thông xoang vương HV” 90 ngày số lượng hồng cầu hàm lượng huyết sắc tố trong máu

chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

So sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm nghiên cứu số lượng hồng cầu hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của “Thông xoang vương HV” đến hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột (%), (n = 10)

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Hematocrit (%) ($\bar{X} \pm SD$)				
D ₀ (a)	31,25 ± 2,39	32,30 ± 2,18	32,18 ± 3,04	$p_{1-2} > 0,05$
D ₄₅ (b)	32,12 ± 5,36	32,46 ± 2,74	32,41 ± 2,90	$p_{1-3} > 0,05$
D ₉₀ (c)	32,20 ± 2,63	31,83 ± 2,65	32,67 ± 3,12	$p_{2-3} > 0,05$
$p_{\text{trước sau cùng lô}}$	$p_{a-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05; p_{b-c} > 0,05$			-
Thể tích trung bình hồng cầu (fL) ($\bar{X} \pm SD$)				
D ₀ (a)	12,58 ± 1,42	12,63 ± 1,19	12,80 ± 1,45	$p_{1-2} > 0,05$
D ₄₅ (b)	12,74 ± 1,25	12,55 ± 1,06	12,69 ± 1,32	$p_{1-3} > 0,05$
D ₉₀ (c)	12,60 ± 1,13	12,46 ± 1,27	12,64 ± 1,39	$p_{2-3} > 0,05$
$p_{\text{trước sau cùng lô}}$	$p_{a-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05; p_{b-c} > 0,05$			-

Nhận xét: So sánh trong cùng lô ở các thời điểm trước nghiên cứu, sau uống “Thông xoang vương HV” 45 ngày và sau uống “Thông xoang vương HV” 90 ngày hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu

chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

So sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm nghiên cứu hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của “Thông xoang vương HV” đến số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột (G/L), (n = 10)

Thời điểm	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Số lượng bạch cầu máu chuột (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)				
D ₀ (a)	6,94 ± 3,42	6,81 ± 2,73	6,89 ± 1,36	$p_{1-2} > 0,05$
D ₄₅ (b)	6,72 ± 3,11	6,95 ± 1,38	6,76 ± 2,27	$p_{1-3} > 0,05$
D ₉₀ (c)	6,81 ± 2,62	6,74 ± 2,81	6,59 ± 2,82	$p_{2-3} > 0,05$
$p_{\text{trước sau cùng lô}}$	$p_{a-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05; p_{b-c} > 0,05$			-
Số lượng tiểu cầu máu chuột (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)				
D ₀ (a)	481,40 ± 112,63	482,80 ± 95,42	473,40 ± 131,17	$p_{1-2} > 0,05$
D ₄₅ (b)	479,30 ± 126,72	496,30 ± 160,22	513,30 ± 193,45	$p_{1-3} > 0,05$
D ₉₀ (c)	486,10 ± 123,84	490,60 ± 115,18	542,10 ± 145,39	$p_{2-3} > 0,05$
$p_{\text{trước sau cùng lô}}$	$p_{a-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05; p_{b-c} > 0,05$			-

Nhận xét: So sánh trong cùng lô ở các thời điểm trước nghiên cứu, sau uống “Thông xoang vương HV” 45 ngày và sau uống “Thông xoang vương HV” 90 ngày, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm nghiên cứu số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Độc tính cấp của viên nang “Thông xoang vương HV”

Chuột nhất trắng đã uống đến liều tối đa là 30g/kg thể trọng chuột (so với liều dự kiến có tác dụng, liều tối đa trên gắp $30/0,96 = 31,25$ lần), mà không thấy xuất hiện dấu hiệu của độc tính. Vì không có chuột chết nên chưa xác định được LD_{50} của “Thông xoang vương HV” trên chuột nhất trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Kết quả này cho thấy viên nang “Thông xoang vương HV” có tính an toàn cao trong thử nghiệm độc tính cấp, hay khoảng an toàn điều trị rộng [3], [8]. Các dược liệu dùng trong bào chế viên nang “Thông xoang vương HV” chủ yếu là những dược liệu từ lâu được sử dụng phổ biến trong dân gian cũng như trên lâm sàng, ngoài tế tân thì các dược liệu khác rất ít độc tính. Tế tân dạng dược liệu khô dùng để bào chế 1 viên nang “Thông xoang vương HV” 500mg là 156,25 mg. chuột đã uống đến liều cao nhất là 30g bột thuốc “Thông xoang vương HV” đồng nghĩa với đã uống $30 (g/kg)/500 (mg) \times 156,25 (mg) = 9,375 (g/kg)$ dược liệu tế tân. Anna K. Drew và cs (2002) có báo cáo về độc tính cấp đường uống của tế tân ở chuột nhất trắng với LD_{50} là 12,375 g/kg [5]. Trong nghiên cứu này tế tân đã được cho uống đến mức liều 9,375g/kg, tuy nhiên là tế tân được sử dụng trong cả bài thuốc chứ không phải tế tân dùng một mình. Nhiều dược liệu trong bài thuốc làm giảm tính cay nóng và độc tính của tế tân như đại hoàng, cát căn, đẳng sâm... Sự

phối hợp bài thuốc theo nguyên lý y học cổ truyền có thể đã làm giảm độc tính của tế tân, đồng thời với việc sử dụng liều thấp hơn nên nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy có biểu hiện độc tính cấp của viên nang “Thông xoang vương HV”.

4.2. Ảnh hưởng của viên nang “Thông xoang vương HV” lên tình trạng chung, thể trọng và các chỉ số huyết học của chuột

Theo WHO [8], tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm quan trọng khi đánh giá độc tính của thuốc thử.

Trọng lượng chuột 3 lô đều tăng so với trước nghiên cứu. Không có sự khác biệt về sự tăng trọng lượng giữa lô chứng và các lô dùng thuốc ($p > 0,05$). Như vậy, “Thông xoang vương HV” ở cả hai mức liều thử không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng chuột.

Chỉ số huyết học của chuột thí nghiệm được đánh giá trên các chỉ số: số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu của chuột thí nghiệm. Sau 90 ngày uống “Thông xoang vương HV”, tất cả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử, các chỉ số huyết học được đánh giá cũng đều không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Như vậy “Thông xoang vương HV” với các mức liều 560mg/kg/ngày và 1680 mg/kg/ngày với thời gian nghiên cứu 90 ngày không thấy ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học trên chuột cống trắng thực nghiệm. Thời gian nghiên cứu trên động vật thực nghiệm 90 ngày là thời gian đủ dài, là cơ sở khoa học cho việc sử dụng “Thông xoang vương HV” với thời gian trên 30 ngày ở trên lâm sàng.

Các dược liệu trong bài thuốc đều là những vị dược liệu được sử dụng lâu năm

trong y học cổ truyền, hầu như rất ít độc tính, ngoại trừ tế tân. Với liều dùng 560mg/kg/ngày và 1680 mg/kg/ngày, lượng tế tân dùng tương ứng sẽ là 560 (mg/kg) : 500 (mg) x 156,25 (mg) = 175 (mg/kg) và 1680 (mg/kg) : 500 (mg) x 156,25 (mg) = 525 (mg/kg). Ramesh T và cs (2009) đánh giá độc tính bán trường diễn của tế tân chiết bằng methanol, liều 500 mg/kg trên chuột cống trắng cho thấy an toàn, không có dấu hiệu gì bất thường [7]. Chiết xuất của tế tân bằng methanol được đánh giá là độc hơn so với chiết xuất bằng nước [6]. Viên nang Thông xoang vương HV được bào chế theo phương pháp chiết xuất bằng nước, tế tân được dùng phối hợp với 15 vị dược liệu khác theo nguyên lý y học cổ truyền giúp làm giảm độc tính tế tân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy an toàn không có dấu hiệu bất thường cả khi dùng ở liều cao với lượng thuốc dùng có tế tân là 525 mg. Kết quả này của chúng tôi là phù hợp so với kết quả của các tác giả đã công bố.

5. KẾT LUẬN

- Viên nang Thông xoang vương HV ở mức liều 30g/kg trong 1 ngày, gắp 31,25 lần liều dự kiến có tác dụng, mà chưa có biểu hiện độc tính cấp.

- Viên nang “Thông xoang vương HV” không ảnh hưởng đến thể trạng, cân nặng, và các chỉ số huyết học (hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) khi cho chuột cống trắng uống liều 560mg/kg/ngày và 1680 mg/kg/ngày liên tục trong 90 ngày.

Lời cảm ơn

Chúng tôi cảm ơn Bộ môn Dược lý,

Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2018)**, Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 223 - 789.
2. **Bùi Thế Hưng, Trần Thị Thanh Nga, Trần Minh Trường (2019)**, Tình hình nhiễm khuẩn và đề kháng kháng sinh trong bệnh lý viêm mũi xoang mạn có chỉ định phẫu thuật tại bệnh viện Chợ Rẫy 2017 – 2018, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, tập 23, số 3, trang 53.
3. **Đỗ Trung Đàm (2014)**, Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. **Nguyễn Kiều (1961)**, Cơ bản tính thuốc Nam, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 12 - 58.
5. **Drew AK, Whyte IM, Bensoussan A, Dawson AH, Zhu X, Myers SP (2002)**, Chinese Herbal Medicine Toxicology Database: Monograph on Herba Asari, “Xi Xin”, J Toxicol Clin Toxicol., 40:2, 169-172.
6. **Ramalingam M and Kim SJ (2015)**, Phytochemical, Toxicological and Pharmacological Studies of Asiasari Radix et Rhizoma: A Review, Trop J Pharm Res, 14(3): 545-554.
7. **Ramesh T, Lee K, Lee HW, Kim SJ (2009)**, Subacute toxicological evaluation of Asiasari radix methanol extract. Drug Chem Toxicol; 32: 243-251
8. **World Health Organization (2000)**, Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

SUMMARY**ACUTE TOXICITY IN MICE AND ITS AFFECTS ON RAT'S GENERAL HEALTH, WEIGHT AND HEMATOLOGICAL INDEX OF "THONG XOANG VUONG HV" CAPSULE****Nguyen Thanh Trung¹, Dinh Viet Hung³, Pham Ngoc Thao³, Le Thi Thanh Nhan²**¹Vietnam University of Traditional Medicine, ²Da nang Traditional Medicine Hospital³Vietnam Military Medical UniversityCorresponding author: **Le Thi Thanh Nhan**Email: tinhtam102@gmail.com

Objective: To evaluate the acute toxicity in mice and its affects on rat's general health, weight and hematology indexes of the "Thong xoang vuong HV" capsule.

Methods: Acute toxicity in Swiss mice was assessed according to Litchfield – Wilcoxon method [3] and WHO guidelines [8]. The effects of the remedy on general health and hematological indicators were evaluated when given to rats daily for 90 days. **Results:** Swiss mice were drank "Thong xoang vuong HV" with 5 doses from 7,5 g/kg to 30 g/kg body weight, 0.2mL/10g/time x 3 times/day, but no mice died or had any unnormal syptoms within 7 days after taking the drug. On Wistar rats drinking "Thong xoang vuong HV" during 90 days, the general health and body weight of the rats were normal, the hematological indicators (erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, white blood cells, platelets) of rats in the group taking the drug did not differ from the control group as well as before taking the drug. **Conclusions:** The acute toxicity not identify the LD50 on mice although they were taken the highest dose of 30g/kg. After 90 days of treatment with the doses of 560 mg/kg per day and 1680 mg/kg per day, "Thong xoang vuong HV" did not caused any harm to rat's health, body weight and the hematology indexes.

Key words: Thong xoang vuong HV, acute toxicity, hematology indexes.

KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐA HÌNH GEN (MTHFR, MTR, MTRR) Ở PHỤ NỮ CÓ TIỀN SỬ SẴY THAI

Nguyễn Thu Hằng¹, Nguyễn Thị Trang², Trần Huy Thịnh², Vũ Thị Huyền²,
Nguyễn Minh Tuấn², Phan Thị Tình³, Dương Hoàng Linh³, Lê Thị Minh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các đa hình gen: MTHFR (C677T và A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G) trên những phụ nữ có tiền sử sẩy thai. **Đối tượng nghiên cứu và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 mẫu máu của bệnh nhân có tiền sử sẩy thai được làm xét nghiệm đa hình gen MTHFR C677T và A1298C, MTR (A2756G), MTRR (A66G) bằng kỹ thuật Realtime – PCR trong mẫu DNA tách chiết từ máu ngoại vi tại Trung tâm tư vấn Di truyền, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Tỷ lệ kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp tử mang alen đột biến gen MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G và MTRR A66G lần lượt là 41%, 45%, 22% và 40%. Tổ hợp MTHFR (A1298C) và MTRR (A66G) biểu hiện tương tác bổ trợ với mức độ tương tác cao; tổ hợp giữa MTHFR (A1298C) và MTRR (A66G) với MTHFR (C677T) hoặc MTR (A2756G) thể hiện mức độ tương tác trung bình. Nguy cơ sẩy thai tái diễn tăng lên khi người phụ nữ mang phối hợp những kiểu gen đa hình này. **Kết luận:** Tổ hợp MTHFR (A1298C) và MTRR (A66G) biểu hiện tương tác bổ trợ với mức độ tương tác cao làm tăng nguy cơ sẩy thai tái diễn khi phụ nữ mang phối hợp kiểu đa hình này; tổ hợp giữa MTHFR (A1298C) và MTRR (A66G) với MTHFR (C677T) hoặc MTR (A2756G) thể hiện mức độ tương tác trung bình.

Từ khóa: sẩy thai, MTHFR, MTR, MTRR, Homocystein, Realtime – PCR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sẩy thai là một bệnh lý thai sản hay gặp ảnh hưởng đến tâm lý và sức khỏe của người phụ nữ cũng như gia đình họ. Nhiều nguyên nhân gây sẩy thai đã được xác định như bất thường nhiễm sắc thể (NST) ở bố mẹ, ở phôi thai, các bệnh lý tự miễn, rối loạn nội tiết, ...nhưng vẫn còn khoảng một nửa trường hợp chưa xác định được nguyên nhân³. Ngày nay một số nghiên cứu đã cho thấy các biến chứng sản khoa được cho là có liên quan đến sự tạo thành huyết khối trong các mạch máu của tuần hoàn tử cung rau nguyên nhân do các yếu tố tăng đông máu gây nên.

Homocystein là một chất có vai trò quan trọng trong chu trình Methyl hóa. Bình thường ở phụ nữ có thai, nồng độ homocystein máu giảm; sự tăng homocystein máu có thể liên quan đến một số bất thường về thai, bệnh lý huyết khối nhau thai... và có thể dẫn đến sẩy thai. Có rất nhiều nguyên nhân gây tăng nồng độ homocystein trong máu, trong đó nguyên nhân di truyền được nghiên cứu nhiều và chứng minh có liên quan đến tăng nồng độ homocystein. MTHFR, MTRR, MTR là 3 gen quy định 3 enzym quan trọng trong chu trình chuyển hóa homocystein trong cơ thể. Các đa hình gen của 3 gen này có thể dẫn đến sự gia tăng homocystein, từ đó có thể dẫn đến các rối loạn trong thai kỳ và cuối cùng là có thể dẫn đến sẩy thai.

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá về các đa hình gen MTHFR, MTR, MTRR liên quan đến tình trạng tăng đông di truyền ở phụ nữ có tiền sử sẩy thai. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích mô tả tỷ lệ một số đa hình gen

¹Bệnh viện A Thái Nguyên

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Phụ sản Trung Ương

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Thị Trang

Email: Trangnguyen@hmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 12/8/2021

Ngày phản biện: 13/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

MTHFR, *MTR* và *MTRR* mã hóa enzym chuyển hóa homocystein ở phụ nữ có tiền sử sẩy thai và bước đầu xác định mối liên quan giữa một số đa hình gen *MTHFR*, *MTR* và *MTRR* mã hóa enzym chuyển hóa homocystein và sẩy thai tái diễn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

100 phụ nữ có tiền sử sẩy thai (Sẩy thai trước 22 tuần hoặc trọng lượng thai dưới 500 gr)¹ có chỉ định làm xét nghiệm đa hình gen *MTHFR*, *MTR* và *MTRR* tại Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, trường Đại học Y Hà Nội từ 11/2019 đến 8/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân có tiền sử sẩy thai từ 1 lần trở lên.

- Các lần có thai là thai tự nhiên hoặc sau hỗ trợ sinh sản (IUI, IVF, ...).

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Bệnh nhân đã được xác định nguyên nhân rõ ràng dẫn tới tình trạng sẩy thai:

+Bất thường nhiễm sắc thể vợ chồng.

+Bất thường tử cung: hở eo tử cung, tử cung đôi, tử cung một sừng, vách ngăn tử cung ...

+Bất thường nội tiết tố: kháng thể kháng giáp, rối loạn pha hoàng thể.

Nghiên cứu này sử dụng tiêu chuẩn sẩy

thai tái diễn là có từ 1 lần sẩy thai liên tục trở lên, loại trừ những trường hợp chữa ngoài tử cung, chữa trứng, sẩy thai sinh hoá và các thai sẩy này phải dưới 22 tuần.

2.2. Thời gian và thời gian nghiên cứu

- *Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 10/2019 đến tháng 6/2021

- *Địa điểm nghiên cứu:* Trung tâm tư vấn di truyền, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2.3. Mẫu nghiên cứu: chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện. Có 100 trường hợp sẩy thai thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang.

2.5. Phương pháp tiến hành nghiên cứu

Tách chiết ADN: ADN được tách chiết từ máu ngoại vi (chống đông EDTA) bằng kit tách ADN Express của hãng Lytech (Nga).

Xác định đột biến: Để khuếch đại các gen cần nghiên cứu, chúng tôi dùng kỹ thuật real-time PCR để nhân từng gen bằng bộ kit Folaty của công ty Lytech (Nga) với 40 chu kỳ. Bộ kit này đã được chứng nhận IVD và được áp dụng rộng rãi trên thế giới, đặc biệt là các nước Châu Âu. Bộ kit dùng để phát hiện 4 đa hình bao gồm: A1298C và C677T của gen *MTHFR*, A2756G của gen *MTR*, A66G của gen *MTRR*. Thành phần của bộ kit bao gồm: Tag polymerase và hỗn hợp phản ứng chứa các mồi cần thiết với 2 đầu dò là HEX và FAM.

Bảng 2.1. Trình tự mồi của các đa hình gen *MTHFR*, *MTR* và *MTRR*

Đa hình	Mồi xuôi	Mồi ngược	Kích thước sản phẩm	Enzyme cắt giới hạn
<i>MTHFR</i> C677T (Ala222Val)	5'-TGAAGGAGAAG GTGTCTGCGGGA-3'	5'-AGGACGGTGC GGTGAGAGTG-3'	198 bp	<i>Hinf</i> I
<i>MTHFR</i> A1298C (Glu429Ala)	5'-AAGGAGGAGCT GCTGAAGATG-3'	5'-CTTTGCCATG TCCACAGCATG-3'	163 bp	<i>Mbo</i> II
<i>MTRR</i> A66G (Ile22Met)	5'-CAGGCAAAGGCC ATCGCAGAAGA-3'	5'-CACTTCCCAACCA AAATTCTTCAAAG-3'	151 bp	<i>Nsp</i> I
<i>MTR</i> A2756G (Asp919Glu)	5'-TGTTCCAGCTG TTAGATGAAAATC-3'	5'-GATCCAAAGCCT TTTACTCTCTC-3'	189 bp	<i>Hae</i> III

Chu trình luân nhiệt: Giai đoạn khởi đầu ở 94 ° C trong 3 phút, giai đoạn tách mạch 94 ° C trong 15s, giai đoạn gắn mồi và kéo dài ở 64 ° C trong 40 s, lặp lại 40 chu kì.

2.6. Xử lý số liệu

Phần mềm MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) là một công cụ dùng để xác định tương tác gen - gen và tương tác gen - môi trường mà không thể xác định được bằng các phương pháp thống kê truyền thống, đặc biệt là trong lĩnh vực di truyền học ở người⁴. Phương pháp MDR cho phép giảm số lượng cỡ mẫu khi xác định các tương tác bằng cách tổng hợp tất cả các tổ hợp gen và có thể xác định được tổ hợp 2, 3, 4, ... thậm chí hàng trăm alen tương tác. Phương pháp thống kê này bao gồm 10 lần kiểm định chéo và kiểm tra các hoán vị tổ hợp gen để giảm thiểu kết quả dương tính giả bằng kiểm tra dữ liệu đa chiều. Với kiểm định chéo 10 lần, dữ liệu được chia thành 10 phần bằng nhau và mô hình tương tác gen

được xây dựng từ 9/10 tập dữ liệu (bộ dữ liệu thử nghiệm) và sau đó được kiểm tra lại từ 1/10 dữ liệu còn lại (bộ dữ liệu kiểm tra). Điều này được thử nghiệm lặp lại cho mỗi bộ dữ liệu thử nghiệm (9/10) và bộ dữ liệu kiểm tra (1/10), từ đó tính trung bình 10 lỗi dự đoán kết quả để xác định các tổ hợp có độ tái lập cao và lỗi dự đoán thấp nhất.

Sau khi xác định được các tổ hợp gen có ý nghĩa, tiến hành phân tích gom nhóm (clustering) các tổ hợp gen và xây dựng bản đồ cây (Dendrogram). Dựa theo màu sắc của các đường biểu diễn sẽ dễ dàng nhận ra mức độ tương tác giữa các tổ hợp gen: màu đỏ và màu cam thể hiện tương tác hỗ trợ - mức độ tương tác cao, màu nâu biểu thị mức độ tương tác trung bình, màu xanh lá cây và màu xanh da trời thể hiện sự thiếu hoặc không tương tác⁵.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MTHFR

Bảng 3.1. Tỷ lệ các đa hình gen MTHFR

Đa hình gen	C677T (n/%)	A1298C (n/%)
Đồng hợp tử bình thường	59	55
Dị hợp tử đa hình	38	38
Đồng hợp tử đa hình	3	7
Tổng	100	100

Nhận xét: Tỷ lệ đa hình MTHFR C677T và A1298C gặp khá cao lần lượt là 41% và 45%, trong đó tỷ lệ gặp đồng hợp tử đa hình

A1298C cao hơn so với C677T (7 trường hợp so với 3 trường hợp).

Bảng 3.2. Tần số đa hình gen MTHFR C677T và A1298C

Kiểu gen	677CC (Bình thường)	677CT (Dị hợp)	677TT (Đồng hợp)
1298AA (Bình thường)	26%	26%	3%
1298AC (Dị hợp)	26%	12%	0%
1298CC (Đồng hợp)	7%	0%	0%

Nhận xét: Tần số dị hợp tử kép MTHFR A1298C và C677T là 12%. Không có trường hợp đồng hợp tử kép và đồng hợp một đa hình kết hợp với dị hợp tử đa hình còn lại. Trường hợp dị hợp tử đơn của hai đa hình gặp với tỷ lệ ngang nhau là 26%.

Bảng 3.3. Tần số đa hình gen MTHFR C677T và A1298C

Kiểu gen	677CC (Bình thường)	677CT (Dị hợp)	677TT (Đồng hợp)
1298AA (Bình thường)	26%	26%	3%
1298AC (Dị hợp)	26%	12%	0%
1298CC (Đồng hợp)	7%	0%	0%

Nhận xét: Tần số dị hợp tử kép MTHFR A1298C và C677T là 12%. Không có trường hợp đồng hợp tử kép và đồng hợp một đa hình kết hợp với dị hợp tử đa hình còn lại. Trường hợp dị hợp tử đơn của hai đa hình gặp với tỷ lệ là 26%.

3.2 MTRR

Bảng 3.4. Tỷ lệ đa hình gen MTRR và MTRR

Đa hình gen MTRR	MTRR A66G (n/%)	MTR A2756G (n/%)
Đồng hợp tử bình thường	60	78
Dị hợp tử đa hình	32	21
Đồng hợp tử đa hình	8	1
Tổng	100	100

Nhận xét: Tỷ lệ gặp đa hình MTRR A66G chiếm tỷ lệ khá cao 40%, trong đó tỷ lệ đồng hợp tử đa hình là 8%. Tỷ lệ gặp đa hình MTR A2756G là 22%, trong đó tỷ lệ đồng hợp tử đa hình là 1%.

Bảng 3.5. Tổ hợp các tương tác gen có giá trị nhất ở các locus của các đa hình gen

Các kiểu tương tác 2, 3, 4 locus	Độ tái lập (Consistency)	Độ chính xác cân bằng (Balanced Accuracy)	
		Lý thuyết (Training)	Thực nghiệm (Testing)
MTHFR (A1298C) và MTR (A2756G)	10/10	0,75	0,75
MTHFR (C677T) và MTHFR (A1298C) và MTR (A2756G)	8/10	0,7	0,65
MTHFR (C677T) và MTHFR (A1298C) và MTR (A2756G) và MTRR (A66G)	10/10	0,675	0,675

Kết quả bảng 3.4 cho thấy tổ hợp gen có giá trị nhất là kiểu tổ hợp *MTHFR* (A1298C) và *MTR* (A2756G) với độ tái lập là 10/10, độ chính xác cân bằng lý thuyết và thực nghiệm đều bằng 0,75. Tiếp theo là tổ hợp

MTHFR (C677T) và *MTHFR* (A1298C) và *MTR* (A2756G) và *MTRR* (A66G) cũng có độ tái lập 10/10 nhưng có độ chính xác cân bằng lý thuyết và thực nghiệm thấp là 0,675.



Biểu đồ 3.1. Biểu đồ dự đoán các tổ hợp gen có giá trị tiên đoán cao nhất

Chú thích: màu đỏ và màu cam thể hiện tương tác hỗ trợ - mức độ tương tác cao, màu nâu biểu thị mức độ tương tác trung bình, màu xanh lá cây và màu xanh da trời thể hiện sự thiếu hoặc không tương tác.

Trên cơ sở của mô hình xây dựng bằng phần mềm MDR chúng tôi tiến hành phân tích gom nhóm (clustering) các tổ hợp gen và xây dựng bản đồ cây (Dendrogram). Mô hình cho thấy tổ hợp *MTHFR* (A1298C) và *MTRR* (A66G) biểu hiện tương tác hỗ trợ với mức độ tương tác cao nhất; tổ hợp giữa *MTHFR* (A1298C) và *MTRR* (A66G) với *MTHFR* (C677T) hoặc *MTR* (A2756G) thể hiện mức độ tương tác trung bình; tổ hợp *MTHFR* (C677T) và *MTR* (A2756G) biểu hiện sự thiếu hoặc không tương tác.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát thấy: Dạng dị hợp và đồng hợp của đa hình C677T làm giảm tương ứng 40% và trên 70% chức năng của enzym *MTHFR*, còn đa hình A1298C dạng dị hợp và đồng hợp sẽ làm giảm tương ứng 20% và 40% chức năng enzym⁶. Một người mang đồng thời dạng dị hợp của hai đa hình này thì hoạt động của enzyme *MTHFR* chỉ đạt 48% so với người bình thường và người này có nồng độ folat thấp trong huyết tương và có nguy cơ cao mất thai⁷. Tỷ lệ gặp dị hợp tử hai đa hình trong nghiên cứu này là

12%, cao hơn nghiên cứu của Đào Thị Trang ở đối tượng phụ nữ sẩy thai, thai lưu liên tiếp là 4,2%². Do vậy các đối tượng mang dị hợp tử kép về 2 đa hình này của gen *MTHFR* nên có chế độ ăn bổ sung folat, vitamin B12, vitamin B6 hợp lý để có thể có thai kỳ khỏe mạnh ở lần có thai tiếp theo⁸.

Còn đối với đa hình gen *MTRR* thì tỷ lệ các kiểu gen AA, AG và GG của đa hình A66G trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 60%, 32% và 8%. Nghiên cứu của Madjunkova ở người Slovenia cho biết tỷ lệ alen 66G cao hơn tỷ lệ alen 66A (56,9% so với 43,1%)⁹. Như vậy là có sự khác biệt khá lớn về tỷ lệ các kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu tương đồng trên thế giới, cụ thể là tỷ lệ đồng hợp tử đa hình GG của các nghiên cứu này cao hơn 2 lần nghiên cứu của chúng tôi.

Đối với đa hình gen *MTR* thì các tỷ lệ này ở nghiên cứu của Mamedaliyeva là 35,3%, 48% và 16,7%¹⁰. Nghiên cứu của Фесаї ở đối tượng phụ nữ có tiền sử sẩy thai cho biết tỷ lệ của các kiểu gen AA, AG và GG của đa hình A2756G lần lượt là 45,3%, 35,8% và 18,9%¹¹. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ các kiểu gen lần lượt là

78%, 21% và 1%. Như vậy tỷ lệ gặp đa hình A2756G của gen *MTR* trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn rất nhiều lần các nghiên cứu tương đồng trên thế giới. Có vẻ như đa hình A2756G gặp phổ biến hơn ở bệnh nhân tại các nước Đông Âu hơn là ở Việt Nam.

Trên cơ sở của mô hình xây dựng bằng phần mềm MDR chúng tôi tiến hành phân tích gom nhóm (clustering) các tổ hợp gen và xây dựng bản đồ cây (Dendrogram). Mô hình cho thấy tổ hợp *MTHFR* (A1298C) và *MTRR* (A66G) biểu hiện tương tác hỗ trợ với mức độ tương tác cao nhất; tổ hợp giữa *MTHFR* (A1298C) và *MTRR* (A66G) với *MTHFR* (C677T) hoặc *MTR* (A2756G) thể hiện mức độ tương tác trung bình. Do vậy những cá thể mang phối hợp những kiểu gen đa hình trên thì nguy cơ sẩy thai tái diễn tăng lên đáng kể.

Nghiên cứu của chúng tôi đã bước đầu chỉ ra rằng các tương tác gen-gen của các đa hình gen *MTHFR*, *MTR* và *MTRR* có thể làm tăng nguy cơ gây sẩy thai tái diễn. Điều này có thể giải thích là các đa hình gen *MTHFR*, *MTR* và *MTRR* dẫn đến tăng homocystein máu và tình trạng huyết khối; trong điều kiện di truyền, sự tạo huyết khối làm thay đổi tính đồng bộ giữa quá trình phân huỷ fibrin và quá trình hình thành fibrin, dẫn đến hạn chế sự xâm nhập của nguyên bào nuôi, làm hạn chế nguyên bào nuôi, gây sẩy thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ do thai không thể phát triển.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ một số đa hình gen *MTHFR*, *MTR* và *MTRR* mã hóa enzym chuyển hóa homocystein trong nhóm đối tượng nghiên cứu: Tỷ lệ các kiểu gen CT và TT của đa hình *MTHFR* C677T là 38% và 3%. Tỷ lệ các kiểu gen AC và CC của đa hình *MTHFR* A1298C là 38% và 7%. Tỷ lệ dị hợp tử kép 2 đa hình *MTHFR* C677T và A1298C là 12%. Tỷ lệ các kiểu gen AG và GG của đa hình *MTRR* A66G là 32% và 8%. Tỷ lệ các

kiểu gen AG và GG của đa hình *MTR* A2756G là 21% và 1%.

Tổ hợp *MTHFR* (A1298C) và *MTRR* (A66G) biểu hiện tương tác hỗ trợ với mức độ tương tác cao; tổ hợp giữa *MTHFR* (A1298C) và *MTRR* (A66G) với *MTHFR* (C677T) hoặc *MTR* (A2756G) thể hiện mức độ tương tác trung bình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2015)**. Hướng dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Các Bệnh Sản Phụ Khoa. 7-16.
2. **Đào Thị Trang, Đoàn Thị Kim Phượng, Hoàng Thị Ngọc Lan (2017)**. Khảo sát một số đột biến gen liên quan tới chứng ưa huyết khối di truyền ở phụ nữ sẩy thai, thai chết lưu tái diễn. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. Published online 2017
3. **Shahine L, Lathi R (2015)**. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*;42(1):117-134
4. **Ritchie MD, Hahn LW, Moore JH. (2003)**. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genet Epidemiol.*;24(2):150-157. doi:10.1002/gepi.10218
- 2 **Dato S, Soerensen M, De Rango F, et al (2018)**. The genetic component of human longevity: New insights from the analysis of pathway-based SNP-SNP interactions. *Ageing Cell.*;17(3). doi:10.1111/accel.12755
- 3 **Van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, et al. (1998)**. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects. *Am J Hum Genet.*;62(5):1044-1051. doi:10.1086/301825
- 4 **Al-Achkar W, Wafa A, Ammar S, et al. (2017)**. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms

- With Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women. *Reprod Sci*; 24(9):1275-1279.
- 5 **Serapinas D, Boreikaite E, Bartkeviciute A, Bandzeviciene R, Silkunas M, Bartkeviciene D. (2017).** The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reprod Toxicol.*;72:159-163.
doi:10.1016/j.reprotox.2017.07.001
- 6 **Madjunkova S, Volk M, Peterlin B, Plaseska-Karanfilska D. (2012).** Detection of Thrombophilic Mutations Related to Spontaneous Abortions by a Multiplex SNaPshot Method. *Genet Test Mol Biomarkers.*;16(4):259-264.
doi:10.1089/gtmb.2011.0173
- 7 **Mamedaliyeva N, Aimbetova A, Svyatova G. (2011).** The role of polymorphisms in genes of folate metabolism and hyperhomocysteinemia in realization of missed abortion in the 1st trimester. *MHSJ.*;6:17-22.
doi:10.15208/mhsj.2010.102
- 8 **Фесай ОА, Стрелко ГВ, Зайченко ГВ, Уланова ВВ (2018).** Analysis of frequencies of polymorphism of folate-cycle genes in women from different regions of ukraine: own study and review. *RE.*;42):21-27. doi:10.18370/2309-4117.2018.42.21-27

SUMMARY

INVESTIGATION OF SEVERAL POLYMORPHISMS GENES (MTHFR, MTR, MTRR) IN FEMALE WITH HISTORY OF MISCARRIAGE

Nguyen Thu Hang¹, Nguyen Thi Trang², Tran Huy Thinh², Vu Thi Huyen², Nguyen Minh Tuan², Phan Thi Tinh³, Duong Hoang Linh³, Le Thi Minh³

¹Thai Nguyen A Hospital, ²Hanoi Medical University

³National Hospital of obstetrics and Gynecology

Corresponding author: **Nguyen Thi Trang**

Email: Trangnguyen@hmu.edu.vn

Objective: Miscarriage is a significant clinical problem of different etiologies. Recently, some studies have shown that the polymorphisms of *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* gene lead to hyperhomocysteinemia and possibly related miscarriages in women. This study aimed to describe the prevalence of genetic polymorphisms in homocysteine (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G and *MTRR* A66G) in women with miscarriage and initially determine the association between these genetic polymorphisms and recurrent pregnancy loss (RPL). **Methods:** Study subjects comprised 100 women who have one or more spontaneous abortion. Polymorphisms were determined by real-time PCR technique in Hanoi Medical University Hospital. **Results:** The prevalence of genetic polymorphisms of *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G and *MTRR* A66G were 41%, 45%, 22% and 40%, respectively. The combination of *MTHFR* (A1298C) and *MTRR* (A66G) indicates the high-level synergies on the phenotype; the combination of *MTHFR* (A1298C) and *MTRR* (A66G) with *MTHFR* (C677T) or *MTR* (A2756G) indicates a medium-level interaction. If a woman carries these polymorphic combinations, the risk of RPL will increase.

Keywords: miscarriage, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, real-time PCR

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU CỦA BỆNH NHÂN THIẾU YẾU TỐ VII ĐƠN ĐỘC TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Đường Thị Thúy Hương¹, Trần Thị Kiều My¹, Nguyễn Thị Mai²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông máu của bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang 53 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu yếu tố VII đơn độc. **Kết quả:** Trong 53 bệnh nhân, nam giới chiếm 45,3%. Trung bình tuổi chẩn đoán là 23,5±18,4 tuổi. Xuất huyết dưới da là triệu chứng hay gặp nhất (35,8%), rong kinh là triệu chứng hay gặp nhất ở phụ nữ, các xuất huyết nghiêm trọng như xuất huyết não, chảy máu dạ dày hiếm gặp với tỉ lệ lần lượt là 3,8% và 9,4%. 19 bệnh nhân (35,8%) không có triệu chứng xuất huyết. Trong tổng số bệnh nhân có 64,2% bệnh nhân mức độ nặng, 13,2% mức độ trung bình, 22,6% mức độ nhẹ. Tất cả bệnh nhân đều có PTs kéo dài với giá trị trung vị là 34,5(s), nồng độ yếu tố VII trung vị là 4%. **Kết luận:** Thiếu yếu tố VII đơn độc gặp ở cả nam và nữ với tỷ lệ như nhau, xuất huyết dưới da là triệu chứng hay gặp nhất. Có 19 bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng, trong đó có 10 bệnh nhân (52,6%) thiếu yếu tố VII mức độ nặng.

Từ khóa: Thiếu yếu tố VII, chảy máu, nồng độ yếu tố VII.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu yếu tố VII được mô tả lần đầu tiên năm 1951 bởi Alexander và cộng sự [2], là rối loạn đông cầm máu hay gặp nhất trong các rối loạn chảy máu hiếm gặp (Rare bleeding disorders). Ước tính bệnh gặp với tỉ lệ 1:500000, tỷ lệ thực tế có thể cao hơn do sự hiện diện của các cá nhân bị bệnh nhưng không triệu chứng. Các bệnh nhân bị thiếu yếu tố VII đơn độc dẫn đến bất thường hình thành cục máu đông, kéo dài thời gian đông máu, có thể gặp những chảy máu kéo dài, chảy máu không kiểm soát được. Tuy nhiên biểu hiện lâm sàng của các bệnh nhân là không giống nhau, từ nhẹ không có triệu chứng đến những chảy máu nặng đe dọa tính mạng như xuất huyết não, chảy máu tiêu hóa ... Những bệnh nhân

không có triệu chứng dễ bị bỏ sót, dẫn đến chảy máu kéo dài sau phẫu thuật hoặc chấn thương. Tại viện Huyết học-Truyền máu trung ương hiện đang quản lý 53 bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc. Do tỉ lệ mắc bệnh thấp, nên kiến thức về bệnh còn hạn chế, việc chẩn đoán và xử trí bệnh nhân còn bị bỏ sót, gây hậu quả bất lợi cho bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: “Mô tả đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đông máu của bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc được chẩn đoán tại viện Huyết học-Truyền máu trung ương”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 53 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu yếu tố VII đơn độc tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương giai đoạn 2011-2021.

- Không mắc các bệnh kèm theo như ung thư, bệnh hệ thống, bệnh về gan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, gồm cả hồi cứu và tiến cứu.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết Học-Truyền máu Trung ương

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Đường Thị Thúy Hương

Email: duongthuyhuong4t@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 05/10/2021

Ngày phản biện: 12/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện
- Các chỉ số nghiên cứu
 - + Đặc điểm lâm sàng: Đặc điểm xuất huyết cơ, khớp, chảy máu mũi, chảy máu chân răng, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết não, rong kinh, tiểu máu, huyết khối.
 - + Đặc điểm xét nghiệm: Chỉ số xét nghiệm đông máu: Fibrinogen, PT, rAPTT, TT, nồng độ yếu tố VII.
- Các kĩ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Các kĩ thuật xét nghiệm được thực hiện tại khoa đông máu.
- Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu.
 - + Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại mức độ nặng theo ISTH [8]
 - + Tiêu chuẩn bất thường chảy máu theo ISTH 2016 [3]
 - + Chẩn đoán xác định huyết khối bằng siêu âm Doppler mạch.
- Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu yếu tố VII đơn độc thỏa mãn tiêu chuẩn. Sử dụng phiếu thu

thập số liệu khai thác tiền sử chảy máu, xét nghiệm đông máu.

2.3. Phương pháp phân tích số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 16.0

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tuân thủ theo các quy định y đức của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Các bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu, không phải trả chi phí nào thêm ngoài chi phí điều trị. Các bệnh nhân có thể rời bỏ nghiên cứu bất cứ lúc nào.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Trong 53 đối tượng nghiên cứu, có 24 bệnh nhân nam (45,3%), 29 bệnh nhân nữ (54,7%). Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ là như nhau với ($p>0,05$)

Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là $23,5\pm 18,4$ tuổi, nhỏ nhất là 1 tháng tuổi, lớn nhất là 75 tuổi.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng (n=53)

Đặc điểm lâm sàng		Số lượng (n)	%
Triệu chứng lâm sàng	Xuất huyết dưới da	19	35,8
	Chảy máu mũi	16	30,2
	Chảy máu chân răng	14	26,4
	Rong kinh	11	52,4*
	Chảy máu dạ dày	5	9,4
	Chảy máu khớp	3	5,7
	Tụ máu cơ	3	5,7
	Tiểu máu	2	3,8
	Chảy máu não	2	3,8
	Chảy máu sau phẫu thuật	2	3,8
	Huyết khối	0	0
Đặc điểm có triệu chứng và không triệu chứng	Có triệu chứng	34	64,2
	Không triệu chứng	19	35,8

*Tỷ lệ tính trên 21 bệnh nhân nữ trên 10 tuổi.

Nhận xét: Xuất huyết dưới da là triệu chứng hay gặp nhất (chiếm 35,8%). Có 4

bệnh nhân được chẩn đoán thiếu yếu tố VII sau xuất huyết não hoặc có chảy máu kéo

dài sau phẫu thuật. Trên tổng số 53 bệnh nhân có 19 bệnh nhân không có triệu chứng xuất huyết trên lâm sàng chiếm tỉ lệ 35,8%.

3.3. Đặc điểm xét nghiệm

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm

Đặc điểm xét nghiệm		Trung vị	Min-Max
ĐMHT	PT%	14	2-90
	PTs	34,5	12-320
	rAPTT	1,13	0,85-1,34
	rTT	1,03	0,8-1,3
	Fibrinogen (g/L)	3,02	1,75-4,82
Số lượng tiểu cầu (G/L)		269	104-590
Kháng đông ngoại sinh		Âm tính	
Định lượng yếu tố (%)	II	84,5	40-144,4
	V	87	48,6-146
	VII	4	0,1-47,1
	X	85,9	57,3-125

Nhận xét: Các chỉ số số lượng tiểu cầu, fibrinogen, rAPTT, TT bình thường, PTs kéo dài đơn độc, trung vị là 34,5s. Nồng độ yếu tố VII giảm, nồng độ trung vị là 4%.

Bảng 3: Tỷ lệ có xuất huyết ở các mức độ giảm yếu tố VII

	Nồng độ yếu tố VII	Nồng độ yếu tố VII trung vị	Triệu chứng xuất huyết		Tổng số	P ^{Fisher's Exact}
			Có	Không		
Mức độ nặng	Nặng (0-10%)	1%	24/53	10/53	34/53	p>0.05
	Trung bình (10-20%)	17,9%	4/53	3/53	7/53	
	Nhẹ (20-50%)	28,4%	6/53	6/53	12/53	
Tổng số			34/53	19/53	53 (100%)	

Nhận xét: Có 34 bệnh nhân thiếu yếu tố VII ở mức độ nặng, chiếm 64,2%. Trong đó có 10 bệnh nhân (29,4%) không có triệu chứng lâm sàng.

Nồng độ yếu tố VII trung vị của mức độ nặng là 1%, mức độ trung bình và nhẹ lần lượt là 17,9% và 28,4%. Mức độ nặng của bệnh không có mối liên quan với triệu chứng xuất huyết trên lâm sàng (p>0,05).

4. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm chung

Trong 53 đối tượng nghiên cứu, có 24 bệnh nhân nam (45,3%), 29 bệnh nhân nữ (54,7%). Tỷ lệ nam nữ là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới vì gen quy định tổng hợp yếu tố VII nằm trên

NST 13, không liên quan đến giới tính, nên cả nam và nữ đều có nguy cơ mắc bệnh như nhau.

Tuổi trung bình chẩn đoán là $23,5 \pm 18,4$ tuổi, thấp nhất là 1 tháng tuổi, lớn nhất là 75 tuổi. Theo nghiên cứu của Herrmann và cộng sự trên 717 đối tượng ở Châu Âu và Châu Mỹ La tinh, tuổi trung bình chẩn đoán là 30 [4]. Sự khác biệt về tuổi có thể được giải thích do sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng.

4.2. Về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân thiếu yếu tố VII

Theo bảng 1, trong số 53 đối tượng nghiên cứu, có 19 đối tượng không có triệu chứng xuất huyết trên lâm sàng, chiếm 35,8%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Zafer Salcioglu năm 2012, trên 73 trường hợp có 31 trường hợp không có triệu chứng lâm sàng (chiếm 42,5%) ($p > 0.05$) [9].

Cũng theo bảng 1, xuất huyết dưới da là triệu chứng hay gặp nhất, chiếm 35,8%, chảy máu cam chiếm 30,2%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Zafer Salcioglu năm 2012, với tỷ lệ xuất huyết dưới da, chảy máu mũi lần lượt là 28,5% và 33,7%. Trong khi theo nghiên cứu của Mariani tỷ lệ này cao hơn, lần lượt là 62% và 83% [5]. Tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn có thể được giải thích do các triệu chứng xuất huyết thường nhẹ, nên bệnh nhân Việt Nam thường bỏ qua mà không đi khám.

Tỷ lệ xuất huyết nặng như xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa, đái máu gặp lần lượt với tỉ lệ là 3,8%, 9,4%, 3,8%. Kết quả nghiên cứu của Mariani và cộng sự, với tỉ lệ những xuất huyết này lần lượt là 7%, 11%, 12% [5]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp được chẩn đoán thiếu yếu tố VII sau khi có xuất huyết não lần đầu tiên, và cả 2 trường hợp này đều có xuất huyết não tái diễn nhiều lần, 1 trong 2 bệnh nhân đã tử vong ở lần xuất huyết não thứ 6.

Nghiên cứu của Mariani và cộng sự cũng ghi nhận tỷ lệ chảy máu kéo dài sau phẫu thuật ở các bệnh nhân thiếu yếu tố VII

là 34%[5], trong khi tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 3.8%. Sự khác biệt này do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ, những bệnh nhân không triệu chứng còn bị bỏ sót trong cộng đồng.

Nghiên cứu của Napolitano năm 2016 trên 234 bệnh nhân nữ thiếu yếu tố VII, ghi nhận tỷ lệ rong kinh là 46,4% [7]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, rong kinh là triệu chứng hay gặp nhất ở nữ giới. Có 11 bệnh nhân, chiếm 52,4% số bệnh nhân nữ có độ tuổi từ 10 đến 50, trong đó có 7 bệnh nhân đến khám vì triệu chứng rong kinh, chiếm 33,3%.

Theo 1 số nghiên cứu trên thế giới [5], các đợt huyết khối được báo cáo ở 3-4% bệnh nhân thiếu yếu tố VII, đặc biệt khi có phẫu thuật hoặc điều trị thay thế, tuy nhiên các đợt huyết khối tự phát cũng có thể xảy ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận bệnh nhân nào xuất hiện huyết khối.

4.3. Về đặc điểm xét nghiệm

Chúng tôi không gặp trường hợp nào số lượng tiểu cầu, Fibrinogen giảm, rAPTT, TT kéo dài. Do yếu tố VII tham gia vào con đường đông máu ngoại sinh, do vậy, xét nghiệm thông thường chỉ có PTs kéo dài, PT% giảm, và nồng độ yếu tố VII trong huyết tương giảm ($< 50\%$), các chỉ số khác trong giới hạn bình thường. Trong nghiên cứu của chúng tôi PTs trung vị là 34,5(s) dao động từ 12 đến $>320s$, PT % trung vị là 14%, nồng độ yếu tố VII trung vị là 4 (%), dao động từ 0,1% đến 47,1%. Kết quả này có khác biệt với kết quả của Lâm Thị Mỹ và cộng sự năm 2014, khi nghiên cứu trên 6 bệnh nhi [1]. Chỉ số PTs trung vị là 36,5s, nồng độ yếu tố VII trung vị là 3% ($p < 0.05$). Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên số lượng bệnh nhân lớn hơn, có cả mức độ nhẹ và trung bình, có những bệnh nhân chỉ tình cờ phát hiện bệnh khi đi khám. Trong khi nghiên cứu của Lâm Thị Mỹ thực hiện trên nhóm bệnh nhi có triệu chứng từ rất sớm.

Theo bảng 3, tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng chiếm chủ yếu trong nghiên cứu

chiếm 64,2%. Điều này có thể giải thích do các bệnh nhân mức độ nặng thường có chảy máu tự phát, do đó đi khám và được phát hiện bệnh nhiều hơn, trong khi đó các bệnh nhân mức độ nhẹ và trung bình thường ít có biểu hiện lâm sàng, chỉ phát hiện tình cờ khi đi khám.

Nồng độ yếu tố VII trung vị của các nhóm nặng, nhẹ, trung bình lần lượt là 1%, 17,9%, 28.4%.

Tuy nhiên theo bảng 3, không có mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh và triệu chứng xuất huyết trên lâm sàng ($p>0,05$). Điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới.[6]

5. KẾT LUẬN

Thiếu yếu tố VII đơn độc gặp ở nam và nữ với tỷ lệ như nhau. Triệu chứng xuất huyết dưới da là triệu chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc (35,8%). Tuy nhiên bệnh nhân thiếu yếu tố VII đơn độc cũng có thể gặp các xuất huyết nghiêm trọng đe dọa tính mạng như xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa. Giá trị PTs trung vị là 35,5%, nồng độ yếu tố VII trung vị là 4%. Có 35,8% số bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới thầy cô trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ để nghiên cứu để hoàn thành. Chúng tôi cũng cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Trung tâm Hemophilia (Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương), các đồng nghiệp đã giúp đỡ, tạo điều kiện để nghiên cứu được hoàn thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lâm Thị Mỹ, Nguyễn Minh Tuấn (2014). Đặc điểm chẩn đoán và điều trị bệnh thiếu yếu tố VII bẩm sinh tại bệnh viện Nhi đồng 1, thành phố Hồ Chí Minh.

Tạp Chí Y Học Việt Nam, 115–123.

- 2. Factor VII. National Hemophilia Foundation,** <https://www.hemophilia.org/Bleeding - Disorders/ Types - of - h Bleeding - Disorders / Other- Factor - Deficiencies / Factor-VII>.
- 3. F R., A T., T A. (2010).** ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost JTH*, **8(9)**.
- 4. Herrmann F.H., Wulff K., Auerswald G. (2009).** Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, **15(1)**, 267–280
- 5. Mariani G. và Bernardi F. (2009).** Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*, **35(4)**, 400–406.
- 6. Minno M.N.D.D., Dolce A., Mariani G. (2013).** Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost*, **109(6)**, 1051–1059.
- 7. Napolitano M., Di Minno M.N.D., Batorova A. (2016).** Women with congenital factor VII deficiency: clinical phenotype and treatment options from two international studies. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, **22(5)**, 752–759.
- 8. Peyvandi F., Michele D.D., Bolton-Maggs P.H.B. (2012).** Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost*, **10(9)**, 1938–1943.
- 9. Salcioglu Z., Akcay A., Sen H.S. (2012).** Factor VII deficiency: A single-center experience. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*, **18(6)**, 588–593.

SUMMARY**CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND BLOOD COAGULATION TESTING ON PATIENTS WITH FACTOR VII DEFICIENCY ALONE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION, HANOI, VIETNAM****Duong Thi Thuy Huong¹, Tran Thi Kieu My¹, Nguyen Thi Mai²**

¹Hanoi Medical University, ²National Institute of Hematology and Blood Transfusion,
Corresponding author: Duong Thi Thuy Huong
Email: Duongthuyhuong4t@gmail.com

Objective: Describe the clinical and blood coagulation testing of patients with factor VII deficiency alone at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Methods:** Cross-sectional description of 53 patients diagnosed with factor VII deficiency alone. **Results:** In 53 patients, men was for 45,3%. The median age at diagnosis was 23,5±18,4 years. Bruising is the most common symptom (35,8%). Menorrhagia is the most common symptom in women. The ratio of CNS bleeding and GI bleeding was 3,8% and 9,4%. Nineteen (35,8%) of them were asymptomatic. We found that 64,2% of them were severe, 13,2% were moderate and 22,6% were mild factor VII deficiency. All patients had prolonged PT. Median PT(s) was 34,5(s), median PT% was 14%, median FVII level was 4%. **Conclusion:** Factor VII deficiency alone is found in both men and women with equal rates and subcutaneous hemorrhage is the most common symptom. Nineteen patients of them were asymptomatic, including ten patients (52,6%) were server factor VII deficiency. **Keywords:** Factor VII deficiency, bleeding, factor VII level.

DẤU ẮN MIỄN DỊCH VÀ TỔ HỢP DẤU ẮN MIỄN DỊCH BẤT THƯỜNG Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO B BẰNG KỸ THUẬT FLOW CYTOMETRY

Lê Mai Linh¹, Bạch Quốc Khánh², Nguyễn Hà Thanh¹
Mạc Đăng Tuấn³, Lê Xuân Hải²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả dấu ấn miễn dịch và tổ hợp dấu ấn miễn dịch bất thường ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho B bằng kỹ thuật Flow Cytometry. **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang ở 222 bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho B nguyên phát, mới được chẩn đoán tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020 – 2021. **Kết quả:** Tỷ lệ trẻ em/người lớn: 1,78/1 (142/80). Tuổi trung bình là 18,4 tuổi, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 6 tháng. Lứa tuổi hay gặp nhất là 1-9 tuổi (52,25%). Tỷ lệ nam/nữ ở trẻ em là 1,22/1 (78/64), ở người lớn là 1/1 (50/50). B phổ biến ở trẻ em chiếm 94,37%, người lớn chiếm 76,25%. B phổ biến ở trẻ em cao hơn người lớn, B trưởng thành ở trẻ em thấp hơn người lớn ($p < 0,05$). Dấu ấn non CD10 ở trẻ em chiếm 93,66%. Dấu ấn non HLA-DR ở người lớn chiếm 83,75%. Dấu ấn đặc trưng CD19 xuất hiện ở 100% bệnh nhân. Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD33 (7,04% ở trẻ em; 26,25% ở người lớn). Dấu ấn hay có sự tăng biểu hiện nhất là CD10 (84,21% ở trẻ em; 52,38% ở người lớn). Đa số bệnh nhân có 2 LAIP (50,7% ở trẻ em; 37,5% ở người lớn). Kiểu LAIP hay gặp nhất là CD45^{âm}→yếu (100% ở trẻ em; 98,75% ở người lớn). **Kết luận:** Lơ xê mi cấp dòng lympho B gặp chủ yếu ở trẻ em, nhóm tuổi hay gặp nhất là 1-9 tuổi (52,25%). Người lớn có xu hướng cân bằng về giới hơn trẻ em. B phổ biến chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả trẻ em và người lớn (94,37% và 76,25%). B trưởng thành ở trẻ em thấp hơn người lớn ($p < 0,05$). Dấu ấn non thường gặp nhất ở trẻ em là CD10 (93,66%), ở người lớn là HLA-DR (83,75%). Dấu ấn đặc trưng CD19 xuất hiện ở 100% bệnh nhân. Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD33 (7,04% ở trẻ em; 26,25% ở người lớn). Dấu ấn hay có sự tăng biểu hiện nhất là CD10 (84,21% ở trẻ em; 52,38% ở người lớn). Đa số bệnh nhân có 2 LAIP (50,7% ở trẻ em; 37,5% ở người lớn). Kiểu LAIP hay gặp nhất là CD45^{âm}→yếu (100% ở trẻ em; 98,75% ở người lớn).

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng lympho B, dấu ấn miễn dịch, Flow Cytometry

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp dòng lympho (ALL) là bệnh tăng sinh ác tính trong quá trình tạo máu dòng lympho. Những tế bào bất thường này gây ra các triệu chứng: (i) suy tủy (thiếu máu, giảm bạch cầu, xuất huyết) và (ii) phì đại các cơ quan (ví dụ: gan, lách, hạch, màng não, não, da, tinh hoàn...) [7].

ALL là bệnh ung thư phổ biến nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 25% các bệnh ung thư ở trẻ em nói chung. Mỗi năm trên thế giới có thêm khoảng 100000 bệnh nhân (BN) ALL mới, trong đó 70% là trẻ em [1]. ALL được chia thành Lơ xê mi cấp dòng lympho B (B-ALL) và Lơ xê mi cấp dòng lympho T (T-ALL). B-ALL chiếm 88% [9].

Kiểu hình miễn dịch là yếu tố cần thiết trong chẩn đoán và điều trị ALL [11]. Ngày nay, mô tả kiểu hình miễn dịch bằng kỹ thuật Flow Cytometry ngày càng được sử dụng rộng rãi do có độ nhạy cao và thời gian phân tích nhanh. Tại Việt Nam, áp dụng kỹ thuật Flow Cytometry trong xác định kiểu hình miễn dịch cho BN ALL lúc

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

*Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lê Xuân Hải

Email: lemailnhhhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/9/2021

Ngày phản biện: 13/9/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

chẩn đoán được thực hiện tại nhiều bệnh viện tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu được báo cáo.

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu sau: “*Mô tả đặc điểm dấu ấn miễn dịch và tổ hợp dấu ấn miễn dịch bất thường ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho B bằng kỹ thuật Flow Cytometry tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020 – 2021*”

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01/2020 đến tháng 08/2021 tại khoa Bệnh máu trẻ em (H6), khoa Điều trị hóa chất (H7) và khoa Miễn dịch, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2.2 Đối tượng nghiên cứu

BN mới được chẩn đoán ALL theo tiêu chuẩn French – American – British (FAB) 1986 và phân loại B-ALL theo Hiệp hội châu Âu về phân loại miễn dịch Lơ xê mi cấp (EGIL) [13]. BN B-ALL nguyên phát, chưa từng điều trị.

Đối tượng nghiên cứu được chia làm hai nhóm: trẻ em (< 16 tuổi) và người lớn (≥ 16 tuổi).

BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3 Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

– **Phương thức xác định kiểu hình miễn dịch liên quan đến bạch cầu (Leukaemia Associated Immunophenotypes – LAIP) [14]**

Phương thức dựa vào CD45^{âm} → yếu: Là sự xuất hiện của CD45 trên quần thể tế bào non ác tính có nồng độ âm hoặc yếu.

Phương thức biểu hiện kháng nguyên không đồng bộ: Là sự xuất hiện đồng thời cả kháng nguyên (KN) non và KN trưởng thành trên cùng một tế bào mà trong sơ đồ phát triển bình thường chúng không bao giờ đồng thời xuất hiện. Ví dụ: CD34, CD20 trên tế bào bạch cầu ác tính dòng lympho B.

Phương thức biểu hiện kháng nguyên khác dòng: Là những KN điển hình của dòng tủy xuất hiện trên tế bào lympho hoặc KN điển hình của tế bào lympho B hiện diện trên tế bào lympho T và ngược lại.

Phương thức biểu hiện quá mức của một kháng nguyên: Là sự xuất hiện của một KN nào đó với mức biểu hiện cao hơn bình thường.

Phương thức vắng mặt kháng nguyên đặc hiệu của dòng: Nghĩa là một KN đặc hiệu của dòng chỉ hiện diện < 20% trong quần thể tế bào non ác tính. Ví dụ: vắng mặt CD19, CD79a, CD20 trên tế bào bạch cầu ác tính dòng lympho B.

– Biện luận và đọc kết quả [5]

Dựa trên biểu đồ có 2 thông số SSC và CD45-PerCP cho phép xác định vị trí và tỷ lệ phần trăm các quần thể tế bào: blast, lympho, mono, bạch cầu hạt, hồng cầu và mảnh vỡ tế bào

Quy ước: Với mỗi một CD nếu tỷ lệ dương tính ≥ 20% thì được gọi là dương tính với CD đó, còn < 20% thì được gọi là âm tính. Dương tính được chia làm hai mức độ: dim (dương tính yếu) và bright (dương tính mạnh). Quần thể tế bào non ác tính được nhận định là âm tính, dương tính yếu hay dương tính mạnh với một CD thì quần thể đó phải biểu hiện đồng nhất với CD cần phân tích và phải so sánh với mức độ biểu hiện của quần thể tế bào bình thường.

Đồng biểu hiện KN: Khi có ≥ 2 CD cần phân tích cùng xuất hiện trên một tế bào với mật độ tế bào ≥ 20%

Định nghĩa về Lơ xê mi cấp: khi tỷ lệ tế bào blast chiếm ≥ 20% tế bào tủy.

2.4 Cỡ mẫu

Chọn toàn bộ BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2020 đến tháng 08/2021. Trên thực tế tôi đã thu thập được thông tin của 222 BN đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.5 Công cụ nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu được xây dựng sẵn dựa trên việc tham khảo các nghiên cứu trước đó

2.6 Phương pháp thu thập số liệu

Bệnh án nghiên cứu được thử nghiệm trước khi tiến hành thu thập thông tin BN tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2.7 Phân tích số liệu: Số liệu được thu thập và làm sạch, nhập bằng Epidata 3.1, sau đó được phân tích bằng phần mềm STATA 16.0

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu có sự đồng ý của Ban lãnh

đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật.

Số liệu đảm bảo tính khoa học, tin cậy và chính xác. Tài liệu tham khảo chính xác.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

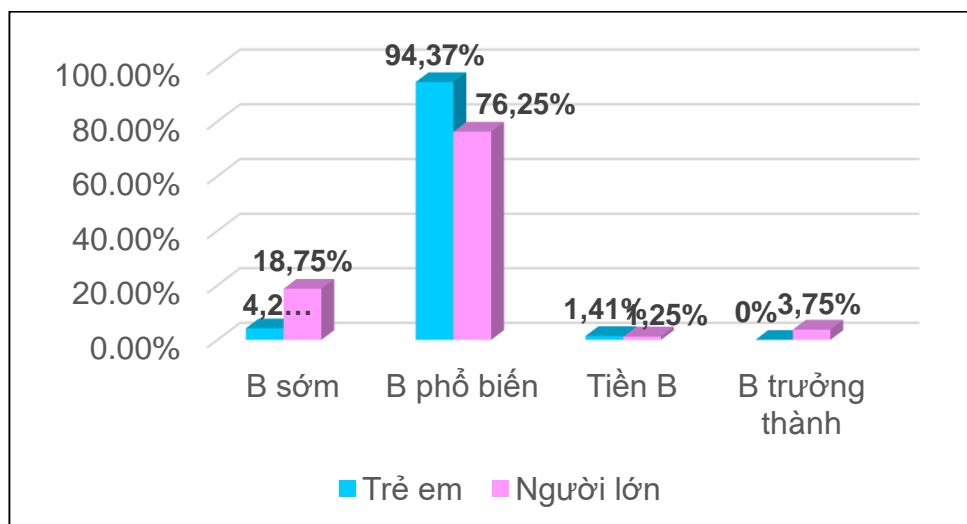
Bảng 3.1. Đặc điểm thông tin chung của đối tượng nghiên cứu (n=222)

Đặc điểm	Trẻ em (n=142)	Người lớn (n=80)
Tuổi	< 1: 6 (4,23%)	16 – 39: 43 (53,75%)
	1–9: 116 (81,69%)	>39: 37 (46,25%)
	10-15: 20 (14,08%)	
Phân bố tuổi	6 tháng – 15 tuổi	16 – 84 tuổi
Tuổi trung bình: 18,4 tuổi	5,5	41
Giới, nam/ nữ	78/64 (1,22/1)	50/50 (1/1)

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ em/người lớn: 1,78/1 (142/80). Tuổi trung bình là 18,4 tuổi, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 6 tháng. Lứa tuổi hay gặp nhất là 1-9 tuổi, chiếm 52,25% (116/222). Tỷ lệ nam/nữ ở

trẻ em là 78/64 (1,22/1), ở người lớn là 50/50 (1/1).

3.1 Đặc điểm dấu ấn miễn dịch và tổ hợp dấu ấn miễn dịch bất thường ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho B



Biểu đồ 3.1. Phân loại dưới nhóm B-ALL (n=222)

Nhận xét: B phổ biến ở trẻ em cao hơn người lớn còn B trưởng thành thấp hơn ($p < 0,05$). Trên cả hai nhóm đối tượng, B

phổ biến chiếm tỷ lệ cao nhất (94,37% ở trẻ em và 76,25% ở người lớn).

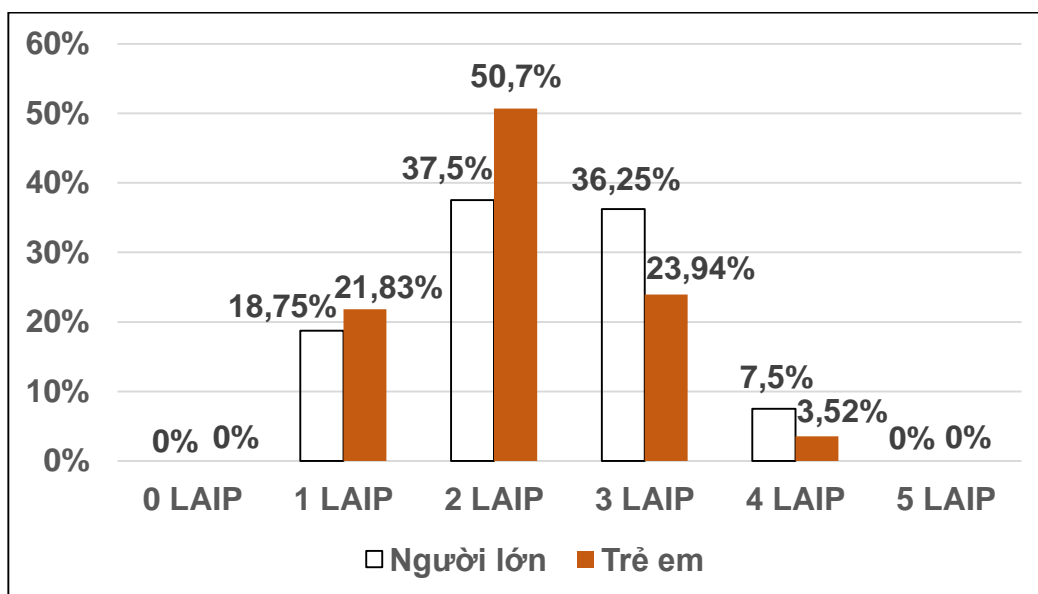
Bảng 3.2. Đặc điểm biểu hiện dấu ấn miễn dịch của đối tượng nghiên cứu (n=222)

Dấu ấn miễn dịch	Trẻ em (N=142)	Người lớn (N=80)	p
Dấu ấn non			
CD34	99 (69,72%)	53 (66,25%)	>0,05 ^a
HLA-DR	122 (85,92%)	67 (83,75%)	>0,05 ^a
CD10	133 (93,66%)	65 (81,25%)	<0,05 ^a
Dấu ấn đặc trưng			
CD19	142 (100%)	80 (100%)	>0,05 ^b
CD79a	138 (97,18%)	78 (97,5%)	>0,05 ^a
CD20	46 (32,39%)	31 (38,75%)	<0,05 ^a
Dấu ấn khác dòng			
CD13	0 (0%)	17 (8,75%)	<0,05 ^b
CD33	10 (7,04%)	21 (26,25%)	<0,05 ^a
CD56	4 (2,82%)	5 (6,25%)	>0,05 ^b
CD64	0 (0%)	1 (1,25%)	>0,05 ^b
CD3	1 (0,7%)	1 (1,25%)	>0,05 ^b
CD4	1 (0,7%)	1 (1,25%)	>0,05 ^b
CD7	0 (0%)	3 (3,75%)	<0,05 ^b
CyCD3	0 (0%)	1 (1,25%)	>0,05 ^b

Chú thích: ^a: test χ^2 ; ^b: test fisher's exact

Nhận xét: Dấu ấn non hay gặp nhất ở trẻ em là CD10 (93,66%), ở người lớn là HLA-DR (85,92%). Trên cả hai nhóm đối tượng trẻ em và người lớn, dấu ấn đặc trưng

CD19 luôn biểu hiện. Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD33 (7,04% ở trẻ em và 26,25% ở người lớn).

**Biểu đồ 3.2. Số lượng LAIP của đối tượng nghiên cứu (n=222)**

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.2, có 100% bệnh nhân có ít nhất 1 LAIP. Không bệnh nhân

nào có 5 LAIP. Đa số bệnh nhân có 2 LAIP (50,7% ở trẻ em và 37,5% ở người lớn).

Bảng 3.3. Đặc điểm LAIP của đối tượng nghiên cứu (n=222)

LAIP	Trẻ em (N=142)		Người lớn (N=80)		p
	n	%	n	%	
CD45^{âm} → yếu	142	100	79	98,75	>0,05 ^b
Biểu hiện KN không đồng bộ	99	69,72	54	67,5	>0,05 ^a
Biểu hiện KN khác dòng	15	10,56	32	40	<0,05 ^a
Biểu hiện quá mức của một KN	38	26,76	21	26,25	>0,05 ^a
CD10	32	84,21	11	52,38	<0,05 ^a
CD34	7	18,42	6	28,57	>0,05 ^b
CD79a	1	2,63	2	9,52	>0,05 ^b
CD20	1	2,63	1	4,76	>0,05 ^b
HLA-DR	3	7,89	1	4,76	>0,05 ^b
CD19	2	7,89	2	9,52	>0,05 ^b
Vắng mặt KN đặc hiệu của dòng	4	2,82	1	1,25	>0,05 ^b

Chú thích: ^a: test χ^2 ; ^b: test fisher's exact

Nhận xét: Trên cả hai nhóm đối tượng trẻ em và người lớn, kiểu LAIP hay gặp nhất là CD45^{âm} → yếu (100% và 98,75%), tiếp theo là biểu hiện kháng nguyên không đồng bộ (69,72% và 67,5%), kiểu LAIP ít gặp nhất là mất biểu hiện kháng nguyên đặc trưng (2,82% và 1,25%).

CD10 là dấu ấn thường có sự tăng biểu hiện nhất (84,21% và 52,38%). Tỷ lệ CD10 biểu hiện quá mức ở trẻ em cao hơn người lớn ($p < 0.05$).

3. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

– Tuổi bệnh nhân

Trong 222 BN nghiên cứu, tỷ lệ trẻ em/người lớn: 1,78/1 (142/80) (Bảng 3.1). Liệu có mối liên hệ nào giữa B-ALL với tuổi BN hay không? Đa số các nghiên cứu đều chỉ ra B-ALL gặp chủ yếu ở trẻ em. Tác giả P Lucio và cộng sự (2001) trong đề tài “Phân loại miễn dịch trên bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho B” cũng cho biết tỷ lệ trẻ em/ người lớn là 2,94/1 (197/67) [12].

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 18,4 tuổi, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 6 tháng. Lứa tuổi hay gặp nhất là 1-9 tuổi, chiếm 52,25% (Bảng 3.1). Kết quả này tương đương với công bố của tác giả N. Braham Jmili khi nghiên cứu trên 75 BN: tuổi trung bình là 18,8 tuổi, nhóm BN chiếm ưu thế là 2-9 tuổi (40%) [11]. Một báo cáo khác của tác giả P Lucio khi khảo sát trên 264 bệnh nhân cũng thể hiện: tuổi của đối tượng nghiên cứu trải dài từ 8 tháng đến 83 tuổi [12]. Như vậy các kết quả đều chỉ ra một điểm chung là BN đa dạng về tuổi, từ trẻ nhỏ đến người già nhưng trẻ nhỏ vẫn chiếm ưu thế hơn.

– Đặc điểm giới

Tỷ lệ nam/nữ ở trẻ em là: 1,22/1. Tỷ lệ này ở người lớn là 1/1 (Bảng 3.1). Kết quả này của chúng tôi tương đồng với Châu Văn Hà khi nghiên cứu trên trẻ em: tỷ lệ nam/nữ là 2,3/1 [2] hay Huỳnh Văn Mẫn và cộng sự nghiên cứu trên người lớn với tỷ lệ nam/nữ là 1,14/1 [4]. Như vậy, B-ALL ở người lớn có xu hướng cân bằng về giới hơn ở trẻ em.

– **Đặc điểm dấu ấn miễn dịch và tổ hợp dấu ấn miễn dịch bất thường ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho B phân loại dưới nhóm B-ALL**

Theo EGIL, Hoelzer 2002 [10], B-ALL được phân làm 4 dưới nhóm dựa trên sự hiện diện/vắng mặt của một số dấu ấn quan trọng. Trong đó, B phổ biến chiếm tỷ lệ cao nhất với khoảng 75% ở trẻ em và 50% ở người lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định này. Biểu đồ 3.1 cho thấy hầu hết BN B-ALL ở trẻ em và người lớn đều thuộc nhóm B phổ biến với tỷ lệ lần lượt là 94,37% và 76,25%. Báo cáo của tác giả Nguyễn Phương Liên (2012) [5] cũng đưa ra kết quả tương tự với B phổ biến chiếm tỷ lệ cao nhất (75%).

Cũng theo Biểu đồ 3.1, ở trẻ em B trưởng thành chiếm tỷ lệ nhỏ hơn người lớn ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương tự EGIL (Hoelzer 2002), B trưởng thành ở trẻ em chiếm 2% trong khi ở người lớn chiếm 5%. B trưởng thành được xác định khi có sự hiện diện của CD20 (dấu ấn của lympho B trưởng thành), do vậy tỷ lệ gặp B trưởng thành ở người lớn cao hơn trẻ em.

Sử dụng kỹ thuật Flow Cytometry để chẩn đoán và phân loại dưới nhóm đã mở ra một bước phát triển mới trong điều trị giúp các nhà lâm sàng lựa chọn được phác đồ điều trị cụ thể cho bệnh nhân, hay trong một số trường hợp đối với B-ALL có CD20 dương tính có thể điều trị nhắm đích bằng Rituximab. Còn trong tiên lượng bệnh, B trưởng thành tương ứng với Lơ xê mi cấp dòng lympho thể L3 theo FAB (1986), tiên lượng rất xấu, đáp ứng kém với điều trị, thời gian sống ngắn [7].

– **Đặc điểm biểu hiện dấu ấn non trong B-ALL**

Theo Bảng 3.2, trong số những BN là trẻ em, dấu ấn non CD10 chiếm tỷ lệ cao nhất (93,66%). Đối tượng BN người lớn có sự khác biệt, dấu ấn non phổ biến nhất là HLA-DR (83,75%). Kết quả của chúng tôi tương đồng với đề tài của Đỗ Thị Thúy (2017) [3] nghiên cứu trên đối tượng người lớn với cùng bộ panel: HLA-DR là dấu ấn

non thường gặp nhất (92,8%). Tác giả Nguyễn Phương Liên (2011) [5] khi nghiên cứu trên đối tượng cả người lớn và trẻ em cũng cho biết dấu ấn non chiếm tỷ lệ cao nhất là CD10 (90%).

Mặc dù TdT là một dấu ấn non của lympho B và được các tác giả Âu-Mỹ nhận định là rất hay gặp trong LXM cấp dòng lympho B nhưng theo nghiên cứu của Nguyễn Phương Liên (2011) [5] cho thấy tỷ lệ dương tính với TdT thấp ở Việt Nam, do đó trong nghiên cứu của chúng tôi không sử dụng bộ panel có dấu ấn TdT thường quy mà chỉ bổ sung TdT trong những trường hợp dấu ấn non CD34, HLA-DR hay CD10 âm tính.

– **Đặc điểm biểu hiện dấu ấn đặc trưng trong B-ALL**

Khi phân tích trên nhóm BN trẻ em và người lớn, chúng tôi nhận thấy kết quả đều tương tự nhau. Dấu ấn đặc trưng CD19 xuất hiện ở 100% bệnh nhân, CD79a cũng có mặt ở hầu hết các bệnh nhân (97,18% và 97,5%). Trong khi đó dấu ấn CD20 chỉ gặp ở khoảng 1/3 trường hợp (32,39% ở trẻ em và 38,75% ở người lớn) (Bảng 3.2).

Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Đỗ Thị Thúy (2017) với sự xuất hiện của CD19 và CD79a ở tần suất cao (93% và 94%). Còn dấu ấn CD20 chỉ gặp ở 1/2 trường hợp [3].

CD79a được biết đến là kháng nguyên đặc trưng nhất của dòng lympho B, xuất hiện từ rất sớm trong quá trình phát triển của tế bào B và hiện diện với mức độ ổn định nên có giá trị xác định dòng cao hơn CD19, CD20, CD22 [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận CD79a có mặt ở hầu hết các BN (97,18% ở trẻ em và 97,5% ở người lớn). Như vậy giá trị của CD79a rất trung thành với B-ALL, điều này phù hợp với kiến nghị của Bene và các cộng sự đề ra năm 1995 khi trong thang điểm EGIL cho CD79a được 2 điểm trong khi sự hiện diện của CD19 và CD22 chỉ được 1 điểm [15].

– **Đặc điểm biểu hiện dấu ấn khác dòng trong B-ALL**

Theo kết quả Bảng 3.2, trên nhóm đối tượng trẻ em và người lớn, dấu ấn bất thường hay gặp nhất là CD33 (7,04% và 26,25%).

Kết quả của chúng tôi giống với Nguyễn Phương Liên (2011) [5] và N. Braham Jmili (2010) [11] ở điểm CD33 là dấu ấn bất thường hay gặp nhất (36% và 18,7%).

– Số lượng LAIP của đối tượng nghiên cứu

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, số LAIP chủ yếu ở bệnh nhân trẻ em là 2 LAIP (50,7%), tỷ lệ này cũng chiếm cao nhất ở người lớn (37,5%), tiếp theo là 3 LAIP (23,94% ở trẻ em và 36,25% ở người lớn) và 1 LAIP (21,83% ở trẻ em và 18,75% ở người lớn), những người có 1 LAIP chiếm tỷ lệ thấp (21,83% ở trẻ em và 18,75% ở người lớn). Không bệnh nhân nào không có LAIP hoặc có 5 LAIP ở cả hai nhóm đối tượng (Biểu đồ 3.2).

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Ahmad Baraka (2017) [8] ở điểm tỷ lệ BN có ít nhất 1 LAIP là 90% (trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%), số BN chỉ có 1 LAIP 29% (trong nghiên cứu của chúng tôi là 21,83% ở trẻ em và 18,75% ở người lớn). Nghiên cứu của Đỗ Thị Thúy cũng chỉ ra không BN nào có 5 LAIP [3].

– Đặc điểm biểu hiện LAIP của đối tượng nghiên cứu

Phân tích trên hai nhóm đối tượng trẻ em và người lớn, chúng tôi nhận thấy, kiểu LAIP có CD45^{âm} → yếu hay gặp nhất (100% ở trẻ em và 98,75% ở người lớn), tiếp theo là kiểu LAIP đồng hiện diện các kháng nguyên không đồng bộ (69,72% ở trẻ em và 67,5% ở người lớn), kiểu LAIP ít gặp nhất là mất KN đặc trưng dòng (2,82% ở trẻ em và 1,25% ở người lớn) (Bảng 3.3).

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Hồng Hà (2013) [6] vì kiểu LAIP có CD45^{âm} → yếu hay gặp nhất (63/87). Theo P Lucio và cộng sự (2001) [12] kiểu LAIP hay gặp nhất là đồng hiện diện các kháng nguyên không đồng bộ, ít gặp nhất là mất KN đặc trưng dòng. Kết quả này giống với nghiên cứu của

chúng tôi vì P Lucio không phân tích kiểu LAIP CD45^{âm} → yếu

– Đặc điểm biểu hiện quá mức của một KN

Theo kết quả Bảng 3.3, cả trẻ em và người lớn đều hay gặp tăng biểu hiện của CD10 nhất (84,21% và 52,38%), tiếp theo là CD34 (18,42% và 28,57%) và CD19 (7,89% và 9,52%).

Đa số các nghiên cứu trên thế giới đều chỉ ra CD10, CD34, CD19 là những dấu ấn hay có sự tăng biểu hiện nhất. Báo cáo của Trần Thị Hồng Hà (2013) [6] cho biết tỷ lệ BN tăng biểu hiện của 3 CD trên lần lượt là 60,24%, 22,89%, 3,61%. Tác giả N. Braham Jmili (2010) [11] cũng công bố CD10 là KN hay tăng biểu hiện nhất với 73,3%; kế đến là CD34 với 9,5% và CD19 với 2,7%. Tác giả P Lucio (2001) [12] cũng chỉ ra CD10 tăng biểu hiện nhiều nhất với 32,3%; tiếp theo là CD34 với 9,4%

5. KẾT LUẬN

- Lơ xê mi cấp dòng lympho B gặp chủ yếu ở trẻ em, nhóm tuổi hay gặp nhất là 1-9 tuổi (52,25%). Người lớn có xu hướng cân bằng về giới hơn trẻ em.

- B phổ biến chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả trẻ em và người lớn (94,37% và 76,25%). B trưởng thành ở trẻ em thấp hơn người lớn ($p < 0,05$).

- Dấu ấn non hay gặp nhất ở trẻ em là CD10 (93,66%). Dấu ấn non hay gặp nhất ở người lớn là HLA-DR (83,75%).

- Dấu ấn đặc trưng CD19 xuất hiện ở 100% BN.

- Dấu ấn khác dòng hay gặp nhất là CD33 (7,04% ở trẻ em và 26,25% ở người lớn).

- Dấu ấn hay có sự tăng biểu hiện nhất là CD10 (84,21% ở trẻ em và 52,38% ở người lớn).

- 100% bệnh nhân có ít nhất 1 LAIP. Không bệnh nhân nào có 5 LAIP. Đa số bệnh nhân có 2 LAIP (50,7% ở trẻ em; 37,5% ở người lớn)

- Trên cả hai nhóm đối tượng trẻ em và người lớn, kiểu LAIP hay gặp nhất là CD45

âm → yếu (100% và 98,75%), tiếp theo là biểu hiện kháng nguyên không đồng bộ (69,72% và 67,5%), kiểu LAIP ít gặp nhất là mất biểu hiện kháng nguyên đặc trưng (2,82% và 1,25%). CD10 là dấu ấn thường có sự tăng biểu hiện nhất (84,21% và 52,38%).

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới: Ban giám hiệu Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý đào tạo Sau đại học (Trường Đại học Y Hà Nội), Ban lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Bộ môn Huyết học – Truyền máu Đại học Y Hà Nội, khoa Bệnh máu trẻ em (H6), khoa Điều trị hóa chất (H7), khoa Miễn dịch, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương cùng toàn thể các đồng nghiệp đã tạo điều kiện, giúp đỡ cho nghiên cứu hoàn thành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Ngọc Lan, Nguyễn Công Khanh, and Bùi Văn Viên và cộng sự (2006)**, Kết quả bước đầu điều trị bệnh Lơ xê mi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ không cao tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Y học thực hành.
2. **Châu Văn Hà, Nguyễn Đắc Lương, and Đinh Quang Tuấn (2013)**, Kết quả điều trị Lơ xê mi cấp ở trẻ em và những kinh nghiệm giảm tỷ lệ bỏ điều trị tại khoa nhi bệnh viện trung ương Huế từ 2007 đến 2011, Tạp chí nhi khoa. 6(1), 20.
3. **Đỗ Thị Thúy (2017)**, Nghiên cứu tồn dư tối thiểu của bệnh bằng dấu ấn miễn dịch ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng lympho người lớn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Đại học Y Hà Nội.
4. **Huỳnh Văn Mẫn (2015)**, Nghiên cứu ứng dụng phác đồ GRALL 2005 điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn, Đại học Y Hà Nội.
5. **Nguyễn Phương Liên (2012)**, Ứng dụng kỹ thuật tế bào dòng chảy để đánh giá tồn lưu tế bào ác tính trong bệnh bạch cầu cấp, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
6. **Trần Thị Hồng Hà (2013)**, Đánh giá còn bệnh tối thiểu bằng flow cytometry trên bệnh nhi bạch cầu cấp thể b lympho tại bệnh viện Nhi Trung ương, Tạp chí nhi khoa. 6(1).
7. **A. Victor Hoffbrand and Moss, Paul AH (2016)**, Hoffbrand's Essential Haematology, Wiley blackwell, UK.
8. **Ahmad Baraka, et al. (2017)**, Detection of Minimal Residual Disease in Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia by 4-Color Flow Cytometry, J Hematol Thrombo Dis. 5(1).
9. **Daniel Wartenberg, Frank D. Groves, and Adelman, A.S. (2007)**, Acute Lymphoblastic Leukemia: epidemiology and etiology, Acute leukemias., Springer Science & Business Media, New York.
10. **Gamal Abdul-Hamid and Antica, Mariastefania (2011)**, Acute Leukemia – The Scientist's Perspective and Challenge, Classification of Acute Leukemia.
11. **N. Braham Jmili, et al. (2010)**, Flow Cytometry Evaluation of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukaemia Type B, The Open Leukemia Journal, 3, 47-54.
12. **P Lucio, et al. (2001)**, BIOMED-I concerted action report: flow cytometric immunophenotyping of precursor B-ALL with standardized triple-stainings, Leukemia. 15,1185–1192.
13. **Steven H and al, et (2016)**, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO, USA.
14. **D Campana and E Coustan-Smith (1999)**, Detection of minimal residual disease in acute leukemia by flow cytometry, Cytometry. 38(4), 139-152.
15. **Matutes E, et al. (1997)**, Definition of acute biphenotypic leukemia, Haematologica. 81(1), pp. 64 - 66.

SUMMARY**CHARACTERISTICS OF IMMUNE MAKER AND ABNORMAL IMMUNE MAKER IN B-LINEAGE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA BY FLOW CYTOMETRY**

**Le Mai Linh¹, Bach Quoc Khanh², Nguyen Ha Thanh¹
Mac Dang Tuan³, Le Xuan Hai²**

¹Hanoi Medical University

²National Institute of Hematology and Blood Transfusion

³University of Medicine and Pharmacy - Vietnam National University

Corresponding author: **Le Xuan Hai**

Email: lemailnhhhtm@gmail.com

Objective: Description the characteristics of immune maker and abnormal immune maker in B-lineage Acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) by Flow Cytometry at National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2020 - 2021. **Method:** Using a descriptive, cross-sectional in 222 patients are diagnosed with B-ALL at National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2020 - 2021. **Results:** Children/adults ratio was 1.78/1 (142/80). The median age of the patients was 18.4, ranging from 6 months to 84 years old, most between the ages of 1 and 9 years (52.25%). The male/female ratio in children was 1.22/1 (78/64). The male/female ratio in adults was 1/1 (50/50). In most B-ALL cases common B were found (94.37% in children, 76.25% in adults). Common B in children is more than adults, Mature B in children is less than adults ($p < 0.05$). CD10 is the most common immature marker in children (93.66%). HLA-DR is the most common immature marker in adults (85.92%). CD19 was detected in 100% of the case. CD33 is the most common lineages witches (7.04% in children, 26.25% in adults). CD10 is the most common antigen overexpression (84.21% in children, and 52.38% in adults). Most patients have 2 LAIPs (50.7% in children, 37.5% in adults). CD45^{neigative→weak} is the most common LAIP (100% in children, 98.75% in adults). **Conclusions:** Common B is the most popular subtypes B-ALL (94.37% in children, 76.25% in adults). Mature B in children is less than adults ($p < 0.05$). CD10 is the most common immature marker in children (93.66%). HLA-DR is the most common immature marker in adults (85.92%). CD19 was detected in 100% of the case. CD33 is the most common lineages witches (7.04% in children, 26.25% in adults). CD10 is the most common antigen overexpression (84.21% in children, 52.38% in adults). Most patients have 2 LAIPs (50.7% in children, 37.5% in adults). CD45^{neigative→weak} is the most common LAIP (100% in children; 98,75% in adults).

Key words: B cell Acute lymphoblastic leukemia, immune maker, Flow Cytometry.

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU BỆNH NHÂN RỐI LOẠN SINH TỬY PHÂN NHÓM
IPSS-R NGUY CƠ CAO HƠN BẰNG PHÁC ĐỒ DECITABINE ĐƠN TRỊ
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG**

**Nguyễn Quang Hào², Trần Tuấn Anh¹, Lưu Thị Thu Hương²,
Vũ Minh Phương², Vũ Đức Bình¹, Nguyễn Ngọc Dũng¹,
Nguyễn Hà Thanh¹, Bạch Quốc Khánh¹, Dương Quốc Chính¹**

TÓM TẮT

Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng thuốc giảm methyl hóa đã cho kết quả khả quan trong điều trị bệnh nhân rối loạn sinh tủy nhóm nguy cơ cao hơn theo IPSS-R. **Mục tiêu:** 1. Đánh giá kết quả điều trị bằng phác đồ decitabine đơn trị ở nhóm bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao hơn. 2. Mô tả một số tác dụng không mong muốn của decitabine. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 49 bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao hơn được chẩn đoán theo WHO 2016 tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 1/2018 đến 8/2021, được điều trị bằng phác đồ decitabine đơn trị. Kết quả nghiên cứu đánh giá theo tiêu chuẩn IWG 2018. **Kết quả:** Tỷ lệ cải thiện tổng thể là 67,3%, tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 55,1% trong đó: đáp ứng hoàn toàn là 28,6%, đáp ứng một phần là 26,5%. Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân là $35,14 \pm 3,41$ tháng. Các tác dụng không mong muốn ở máu ngoại vi gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm hồng cầu với tỷ lệ lần lượt là: 27,9%, 18,6% và 41,9%. Có 11 tác dụng không mong muốn thường gặp khác với tỷ lệ như sau: chán ăn 36,7%, đau đầu 28,6%, táo bón 26,5%, nôn 22,4%, ho 20,4%, sốt 12,2%, tiêu chảy 16,3%, viêm phổi kẽ 16,3%, tăng men gan 16,3%, tăng đường máu 20,4% và giảm albumin 18,4%. **Kết luận:** Phác đồ decitabine đơn trị giúp cải thiện đáng kể tình trạng của bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao hơn với tỷ lệ đáp ứng tổng thể đạt 55,1%. Nghiên cứu ghi nhận 14 tác dụng phụ không nguy hiểm, thường gặp gồm: giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, chán ăn, đau đầu, táo bón, nôn, ho, sốt, tiêu chảy, viêm phổi kẽ, tăng men gan, tăng đường máu và giảm albumin.

Từ khóa: Rối loạn sinh tủy, MDS (Myelodysplastic Syndrome), decitabine.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng rối loạn sinh tủy (RLST) là một nhóm bệnh lý ác tính của tủy xương, bệnh đặc trưng bởi giảm các dòng tế bào ngoại vi và những biến đổi loạn sản trong tủy xương với các đặc điểm lâm sàng khác nhau [3]. Bệnh nhân RLST thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao thường có tiên lượng xấu. Đáng chú ý trong hai thập kỷ

vừa qua là những thử nghiệm lâm sàng sử dụng các thuốc giảm methyl hóa đã cho kết quả đầy hứa hẹn trong điều trị bệnh nhân RLST nguy cơ cao hơn gồm: nguy cơ trung bình, nguy cơ cao và nguy cơ rất cao theo IPSS-R. Nhóm thuốc giảm methyl hoá có bản chất là azanucleosides với hai loại đang được chấp thuận sử dụng rộng rãi hiện nay là: azacitidine và decitabine. Trong đó, decitabine được FDA chấp thuận năm 2005 và hiện đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị RLST. Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III đã cho thấy decitabine có liên quan đến đáp ứng lâu dài ở bệnh nhân RLST và trì hoãn thời gian chuyển sang lơ xê mi cấp dòng tủy hoặc tử vong so với chăm sóc hỗ trợ [8]. Cần lưu ý rằng, các loại thuốc giảm methyl hoá chỉ cho thấy đáp ứng

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Vũ Minh Phương

Email: haonguyenquang123@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 24/8/2021

Ngày phản biện: 19/9/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

lâm sàng đáng kể sau ít nhất 4 đến 6 chu kỳ điều trị. Tuy nhiên, quá trình điều trị của bệnh nhân RLST nguy cơ cao hơn thường gián đoạn hoặc kết thúc giữa chừng. Bởi vì, đây là nhóm bệnh nhân thường tiên lượng xấu với độ tuổi chẩn đoán trung bình là 70, do đó nhiều bệnh nhân gặp phải các vấn đề sức khỏe khác hoặc vấn đề hậu cần như tài chính hoặc người chăm sóc. Những yếu tố này có thể ảnh hưởng đến quyết định và duy trì phác đồ điều trị cho bệnh nhân. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương là cơ sở đầu ngành về bệnh lý huyết học, là một trong số ít đơn vị có các phác đồ hoàn thiện và đầy đủ cho các bệnh nhân RLST. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị bằng phác đồ decitabine đơn trị ở nhóm bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao hơn.*

2. *Mô tả một số tác dụng không mong muốn của decitabine.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

49 bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao và rất cao với các tiêu chí: (1) Chẩn đoán theo tiêu chuẩn WHO 2016. (2) Phân nhóm nguy cơ theo tiêu chuẩn IPSS-R. (3) Điều trị bằng phác đồ decitabine đơn trị tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 1/2018 đến 8/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả thuần tập.

Qui trình nghiên cứu:

Bệnh nhân được chẩn đoán theo WHO 2016 và phân nhóm nguy cơ theo IPSS-R.

Điều trị bằng phác đồ decitabine liều 15mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch x 5 ngày/đợt (tổng liều 100mg/m² da), tối thiểu 4 chu kỳ [3].

Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn IWG 2018 [2]: thời điểm đánh giá sau khi kết thúc liệu trình 4 – 6 chu kỳ điều trị, các tiêu chuẩn đáp ứng được duy trì ổn định ít nhất trong 8 tuần. Thời gian theo dõi bệnh nhân tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi kết thúc quá trình nghiên cứu.

Đánh giá các tác dụng phụ theo tiêu chuẩn độc tính của NCI [8].

2.3. Xử lý dữ liệu

Số liệu được tổng hợp và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0

Phân tích thời gian sống theo Kaplan Meyer với kiểm định Log rank.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, quyết định số 939/QĐ - HHTM ngày 31/5/2019.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	n(%)	Chỉ số trung bình	Khoảng giá trị
Tuổi		60,7	28-81
Giới	Nam	23(46,9)	
	Nữ	26(53,1)	
Máu ngoại vi	BCTT	3,5	0,11-36,11
	HST	83,59	47-113
	TC	125,76	7-648
Tủy xương	% blast	10,16	2-16
Phân loại theo WHO 2016	MSD-SLD	0	
	MDS-RS	0	
	MDS-MLD	2(4,1)	

	MDS-EB1	23(46,9)
	MDS-EB2	24(49)
	MDS del(5q)	0
	MDS-U	0
	MDS/MPN	0
IPSS-R	Trung bình	19(38,8)
	Cao	19(38,8)
	Rất cao	11(22,4)

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 60,7. Tỷ lệ giới tính: 46,9% nam giới và 53,1% nữ giới. Giá trị trung bình của chỉ số bạch cầu trung tính, lượng huyết sắc tố, tiểu cầu lần lượt là 3,5 G/L, 83,59 g/L và 125,76 G/L. Tỷ lệ trung bình của tế bào blast tủy xương là 10,16%. Tỷ lệ bệnh nhân theo

phân loại của WHO 2016 gồm: MDS-MLD (4,1%) và MDS-EB-1 (46,9%) và MDS-EB-2 (49%). Tỷ lệ bệnh nhân theo nhóm nguy cơ IPSS-R: nhóm nguy cơ trung bình (38,8), nhóm nguy cơ cao (38,8) và nhóm nguy cơ rất cao (22,4%).

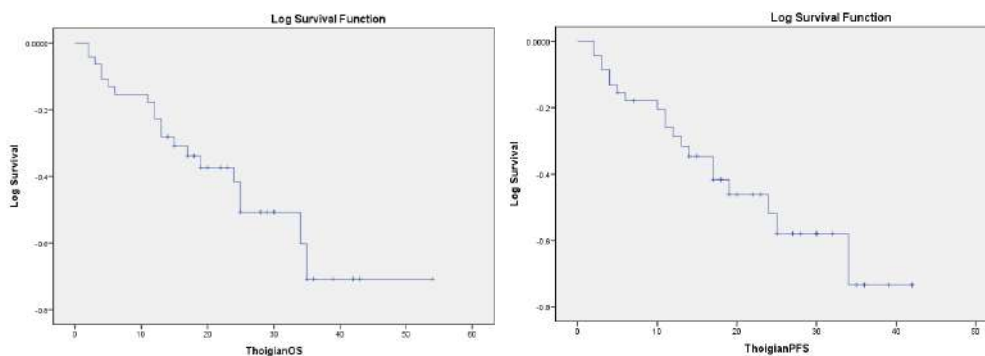
3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2. Kết quả đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	14	28,6
Đáp ứng một phần (PR)	13	26,5
Đáp ứng hoàn toàn tủy (mCR)	2	4,1
Cải thiện huyết học (HI)	4	8,2
Bệnh ổn định (SD)	3	6,1
Thất bại	13	26,5
Đáp ứng tổng thể (CR + PR)	27	55,1
Cải thiện tổng thể (CR + PR + mCR + HI)	33	67,3

Tỷ lệ cải thiện tổng thể là 67,3%, tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 55,1% trong đó: đáp ứng hoàn toàn là 28,6%, đáp ứng một phần là 26,5%, đáp ứng hoàn toàn tủy là 4,1% và

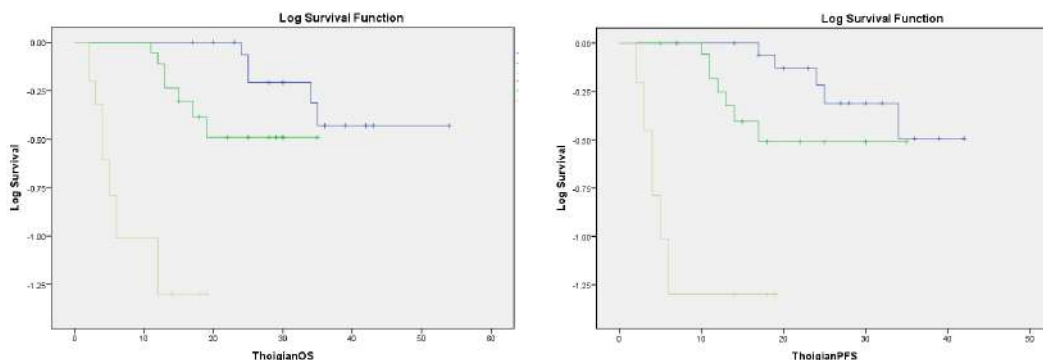
8,2% cải thiện huyết học. Số bệnh nhân bệnh ổn định và thất bại lần lượt là 3 (6,1%) và 13 (26,5%).



Biểu đồ 1. Thời gian OS và thời gian PFS của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Nghiên cứu thời gian OS trên 49 bệnh nhân có 20 bệnh nhân tử vong, thời gian OS trung bình của bệnh nhân là $35,14 \pm 3,41$ tháng. Nghiên cứu thời gian PFS của đối tượng nghiên cứu, có 20/49

bệnh nhân tử vong và 10/49 bệnh nhân bệnh tiến triển sang lơ xê mi cấp, thời gian PFS trung bình của bệnh nhân là $28,09 \pm 2,36$ tháng.



IPSS-R	n	Thời gian OS (tháng)	p	IPSS-R	Thời gian PFS (tháng)	p
Trung bình	19	$35,33 \pm 3,19$	< 0,001	Trung bình	$42,35,55 \pm 2,39$	< 0,001
Cao	19	$27,05 \pm 2,39$		Cao	$26,08 \pm 2,64$	
Rất cao	11	$8,64 \pm 2,07$		Rất cao	$7,82 \pm 2,09$	

Biểu đồ 2. Thời gian OS và thời gian PFS theo nhóm nguy cơ IPSS-R

Phân tích thời gian OS và PFS của 3 nhóm nguy cơ theo IPSS-R: trung bình, cao và rất cao. Thời gian OS của 3 nhóm nguy cơ lần lượt là: $35,33 \pm 3,19$ tháng, $27,05 \pm 2,39$ tháng và $8,64 \pm 2,07$ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Thời

gian PFS của 3 nhóm nguy cơ lần lượt là: $35,55 \pm 2,39$ tháng, $26,08 \pm 2,64$ tháng và $7,82 \pm 2,09$ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3. Tác dụng phụ thường gặp của decitabine trong quá trình điều trị

Tác dụng phụ	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Giảm bạch cầu trung tính (*)	29	59,2
Giảm tiểu cầu (*)	16	32,6
Giảm hồng cầu (*)	5	10,2
Chán ăn	18	36,7
Đau đầu	14	28,6
Táo bón	13	26,5
Nôn	11	22,4
Ho	10	20,4
Sốt	6	12,2
Tiêu chảy	8	16,3
Viêm phổi kẽ	8	16,3
Tăng men gan	8	16,3
Tăng đường máu	10	20,4
Giảm albumin	9	18,4

(*) Phân độ 3 và 4 theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi 2006

Đối với các biến cố bất lợi về máu ngoại vi, tỉ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm hồng cầu lần lượt là: 59,2%, 32,6% và 10,2%. Có 11 tác dụng không mong muốn thường gặp khác với tỉ lệ như sau: chán ăn 36,7%, đau đầu 28,6%, táo bón 26,5%, nôn 22,4%, ho 20,4%, sốt 12,2%, tiêu chảy 16,3%, viêm phổi kẽ 16,3%, tăng men gan 16,3%, tăng đường máu 20,4% và giảm albumin 18,4%.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao hơn được thực hiện trên 49 bệnh nhân, từ 1/2018 đến 8/2021. Tất cả đối tượng nghiên cứu đều là người lớn tuổi với độ tuổi trung bình 60,7, tương đương với những nghiên cứu đã công bố [7,12]. Tỉ lệ nam và nữ lần lượt là 46,9% và 53,1%. Các báo cáo trước đây đều ghi nhận RLST là bệnh của người lớn tuổi với 80 – 90% bệnh nhân RLST được chẩn đoán trên 60 tuổi, tỉ lệ bệnh ở nam và nữ tương đương nhau [12].

Về đặc điểm của nhóm nghiên cứu, ở máu ngoại vi các chỉ số trung bình của bạch cầu trung tính, lượng huyết sắc tố, tiểu cầu lần lượt là 3,5 G/L, 83,59 g/L và 25,76 G/L đều thấp hơn giới hạn bình thường tại thời điểm chẩn đoán. Kết quả này phản ánh đặc điểm thiếu máu dai dẳng của bệnh RLST với việc giảm một hoặc nhiều dòng tế bào ở máu ngoại vi. Ở tủy xương tỉ lệ trung bình của tế bào blast là 10,16%. Tỉ lệ tế bào blast tủy xương là một chỉ số quan trọng để chẩn đoán RLST (5 - 20% blast) cũng như chẩn đoán phân biệt với bạch cầu cấp dòng tủy theo WHO 2016 (>20% blast) [5]. Theo phân loại của WHO 2016, 49 đối tượng nghiên cứu được xếp vào 3 nhóm: MS-MLD (4,1%) và MS-EB1 (46,9%) và MS-EB2 (49%). Đây là 3 phân nhóm thường gặp, được ghi nhận với tỉ lệ mắc cao hơn phân các nhóm còn lại [7]. Phân loại của WHO có thể góp phần đánh giá nguy cơ bệnh cũng như cân nhắc điều trị phù hợp. Tuy nhiên để việc lựa chọn phác đồ điều trị hiệu quả hơn, năm 1997 IPSS đã đề xuất bảng phân

nhóm nguy cơ 4 mức độ và cập nhật bảng phân nhóm 5 mức độ nguy cơ theo IPSS-R năm 2012 [4]. Nghiên cứu này lựa chọn và đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân RLST nguy cơ cao hơn theo IPSS-R với tỉ lệ lần lượt là 38,8%, 38,8% và 22,4%. Việc phân nhóm nguy cơ theo IPSS-R là căn cứ quan trọng để lựa chọn liệu trình điều trị phù hợp cho mỗi bệnh nhân [11].

Trong điều trị RLST, hiện nay nhóm thuốc giảm methyl hoá được sử dụng rộng rãi, được khuyến cáo điều trị cho nhóm nguy cơ cao hơn và ghi nhận hiệu quả tốt ở cả nhóm nguy cơ thấp. Ngoài trừ phân nhóm RLST với del(5q) đơn độc được điều trị hiệu quả bằng thuốc điều hoà miễn dịch lenalidomide [11]. Trong nghiên cứu này, tất cả 49 bệnh nhân được lựa chọn điều trị bằng thuốc giảm methyl hoá decitabine. Trên cơ sở hướng dẫn điều trị RLST của NCCN và kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng, chúng tôi lựa chọn phác đồ điều trị decitabine: 15 mg/m² da tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hơn 3 giờ lặp lại mỗi 8 giờ trong 5 ngày mỗi 4 tuần [3,11]. Kết quả đáp ứng điều trị bệnh trong Bảng 2 cho thấy tỉ lệ đáp ứng tổng thể là 55,1% và tỉ lệ cải thiện tổng thể là 67,3%. Tác giả Kantarjian (2007) [9] nghiên cứu trên 98 bệnh nhân nguy cơ cao hơn cho tỉ lệ đáp ứng tổng thể là 46% và tỉ lệ cải thiện tổng thể đạt 60%. Nghiên cứu của tác giả Jabbour (2017) [6] có tỉ lệ đáp ứng tổng thể và tỉ lệ cải thiện tổng thể lần lượt là 46% và 70%. Thử nghiệm lâm sàng decitabine giai đoạn II của Wijermans (2000) [13] có tỉ lệ đáp ứng tổng thể 49%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Hào (2021) [1] có tỉ lệ đáp ứng tổng thể đạt 60,5%. Những thử nghiệm phác đồ với liều cao hơn và thời gian ngắn hơn cũng cho tỉ lệ đáp ứng tổng thể tương tự với khoảng 50%. Đáng chú ý là nghiên cứu của Kantarjian (2007)¹⁶ cho tỉ lệ đáp ứng tổng thể khá cao 73% với phác đồ điều trị 3 giai đoạn: (1) 20 mg/m² da tiêm truyền tĩnh mạch 5 ngày mỗi 4 tuần, (2) 20 mg/m² da tiêm dưới da 5 ngày mỗi 4 tuần, (3) 10 mg/m² da tiêm truyền tĩnh mạch 10 ngày

mỗi 4 tuần. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả trong nước và quốc tế theo phác đồ điều trị đầu tay cho RLST. Như vậy có thể thấy, hiện nay decitabine vẫn là lựa chọn hiệu quả cho nhóm bệnh nhân RLST nguy cơ cao hơn.

Mục tiêu chính trong điều trị cho bệnh nhân rối loạn sinh tủy là cải thiện chất lượng cuộc sống ở nhóm nguy cơ thấp, kéo dài thời gian sống và kéo dài thời gian chuyển cấp ở cả nhóm nguy cơ cao và rất cao. Để đánh giá mục tiêu này cần dựa trên thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu thời gian OS, có 20/49 trường hợp tử vong, thời gian OS trung bình là $35,14 \pm 3,41$ tháng. Nghiên cứu thời gian PFS, có 20/49 trường hợp tử vong và 10/49 trường hợp bệnh tiến triển sang lơ xê mi cấp, thời gian PFS trung bình là $28,09 \pm 2,36$ tháng. Tỷ lệ bệnh nhân sống đến 18 tháng là 69%, tỷ lệ bệnh nhân sống đến 18 mà không tiến triển là 63% (Biểu đồ 1). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Kantarjian (2007)¹⁶ trong thử nghiệm phác đồ decitabine liều thấp 3 giai đoạn, tỷ lệ tương ứng là 56% và 51%.

Kết quả phân tích mối liên quan của nhóm nguy cơ IPSS-R tới thời gian OS và PFS cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm. Cụ thể đối với 3 nhóm cơ IPSS-R (trung bình, cao, rất cao), thời gian OS tương ứng là: $35,33 \pm 3,19$, $27,05 \pm 2,39$ và $8,64 \pm 2,07$ tháng ($p < 0,001$); thời gian PFS lần lượt là: $35,55 \pm 2,39$, $26,08 \pm 2,64$ và $7,82 \pm 2,09$ tháng ($p < 0,001$) (Biểu đồ 2). Kết quả này cho thấy yếu tố nguy cơ IPSS-R có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân RLST.

Trong quá trình điều trị bệnh nhân RLST, bên cạnh đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm thì tác dụng không mong muốn cũng cần được quan tâm. Hầu hết tác dụng phụ của thuốc đã được ghi nhận và có thể lường trước được. Tuy nhiên, với đặc tính bệnh nhân rối loạn sinh tủy là người cao tuổi và thường kèm các bệnh lý nền thì tác dụng phụ của thuốc thường khá

phổ biến. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy gần 90% bệnh nhân có xuất hiện tác dụng không mong muốn. Đối với các biến cố bất lợi về máu ngoại vi gồm tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm hồng cầu lần lượt là: 59,2%, 32,6% và 10,2%. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Kantarjian (2006) [8] và cao hơn nghiên cứu của Lee (2020) [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 11 tác dụng phụ thường gặp khác với tỷ lệ như sau: chán ăn 36,7%, đau đầu 28,6%, táo bón 26,5%, nôn 22,4%, ho 20,4%, sốt 12,2%, tiêu chảy 16,3%, viêm phổi kẽ 16,3%, tăng men gan 16,3%, tăng đường máu 20,4% và giảm albumin 18,4%. Nhìn chung, những tác dụng không mong muốn của decitabine đều được kiểm soát và không gây nguy hiểm đến tính mạng của bệnh nhân.

5. KẾT LUẬN

Phác đồ decitabine đơn trị giúp cải thiện đáng kể tình trạng của bệnh nhân rối loạn sinh tủy nguy cơ cao hơn với tỷ lệ đáp ứng tổng thể đạt 55,1%.

Nghiên cứu ghi nhận 14 tác dụng phụ không nguy hiểm, thường gặp gồm: giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, chán ăn, đau đầu, táo bón, nôn, ho, sốt, tiêu chảy, viêm phổi kẽ, tăng men gan, tăng đường máu và giảm albumin.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Viện Huyết học truyền máu trung Ương đã tạo điều kiện cho nghiên cứu được hoàn thiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hào NQ, Anh TT, Hương LTT và cs (2021)**, Kết quả điều trị hội chứng rối loạn sinh tủy bằng decitabine tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Tạp Chí Nghiên Cứu Học, 139(3):117-125.
2. **Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al (2006)**, Clinical application and proposal for modification of the

- International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*, 108(2):419-425.
3. **Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al (2017)**, Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*, 15(1):60-87.
 4. **Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al (2012)**, Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*, 120(12):2454-2465.12
 5. **Hong M, He G (2017)**, The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J Transl Intern Med*, 5(3):139-143.
 6. **Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al (2017)**, Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*, 130(13):1514-1522.
 7. **Jung KS, Kim Y-J, Kim Y-K, et al (2019)**, Clinical Outcomes of Decitabine Treatment for Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome on the Basis of the International Prognostic Scoring System. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 19(10):656-664.
 8. **Kantarjian H, Issa J-PJ, Rosenfeld CS, et al (2006)**, Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*, 106(8):1794-1803.
 9. **Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al (2007)**, Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome & chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 109(1):52-57.
 10. **Lee B-H, Kang K-W, Jeon MJ, et al (2020)**, Comparison between 5-day decitabine and 7-day azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes with poor prognostic features: a retrospective multicentre cohort study. *Sci Rep*, 10(1):39.
 11. **Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G (2018)**, Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 93(1):129-147.
 12. **Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al (2008)**, Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*, 112(1):45-52.
 13. **Wijermans P, Lübbert M, Verhoef G, et al (2000)**, Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 18(5):956-962.

SUMMARY**EVALUATION OF CLINICAL OUTCOMES OF TREATMENT FOR HIGHER-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME PATIENTS AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION**

**Nguyen Quang Hao², Tran Tuan Anh¹, Luu Thi Thu Huong²,
Vu Minh Phuong², Vu Duc Binh¹, Nguyen Ngoc Dung¹,
Nguyen Ha Thanh¹, Bach Quoc Khanh¹, Duong Quoc Chinh¹**

¹National Institute of Hematology and Blood Transfusion, ²Hanoi Medical University
Corresponding author: Vu Minh Phuong
Email: haonguyenquang123@gmail.com

*Patients with myelodysplastic syndromes are challenging to treat, given the advanced median age and comorbidities of the population. Decitabine is a hypomethylating agent that has demonstrated efficacy in higher-risk MDS patients. **Objectives:** 1. Evaluating clinical outcomes of decitabine treatment for higher-risk MDS patients. 2. Describing side effects of decitabine. **Subjects and Methods:** A total of 49 MDS patients have been diagnosed and treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, Hanoi, Vietnam. Those patients have been grouped based on their risk level according to IPSS-R standard and solely treated decitabine. **Results:** Patients who were treated with decitabine achieved a significantly high overall response rate 55,1%, including 28,6% complete responses and 26,5% partial responses. Median overall survival and progression-free survival were $35,14 \pm 3,41$ and $28,09 \pm 2,36$ months. The most common adverse effects included myelosuppression neutropenia 27,9%, anemia 18,6% and thrombocytopenia 41,9%; anorexia 36,7%, headache 28,6%, constipation 26,5%, vomiting 22,4%, cough 20,4%, fever 12,2%, diarrhea 16,3%, pneumonia 16,3%, high liver enzyme 16,3%, high blood sugar 20,4% and low albumin 18,4%. **Conclusion:** In conclusion, decitabine was found to be clinically effective in the treatment of patients with higher-risk group MDS with overall response rate 55,1%. The most common adverse effects included myelosuppression neutropenia, anemia, thrombocytopenia; anorexia, headache, constipation, vomiting, cough, fever, diarrhea, pneumonia, high liver enzyme, high blood sugar and low albumin.*

Keywords: myelodysplastic syndromes, decitabine.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ ĐA KÍ GIẤC NGỦ CỦA NGƯỜI BỆNH RỐI LOẠN GIẤC NGỦ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Tống Thị Khánh¹, Lê Đình Tùng^{1,2}
Hò Thị Kim Thanh^{1,2}, Đỗ Thanh Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ, đánh giá mức độ rối loạn giấc ngủ bằng thang điểm PSQI và đặc điểm của các thông số đa kí giấc ngủ ở người bệnh-rối loạn giấc ngủ đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2020-2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 30 người bệnh đến khám và ghi đa kí giấc ngủ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 7/2020-5/2021. **Kết quả và kết luận:** Tất cả người bệnh đều có giảm chất lượng giấc ngủ theo thang điểm PSQI với tổng điểm trung bình $18,0 \pm 6,0$ điểm. Trong đó trên 90% người bệnh bị tỉnh giấc giữa đêm, có ho hoặc ngáy to khi ngủ, khó giữ tỉnh táo vào ban ngày và ngủ ít hơn 7h. 30% người bệnh có hiệu quả giấc ngủ trên 85%. Tất cả người bệnh đều có ít nhất 1 rối loạn trên đa kí giấc ngủ. Thời lượng ngủ dưới 5 giờ và có ngưng, giảm thờ chiếm trên 50%. Thời lượng giấc ngủ đạt trung bình là $5,4 \pm 1,1$ giờ, trong đó có tới 29/30 người bệnh ngủ dưới 7 giờ. Hiệu quả giấc ngủ trung bình $79,6 \pm 15,1\%$, trên 70% có hiệu quả giấc ngủ từ 80% trở lên. Trung bình AHI: $34,0 \pm 28,9$ lần/giờ. 86,7% có ngưng thờ, giảm thờ khi ngủ và 50% tổng số người bệnh có ngưng thờ, giảm thờ nặng. Trung vị thời gian vào giấc: 8 phút (0 - 125,5 phút). Cấu trúc giấc ngủ có thay đổi so với bình thường, giai đoạn N1 kéo dài và rút ngắn các giai đoạn ngủ còn lại. 96,7% đối tượng nghiên cứu có phân mảnh giấc ngủ tỷ lệ thời gian thức sau khi đã bắt đầu ngủ trung bình $19,0 \pm 15,5\%$, số lần thức giấc trong đêm $23,2 \pm 15,3$ lần, và chỉ số vi thức giấc trung bình $34,1 \pm 19,1$ lần/giờ. 16,7% đối tượng có vận động chân theo chu kỳ được phát hiện trên đa kí mà không có triệu chứng lâm sàng.

Từ khóa: đa kí giấc ngủ, rối loạn giấc ngủ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, khi tiếp cận người bệnh theo mô hình Tâm-Sinh-Xã hội, chất lượng giấc ngủ có vai trò vô cùng quan trọng trong việc duy trì một cơ thể khỏe mạnh cả về thể chất lẫn tinh thần. Tuy nhiên, ở Việt Nam, vấn đề rối loạn giấc ngủ (RLGN) dường như chưa được bác sĩ cũng như người bệnh quan tâm đúng mức và thường xuyên bị bỏ quên khi chẩn đoán. Chủ yếu được phát hiện khi người bệnh

đã có những triệu chứng nặng bắt buộc phải đi khám, đặc biệt trên đối tượng trong độ tuổi lao động, thành phần dân số chính tạo ra của cải vật chất trong xã hội. Nâng cao chất lượng giấc ngủ đóng vai trò rất lớn trong quá trình nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh cũng như trong việc điều trị các bệnh lý phối hợp.

PSQI là thang điểm về chất lượng giấc ngủ của Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI) được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng có độ nhạy cao cũng là một công cụ rất hữu ích trong sàng lọc người bệnh rối loạn giấc ngủ. Thang điểm PSQI cho phép đánh giá được các triệu chứng và thông số chủ quan của người bệnh như thời lượng ngủ, hiệu quả giấc ngủ, thời gian vào giấc cũng như các triệu chứng của ngưng thờ, giảm thờ khi ngủ. Tuy nhiên, đây chỉ là các triệu chứng chủ

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lê Đình Tùng

Email: tung@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/8/2021

Ngày phân biện: 18/9/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

quan nên so với thực tế vẫn có sự khác biệt. Đa kí giấc ngủ hiện nay là công cụ có tính chính xác cao nhất, khách quan nhất trong đánh giá các rối loạn giấc ngủ, khắc phục những hạn chế của các thang điểm đánh giá chất lượng giấc ngủ chủ quan bằng trả lời các câu hỏi mang tính cảm tính cũng như kiểm chứng được các triệu chứng xảy ra trong khi ngủ của người bệnh.

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, những nghiên cứu về các rối loạn giấc ngủ bằng cả thang điểm PSQI và đa kí giấc ngủ chưa có nhiều. Rất ít nghiên cứu chỉ ra sự sai khác giữa các triệu chứng lâm sàng và trên đa kí giấc ngủ về hiệu quả giấc ngủ, thời gian ngủ, thời gian vào giấc và sự phân mảnh giấc ngủ cũng như các triệu chứng của ngưng thở, giảm thở khi ngủ.

Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *“Mô tả đặc điểm rối loạn giấc ngủ bằng thang điểm PSQI và đa kí giấc ngủ ở người bệnh rối loạn giấc ngủ đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2020-2021”*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tất cả người người bệnh có rối loạn giấc ngủ được ghi đa kí giấc ngủ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 7/2020-5/2021 đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Người có bệnh lý nội, ngoại khoa nặng hoặc đang được theo dõi y tế đặc biệt.

- Người dưới 18 tuổi hoặc không đủ khả năng để trả lời các câu hỏi phỏng vấn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu thực hiện trên 30 người bệnh có rối loạn giấc ngủ đến khám, đáp

ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu, lựa chọn không xác suất, được ghi đa kí giấc ngủ viện Đại học Y Hà Nội, từ tháng 7/2020 đến hết tháng 5/2021.

2.2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Các đối tượng được ghi đa kí giấc ngủ bằng hệ thống máy Embla RemLogic PSG Software, hãng Natus, sản xuất tại Mỹ năm 2017.

Trước khi ghi đa kí giấc ngủ người bệnh được thăm khám, hỏi bệnh và làm bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Các biến số và chỉ số nghiên cứu bao gồm: tuổi, giới, BMI, trình độ học vấn, địa dư, vòng đời gia đình, lý do đi khám, chỉ định ghi đa kí giấc ngủ, tổng thời lượng ngủ, thời gian vào giấc, hiệu quả giấc ngủ chủ quan theo thang điểm PSQI (bản dịch tiếng Việt đã được sử dụng tại Viện sức khỏe Tâm thần Quốc gia - Bệnh viện Bạch Mai cũng như các phòng khám tâm thần khác. Cao Văn Tuấn cũng đã dùng thang điểm này để nghiên cứu về giấc ngủ trên người Việt Nam [1]. PSQI giúp phân biệt "giấc ngủ kém" với giấc ngủ "tốt" bằng cách đo lường bảy phương diện với 19 câu hỏi về: chất lượng giấc ngủ chủ quan, độ trễ của giấc ngủ hay thời gian vào giấc, thời gian ngủ, hiệu quả giấc ngủ, rối loạn trong khi ngủ, sử dụng thuốc ngủ và rối loạn chức năng ban ngày trong vòng 1 tháng vừa qua. Tổng điểm bằng 5 hoặc cao hơn cho thấy một giấc ngủ kém) [2]. Trên đa kí gồm có thời lượng ngủ (TST), thời gian vào giấc, hiệu quả giấc ngủ (SE), chỉ số ngưng, giảm thở khi ngủ (AHI), cấu trúc giấc ngủ, số lần thức giấc và chỉ số vi thức giấc (AI), tỷ lệ thời gian thức sau khi đã bắt đầu ngủ (WASO) trên tổng thời gian ghi đa kí (Tỷ lệ WASO/SP) và chỉ số vận động chân có chu kỳ (PLMI).

Giấc ngủ trên đa kí được coi là có rối loạn khi có 1 trong các giá trị sau: TST dưới 7h, thời gian vào giấc trên 30 phút, hiệu quả giấc ngủ dưới 80%, AHI từ 5 lần/giờ trở lên (AHI từ 5 đến 15 lần/ giờ là mức độ nhẹ, từ 15,1 đến 30 lần/giờ là mức độ

vừa, trên 30 lần/ giờ là mức độ nặng), PLMI trên 15 lần/giờ, thay đổi cấu trúc giấc ngủ (Cấu trúc giấc ngủ bình thường có tỷ lệ giai đoạn N1 là 5%, N2 là 50%, N3 là 20%, REM là 25%), có tình trạng phân mảnh giấc ngủ khi có tỷ lệ WASO/SP chiếm trên 20%, AI trên 25 lần/ giờ, số lần thức giấc trên 6 lần/đêm [3],[4],[5].

Các số liệu được nhập thông tin vào máy tính, sau đó được phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Lấy giá trị $p < 0,05$

được coi là có ý nghĩa (khoảng tin cậy 95%).

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đúng các quy định về đạo đức nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội, tiến hành sau khi được Hội đồng xét duyệt đề cương nghiên cứu Trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Phân loại	Tần số	Tỷ lệ %
Tuổi X ± SD= 50,9 ± 15,4 tuổi Min: 22 tuổi, Max: 83 tuổi	≤ 40 tuổi	8	26,7%
	> 40 tuổi	22	73,3%
Giới	Nam	27	90%
	Nữ	3	10%
BMI X ± SD= 26,40 ± 4,49 kg/m ² Min: 21,5 kg/m ² Max: 40,2 kg/m ²	≤ 23 kg/m ² : không thừa cân béo phì	8	26,7%
	> 23 kg/m ² : có thừa cân béo phì	22	73,3%
Trình độ học vấn	Trung học phổ thông	1	3,3%
	Cao đẳng, trung cấp	3	10%
	Đại học và sau đại học	26	86,7%
Vòng đời gia đình	Độc thân	5	16,7%
	Mới lập gia đình hoặc đang sống chung	-	-
	Có con từ mới sinh đến vị thành niên	7	23,3%
	Có con từ vị thành niên	5	16,7%
	Có con trưởng thành Nghỉ hưu	13	43,3%
Lý do đi khám	Các vấn đề liên quan đến giấc ngủ:	8	26,7%
	ngủ:	4	13,3%
	- Mất ngủ	4	13,3%
	- Khó thở khi ngủ	22	73,3%
	Các lý do khác*		
Lý do ghi đa kí giấc ngủ	Rối loạn hô hấp trong khi ngủ	26	86,7%
	Mất ngủ và các rối loạn khác do thiếu ngủ	4	13,3%

*Các lý do khác: khám sức khỏe tổng quát định kỳ, đau lưng, tái khám các chuyên khoa tim mạch, tai mũi họng, nội tiết-đái tháo đường.

Nhận xét: Người bệnh chủ yếu là nam giới trên 40 tuổi, trình độ học vấn cao, đã lập gia đình và có con cái, có thừa cân béo

phì, cư trú ở thành thị/nơi đông dân cư, kinh tế phát triển. Hầu hết lý do người bệnh đi khám không phải là do biết bản

thân có các rối loạn liên quan đến giấc ngủ (chiếm 86,7%).
(73,3%) và chỉ định ghi đa kí giấc ngủ chủ yếu chẩn đoán rối loạn hô hấp khi ngủ

3.2. Đặc điểm rối loạn giấc ngủ trên lâm sàng

Bảng 3.2. Một số triệu chứng rối loạn giấc ngủ chủ quan theo thang điểm PSQI

Các vấn đề trong tháng vừa qua	Có	Không
Không thể ngủ được trong vòng 30 phút	54,3% n= 16	46,7% n=14
Tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc quá sớm vào buổi sáng	93,3% n= 28	6,7% n=2
Phải thức dậy để tắm	3,3% n= 1	96,7% n = 29
Khó thở	66,7% n= 20	33,3% n = 10
Ho hoặc ngứa to	93,3% n= 28	6,7% n = 2
Cảm thấy rất lạnh	3,3% n= 1	96,7% n = 29
Cảm thấy rất nóng	6,7% n= 2	93,3% n = 28
Có ác mộng	50% n= 15	50% n = 15
Thấy đau	13,3% n= 4	86,7% n = 26
Lý do khác	36,7% n= 11	63,3% n = 19
Phải sử dụng thuốc ngủ	20% n= 6	80% n = 24
Gặp khó khăn để giữ đầu óc tỉnh táo lúc lái xe, lúc ăn hay lúc tham gia vào hoạt động xã hội	80% n= 24	20% n = 6
Gặp khó khăn để duy trì hứng thú hoàn thành các công việc	46,7% n= 14	53,3% n = 16
Đánh giá về chất lượng giấc ngủ chủ quan	Không tốt 86,7% n= 26	Rất tốt 13,3% n = 4
Thời gian vào giấc chủ quan	≥ 15 phút 46,7% n= 14	< 15 phút 53,3% n = 16
Thời gian ngủ chủ quan	< 7 h 93,3% n= 28	≥ 7 h 6,7% n = 2
Hiệu quả giấc ngủ chủ quan	< 85% 70% n= 21	≥ 85% 30% n = 9
PSQI trung bình: $X \pm SD = 18,0 \pm 6,0$ điểm Min = 9 điểm Max = 33 điểm	PSQI > 5 100% n = 30	PSQI ≤ 5 -

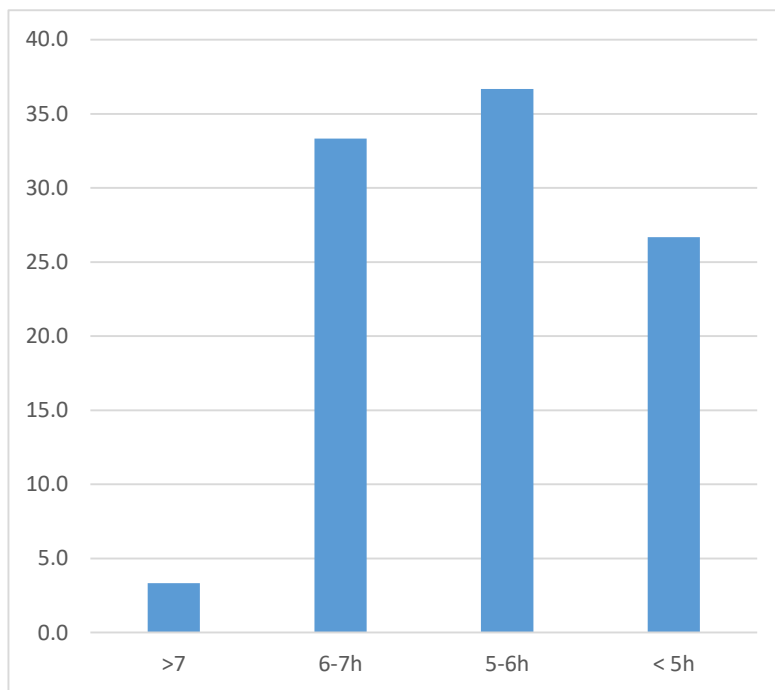
Nhận xét: Các triệu chứng gặp nhiều nhất là tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc quá sớm vào buổi sáng, ho hoặc ngứa to, giữ

tỉnh táo vào ban ngày và ngủ ít hơn 7h (đều gặp trên 90% đối tượng tham gia nghiên cứu). Hiệu quả giấc ngủ tốt trên

85% chỉ gặp ở 30% người bệnh. Thời gian vào giấc chủ quan nhỏ hơn 85% chiếm 53.3%. PSQI trung bình là $18,0 \pm 6,0$ điểm,

100% người bệnh có rối loạn giấc ngủ trên lâm sàng với tổng điểm PSQI trên 5 điểm.

3.3. Thời lượng ngủ xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ



Hình 3.1. Thời lượng ngủ xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

Nhận xét: Trong các bệnh nhân nghiên cứu, chỉ có 1 người bệnh có thời gian ngủ trên 7 giờ. Các người bệnh ngủ được chủ yếu trong khoảng từ 5 đến 7 giờ.

3.4. Mối liên quan giữa thời gian ngủ và chỉ số ngừng thở, giảm thở khi ngủ

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa thời gian ngủ và chỉ số ngừng thở, giảm thở khi ngủ

Thời gian ngủ	AHI < 5/h	AHI ≥ 5 /h	Tổng	p
> 7 h	Tần số	0	1	0.412
	Tỷ lệ (%)	0,0	3,3	
6 - 7h	Tần số	1	9	
	Tỷ lệ (%)	3,3	30%	
5 - 6h	Tần số	3	8	
	Tỷ lệ (%)	10,0	26,7	
< 5h	Tần số	0	8	
	Tỷ lệ (%)	0,0	26,7	
Tổng	13,3	86,7	100%	

Nhận xét: Trong số các đối tượng nghiên cứu, chỉ có 1 người bệnh có thời gian ngủ trên đa kí giấc ngủ trên 7 giờ nhưng lại bị ngừng thở, giảm thở khi ngủ

mức độ nặng. Không có sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm ($p > 0,05$). Tất cả người bệnh đều có ít nhất 1 trong 2 tình trạng giảm thời lượng ngủ dưới 7 giờ và ngừng

thở, giảm thở khi ngủ. Người bệnh có ngưng thở, giảm thở khi ngủ có xu hướng ngủ nhiều hơn người không có triệu chứng này.

3.5. Hiệu quả giấc ngủ xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

Bảng 3.4. Hiệu quả giấc ngủ xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

SE	Tỷ lệ %
> 85 %	53,3
80-85 %	13,3
65- 80 %	13,3
< 65 %	20,0

Nhận xét: Trên 60% số đối tượng tham gia nghiên cứu có hiệu quả giấc ngủ từ 80% trở lên. Có 16/30 người bệnh có hiệu quả giấc ngủ trên đa kí trên 85%.

3.6. Thời gian vào giấc xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

Bảng 3.5. Thời gian vào giấc xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

Thời gian vào giấc	Tỷ lệ
< 15 phút	73,3
15 - 29,9 phút	16,7
30 - 59,9 phút	3,3
> 60 phút	6,7

Nhận xét: Trên 70% đối tượng tham gia nghiên cứu có thời gian vào giấc trên đa kí giấc ngủ dưới 15 phút. Có 3 người bệnh (10%) có độ trễ giấc ngủ trên 30 phút.

3.7. Chỉ số ngưng thở, giảm thở khi ngủ AHI

Bảng 3.6. Chỉ số ngưng thở, giảm thở khi ngủ

AHI	Tỷ lệ
< 5 lần /giờ	13,3%
5-15 lần /giờ	26,7%
15,1 -30 lần /giờ	10,0%
> 30 lần /giờ	50,0%

Nhận xét: Có tới 86,7% người bệnh có tổng số người bệnh có ngưng thở, giảm ngưng thở, giảm thở khi ngủ và một nửa thở khi ngủ mức độ nặng.

3.8. Cấu trúc giấc ngủ theo tỷ lệ

Bảng 3.7. Cấu trúc giấc ngủ xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

Tỷ lệ giai đoạn	X ± SD %	Giá trị bình thường
N1	27,2 ± 20,4	5%
N2	35,4 ± 16,1	50%
N3,4	21,4 ± 9,2	20%
REM	15,6 ± 10,3	25%

Nhận xét: Cấu trúc giấc ngủ có thay đổi so với người bình thường, trong đó thấy có kéo dài giai đoạn N1 và rút ngắn các giai đoạn còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.9. Tình trạng phân mảnh giấc ngủ

Bảng 3.8. Tình trạng phân mảnh giấc ngủ xác định bằng phương pháp đa kí giấc ngủ

Chỉ số	X ± SD %	Phân loại	Tỷ lệ
Tỷ lệ WASO/SP	19,0 ± 15,5	> 20%	30%
		≤ 20%	70%
Số lần thức giấc/đêm	23,2 ± 15,3	> 6 lần/ giờ	96,7%
		≤ 6 lần/ giờ	3,3%
Chỉ số vi thức giấc lần/giờ	34,1 ± 19,1	> 25 lần/giờ	40%
		≤ 25 lần/giờ	60%

Nhận xét: Gần như toàn bộ số người bệnh tham gia nghiên cứu đều có tình trạng phân mảnh giấc ngủ. Tỷ lệ người bệnh có thức giấc trên 6 lần/đêm lên đến 96,7%, nhưng số người bệnh có tỷ lệ WASO trên 20% và chỉ số vi thức giấc trên 25 lần/giờ chiếm chưa đến một nửa.

3.10. Vận động chân có chu kỳ

Bảng 3.9. Bảng vận động chân có chu kỳ và mức độ ngừng thở, giảm thở khi ngủ

	Mức độ ngừng thở, giảm thở khi ngủ				Tổng
	Không có	Nhẹ	Vừa	Nặng	
PLMI > 15 lần /giờ	-	2 6,7%	-	3 10%	5 16,7%
PLMI ≤ 15 lần/ h	4 13,3%	6 20%	3 10%	12 40%	25 83,3%

PLMI trung vị 3,0 lần /giờ , Min = 0 /giờ , Max = 41,8 /giờ

Nhận xét: Trên lâm sàng không có người bệnh nào đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chân không yên nhưng trên PSG vẫn thấy có 5/30 người bệnh có PLMI trên 15 lần /giờ, trong đó cả 5 người bệnh đều có ngừng thở, giảm thở khi ngủ.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

Người bệnh chủ yếu là nam giới (90%), tuổi từ 40 trở lên (73,3%), có thừa cân béo phì (73,3%), trình độ học vấn cao, cư trú ở đô thị hoặc nơi đông dân cư, kinh tế phát triển. Có 26 người được chỉ định ghi đa kí giấc ngủ vì rối loạn hô hấp trong lúc ngủ với những triệu chứng lâm sàng nghi ngờ như ngủ ngáy to, khó thở phải bật dậy thở khi ngủ, có thừa cân béo phì và có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch khác, đặc biệt là có người chứng kiến cơn ngưng thở khi

ngủ. Hầu hết những triệu chứng khi ngủ đều do người ngủ cùng phòng phát hiện và phản ánh.

Kết quả khảo sát rối loạn giấc ngủ chủ quan của CDC Hoa Kỳ năm 2010 cho thấy không có sự khác biệt về giới đối với tỷ lệ rối loạn giấc ngủ, thường gặp RLGN ở đối tượng thất nghiệp, có áp lực về tài chính, trình độ học vấn thấp, độc thân hoặc góa bụa [6]. Báo cáo khác của CDC Hoa Kỳ phỏng vấn 110.442 người tham gia từ 2004 - 2007 thấy nam giới có tỷ lệ mất ngủ chủ quan cao hơn nữ giới [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ giới chỉ chiếm 10% tổng đối tượng nghiên cứu. Trong quá trình hỏi bệnh người bệnh và người nhà người bệnh, chúng tôi nhận thấy phụ nữ biết rất rõ chồng mình có ngáy không, có bị khó ngủ, trằn trọc thời gian lâu mới ngủ được, có tỉnh dậy khi ngủ không, hay tỉnh lúc mấy giờ, có nói mơ khi ngủ, gặp ác mộng khi ngủ hay không hoặc chứng kiến được cơn ngưng thở của chồng và cũng chính là người đánh thức chồng nếu gặp những trường hợp như vậy. Tuy nhiên những người bệnh nam này hầu hết đều không biết vợ mình có ngủ ngáy hay không, hay có gặp các rối loạn giấc ngủ khác hay không. Sau khi lập gia đình, người chăm sóc con cái chủ yếu vẫn là phụ nữ. Nếu như các ông chồng có thể rất dễ dàng chấp nhận ở lại bệnh viện 1 đêm để làm test đa kí giấc ngủ thì các bà vợ lại rất dè dặt vì lý do con cái. Do vậy những người có thể ở lại làm test đa kí đa số là những người đã có con lớn và trưởng thành, hoặc hiện không sống cùng con cái. Những người bệnh nam có con nhỏ đều đến viện làm test một mình mà không có người nhà đi cùng. 100% người bệnh tham gia nghiên cứu có trình độ từ THPT trở lên, trong đó gần 90% có trình độ đại học và sau đại học, sống khu vực kinh tế phát triển và thu nhập tốt, nền tảng kinh tế tốt, không có áp lực chi tiêu. Điều này cũng phù hợp vì giá cho test đa kí giấc ngủ còn rất cao, lại ít người biết đến. Người thực sự không hiểu về tầm quan

trọng của nó hoặc không đủ tài chính để chi trả sẽ không đồng ý làm.

Trên 70% các người bệnh đều có thừa cân béo phì. Thời lượng và chất lượng giấc ngủ giảm có liên quan đến sự gia tăng trọng lượng cơ thể và mỡ. Điều này phù hợp với 1 số nghiên cứu về mối liên quan giữa BMI và rối loạn giấc ngủ khác [8],[9] cho thấy những người có BMI vượt chuẩn có nguy cơ mắc các rối loạn như ngưng thở, giảm thở khi ngủ, ngủ ít, chất lượng giấc ngủ kém và hội chứng chân không yên cao hơn người bình thường. Vì vậy những đối tượng $I = \#$ nam giới, có thừa cân béo phì, có ngủ ngáy, có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch đặc biệt có người nhà chứng kiến cơn ngưng thở khi ngủ sẽ thường được các bác sĩ đề nghị làm test đa kí giấc ngủ hơn là những người bệnh không có các triệu chứng lâm sàng trên.

4.2. Chất lượng giấc ngủ theo thang điểm PSQI

Trung bình điểm PSQI là $18,0 \pm 6,0$ điểm với các triệu chứng trên lâm sàng hay gặp nhất gồm có hay tỉnh giấc giữa đêm, Các triệu chứng gặp nhiều nhất là tỉnh dậy lúc nửa đêm hoặc quá sớm vào buổi sáng, ho hoặc ngáy to, giữ tỉnh táo vào ban ngày và ngủ ít hơn 7h (đều gặp trên 90% đối tượng tham gia nghiên cứu). Chỉ có 10/30 người bệnh đánh giá hiệu quả giấc ngủ tốt > 85%. Trên 50% có khó vào giấc, thời gian vào giấc chủ quan trên 15 phút. Khi so sánh trung bình tổng điểm PSQI giữa các nhóm ngưng thở, giảm thở (không có, nhẹ, vừa, nặng), thời gian vào giấc trên đa kí giấc ngủ trên 30 phút và từ 30 phút trở xuống, có SE từ 80% trở lên và dưới 80% cũng như TST từ 5 giờ trở lên và dưới 5 giờ, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có thể thấy PSQI mặc dù có khả năng sàng lọc bệnh nhân có rối loạn giấc ngủ hay không trên lâm sàng rất tốt nhưng không có khả năng phân loại mức độ rối loạn giấc ngủ so với kết quả đa kí giấc ngủ.

4.3. Thời gian ngủ đánh giá bằng đa kí giấc ngủ

Trên đa kí giấc ngủ cho thấy thời lượng ngủ trung bình là $5,4 \pm 1,1$ giờ. Người ngủ ít nhất là 2,8 giờ, nhiều nhất là 7,3 giờ. Qua hỏi bệnh và đối chiếu kết quả đa kí giấc ngủ thấy chỉ có 8 người bệnh nhận định đúng về thời gian ngủ hằng ngày so với thời gian ngủ trên đa kí giấc ngủ. Có 8 người bệnh cho rằng mình ngủ dưới 5h mỗi ngày nhưng chỉ có 1 người bệnh thực sự ngủ dưới 5h trên đa kí giấc ngủ. Có 4 người bệnh đi khám vì mất ngủ nhưng trên đa kí giấc ngủ vẫn đạt từ 5 đến 6 giờ ngủ. Có 8 người bệnh cho rằng mình ngủ dưới 5h/đêm nhưng chỉ có 1 người bệnh có TST thực sự nhỏ hơn 5 giờ. Từ đây có thể thấy người bệnh có xu hướng nói quá tình trạng bệnh của mình và đa kí giấc ngủ có thể giúp đánh giá khách quan và chính xác hơn người bệnh có mất ngủ hay ngủ ít thực sự hay không mất ngủ.

4.4. Mối liên quan giữa ngưng thở, giảm thở khi ngủ và thời lượng ngủ trên đa kí giấc ngủ

Đã có rất nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng ngưng thở, giảm thở khi ngủ ảnh hưởng đến thời lượng ngủ và chất lượng giấc ngủ chủ quan, đặc biệt là tình trạng khó vào giấc và khó duy trì giấc ngủ, thức dậy rất nhiều lần trong đêm. Tỷ lệ mắc đồng thời 2 rối loạn đều trên 50% trong các nghiên cứu gần đây [10], [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên đa kí giấc ngủ, tỷ lệ người bệnh có ngưng thở, giảm thở mức độ vừa đến nặng AHI trên 15 lần/giờ và có TST dưới 5h là 23,3%, 13,3% ngủ được trên 5 giờ và AHI bình thường (dưới 5 lần/giờ). Không có sự liên quan giữa tỷ lệ TST dưới 5h và AHI trên 15 lần/giờ ($p=0.088 > 0,05$). Trên lâm sàng, tỷ lệ người bệnh cho rằng mình ngủ dưới 5 giờ/đêm có ngưng thở, giảm thở khi ngủ là 75% (đều ở mức vừa và nhẹ), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

4.5. Hiệu quả giấc ngủ

Hiệu quả giấc ngủ (SE) trung bình đạt $79,6 \pm 15,8\%$. Trên 60% người bệnh có

hiệu quả giấc ngủ đạt từ 80% trở lên, với trên 50% có SE trên 85%. Giá trị cao nhất đạt 98,2%, thấp nhất 38,4%. Trung bình hiệu quả giấc ngủ của nhóm có TST dưới 5h thấp hơn so với nhóm từ 5h trở lên có, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, nhưng giữa nhóm có ngưng thở, giảm thở khi ngủ và không có ngưng thở, giảm thở khi ngủ, giữa nhóm trên và từ 60 tuổi trở xuống không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Giá trị này tương đương với một số nghiên cứu trên người bệnh ngưng thở, giảm thở khi ngủ, và ngủ ngáy của Phạm Đăng Lưu (2018), $77,6 \pm 11,6\%$ [12], Lưu Thu Hiền (2012) $84,96 \geq 9,96\%$ [13], cao hơn so với nghiên cứu trên người bệnh mất ngủ của Nguyễn Thị Bích Ngọc (2014) $62,87 \pm 17,62\%$ [14], và trên người bệnh ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ của Nguyễn Thanh Bình (2012) $72,56 \pm 16,7\%$ [15]. Các nghiên cứu này đều thấy hiệu quả giấc ngủ nhóm trên 60 tuổi thấp hơn nhóm từ 60 tuổi trở xuống. So với trên lâm sàng thì chỉ có 1/3 số người bệnh có đánh giá hiệu quả giấc ngủ chủ quan tương đương với trên đa kí giấc ngủ.

4.6. Thời gian vào giấc

Thời gian vào giấc xác định bằng đa kí giấc ngủ trung bình là $15,4 \pm 26,5$ phút, 90% người bệnh chỉ mất dưới 30 phút để vào giấc ngủ, trong đó đã có tới 73,3% người bệnh có thời gian vào giấc dưới 15 phút. Trong số 8 người bệnh cho rằng mình thường mất trên 30 phút mới chợp mắt thì chỉ có 1 người thực sự mất trên 30 phút để vào giấc khi ghi đa kí giấc ngủ. Thời gian tiềm thời trung bình của nhóm trên 60 tuổi thấp hơn nhóm từ 60 tuổi trở xuống, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, không có sự khác biệt giữa nhóm có TST dưới 5 và TST từ 5 giờ trở lên, giữa nhóm có hiệu quả giấc ngủ dưới 85 và từ 85% trở lên, có ngưng thở, giảm thở khi ngủ và không có ngưng thở, giảm thở khi ngủ, giữa những người bệnh được chỉ định ghi đa kí vì mất ngủ và nhóm vì rối loạn hô hấp trong lúc ngủ với $p > 0,05$.

Điều này một lần nữa khẳng định, triệu chứng khó vào giấc của bệnh nhất rất chủ quan, và vai trò xác định triệu chứng có đúng hay không của đa kí giấc ngủ trong chẩn đoán mất ngủ.

4.7. Ngừng thở, giảm thở khi ngủ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới gần 90% số người bệnh có ngừng thở, giảm thở khi ngủ trong đó có tới phân nửa người bệnh có ngừng thở, giảm thở mức độ nặng. AHI trung bình là $34,0 \pm 28,9$ lần/giờ tương đương so với kết quả trong nghiên cứu trên những người bệnh ngừng thở, giảm thở khi ngủ [12], [15], [16]. AHI cao nhất là 105,1 lần/giờ, thấp nhất là 0,9 lần/giờ. Có 26 NGƯỜI BỆNH được chỉ định ghi đa kí giấc ngủ do rối loạn hô hấp trong khi ngủ thì có 23 NGƯỜI BỆNH có ngừng thở khi ngủ. Có 4/30 người bệnh có người nhà chứng kiến cơn ngừng thở khi ngủ, cả 4 người bệnh đều có ngừng thở, giảm thở mức độ nặng. Trong bệnh sử có 2 người bệnh không có ngáy nhưng 1 người bệnh có ngừng thở, giảm thở nhẹ, 1 người bệnh có ngừng thở, giảm thở nặng. Có 24/28 (85,7%) người bệnh có ngáy trên lâm sàng có ngừng thở, giảm thở khi ngủ. Tỷ lệ này tương đương với kết quả trong nghiên cứu trên các người bệnh có ngáy của Lưu Thu Hiền (2012) [13].

4.8. Cấu trúc giấc ngủ

Phân tích tỷ lệ các giai đoạn của giấc ngủ nhận thấy rằng cấu trúc giấc ngủ của các người bệnh có xu hướng kéo dài nhiều N1, rút ngắn giai đoạn N2, N34 và REM (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). Không có sự khác biệt về cấu trúc giấc ngủ giữa nhóm có TST dưới 5 giờ và TST từ 5 giờ trở lên, giữa nhóm có hiệu quả giấc ngủ dưới 85 và từ 85% trở lên, nhóm AHI dưới 5 và từ 5 lần/giờ trở lên. Tuy gần 90% số người bệnh có ngừng thở, giảm thở khi ngủ nhưng khi so với cấu trúc giấc ngủ của những người bệnh có ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ của Nguyễn Thanh Bình (2012) có sự khác biệt. Trong nghiên cứu này trung bình các giai đoạn N1, N2, N34 và REM lần lượt là: $11,73 \pm$

$9,38, 57,25 \pm 1,09, 16,94 \pm 7,62, 15,53 \pm 8,9$ phút, có sự kéo dài N2 [15].

4.9. Tình trạng giấc ngủ bị phân mảnh

Tất cả các người bệnh đều có tình trạng phân mảnh giấc ngủ, thức giấc nhiều lần trong đêm cả trên lâm sàng và trên đa kí giấc ngủ. Giữa 2 nhóm người bệnh có thời gian ngủ trên đa kí dưới 5h và trên 5h, nhận thấy nhóm có TST dưới 5 giờ có tỷ lệ thời gian thức sau khi đã bắt đầu ngủ (WASO) dài hơn ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt về số lần thức giấc, vi thức giấc và chỉ số vi thức giấc. Nghiên cứu bệnh chứng của các tác giả ở Singapore cũng cho kết quả tương tự [17]. Khi so sánh trung bình giữa nhóm có ngừng thở, giảm thở và không có ngừng thở, giảm thở thì thấy nhóm có ngừng thở, giảm thở khi ngủ có số lần vi thức giấc và chỉ số vi thức giấc lớn hơn nhóm không có ngừng thở, giảm thở ($p < 0,05$), nhưng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ WASO và số lần thức giấc giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Khi phân tích giữa 2 nhóm gồm nhóm có ngừng thở, giảm thở mức độ nặng và nhóm không có hoặc ngừng thở, giảm thở mức độ vừa và nhẹ cũng thấy nhóm có ngừng thở, giảm thở nặng có số lần vi thức giấc và chỉ số vi thức giấc lớn hơn nhưng cũng không thấy sự khác biệt giữa số lần thức giấc và tỷ lệ WASO giữa 2 nhóm.

4.10. Vận động chân có chu kỳ

Trong nghiên cứu của chúng tôi phát hiện có 5 người bệnh, chiếm tỷ lệ 16,7% có chỉ số vận động chân có chu kỳ trên 15 lần/giờ và cả 5 đều có ngừng thở, giảm thở khi ngủ trên đa kí giấc ngủ. Trong các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự, tỷ lệ mắc hội chứng chân không yên chung của người bệnh có rối loạn giấc ngủ là từ 15-25%, chúng có mối quan hệ mật thiết với rối loạn hô hấp trong lúc ngủ và thường gây cho người bệnh ngủ không ngon giấc, thiếu giấc [18], [19].

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ có rối loạn giấc ngủ xác định bằng thang điểm PSQI và phương pháp đa kí giấc ngủ chiếm tỷ lệ cao. Những rối loạn hay gặp nhất gồm có giảm thời lượng ngủ 96,7%, ngừng thở, giảm thở khi ngủ 86,7%, phần mảnh giấc ngủ 96,7%. Tỷ lệ đồng mắc cả ngừng thở, giảm thở khi ngủ và giảm thời gian ngủ chiếm trên 50%. 16,7% người bệnh được phát hiện có hội chứng chân không yên trên đa kí giấc ngủ mà không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trên lâm sàng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Y học gia đình và Bộ môn Sinh lý học đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện công trình nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cao Văn Tuấn (2002)**, Khảo sát chất lượng giấc ngủ Pittsburgh. Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học, Bệnh viện Tâm thần trung ương, 108.
2. **D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, et al (1989)**, The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research, *Psychiatry Research*, vol. 28, no. 2, pp. 193–213.
3. **Atkinson, JW Report Generation (2012)**, *Fundamentals of Sleep Technology and Edition*, Baltimore: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins; 381-410 .
4. **Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al (2017)**; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2.4. Darien, American Academy of Sleep Medicine.
5. **Bonnet M, Arand D. EEG Arousal Nors by Age (2007)**, *J Clin Sleep Med*, 3 (3): 271-274
6. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) USA (2011)**. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. March 4, pp.234-247.
7. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) USA(2010)**, Short sleep duration among workers--United States.
8. **Singareddy R, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al (2012)**. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study. *Sleep Med*;13: 346–353.
9. **Vgontzas AN, Lin HM, Papaliaga M, et al (2008)**, Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes (Lond)*, May;32(5):801-9.
10. **Bjornsdottir E, Janson C, Sigurdsson JF, et al (2013)**, Symptoms of insomnia among OSA patients before and after 2 years of PAP treatment. *Sleep Medicine*, 14(1), 74.
11. **Kinugawa K, Doula±mi M, Sebban C, et al (2012)**, Sleep apnea in elderly adults with chronic insomnia. *J Am Geriatr Soc* ;60(12), 2366–8.
12. **Phạm Văn Lưu (2018)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả đo đa kí giấc ngủ của người bệnh ngừng thở khi ngủ. Luận văn thạc sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.
13. **Lưu Thu Hiền (2012)**, Nghiên cứu ngủ ngáy qua đặc điểm lâm sàng, giấc ngủ đồ đa kí và hình ảnh nội soi tai mũi họng, Luận văn thạc sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.
14. **Nguyễn Thị Bích Ngọc, Nguyễn Thanh Bình (2014)**, Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và đa kí giấc ngủ ở người bệnh mất ngủ mạn tính BV Lão khoa TW, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội.
15. **Nguyễn Thanh Bình (2012)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa kí giấc ngủ và hiệu quả của thở áp lực dương liên tục trong điều trị hội chứng ngừng thở

- do tắc nghẽn khi ngủ, Luận văn tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
16. **Đinh Thị Thanh Hồng (2014)**, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả đa kí hô hấp của người bệnh có hội chứng ngưng thở khi ngủ tại trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.
17. **Sheau-Hwa Wong, MBBS, MMed1 and Beng-Yeong Ng, MBBS, MMed1 (2015)**. Review of sleep studies of patients with chronic insomnia at a sleep disorder unit. Singapore Med J. Jun; 56(6): 317–323.
18. **Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W (2002)**, Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep: clinical features, epidemiology, diagnosis. Neurol Neurochir Pol. 36(6):1173-84.
19. **Mehmet Karatas (2007)**, Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. Neurologist. Sep;13(5):294-301.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES AND POLYSOMNOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

**Khanh Tong Thi¹, Tung Le Dinh^{1,2}
Kim Thanh Ho Thi^{1,2}, Thanh Tuan Do¹**

¹Hanoi Medical University, ²Hanoi medical University Hospital

Corresponding author: **Le Đinh Tung**

Email: tung@hmu.edu.vn

Objectives: To describe some of the signs and symptoms of sleep disorders by PSQI scale and characteristics of polysomnographic parameters in sleep disorder patients who come to the hospital for examination and treatment at Ha Ha Medical University Hospital in 2020-2021. **Methods:** Cross-sectional description on 30 patients who came to the clinic and recorded polysomnography at Hanoi Medical University Hospital from July 2020 to May 2021. **Results and conclusion:** All patients had a decrease in sleep quality according to the PSQI scale with a total mean score of 18.0 ± 6.0 points. In which, over 90% of patients woke up in the middle of the night, coughed or snored loudly while sleeping, had difficulty to stay awake during the day and slept less than 7 hours. 30% of patients had more than 85% sleep efficiency. All patients had at least one sleep disorder. The duration of sleep was less than 5 hours and there was apnea-hypopnea, accounting for more than 50%. The average sleep duration was 5.4 ± 1.1 hours, of which 29/30 patients slept less than 7 hours. The average SE was $79.6 \pm 15.1\%$, over 70% had SE from 80% and more. Mean AHI: $34,0 \pm 28,9$ times/hour. 86,7% had sleep apnea and 50% of all patients had severe apnea. Median time to fall asleep: 8 minutes (0 - 125.5 minutes). The sleep structure has changed compared to normal, the N1 phase lengthens and shortens the others sleep stages. 96.7% of study subjects had sleep fragmentation, the average rate of waking time after starting to sleep was $19.0 \pm 15.5\%$, the number of waking times during the night was 23.2 ± 15.3 times, and the average AI was 34.1 ± 19.1 times/hour. 16.7% of subjects had cyclic leg movement detected on polygraph without clinical symptoms.

Keywords: polysomnography, sleep disorder.

SỐT Q TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN Ở MIỀN BẮC VIỆT NAM: TỶ LỆ NHIỄM VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Hoàng Anh Phương¹, Lê Thị Hội¹, Nguyễn Vũ Trung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ nhiễm *Coxiella burnetii* gây bệnh sốt Q trên các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân bằng kỹ thuật *real-time PCR* và mô tả một số đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân sốt Q ở miền Bắc Việt Nam năm 2018 – 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong tổng số 987 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu có 13 trường hợp (tương ứng 1,3%) xác định nhiễm *C. burnetii*. Nhóm bệnh nhân có độ tuổi trung bình $47,8 \pm 17,5$, nhóm thuộc độ tuổi lao động, nhất là từ 41 – 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (46,2%); chủ yếu là nông dân (76,9%) và sinh sống ở vùng nông thôn (84,6%), tỷ lệ nam/nữ là 2,25/1. Tất cả bệnh nhân đều có sốt với đặc điểm sốt cao, nhiệt độ trung bình $39,2 \pm 0,8^\circ\text{C}$; kéo dài trong $11,1 \pm 8,9$ ngày. Các triệu chứng hay gặp khác đi kèm là nhức đầu (100%), đau bắp cơ, ho (đều có tỷ lệ 46,2%), sung huyết da (76,9%), sung huyết kết mạc (30,8%), các triệu chứng khác gặp với tỷ lệ thấp hơn. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân sốt Q nhập viện là 1,3%. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao là nam giới, người trong độ tuổi lao động, đặc biệt là nông dân và sinh sống ở vùng nông thôn. Triệu chứng có tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện cao là sốt, nhức đầu, đau bắp cơ, ho và sung huyết da/ kết mạc.

Từ khóa: *Coxiella burnetii*, sốt Q

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt Q là bệnh lây truyền từ động vật sang người, gây dịch địa phương đã được mô tả ở hầu hết các quốc gia, ngoại trừ New Zealand [1]. Căn nguyên gây bệnh là *Coxiella burnetii*, một vi khuẩn Gram âm ký sinh nội bào bắt buộc. Bệnh có thể biểu hiện cấp tính hoặc mạn tính. Ở thể cấp tính, bệnh nhân có thể có viêm phổi hoặc viêm gan kèm theo. Bệnh mạn tính tuy hiếm gặp nhưng diễn biến nặng, biểu hiện chủ yếu là viêm nội tâm mạc, đôi khi kèm theo viêm mạch, viêm tủy xương hay viêm gan mạn tính [2] và có thể dẫn đến tử vong với tỷ lệ lên tới 11% [3] nếu không được chẩn đoán và điều trị kháng sinh thích hợp kịp thời.

Ở hầu hết các quốc gia, sốt Q không được đưa vào danh sách các bệnh đáng chú ý nên các thông tin về dịch tễ học của bệnh còn thiếu. Tuy đã có những nghiên cứu trên người và động vật đánh giá các đặc điểm dịch tễ và lâm sàng được thực hiện ở Mỹ, Úc, ở một số nước châu Á, châu Phi và châu Âu nhưng chưa có một nghiên cứu nào báo cáo về tình trạng nhiễm sốt Q ở Việt Nam cho đến nay.

Một trong những nguyên nhân của thực trạng này là do sự khó khăn trong việc chẩn đoán xác định căn nguyên gây bệnh. *C. burnetii* là vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc, là tác nhân gây bệnh truyền nhiễm thuộc nhóm nguy cơ 3 và quá trình nuôi cấy phân lập bắt buộc phải được thực hiện trong phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III. Các xét nghiệm huyết thanh học lại có nhược điểm là chỉ cung cấp bằng chứng gián tiếp về tình trạng nhiễm trùng và không được áp dụng trong giai đoạn đầu của bệnh do lượng kháng thể có ít hoặc chưa có trong giai đoạn này [4]. Do đó rất khó để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán sốt Q tại các cơ sở khám chữa bệnh. Bên cạnh đó, đặc điểm lâm sàng của bệnh lại không điển hình, dễ gây nhầm lẫn trong chẩn đoán với các tác nhân gây bệnh khác.

Để giải quyết những thách thức trên, các kỹ thuật sinh học phân tử đã được nghiên cứu và áp dụng trong chẩn đoán, giúp chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, hạn chế các trường hợp diễn biến nặng. Hơn nữa, tại Việt Nam chưa có báo cáo nào về các ca bệnh sốt Q nên chúng tôi tiến hành đề tài “Sốt Q tại một số bệnh viện ở miền Bắc Việt Nam: Tỷ lệ nhiễm và một số đặc điểm lâm sàng” với mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ nhiễm *Coxiella burnetii* gây bệnh sốt Q trên các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân bằng kỹ thuật *real-time PCR*. (2) Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân sốt Q ở miền Bắc Việt Nam năm 2018 – 2019.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

¹Đại học Y Hà Nội

Tác giả thực hiện chính:

Hoàng Anh Phương

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Vũ Trung

Email: winterrain9095@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 25/10/2021

Ngày phản biện: 01/11/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

Tất cả bệnh nhân và mẫu máu bệnh nhân có sốt đến khám và điều trị tại một số bệnh viện ở các tỉnh miền Bắc Việt Nam từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019.

*Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân đảm bảo các tiêu chí sau:

- Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.
- Có sốt và (1) Có ít nhất một trong các biểu hiện: nổi ban, đau đầu, đau cơ, xung huyết kết mạc, nổi hạch, gan to, lách to; và chưa tìm được nguyên nhân sau khi đã làm tất cả các xét nghiệm loại trừ mà bệnh viện có thể thực hiện như sốt rét, sốt xuất huyết, sởi, cúm, rubella, cấy máu,...; hoặc (2) Đang trong tình trạng nặng/nguy kịch như: suy hô hấp, suy tuần hoàn, suy gan, suy thận, viêm não – màng não, viêm cơ tim, rối loạn đông máu, hạ tiểu cầu dưới 100.000.

*Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân sốt có kết quả xét nghiệm dương tính với ký sinh trùng sốt rét, virus Dengue, sởi, cúm, rubella và có biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm, Xquang của viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc các nhiễm trùng do căn nguyên vi sinh vật khác đã được xác định.
- Hoặc: Đã điều trị kháng sinh đặc hiệu chloramphenicol, doxycyclin và azithromycin \geq 2 ngày.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8 năm 2020 đến tháng 9 năm 2021

Địa điểm nghiên cứu: Mẫu máu và các thông tin của bệnh nhân được thu thập từ một số bệnh viện thuộc các tỉnh miền Bắc Việt Nam gồm: Hà Giang, Cao Bằng, Phú Thọ, Quảng Ninh, Thái Nguyên, Lai Châu, Điện Biên, Nam Định, Hà Nội (Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương), Hưng

Yên. Các mẫu bệnh phẩm sẽ được xử lý tại đây.

Thông tin bệnh nhân và các mẫu bệnh phẩm sau khi xử lý sẽ được vận chuyển toàn bộ về Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Bộ môn Vi Sinh Đại học Y Hà Nội xác định nhiễm *Coxiella burnetii* bằng kỹ thuật realtime PCR.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện. 987 bệnh nhân và mẫu máu bệnh nhân đã được thu thập từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019.

2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Mẫu nghiên cứu: Mẫu máu tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn được xử lý và sử dụng hệ thống real-time PCR CFX96 Bio-Rad hoặc ABI 7500 Fast để xác định nhiễm *C. burnetii*.
- Thông tin bệnh nhân: Thu thập thông qua hỏi bệnh, thăm khám dựa trên các phiếu thu thập thông tin và tra cứu bệnh án của bệnh nhân.

2.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Kết quả xét nghiệm: Kết quả real-time PCR xác định nhiễm *C. burnetii*.
- Đặc điểm chung của các bệnh nhân sốt Q: tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư,...
- Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân sốt Q: triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể.

2.6. Phương pháp xử lý và phân tích dữ liệu

Số liệu được thu thập và lưu trên Excel, xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.

Nghiên cứu được sự chấp nhận phê duyệt của Hội đồng đạo đức và Hội đồng khoa học. Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Tỷ lệ nhiễm *Coxiella burnetii* trong nghiên cứu

Bảng 1. Tỷ lệ nhiễm *Coxiella burnetii* gây bệnh sốt Q

Sốt Q	Tần số	Tỷ lệ (%)
Có	13	1,3
Không	974	98,7
Tổng	987	100

Nhận xét: Số bệnh nhân được xét nghiệm có kết quả xác định nhiễm *C. burnetii* là 13, chiếm 1,3% tổng số bệnh nhân. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào báo cáo về các trường hợp mắc sốt Q. So với quốc gia khác cùng khu vực, kết quả của chúng tôi giống với tỷ lệ 1,3% được đưa ra

trong nghiên cứu của Yupin Suputtamongkol và cộng sự thực hiện ở một số bệnh viện của Thái Lan [5].

3.2. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân sốt Q trong nghiên cứu

3.2.1. Các đặc điểm chung

Bảng 2. Đặc điểm chung của các bệnh nhân sốt Q (n=13)

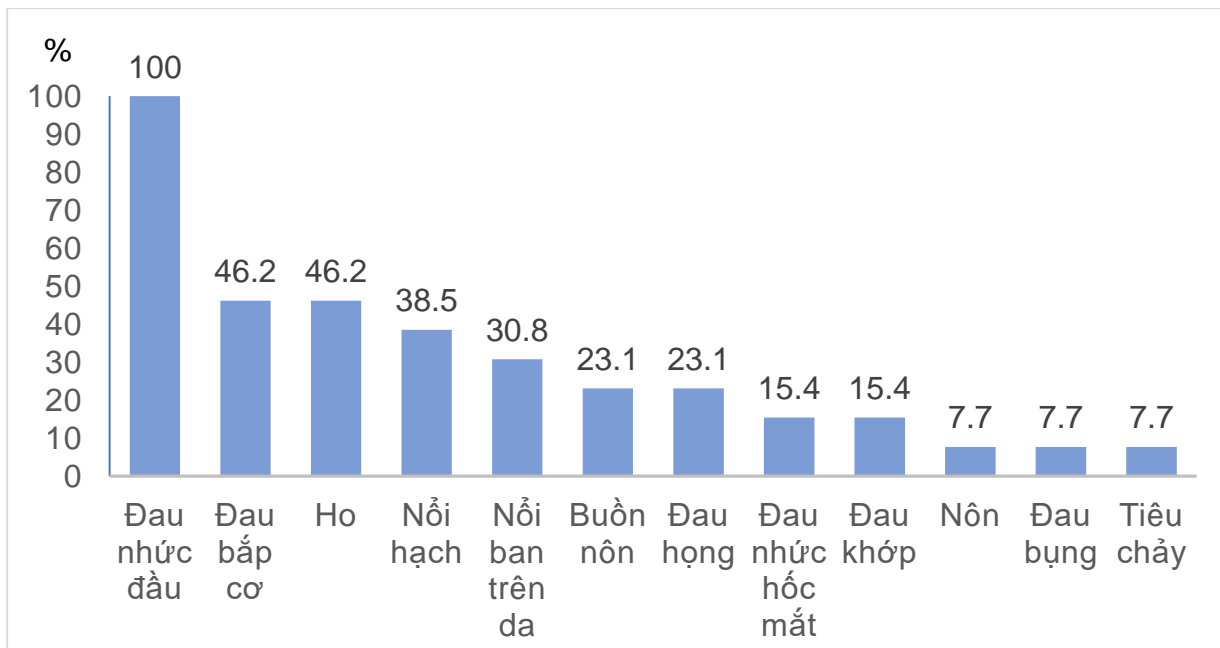
	Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	≤ 20	1	7,7
	21 – 40	4	30,8
	41 – 60	6	46,2
	≥ 60	2	15,4
Giới	Nam	9	69,2
	Nữ	4	30,8
Nghề nghiệp	Trẻ em ≤15 tuổi	1	7,7
	Học sinh cấp 3, sinh viên	0	0
	Nghỉ hưu hoặc ≥ 60 tuổi	1	7,7
	Công nhân	0	0
	Nông dân	10	76,9
	Lực lượng vũ trang (Bộ đội, công an)	0	0
	Nội trợ	0	0
	Hành chính, sự nghiệp	0	0
	Y tế	0	0
	Kinh doanh, dịch vụ	0	0
	Thất nghiệp	0	0
Nghề khác	1	7,7	
Địa dư	Thành phố/ Thị trấn	2	15,4
	Nông thôn	11	84,6

Nhóm bệnh nhân sốt Q trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $47,8 \pm 17,5$ (từ 11 – 75 tuổi) và phân bố ở tất cả các nhóm tuổi, trong đó chủ yếu thuộc nhóm 41 – 60 tuổi và nhóm 21 – 40 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 46,2% và 30,8%. Nam giới chiếm ưu thế với 69,2%, tỷ lệ nam/ nữ là 2,25/1. Từ đây có thể thấy bệnh nhân sốt Q của chúng tôi chủ yếu nằm trong độ tuổi lao động, là nông dân (chiếm 76,9%) và sinh sống ở vùng nông thôn (84,6%). Các kết quả nghiên cứu trước đó ở các vùng địa lý khác nhau cũng cho kết quả phù hợp như ở Thái Lan, nghiên cứu của Yupin Suputtamongkol và cộng sự thực hiện trên 1171 mẫu huyết thanh của 678 người, nhóm bệnh nhân sốt Q có độ tuổi trung bình là 42, tất cả đều là nông dân [5]. Hay như báo cáo của Md R. Rahaman và cộng sự ở miền Nam Australia cho thấy nhóm bệnh nhân sốt Q chủ yếu là nam giới (72%), tỷ lệ cao nhất thuộc nhóm tuổi từ 21 – 40 (1,52/100000) và nhóm nghề nghiệp là nông dân (35%), công nhân lò mổ (20%) [6]. Một nghiên cứu khác của David Ergas và cộng sự cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân là $42,7 \pm 17,3$, tỷ lệ nam/ nữ là 1,6/1 [7].

Như vậy sự phân bố của nhóm bệnh nhân sốt Q ở miền Bắc Việt Nam trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan của nghề nghiệp với nguy cơ mắc bệnh, nhấn mạnh nguy cơ phơi nhiễm của các đối tượng có tiếp xúc với các loài động vật như gia súc, dê,... , phù hợp với các nghiên cứu đã có, phù hợp với đặc điểm lây truyền của bệnh là lây truyền từ động vật sang người.

3.2.2. Các đặc điểm lâm sàng

Tất cả bệnh nhân sốt Q trong nghiên cứu đều có sốt do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân. Đây cũng là một triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân sốt Q có triệu chứng. Theo báo cáo của Maurin và Raoult, sốt có mặt ở 88 – 100% bệnh nhân sốt Q cấp tính và 68% với sốt Q mạn tính (có viêm nội tâm mạc)[8]. Nhóm bệnh nhân sốt Q của chúng tôi có thời gian sốt trung bình là $11,1 \pm 8,9$ ngày (kéo dài từ 4 đến 31 ngày); nhiệt độ cao nhất đo trong ngày vào nghiên cứu có giá trị trung bình là $39,2 \pm 0,8$ °C; nhiệt độ cao nhất lên tới 40,5 °C. Có thể thấy bệnh sốt Q gây sốt cao, thời gian kéo dài sốt là khá phù hợp với báo cáo của Maurin là bệnh thường lui sau khoảng 2 – 3 tuần [8]. Kèm theo sốt là các triệu chứng mô tả trong biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Đặc điểm triệu chứng cơ năng của bệnh nhân sốt Q (n = 13)

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân sốt Q trong nghiên cứu đều có triệu chứng đau nhức đầu. Ngoài ra, các triệu chứng khác cũng gặp với tỷ lệ khá cao là đau bắp cơ, ho (46,2%), nổi hạch (38,5%), nổi ban trên da (30,8%). Còn lại các triệu chứng khác chỉ xuất hiện ở dưới 30% số bệnh nhân. Theo số liệu được đưa ra bởi Tissot-Dupont và Raoult thì ngoài sốt, xuất hiện nhiều nhất là đau đầu (51%), đau

bắp cơ (37%), đau khớp (27%) và ho (34%) [9]. Trong nghiên cứu của Saber Esmaeili và cộng sự thực hiện ở tây bắc Iran, đau nhức đầu (87,5%) cùng với mệt mỏi, suy nhược (81,3%) cũng là những triệu chứng nổi bật của bệnh [10]. Như vậy, biểu hiện bệnh lý xuất hiện ở nhóm bệnh nhân sốt Q của chúng tôi rất đa dạng, những triệu chứng nổi bật cũng tương tự với các báo cáo trước đó.

Bảng 3. Đặc điểm triệu chứng thực thể trên bệnh nhân sốt Q (n = 13)

Triệu chứng	Tần số	Tỷ lệ (%)	
Toàn thân	Sung huyết da	10	76,9
	Sung huyết kết mạc	4	30,8
	Hạch to	5	38,5
	Phát ban	3	23,1
	Vàng mắt	1	7,7
	Xuất huyết dưới da	1	7,7
	Xuất huyết niêm mạc	0	0
	Phù vùng thấp	2	15,4
Hệ tuần hoàn	Tiếng tim bất thường	0	0
Hệ hô hấp	Rì rào phế nang giảm	1	7,7
	Ran phổi	1	7,7
Hệ tiêu hóa	Cổ chướng	1	7,7
	Gan to	3	23,1
	Lách to	1	7,7
Hệ thần kinh trung ương	Gáy cứng	0	0
	Dấu hiệu Kernig	0	0

Các triệu chứng thực thể gặp trên các bệnh nhân sốt Q trong nghiên cứu chủ yếu là biểu hiện toàn thân, nhất là bất thường da, niêm mạc như sung huyết da (76,9%), sung huyết kết mạc (30,8%), phát ban (23,1%); hạch to có ở 38,5% số

bệnh nhân. Tỷ lệ các bất thường trên da, niêm mạc của chúng tôi cao hơn tỷ lệ từ 5 – 21% được đưa ra bởi M. Maurin và D. Raoult [11]. Hơn nữa, tần số xuất hiện triệu chứng này cũng rất chênh lệch ở các nghiên cứu khác nhau, có thể do khác

biệt về quần thể nghiên cứu ở các vùng địa lý khác nhau, hơn nữa đây là triệu chứng tương đối khó đánh giá, phụ thuộc nhiều vào chủ quan của bác sĩ lâm sàng nên có thể ghi nhận các kết quả khác nhau.

Trong số 13 bệnh nhân sốt Q trong nghiên cứu, chỉ có 1 trường hợp có triệu chứng bất thường ở phổi (tương ứng 7,7%), 3 trường hợp có gan to (23,1%) và không phát hiện triệu chứng bất thường ở tim hay hệ thần kinh trung ương. Tỷ lệ triệu chứng bất thường phát hiện được ở gan và phổi này của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của D Raoult và cộng sự với 40% có viêm gan, 20% viêm phổi kèm viêm gan và 17% viêm phổi [12] do trong sốt Q, hầu hết chỉ phát hiện tổn thương gan, phổi qua chỉ số men gan tăng và dấu hiệu trên chẩn đoán hình ảnh (X – quang, CT ngực,...).

Nói chung qua các kết quả nghiên cứu trên chúng tôi thấy biểu hiện bệnh sốt Q ở nhóm đối tượng nghiên cứu rất đa dạng, các triệu chứng lại không đặc hiệu, chủ yếu là các triệu chứng toàn thân nên khó chẩn đoán nếu chỉ dựa vào thăm khám lâm sàng thông thường, cần kết hợp với các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán và phát hiện tổn thương các cơ quan.

4. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân mắc sốt Q nhập viện là 1,3% (13 bệnh nhân xác định mắc sốt Q trong tổng số 987 bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân ở 10 bệnh viện thuộc các tỉnh phía Bắc Việt Nam). Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao là nam giới, người trong độ tuổi lao động, đặc biệt là nông dân và sinh sống ở vùng nông thôn.

Triệu chứng có tỷ lệ gặp cao là sốt (100%), nhức đầu (100%), đau bắp cơ (46,2%), ho (46,2%) sung huyết da (76,9%), sung huyết kết mạc (30,8%). Các triệu chứng khác gặp với tỷ lệ ít hơn.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu chúng tôi xin chân thành cảm ơn ban lãnh đạo bệnh viện và các khoa, phòng của các bệnh viện có bệnh nhân tham gia nghiên cứu và Bộ môn Vi Sinh, Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện giúp đỡ chúng tôi thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Angelakis E. và Raoult D. (2010).** . Q Fever. *Vet Microbiol*, 140(3–4), 297–309.
2. **Raoult D., Marrie T., và Mege J. (2005).** . Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*, 5(4), 219–226.
3. **El-Mahallawy H.S., Lu G., Kelly P. và cộng sự. (2015).** . Q fever in China: a systematic review, 1989–2013. *Epidemiology & Infection*, 143(4), 673–681.
4. **Fenollar F. và Raoult D. (2004).** . Molecular genetic methods for the diagnosis of fastidious microorganisms. *APMIS*, 112(11–12), 785–807.
5. **Suputtamongkol Y., Rolain J.-M., Losuwanaruk K. và cộng sự. (2003).** . Q fever in Thailand. *Emerg Infect Dis*, 9(9), 1186–1187.
6. **Rahaman M.R., Milazzo A., Marshall H. và cộng sự. (2020).** . Spatial, temporal, and occupational risks of Q fever infection in South Australia, 2007-2017. *J Infect Public Health*, 13(4), 544–551.
7. **Ergas D., Keysari A., Edelstein V. và cộng sự. (2006).** . Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. *Isr Med Assoc J*, 8(5), 337–341.
8. **Maurin M. và Raoult D. (1999).** . Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 518–553.
9. **Tissot-Dupont H. và Raoult D. (2007).** . Clinical Aspects, Diagnosis, and Treatment of Q Fever. *Rickettsial Diseases*. 291–302.
10. **Esmaili S., Golzar F., Ayubi E. và cộng sự. (2017).** . Acute Q fever in febrile patients in northwestern of Iran. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(4), e0005535.
11. **Kwak W., Chu H., Hwang S. và cộng sự. (2013).** . Epidemiological characteristics of serologically confirmed q Fever cases in South Korea, 2006-2011. *Osong Public Health Res Perspect*, 4(1), 34–38.
12. **Raoult D, TDH, Foucault C. và cộng sự (2000).** . Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)*, 79(2), 109–123.

SUMMARY**Q FEVER AT SOME HOSPITAL IN NORTHERN VIETNAM: THE PREVALENCE AND SOME RELATED FACTORS****Hoang Anh Phuong¹, Le Thi Hoi¹, Nguyen Vu Trung¹**¹Hanoi Medical University

Corresponding author: Nguyen Vu Trung

Email: winterrain9095@gmail.com

Objective: To estimate the prevalence of *Coxiella burnetii* causing Q fever in hospitalized febrile patients by real-time PCR technique and describe some epidemiological and clinical features of Q fever patients at some hospitals in Northern Vietnam from 2018 to 2019. **Methods:** Descriptive cross-sectional study. **Results:** 13 out of 987 patients included in the study (1.3%) were positive. The mean age of the patients was 47.8 ± 17.5 and higher rates were observed in the 41 – 60 year age group (46.2%). The majority of cases were men with a male to female ratio of 2.25:1, farmers (76.9%), and rural inhabitants (84.6%). All Q fever patients in the study had fever with average temperature was 39.2 ± 0.8 °C, lasts for 11.1 ± 8.9 days. The most common symptoms of Q fever were headache (100%), myalgia (46.2%), cough (46.2%), skin congestion (76.9%), and conjunctival congestion (30.8%). **Conclusions:** The prevalence of hospitalized Q fever was 1.3% with a high proportion was men, people of working age, especially farmers, and who living in rural areas. The most common symptoms of Q fever patients in the study were fever, headache, myalgia, cough and skin/ conjunctival congestion.

Key words: *Coxiella burnetii*, Q fever

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHỤC HỒI CHỨC NĂNG BỆNH NHÂN SAU MỔ THAY KHỚP HÁNG TOÀN BỘ DO CHẤN THƯƠNG

Đoàn Ngân Hoa¹, Cao Minh Châu²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thay khớp háng toàn bộ trên bệnh nhân gãy cổ xương đùi là một trong những phẫu thuật phổ biến hiện nay. Sau phẫu thuật, phục hồi chức năng đóng vai trò hết sức quan trọng nhằm giúp bệnh nhân giảm phù nề, giảm đau, tránh được các biến chứng, sớm lấy lại tầm vận động và chức năng của chi thể từ đó nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. **Mục tiêu:** Nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả phục hồi chức năng ở bệnh nhân sau mổ thay khớp háng toàn bộ do chấn thương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi tiến hành đánh giá trên 43 bệnh nhân gãy cổ xương đùi do chấn thương được thay khớp háng toàn bộ tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức trong năm 2021. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 63.67 ± 1.332 (năm); giới nam chiếm 30.2% và nữ chiếm 69.8%. Đa số các đối tượng nghiên cứu có gãy cổ xương đùi phân độ Garden III (46.5%). Bệnh nhân hầu như ở mức độ đau rất ít hoặc không đau ở thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau phẫu thuật. Đa số bệnh nhân sau phẫu thuật 3 tháng đạt kết quả tốt và rất tốt, sự khác biệt về điểm Harris của các bệnh nhân giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê với $p=0.00 < 0.01$ với độ tin cậy 99%. **Kết luận:** Tập phục hồi chức năng cho bệnh nhân ngay sau mổ thay khớp háng toàn bộ do chấn thương giúp bệnh nhân đạt được chức năng khớp háng tốt hoặc rất tốt sau thời gian nghiên cứu là 3 tháng.

Từ khóa: Thay khớp háng toàn bộ, Gãy cổ xương đùi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy cổ xương đùi là một trong các bệnh lí hay gặp ở người già. Hiện nay, thay khớp háng nhân tạo trong đó có thay khớp háng toàn bộ là một trong những giải pháp cuối cùng để điều trị cho các bệnh nhân gãy cổ xương đùi. Tại Việt Nam, phương pháp thay khớp háng toàn bộ được thực hiện lần đầu vào thập kỷ 70 của thế kỷ 20, nhưng trong khoảng hơn 10 năm gần đây thì mới được áp dụng phổ biến tại một số bệnh viện trong cả nước. Phục hồi chức năng sau phẫu thuật thay khớp háng toàn bộ đóng vai trò hết sức quan trọng. Phục hồi chức năng sau mổ

giúp giảm đau, cải thiện sức mạnh cơ và tốc độ đi sau phẫu thuật, giúp ngăn chặn bán trật và các bệnh huyết khối, tăng khả năng vận động và di chuyển. [1,2] Từ đó phục hồi chức năng giúp người bệnh xuất viện sớm hơn, chi phí chăm sóc sức khỏe giảm hơn và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh [2].

Hiện nay, ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu về kết quả phục hồi chức năng sau mổ thay khớp háng toàn bộ do gãy cổ xương đùi, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả phục hồi chức năng ở bệnh nhân sau mổ thay khớp háng toàn bộ do chấn thương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân được phẫu thuật thay khớp háng toàn bộ lần đầu do chấn thương gãy cổ xương đùi, tại Viện Chấn

¹Trường đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Phenikaa

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Cao Minh Châu

Email: Chau.caominh@phenikaa-uni.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 11/10/2021

Ngày phản biện: 29/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

thương chỉnh hình- Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

- Bệnh nhân tình tảo, hợp tác và tuân thủ can thiệp trong quá trình nghiên cứu.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN có các bệnh lí ở các khớp gây hạn chế vận động của khớp háng và khả năng di chuyển của bệnh nhân.

- BN có rối loạn tri giác, các rối loạn tâm thần hoặc các bệnh lí thần kinh cản trở việc khai thác thông tin và phục hồi chức năng.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

- **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, can thiệp, tiến cứu.

- **Cỡ mẫu:** chọn mẫu thuận tiện, lấy bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn, từ tháng 1/2021.

2.3. Công cụ nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu. Đánh giá kết quả điều trị theo thang điểm của Harris với tổng số điểm là 100, dựa trên các tiêu chuẩn về: đau (0 - 44 điểm), chức năng (0

- 47 điểm), không có biến dạng chi (4 điểm), tầm vận động (0 - 5 điểm).

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

+ Bệnh nhân được chọn theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

+ Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu sau phẫu thuật, điều tra các thông tin của đối tượng nghiên cứu theo bệnh án nghiên cứu, lượng giá bệnh nhân.

+ Tiến hành tập phục hồi chức năng được thực hiện theo phác đồ phục hồi chức năng được sử dụng tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

+ Đánh giá kết quả phục hồi chức năng tại các thời điểm ra viện, sau phẫu thuật 1 tháng và 3 tháng theo bệnh án nghiên cứu.

2.5. Phương pháp phân tích số liệu

Số liệu được phân tích xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học, bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

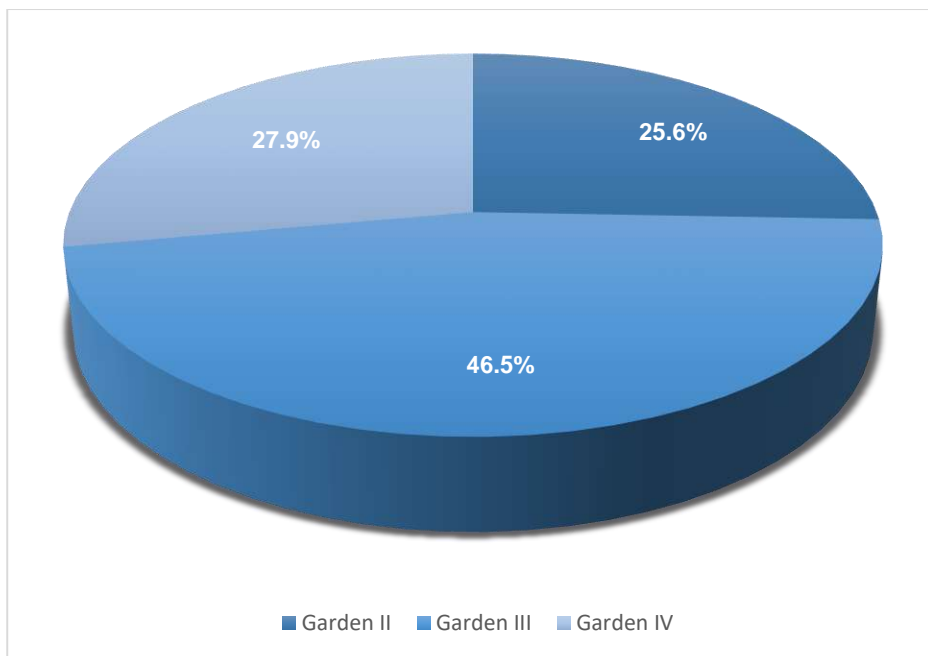
Có 43 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, gồm 13 bệnh nhân nam và 30 bệnh nhân nữ.

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính và tuổi

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ
<50	1	2.3%	3	7.0%	4	9.3%
50-59	3	7%	4	9.3%	7	16.3%
60-69	7	16.3%	11	25.5%	18	41.8%
≥ 70	2	4.7%	12	27.9%	14	32.6%
Tổng	13	30.3%	30	69.7%	43	100%
Độ tuổi trung bình $\bar{x} \pm SD$ (năm)	61.62 ± 2.368		64.57 ± 1.609		63.67 ± 1.332	

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 63.67 ± 1.332 (năm), trong đó ít tuổi nhất là 42 tuổi, cao nhất 79 tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi trung

binh giữa hai giới nam và nữ với p=0.131. Tỷ lệ mắc bệnh giữa hai giới nam và nữ khác biệt có ý nghĩa với p<0.05.



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo phân độ Garden

Nhận xét: Trong các bệnh nhân nghiên cứu, bệnh nhân gãy cổ xương đùi phân độ Garden III có tỉ lệ phần trăm cao nhất là 46.5%. Bệnh nhân gãy cổ xương đùi phân

độ Garden IV chiếm 27.9%, phân độ Garden II có tỉ lệ ít nhất là 21.2%.

3.2. Đánh giá kết quả PHCN trên bệnh nhân thay khớp háng toàn bộ do chấn thương

Bảng 3.2. Mức độ đau của bệnh nhân

Thời điểm \ Mức độ đau	Khi ra viện		Sau 1 tháng		Sau 3 tháng	
	n	%	n	%	n	%
Không đau	0	0	15	34.9	28	65.1
Đau rất ít	0	0	28	65.1	15	34.9
Đau nhẹ	35	81.4	0	0	0	0
Đau vừa	7	16.3	0	0	0	0
Đau trầm trọng	1	2.3	0	0	0	0
Đau không thể chịu được	0	0	0	0	0	0
Tổng	43	100	43	100	43	100

Nhận xét: Ở thời điểm ra viện, đa phần bệnh nhân vẫn còn đau ở mức độ nhẹ chiếm 81.4%. Ở thời điểm ra viện khoảng 1 tháng, số lượng bệnh nhân đau rất ít chiếm đa số 65.1%. Ở thời điểm sau 3 tháng, đa số bệnh nhân không đau chiếm 65.1%.

Bảng 3.3. Khả năng đi bộ của bệnh nhân

Thời điểm Hỗ trợ khi đi bộ	Khi ra viện		Sau 1 tháng		Sau 3 tháng	
	n	%	n	%	n	%
Không cần hỗ trợ	0	0	6	14.0	37	86.0
Một gậy cho quãng đường dài	0	0	25	58.1	5	11.7
Luôn phải dùng một gậy	0	0	11	25.6	1	2.3
Một nạng	0	0	0	0	0	0
Khung tập đi	43	100	1	2.3	0	0
Không thể đi bộ	0	0	0	0	0	0
Tổng	43	100	43	100	43	100

Nhận xét: Khi ra viện, 100% bệnh nhân đều đi lại được với sự trợ giúp của khung tập đi. Tại thời điểm sau 1 tháng, đa số bệnh nhân đều đi được với sự trợ giúp 1 gậy. Sau 3 tháng, đa số bệnh nhân nghiên cứu đi bộ không cần hỗ trợ khi tập luyện.

Bảng 3.4. Chức năng khớp háng theo thang điểm Harris

Thời điểm Mức độ	Khi ra viện		Sau 1 tháng		Sau 3 tháng	
	n	%	n	%	n	%
Rất tốt	0	0	0	0	29	67.4
Tốt	0	0	21	48.8	14	32.6
Trung bình	0	0	22	51.2	0	0
Kém	43	100	0	0	0	0
Tổng	43	100	43	100	43	100
Điểm Harris	44.51±6.957		78.6±4.489		92.23±5.200	
p			p= 0.00		p=0.00	

Nhận xét: Có sự cải thiện về điểm Harris của các bệnh nhân giữa các thời điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thang điểm Harris giữa các thời điểm ra viện và sau 1 tháng; sau 1 tháng và sau 3 tháng có ý nghĩa thống kê với $p = 0.00 < 0.01$ với độ tin cậy 99%.

4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi bệnh nhân: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 63.67 ± 1.332 (năm), trong đó ít tuổi nhất là 42 tuổi, cao nhất 79 tuổi. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hoạt và cộng sự năm 2011 với đối tượng nghiên cứu ở trong độ tuổi 60-79 tuổi. Theo Carolina Sant'anna Umpierres, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 61.4 ± 15.0 năm.[2] Từ đây, kết quả cho thấy gãy cổ xương đùi phần lớn ở bệnh nhân trên 60 tuổi.

- Giới: Có 43 bệnh nhân nam (chiếm 30.2%) và 30 bệnh nhân nữ (chiếm 69.8%). Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hoạt và cộng sự: nam chiếm 43%, nữ chiếm 66%. Điều này cho thấy gãy cổ xương đùi hay gặp ở nữ hơn, có thể do liên quan đến tình trạng loãng xương ở nữ nhiều hơn ở nam khi trên 60 tuổi.

- Phân bố bệnh nhân theo phân độ Garden: Bệnh nhân gãy cổ xương đùi phân độ Garden III có tỉ lệ phần trăm cao nhất là 46.5%, tiếp theo là phân độ Garden IV và II.

Tác giả Nguyễn Văn Hoạt cũng nghiên cứu cho ra kết quả tương tự như vậy.

4.2. Đánh giá kết quả phục hồi chức năng trên bệnh nhân thay khớp háng toàn bộ do chấn thương

- Mức độ đau: Sau 1 tháng, đa số bệnh nhân còn đau rất ít (65.1%) và không đau (34.9%) . Ở thời điểm 3 tháng, mức độ đau của bệnh nhân giảm rõ rệt, không đau (65.1%). Như vậy mức độ đau giảm dần theo thời gian , kết quả này giống với kết

quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Hoạt, ở thời điểm 6 tháng có 59.57% bệnh nhân không đau³. Như vậy mức độ đau của bệnh nhân sau mổ 3 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với mức độ đau trong 6 tháng của tác giả Nguyễn Xuân Hoạt. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Duyên năm 2013 trên 37 bệnh nhân thay khớp háng toàn phần và tập phục hồi chức năng ngay sau mổ.[4] Do đó, tập phục hồi chức năng ngay sau mổ đem lại tác dụng giảm đau sau mổ tốt.

- Khả năng đi bộ: Sau 3 tháng, đa số bệnh nhân đi bộ không cần hỗ trợ (86%). So với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Hoạt, sau 6 tháng, khả năng đi không cần trợ giúp là 53.39%³ thì kết quả của chúng tôi cao hơn. Như vậy phục hồi chức năng sớm sau mổ giúp bệnh nhân có thể đi lại sớm hơn mà không cần hỗ trợ.

- Chức năng khớp háng theo thang điểm Harris: Sau 3 tháng, 100% bệnh nhân đạt được chức năng khớp háng tốt hoặc rất tốt. Sự cải thiện chức năng khớp háng giữa các thời điểm theo dõi là khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.01$ với độ tin cậy 99%. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hoạt trên 47 bệnh nhân gãy cổ xương đùi thay khớp háng toàn bộ, theo dõi sau 6 tháng chỉ có 80.85% bệnh nhân đạt kết quả tốt và rất tốt [3]. Như vậy tập phục hồi chức năng ngay sau mổ và phương pháp phục hồi chức năng đang áp dụng trong nghiên cứu đạt hiệu quả tốt và rất tốt cho chức năng khớp háng của bệnh nhân sau mổ.

5. KẾT LUẬN

Từ các kết quả của nghiên cứu trên 43 bệnh nhân cho thấy tập phục hồi chức năng cho bệnh nhân sau mổ thay khớp háng toàn bộ do chấn thương giúp bệnh nhân đạt được chức năng khớp háng tốt hoặc rất tốt sau thời gian nghiên cứu là 3 tháng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ Viện Chấn thương chỉnh hình-Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức đã hỗ trợ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này một cách thuận lợi nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Coulter CL, Scarvell JM, Neeman TM, Smith PN (2016).** Physiotherapist-directed rehabilitation exercises in the outpatient or home setting improve strength, gait speed and cadence after elective total hip replacement: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*.
2. **Umpierres C, Ribeiro T, Marchisio AS (2010).** Rehabilitation following total hip arthroplasty evaluation over short follow-up time: Randomized clinical trial. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*.
3. **Hoạt NV (2010).** Nghiên cứu kết quả điều trị gãy cổ xương đùi do chấn thương bằng phẫu thuật thay khớp háng toàn phần với xi măng. *Luận án tiến sĩ y học*. Hà Nội.
4. **Đinh Thị Duyên, Cao Minh Châu (2013).** Đánh giá kết quả phục hồi chức năng ở bệnh nhân sau mổ thay khớp háng toàn bộ do hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú*. Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

SUMMARY**ASSESSMENT OF REHABILITATIONAL RESULTS IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT DUE TO TRAUMA**

Doan Ngan Hoa¹, Cao Minh Chau²

¹Ha Noi Medical University, ²Phenikaa University
Corresponding author: **Cao Minh Chau**
Email: Chau.caominh@phenikaa-uni.edu.vn

Background: Currently, total hip replacement in patients with femoral neck fracture is one of the most common surgeries. After surgery, rehabilitation plays a very important role to help patients reduce edema, pain, avoid complications, and regain the range of motion and function of the limbs, thereby improving the quality of patients' life.

Objectives: This study aims to evaluate the outcome of rehabilitation in patients after total hip replacement surgery due to trauma. **Subjects and methods:** We evaluated 43 patients with traumatic femoral neck fracture who received total hip replacement at Viet Duc Friendship Hospital in 2021. **Results and conclusion:** The mean age was $63.67 \pm 1,332$ (years); men and women accounted for 30.2% and 69.8%, respectively. Most of the subjects had a Garden III femoral neck fracture (46.5%), the bone quality was mainly at level 3 according to the Sign classification. The patient almost had little or no pain at 1 month and 3 months after surgery. The majority of patients after 3 months of surgery achieved good and very good results, the difference in Harris score of the patients between the time points was statistically significant with $p=0.00 < 0.01$ with 99% confidence. **Conclusion:** Rehabilitation for patients immediately after total hip replacement surgery due to trauma helped patients achieve good or very good hip function after the period of 3 months.

Keywords: total hip replacement, femoral neck fracture.

KẾT QUẢ PHỐI HỢP CAN THIỆP GƯƠNG TRỊ LIỆU VÀ VẬN ĐỘNG CƯỜNG BỨC BÊN LIỆT CƯỜNG ĐỘ THẤP TRONG PHỤC HỒI CHỨC NĂNG CHI TRÊN Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

Nguyễn Thuỳ Trang¹, Lương Tuấn Khanh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phối hợp can thiệp gương trị liệu và vận động cường bức bên liệt (CIMT) cường độ thấp trong phục hồi chức năng chi trên ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp. **Đối tượng và phương pháp:** 60 bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp (<1 tháng) điều trị nội trú tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2020 đến tháng 8/2021, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm can thiệp CIMT cường độ thấp phối hợp gương trị liệu và nhóm đối chứng. Tất cả các nhóm được tập luyện chương trình hoạt động trị liệu tiêu chuẩn 40 phút/ngày, nhóm can thiệp được tập luyện tay liệt tích cực 60 phút/ngày, 3 giờ cố định tay lành, 20 phút tập với gương, 5 ngày/tuần trong 3 tuần. Các đối tượng được đánh giá trước can thiệp và sau 3 tuần bằng thang điểm Nhật ký hoạt động vận động (Motor Activity Log: MAL), đánh giá mức độ phụ thuộc trong các hoạt động sinh hoạt cơ bản hàng ngày bằng thang điểm Barthel. **Kết quả:** Sau 3 tuần can thiệp, nhóm can thiệp cho thấy điểm MAL AOU và QOM trung bình là 2.23 và 2.01 với mức chênh lệch điểm AOU và QOM lần lượt là 1.57 và 1.53, cao hơn nhóm chứng (0.53 và 0.62), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.000$. Có sự khác biệt có ý nghĩa về phân loại mức độ phụ thuộc ADL giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp với $p = 0.001$. **Kết luận:** Bệnh nhân đột quy nhồi máu não được tập phục hồi chức năng chi trên có phối hợp CIMT cường độ thấp và gương trị liệu ở giai đoạn cấp giúp cải thiện chức năng chi trên tốt hơn so với chương trình hoạt động trị liệu thông thường trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: Gương trị liệu, CIMT, phục hồi chức năng chi trên, nhồi máu não.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ hai trên thế giới[1]. Năm 2010 ước tính có khoảng 11,5 triệu trường hợp đột quy nhồi máu não và hơn 5,3 triệu trường hợp xuất huyết. Nhồi máu não để lại nhiều khiếm khuyết chức năng cho người bệnh như vận động, cảm giác, nhận thức, nuốt... Trong đó, suy giảm chức năng chi trên gây ảnh hưởng tiêu cực đến khả năng tham gia cũng như thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày của người bệnh. Các nghiên

cứu đều cho thấy khả năng phục hồi chức năng chi trên kém hơn chi dưới, vì vậy cần can thiệp phục hồi chức năng sớm cho các bệnh nhân liệt vận động chi trên để làm hạn chế tối đa các di chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh đột quy não.

Gương trị liệu là một kỹ thuật trị liệu mới đã được chứng minh là có bằng chứng chất lượng mức trung bình, có ý nghĩa ở cả giai đoạn cấp tính, bán cấp và mạn tính, hiệu quả đạt được sau điều trị kéo dài tới 6 tháng [2]. Kỹ thuật vận động cường bức bên liệt (CIMT) đã xuất hiện từ lâu và được chứng minh là có hiệu quả đối với giai đoạn mạn tính, kéo dài tới 12 tháng sau đột quy[2]. Một số tác giả đã đưa ra khuyến cáo rằng nên phối hợp kỹ thuật gương trị liệu và kỹ thuật vận động cường bức bên liệt cường độ thấp với chương trình tập luyện phục hồi chức năng thông thường

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lương Tuấn Khanh

Email: nttrang0618@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 30/9/2021

Ngày phản biện: 12/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

cho nhóm bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não giai đoạn cấp[2]. Trên thế giới đã có một vài nghiên cứu phối hợp giữa gương trị liệu và kỹ thuật vận động cưỡng bức bên liệt cường độ thấp cho thấy hiệu quả cải thiện tốt về chức năng chi trên và khả năng độc lập trong sinh hoạt hàng ngày [3].

Tại Việt Nam cho đến nay có một số nghiên cứu riêng rẽ về vai trò, hiệu quả của hai kỹ thuật này ở bệnh nhân đột quỵ nhưng chưa có nghiên cứu nào về sự phối hợp của chúng. Cả hai kỹ thuật đã bắt đầu được phối hợp trong chương trình phục hồi chức năng chi trên cho người bệnh nhồi máu não tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả phối hợp can thiệp gương trị liệu và vận động cưỡng bức bên liệt (CIMT) cường độ thấp trong phục hồi chức năng chi trên ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là nhồi máu não giai đoạn cấp (dưới 4 tuần) vào điều trị nội trú tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2020 đến tháng 8/2021.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, can thiệp ngẫu nhiên có nhóm chứng.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân nhồi máu não lần đầu có suy giảm chức năng vận động chi trên, đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn của kỹ thuật vận động cưỡng bức cường độ thấp giai đoạn cấp và gương trị liệu bao gồm: có một vài cử động duỗi của các ngón tay ở bàn tay bên liệt: cử động duỗi cổ tay chủ động tối thiểu 10 độ, dạng hoặc duỗi ngón cái chủ động 10 độ, có thể

duỗi 10 độ ở ít nhất 2 ngón tay khác ngón cái, tay lành vận động bình thường, bệnh nhân tỉnh táo, hợp tác, thị giác tốt, có thể ngồi vững trên xe lăn hoặc ghế trong thời gian điều trị và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Đánh giá phục hồi chức năng chi trên trước và sau tập luyện ở cả hai nhóm đối tượng bằng thang điểm nhật ký hoạt động vận động (Motor Activity Log) bao gồm thang điểm đánh giá mức độ sử dụng tay liệt (Amount of Use: AOU) và chất lượng thực hiện hành vi bằng tay liệt (Quality of Movement: QOM). Đánh giá mức độ phụ thuộc chức năng các hoạt động sống cơ bản hàng ngày (ADL) theo thang điểm Barthel.

- Quy trình thực hiện:

+ Lượng giá trước can thiệp và sau 3 tuần can thiệp theo mẫu bệnh án nghiên cứu bằng cách khám và lượng giá bệnh nhân, phỏng vấn bệnh nhân và người nhà, tham khảo hồ sơ bệnh án.

+ Nhóm chứng được luyện tập phục hồi chức năng tiêu chuẩn 40 phút/ngày bao gồm các kỹ thuật để độc lập trong sinh hoạt hàng ngày, các bài tập tăng sức mạnh cơ chi trên và duy trì tầm vận động khớp, kéo dài 5 ngày/ tuần trong 3 tuần liên tiếp.

+ Nhóm nghiên cứu sẽ được luyện tập phục hồi chức năng tiêu chuẩn như nhóm chứng trong 40 phút/ngày, kết hợp kỹ thuật gương trị liệu 20 phút/ngày và kỹ thuật vận động cưỡng bức cường độ thấp: 60 phút/ngày tập luyện tích cực tay liệt dưới sự giám sát của kỹ thuật viên trong các buổi tập luyện và cố định tay lành 3 giờ/ngày ngoài thời gian tập luyện trên.

- Số liệu được thu thập bằng bệnh án nghiên cứu và xử lý theo thuật toán thống kê y học sử dụng SPSS 16.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	P
Tuổi trung bình ± SD	61,5 ± 9.72	60,9 ± 9,72	0.689

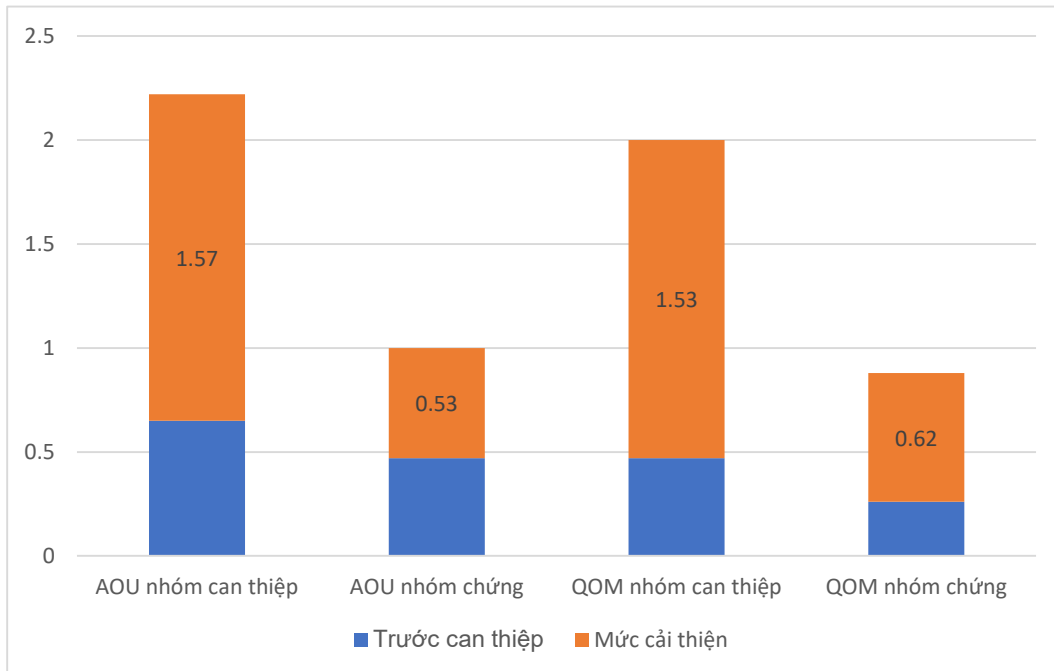
Giới (n, %)	Nam	15 (50,0%)	16 (53,3%)	0.796
	Nữ	15 (50,0%)	14 (46,7%)	
Tay bên liệt (n, %)	Phải	10 (33,3%)	16 (53,3%)	0.118
	Trái	20 (66,7%)	14 (46,7%)	
Tay thuận (n,%)	Phải	26 (86,7%)	25 (83,3%)	0.718
	Trái	4 (13,3%)	5 (16,7%)	
Thời gian bị bệnh (ngày ± SD)		11.9 ± 5.40	10.4 ± 3.78	0.299

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 61,5 và 60,9 với tỷ lệ nam nữ là 1:1, không có sự khác biệt về giới, độ tuổi trung bình, đặc điểm tay bên liệt, tay bên thuận và thời gian bị đột quỵ giữa hai nhóm với $p > 0,05$

Bảng 2. Đặc điểm chức năng chi trên của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp

Đặc điểm		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
MAL	AOU (X ± SD)	0.65 ± 0.56	0.47 ± 0.31	0.339
	QOM (X ± SD)	0.47 ± 0.44	0.26 ± 0.23	0.202

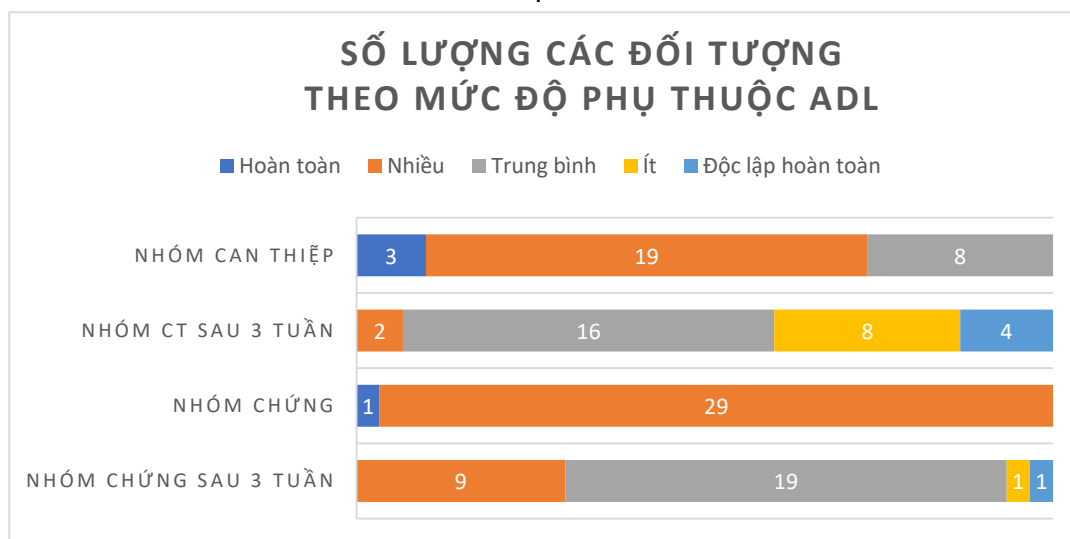
Nhận xét: Không có sự khác biệt về điểm AOU và QOM giữa hai nhóm với $p > 0.05$.



Biểu đồ 1: Kết quả cải thiện chức năng chi trên bằng thang điểm MAL với mức độ sử dụng tay liệt (AOU) và chất lượng thực hiện hành vi bằng tay liệt (QOM) ở hai nhóm sau can thiệp

Điểm AOU và QOM trung bình của nhóm can thiệp sau 3 tuần là 2.23 và 2.01 với mức độ cải thiện điểm AOU và QOM lần

lượt là 1.57 và 1.53, cao hơn nhóm chứng (0.53 và 0.62), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.



Biểu đồ 2: Phân loại mức độ phụ thuộc trong các hoạt động sống cơ bản hàng ngày (ADL) theo thang điểm Barthel của các đối tượng nghiên cứu

Trước can thiệp, không có sự khác biệt về phân loại mức độ phụ thuộc trong các hoạt động sống cơ bản hàng ngày (ADL) theo thang điểm Barthel giữa hai nhóm với $p = 0.068 > 0.05$. Sau can thiệp,

4. BÀN LUẬN

Đột quy là nguyên nhân hàng đầu gây ra tàn tật [1]. Liệt nửa người sau đột quy đặt ra một thách thức điều trị cho bệnh nhân và nhóm phục hồi chức năng. Đặc biệt, hiện tượng “học không sử dụng” của tay liệt được thể hiện rõ ở xu hướng sử dụng tay lành khi thực các nhiệm vụ chức năng một cách thường xuyên. Như vậy, để chống lại hiện tượng này, bệnh nhân đột quy não cần phải được can thiệp ngay từ giai đoạn cấp. Sự phục hồi sau tổn thương thiếu máu của đột quy nhờ máu não chủ yếu nhờ vào tính mềm dẻo thần kinh, bằng cách tổ chức lại và hình thành các kết nối mới giữa các tế bào thần kinh còn nguyên vẹn gây ra sự thay đổi kích hoạt thần kinh liên quan đến vận động vỏ não. Sau đột quy, tính mềm dẻo thần kinh được cho là

có sự khác biệt có ý nghĩa về phân loại mức độ phụ thuộc ADL giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp ở khoảng tin cậy 95% với $p = 0.001 < 0,05$.

cao hơn ở giai đoạn cấp, do đó tiềm năng phục hồi chức năng của chi trên được cho là lớn hơn trong giai đoạn này. Hai phương pháp gương trị liệu và vận động cưỡng bức bên liệt là những phương pháp điều trị phục hồi chức năng chuyên sâu cho việc luyện tập chi trên, có tác dụng ngăn chặn quá trình học không sử dụng tay liệt và có khả năng kích thích não dựa trên tính mềm dẻo thần kinh xảy ra sau khi bắt đầu đột quy.

Một số nghiên cứu đã báo cáo can thiệp CIMT có kết quả tốt đối với bệnh nhân sau đột quy từ 3 đến 12 tháng, có tác dụng kéo dài tới 1 năm sau đó[4]. Gương trị liệu được báo cáo là có lợi đối với bệnh nhân ở các giai đoạn cấp, bán cấp và mạn tính[2]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu tại Trung tâm Phục hồi chức năng Bệnh viện Bạch Mai, tại đây bệnh nhân đột quy não hầu hết

ở giai đoạn cấp tính (dưới 1 tháng), thời gian nằm điều trị nội trú từ 3 đến 4 tuần, mặt khác, số lượng nghiên cứu về hai kỹ thuật gương trị liệu và CIMT ở đối tượng bệnh nhân đột quỵ giai đoạn cấp còn ít, chưa có nghiên cứu tại Việt Nam, vì vậy chúng tôi lựa chọn thực hiện can thiệp trên nhóm đối tượng này.

Trước khi can thiệp, tất cả các bệnh nhân đều xác nhận rằng họ chủ yếu sử dụng tay lành để thực hiện các sinh hoạt hàng ngày hoặc nhờ người khác thực hiện cho họ. Tuy nhiên, sau 3 tuần, nhóm can thiệp có những thay đổi đáng kể +1.57 trên thang điểm MAL AOU, cho thấy việc tăng cường sử dụng tay liệt trong sinh hoạt hàng ngày. Trên thang điểm MAL QOM, điểm số tăng +1.53 cho thấy chất lượng sử dụng tay liệt của bệnh nhân đã tăng rõ rệt, các bệnh nhân đều cho biết đã thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày tốt hơn, đặc biệt là các hoạt động ăn uống, vệ sinh răng miệng và vệ sinh tay. Theo nghiên cứu của Simpson và cộng sự, sự thay đổi điểm QOM ít nhất là +0.67 được xem là có sự thay đổi thực sự và ít nhất là +1.0 được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng[5]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy can thiệp phối hợp CIMT cường độ thấp và gương trị liệu giúp cải thiện chức năng chi trên theo thang điểm MAL QOM có ý nghĩa về mặt lâm sàng cũng như về mặt thống kê trước và sau can thiệp với $p < 0.05$. Mặt khác, khi so sánh với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$: các bệnh nhân nhóm chứng sau 3 tuần tập luyện cho kết quả điểm MAL AOU là 1.0 và QOM là 0.89 với mức tăng điểm trung bình lần lượt là +0.53 và +0.62, không đạt mức tăng có ý nghĩa lâm sàng (+1.0).

Tình trạng suy giảm chức năng vận động chi trên khiến cho người bệnh giảm khả năng độc lập, tăng mức độ phụ thuộc vào người chăm sóc thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày (ADL) và do đó cũng có tác động đến chất lượng cuộc sống. Nếu không điều trị, các hạn chế chức năng có thể tồn tại hoặc xấu đi theo thời

gian, dẫn đến tăng sự phụ thuộc và gánh nặng cho người chăm sóc. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trước can thiệp, đa số bệnh nhân được xếp loại mức độ phụ thuộc nhiều (19 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 63.3% ở nhóm can thiệp, 29 bệnh nhân (96,7%) ở nhóm chứng) theo thang điểm Barthel trong việc thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày như ăn uống, thay quần áo, di chuyển, đại tiểu tiện Sau 3 tuần can thiệp phối hợp CIMT cường độ thấp và gương trị liệu với chương trình hoạt động trị liệu tiêu chuẩn, khả năng độc lập trong sinh hoạt hàng ngày tăng lên đáng kể với số lượng bệnh nhân thuộc phân loại phụ thuộc mức độ trung bình và ít là 24 bệnh nhân (80%), 4 bệnh nhân độc lập hoàn toàn. So với nhóm chứng là 20 bệnh nhân (66,6% phụ thuộc trung bình và ít, 1 bệnh nhân độc lập hoàn toàn), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yoon Yin A và cộng sự về khả năng cải thiện độc lập sinh hoạt hàng ngày ở bệnh nhân đột quỵ bán cấp khi phối hợp gương trị liệu và CIMT cường độ thấp trong chương trình phục hồi chức năng chi trên[3].

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn nhiều hạn chế. Đối với nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả phối hợp hai kỹ thuật, cần có bốn nhóm đối tượng bao gồm nhóm can thiệp CIMT cường độ thấp, nhóm can thiệp gương trị liệu, nhóm can thiệp phối hợp hai kỹ thuật và nhóm đối chứng chỉ tập luyện theo chương trình hoạt động trị liệu thông thường. Tuy nhiên trong điều kiện thực tế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này trong thời gian 1 năm, số lượng bệnh nhân đạt tiêu chuẩn lựa chọn không nhiều và không đủ để phân bố thành bốn nhóm, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với hai nhóm đối tượng là nhóm can thiệp phối hợp hai kỹ thuật và nhóm chứng tập luyện theo chương trình hoạt động trị liệu thông thường. Kết quả nghiên cứu chưa chỉ ra được sự cải thiện chức năng chi trên bên liệt của bệnh nhân thực sự do tác động phối hợp của hai kỹ thuật hay là chỉ có một kỹ

thuật đem lại sự cải thiện có ý nghĩa cho nhóm can thiệp.

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não được tập phục hồi chức năng chi trên có phối hợp CIMT cường độ thấp và gương trị liệu ở giai đoạn cấp giúp cải thiện chức năng chi trên tốt hơn so với chương trình hoạt động trị liệu thông thường trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

6. KHUYẾN NGHỊ

Cần có các nghiên cứu lớn hơn với cỡ mẫu lớn, phân bố các đối tượng thành bốn nhóm, và đánh giá kết quả phục hồi chức năng kéo dài sau khi can thiệp từ 1 đến 12 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aho K, et al (1980)**, Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bulletin of the World Health Organization. 58(1): p. 113.
2. **Hatem SM, et al (2016)**, Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. Front Hum Neurosci. 10: 442.
3. **Yoon JA, et al (2014)**, Effect of constraint-induced movement therapy and mirror therapy for patients with subacute stroke. Annals of rehabilitation medicine. 38(4): p. 458.
4. **Wolf SL, et al (2006)**, Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. Jama. 296(17): p. 2095-2104.
5. **Simpson LA, Eng JJ (2013)**, Functional recovery following stroke: capturing changes in upper-extremity function. Neurorehabilitation and neural repair. 27(3): p. 240-250.

SUMMARY**RESULTS OF COMBINATION OF MIRROR THERAPY WITH LOW-INTENSITY CONSTRAINT-INDUCED MOVEMENT THERAPY IN UPPER EXTREMITY REHABILITATION FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS****Nguyen Thuy Trang¹, Luong Tuan Khanh²**

¹Hanoi Medical University, ²Bachmai Hospital
Corresponding author: Luong Tuan Khanh
Email: nttrang0618@gmail.com

Objective: Evaluate effects of mirror therapy and low-intensity constraint-induced movement therapy (CIMT) in upper extremity rehabilitation for patients with acute ischemic stroke. **Methods:** Sixty inpatients diagnosed acute ischemic stroke (under 1 month) at the Rehabilitation Center of Bach Mai hospital from July 2020 to August 2021 were randomly divided into two groups: Low-intensity CIMT combined with mirror therapy and control group. Both groups received conventional occupational therapy for 40 minutes per day, intervention group received repetitive training for 60 minutes per day, constrained the less affected hand at least 3 hours per day, 20 minutes for mirror therapy, 5 days a week for three weeks. The Motor activity log and Barthel Index were performed before and three weeks after the treatment. **Results:** After three weeks of treatment, intervention group showed improvement in MAL AOU and QOM, 2.23 and 2.01, respectively, with the difference of AOU and QOM were 1.57 for the former, 1.53 for the latter, higher than that of control group (0.53 and 0.62), with $p=0.000$. There is statistically significant difference in classification of ADL dependence between two groups with $p=0.001$. **Conclusion:** Ischemic stroke patients who received upper extremity rehabilitation exercises in combination with low-intensity CIMT and mirror therapy in the acute stage improved upper limb function better than those who received the normal occupational therapy in activities of daily living.

Keywords: Mirror therapy, CIMT, upper extremity rehabilitation, ischemic stroke.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHỤC HỒI CHỨC NĂNG THĂNG BẰNG CÓ PHỐI HỢP SỬ DỤNG MÁY BALANCE PLATFORM CHO NGƯỜI BỆNH SAU ĐỘT QUY TRÊN LỀU TIỂU NÃO

Hà Thuý Ngân¹, Lương Tuấn Khanh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phục hồi chức năng thăng bằng có phối hợp sử dụng máy Balance Platform cho người bệnh sau đột quy trên lều tiểu não. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với 76 bệnh nhân đột quy trên lều tiểu não được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: nhóm can thiệp (n=38) và nhóm chứng (n=38). Cả hai nhóm được tập phục hồi chức năng theo liệu pháp tiêu chuẩn 20-30 phút/ngày, tuần 5 buổi trong 2 tuần. Nhóm can thiệp được tập phối hợp máy Balance Platform 20 phút/ngày; 5 ngày/tuần trong 2 tuần. Thăng bằng và mức độ tự tin được đánh giá bằng các thang điểm Berg Balance Scale (BBS), Thắc nghiệm đứng dậy và đi (TUG) và điểm Activities- Specific Balance Confidence (ABC). **Kết quả:** Sau 2 tuần can thiệp, có sự cải thiện thăng bằng có ý nghĩa ở cả hai nhóm; mức thay đổi lần lượt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng là $8,24 \pm 1,58$; $8,00 \pm 2,04$; $p=0,573 > 0,05$; mức độ thay đổi nguy cơ ngã là như nhau ở cả hai nhóm với điểm thay đổi TUG lần lượt là $5,23 \pm 2,56$; $5,8 \pm 3,05$ ($p=0,547$); mức độ tự tin ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng $11,85$ điểm ($p=0,000$). **Kết luận:** Dữ liệu từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tập thăng bằng với máy Balance Platform cung cấp một liệu pháp bổ sung tiềm năng cho cải thiện mức độ tự tin trong cuộc sống hàng ngày cho bệnh nhân sau đột quy. Tuy nhiên, so với tập luyện phục hồi thần kinh truyền thống, phương pháp này chưa cho thấy sự cải thiện rõ rệt về thăng bằng cũng như nguy cơ ngã. Cần các nghiên cứu tiến hành với thời gian dài hơn và trên nhiều nhóm đối tượng khác nhau để đánh giá hiệu quả.

Từ khóa: phục hồi chức năng, đột quy, thăng bằng, máy Balance Platform.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não là bệnh lý về mạch máu não khá phổ biến trên lâm sàng, là nguyên nhân đứng thứ hai dẫn đến tử vong và đứng thứ ba gây ra tàn tật [7]. Trong các khiếm khuyết do đột quy não gây ra, rối loạn thăng bằng rất thường gặp. Theo nghiên cứu của Juan Li và cộng sự (2019) có khoảng 83% người bệnh sau đột quy não gặp vấn đề rối loạn thăng bằng [4]. Do đó, việc quản lý và phục hồi khiếm khuyết

về thăng bằng cần được thực hiện nhằm giảm tỷ lệ chấn thương thứ phát do ngã, cải thiện chức năng sinh hoạt, qua đó cải thiện chất lượng cuộc sống và tác động tích cực đến tâm lý người bệnh.

Với người bệnh đột quy não trước kia, tập phục hồi chức năng thăng bằng chỉ tập trung vào các bài tập cải thiện sức mạnh cơ và điều hợp động tác nhưng từ năm 1976, tập đoàn phát triển công nghệ máy (Advanced Mechanical Technology, Inc-AMTI) phát minh ra thiết bị đo lường dựa trên bề mặt chịu lực đầu tiên, mở ra một hướng can thiệp mới cho người bệnh mất thăng bằng. Nguyên tắc can thiệp của máy Balance Platform tác động vào cả 3 thành phần của thăng bằng: tính ổn định (lắc lư tư thế và giới hạn thăng bằng), tính đối xứng (phân phối trọng lực) và cân bằng

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Lương Tuấn Khanh

Email: hanganhd95@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 25/9/2021

Ngày phản biện: 12/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

động (thăng bằng khi thay đổi mặt chân đế).

Tuy vậy, tính hiệu quả của phục hồi chức năng cho người bệnh sau đột quỵ não có rối loạn thăng bằng sử dụng máy Balance Platform còn ít dữ liệu và không thống nhất giữa các nghiên cứu. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả phục hồi chức năng thăng bằng có phối hợp sử dụng máy Balance Platform cho người bệnh sau đột quỵ trên lều tiểu não.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

(1) Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là đột quỵ não bao gồm cả nhồi máu não và xuất huyết não trên lều tiểu não lần đầu (được xác định trên phim MRI hoặc CT sọ); (2) Bệnh nhân có liệt nửa người; (3) Người bệnh có rối loạn thăng bằng, điểm Berg ≤ 40 ; (4) Người bệnh có thể đi được 3 bước mà chỉ dùng gậy chống hoặc cần một người giám sát; (5) Bệnh nhân không có rối loạn nhận thức, phối hợp thực hiện mệnh lệnh; (6) Bệnh nhân và người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

(1) Người bệnh liệt hai nửa người; (2) Người bệnh bị rối loạn cảm giác sâu; (3) Người bệnh hiện đang mắc các bệnh lý nội ngoại khoa cấp tính; (4) Người bệnh bị mất thực dụng; (5) Người bệnh mắc bệnh lý thần kinh khác ảnh hưởng đến chức năng vận động như Parkinson hay bệnh lý thần kinh ngoại biên; (6) Người bệnh mắc các bệnh lý cơ-xương-khớp ảnh hưởng đến vận động của người bệnh; (7) Người bệnh không tham gia đủ số buổi can thiệp.

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 76 bệnh nhân chia thành hai nhóm can thiệp và nhóm chứng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu:

Can thiệp, tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng

- Các biến số và chỉ số nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bao gồm:

+ Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, kiểu hình đột quỵ, bên liệt, cơ lực chân liệt, số bệnh đồng mắc

+ Lượng giá mức độ rối loạn thăng bằng của bệnh nhân: thang điểm Berg Balance Scale trước và sau can thiệp. Thang điểm gồm 14 mục. Tổng điểm tối đa 56 điểm.

+ Lượng giá nguy cơ ngã: trắc nghiệm đứng dậy và đi (TUG), tính thời gian người bệnh thực hiện nhiệm vụ trước và sau can thiệp.

+ Lượng giá mức độ tự tin của bệnh nhân: thang điểm Activities-Specific Balance Confidence Scale (ABC) trước và sau can thiệp.

- Quy trình thực hiện:

+ Lượng giá trước can thiệp và 2 tuần sau can thiệp.

+ Cả hai nhóm đều tham gia tập phục hồi chức năng thăng bằng bao gồm các phương pháp kỹ thuật tạo thuận cảm thụ bản thể thần kinh cơ PNF; trị liệu vận động Bobath, chương trình học lại vận động, tập vận động theo tác vụ lặp lại, tập mạnh cơ... được thiết kế tùy theo tình trạng vận động chi dưới, khả năng đi lại và mức độ thăng bằng của người bệnh. Thời gian tập luyện: 40 phút/ngày, 5 ngày/tuần trong 2 tuần liên tiếp.

+ Nhóm can thiệp: phối hợp thực hiện tập trên máy Balance Platform với các game hiển thị trên màn hình kết nối với một tấm chịu trọng lượng tái phản hồi thành hình ảnh trên game. Thực hiện 5 lần/tuần trong 2 tuần liên tục, thời gian tập 20 phút/ngày.

+ Nhóm chứng: Không thực hiện tập với máy Balance Platform trong tập phục hồi chức năng thăng bằng, tự tập luyện 20 phút/ngày theo các bài tập được KTV

hướng dẫn, 5 ngày/tuần trong 2 tuần liên tiếp.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Đề tài được tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện Lão khoa Trung Ương. Thời gian từ 01/2021-07/2021.

2.4. Thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo bệnh án nghiên cứu và xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được trình bày theo tỷ lệ %, trung bình và độ lệch chuẩn. Các so sánh thống kê được xem là có ý nghĩa khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm can thiệp và nhóm chứng

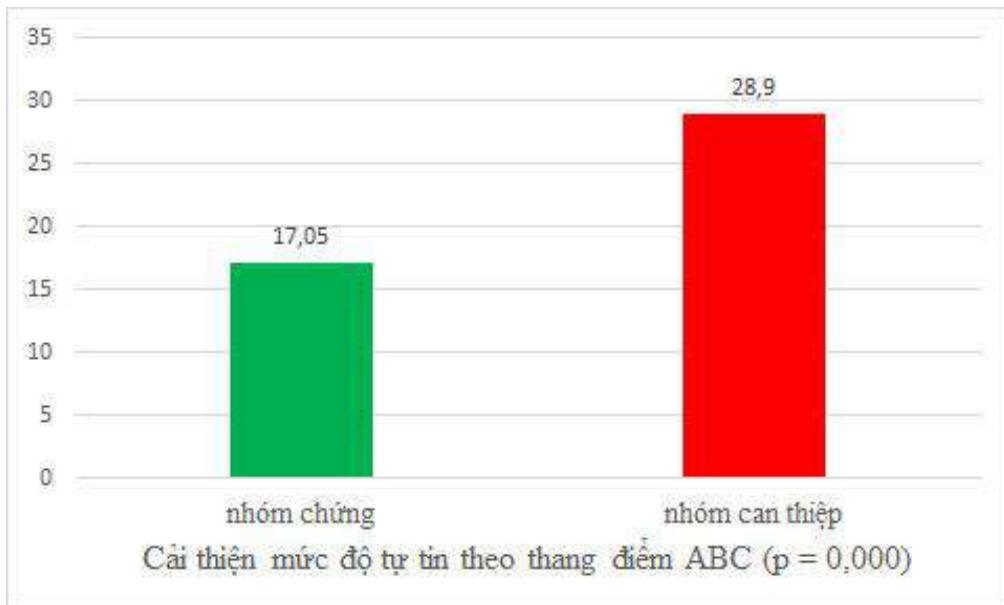
Đặc điểm		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Tuổi		70,95±8,23	71,82 ± 9,40	0,581
Giới	Nữ	17 (44,7%)	17 (44,7%)	1
	Nam	21 (55,3%)	21 (55,3%)	
Kiểu hình đột quy	NMN	33 (86,8%)	34 (89,5%)	0,723
	XHN	5 (13,2%)	4 (10,5 %)	
Bên liệt	Trái	15 (39,5%)	17 (44,7%)	0,642
	Phải	23 (60,5%)	21 (55,3%)	
Số bệnh kèm		1,84± 0,886	1,55± 0,724	0,236
Cơ lực chân liệt		3,71 ± 0,46	3,58 ± 0,5	0,234
Thời gian sau đột quy		8,76± 7,73	9,74 ± 9,841	0,847
BBS		33,68±4,406	31,66±4,599	0,089
TUG		21±5,195	23,92±6,62	0,073
ABC		39,95±12,41	35,92±14,331	0,173
Tổng (N)		38	38	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về giới, độ tuổi trung bình, kiểu hình đột quy, cơ lực chân liệt ban đầu, chức năng thăng bằng, nguy cơ ngã và mức độ tự tin giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 2. Kết quả cải thiện thăng bằng theo thang điểm BBS và nguy cơ ngã theo trắc nghiệm TUG của hai nhóm nghiên cứu

Điểm	Bắt đầu		Kết thúc		Δ		p
	N.chứng	N.can thiệp	N.chứng	N.can thiệp	N.chứng	N.can thiệp	
BBS	31,7±4,60	33,7±4,41	39,7±4,89	41,5±5,44	8,0±2,04	8,2±1,58	0,573
TUG	24,0±6,73	21,0±5,19	18,2±4,89	15,8±2,56	5,8±3,05	5,2±2,56	0,547

Nhận xét: Không có sự khác biệt về mức cải thiện thăng bằng và nguy cơ ngã giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng sau 2 tuần can thiệp với $p > 0,05$.



Biểu đồ 1. Kết quả mức độ cải thiện tự tin theo thang điểm ABC ở hai nhóm sau 2 tuần can thiệp

Nhận xét: Sau can thiệp, mức độ cải thiện tự tin theo thang điểm ABC ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng (28,9 với 17,05) có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Thang điểm BBS là thang điểm có giá trị và được chứng minh có ý nghĩa trong lượng giá thăng bằng ở nhiều đối tượng, trong đó có bệnh nhân đột quỵ não. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả cải thiện thăng bằng theo thang điểm BBS tập luyện với máy Balance Platform. Sau can thiệp, điểm BBS tăng 8,24 điểm. Theo nghiên cứu của Stevenson, T.J. (2001) [6], điểm BBS tăng 6,9 điểm là có ý nghĩa về mặt lâm sàng trên các bệnh nhân đột quỵ giai đoạn cấp và bán cấp. Như vậy, tập luyện cùng máy Balance Platform cho thấy có sự cải thiện thăng bằng có ý nghĩa về mặt lâm sàng cũng như về mặt thống kê trước và sau can thiệp. Mặt khác, khi so sánh với nhóm chứng, mặc dù sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p=0,573$, mức cải thiện ở nhóm chứng là $8,00\pm 2,04$ thấp hơn so với nhóm

can thiệp là $8,24\pm 1,58$. So sánh với nghiên cứu của Nika Goljar 2010 [5] có sự cải thiện rõ rệt khả năng thăng bằng sau can thiệp thông qua thang điểm Berg với $p < 0,001$, tuy nhiên độ tuổi trong nghiên cứu của Nika Goljar [3] trung bình là 60-62; thời gian can thiệp dài hơn (1 tháng), cỡ mẫu ít hơn ($n=22$ mỗi nhóm). Điều này có thể do tuổi càng cao, kèm theo sự gia tăng các bệnh lý đồng mắc như cơ xương khớp, tim mạch và quá trình nằm viện có thể mắc thêm các bệnh lý như nhiễm khuẩn, tác dụng phụ của các thuốc sử dụng nên hạn chế hiệu quả tập, đặc biệt là tập với máy móc ở người già. Hơn nữa, thời gian tập luyện trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ngắn hơn so với nghiên cứu của Goljar (2 tuần so với 4 tuần), nên cần thêm các nghiên cứu tiếp theo với thời gian can thiệp dài hơn để thấy được hiệu quả cải thiện thăng bằng khi kết hợp sử dụng máy Balance Platform.

Rối loạn chức năng thăng bằng liên quan đến nguy cơ ngã, đặc biệt trên người già-đối tượng bệnh nhân lựa chọn nghiên cứu với độ tuổi trung bình lần lượt là 70,95 và 71,82 ở nhóm can thiệp và nhóm

chứng. Trắc nghiệm thời gian đứng lên và đi (TUG) là công cụ được sử dụng từ lâu và có giá trị cao đánh giá nguy cơ ngã với thời gian trên 13,5s [6] cho thấy nguy cơ ngã cao ở người già. Trong nghiên cứu của chúng tôi sự cải thiện thời gian TUG ở cả 2 nhóm không có sự khác biệt với $p=0.399$, tuy nhiên so sánh với nhóm chứng có 6 bệnh nhân thời gian thực hiện TUG <13,5 đạt 15,8% thì nhóm can thiệp có 10 bệnh nhân đạt mức này, chiếm tỉ lệ 26,3% sau 2 tuần can thiệp. So sánh với nghiên cứu của Nika Goljar 2010 [3] có cải thiện thời gian TUG có sự khác nhau giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với $p<0,001$. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới. [5]

Rối loạn thăng bằng và nguy cơ ngã ảnh hưởng đến mức độ tự tin của bệnh nhân trong sinh hoạt hàng ngày. Thiếu tự tin, tâm lý sợ ngã là rào cản cản trở bệnh nhân trở về độc lập chức năng sinh hoạt. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sự cải thiện mức độ tự tin của nhóm tập luyện với máy tăng lên đáng kể, điểm ABC tăng trung bình từ 37,93 lên 60,91. Khi so sánh mức độ cải thiện này với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong đó, nhóm can thiệp điểm ABC tăng 28,9 điểm, cao hơn 11,85 điểm so với nhóm chứng.

Như vậy, tập luyện với máy Balance Platform cho thấy bước đầu có sự cải thiện khả năng thăng bằng cũng như mức độ tự tin của bệnh nhân theo thang điểm ABC so với nhóm chứng ở các bệnh nhân đột quỵ trên lều tiểu não. Chúng tôi cho rằng cần thêm các nghiên cứu với thời gian can thiệp dài hơn và trên các nhóm đối tượng với các độ tuổi và thời gian sau đột quỵ khác nhau để làm rõ hơn hiệu quả cũng như tính ứng dụng của tập luyện thăng bằng với máy Balance Platform.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 2 nhóm đối tượng bệnh nhân đột quỵ trên lều tiểu não điều trị tại Bệnh viện Lão khoa TƯ từ tháng

1/2021 đến 7/2021 chúng tôi thấy: Kết quả điều trị phục hồi chức năng thăng bằng có phối hợp sử dụng máy Balance Platform không khác biệt về cải thiện mức độ thăng bằng và nguy cơ ngã so với tập Phục hồi chức năng thăng bằng thông thường, nhưng có sự cải thiện về mức độ tự tin trong cuộc sống hàng ngày.

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 Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anne SC, Sandy B, Marjorie W (2000). Predicting the Probability for Falls in Community-Dwelling Older Adults Using the Timed Up & Go Test | Physical Therapy. Oxford Academic, 80(9), 896-903.
2. Boehme AK, Esenwa C, và Elkind MSV (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circ Res, 120(3), 472-495.
3. Goljar N, Burger H, Rudolf M, et al (2010). Improving balance in subacute stroke patients: a randomized controlled study. Int J Rehabil Res, 33(3), 205-210.
4. Li J, Zhong D, Ye J et al (2019). Rehabilitation for balance impairment in patients after stroke: a protocol of a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open, 9(7). 123-129.
5. Sandy Brauer ASC (2005). Force Platform Feedback for Standing Balance Training After Stroke. Stroke, 36, 412-413.
6. Stevenson TJ (2001). Detecting change in patients with stroke using the Berg Balance Scale. Aust J Physiother, 47(1), 29-38.
7. Walter J, Sonal S, et al (2016). Stroke: a global response is needed. Bull World Health Organ, 94(9), 634-634A.

SUMMARY**THE PRIMARY RESULTS OF BALANCE TRAINING IN COMBINATION WITH BALANCE PLATFORM SYSTEM IN SUPRATENTORIUM STROKE PATIENTS****Ha Thuy Ngan¹, Luong Tuan Khanh²**¹Hanoi Medical University, ²Bachmai Hospital

*Corresponding author: Luong Tuan Khanh

Email: hanganhd95@gmail.com

Objective: To evaluate the effect of balance training in combination with Balance Platform system. **Design:** randomized controlled study. **Methods:** Seventy-six subacute supratentorium stroke was assigned to either an experimental (n=38) or a control group (n=38). Both group received 20-30 minute of physical therapy based on standard neurorehabilitation therapy. The experimental group received additional balance training combined with Balance Platform system for 20 minutes/day, 5 days/week for 2 weeks. Balance and confidence level were assessed by the Berg Balance Scale, Timed Up and Go (TUG) Test and Activities-Specific Balance Confidence Scale (ABC). **Results:** After the two-week interventions BBS score was increased in both groups but there is no difference between the two groups with $p=0.573>0.05$; the change in the intervention group and the control group, respectively, was 8.24 ± 1.58 ; 8.00 ± 2.04 . TUG score change was the same in both groups being 5.23 ± 2.56 ; 5.8 ± 3.05 ($p=0.547$), respectively. The level of confidence via ABC score in the experimental was 11.85 points higher than in the control group, ($p=0.000$). **Conclusion:** Our data suggests that the balance training in combination with Balance Platform system provides a therapeutic option for improving the patient's confidence level in daily life. However, there is no difference in the improvement of balance ability and risk of falling compared with standard neurorehabilitation. Further study in longer duration and different groups are needed.

Keywords: rehabilitation, stroke, balance, Balance Platform system.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ TIM MẠCH CỦA QUÂN NHÂN CHỊU TÁC ĐỘNG CỦA SÓNG ĐIỆN TỬ SIÊU CAO TẦN

Bùi Thị Hương^{1,2}, Vũ Thị Thu²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu được tiến hành để đánh giá đặc điểm hoạt động chức năng tim mạch qua phân tích biến thiên nhịp tim ở của các đối tượng chịu tác động trường điện của sóng điện từ siêu cao tần. **Phương pháp:** 133 quân nhân tuổi từ 18 đến 49 đang làm việc tại một số trạm radar được chia thành 4 nhóm dựa theo tuổi: 18-20 tuổi (n=41), 21-29 tuổi (n=28), 30-39 tuổi (n=38) và 40-49 tuổi (n=26). Biến thiên nhịp tim của đối tượng nghiên cứu được đo ở trạng thái tĩnh, trong tư thế ngồi bằng phép đo quang thể tích trong 5 phút và được phân tích theo thời gian và phổ tần số. **Kết quả:** Số liệu thu được cho thấy các chỉ số huyết áp của bộ đội tại 2 trạm radar tăng theo tuổi và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Huyết áp tăng liên quan đến sự gia tăng chỉ số khối cơ thể (BMI) và chỉ số tim. Tuổi nghề càng cao thì mức độ tương quan giữa huyết áp, đặc biệt là huyết áp tối đa (HATĐ) và chỉ số tim càng lớn. Hệ số tương quan giữa HATĐ và chỉ số tim ở các nhóm 1 đến 4 tương ứng là: 0,39; 0,3; 0,51 và 0,78. Tỷ lệ bộ đội radar có huyết áp bất đối xứng với giá trị hiệu số huyết áp nhỏ hơn 40 mmHg hoặc lớn hơn 60 mmHg là 40,6% (n=54). Giá trị hiệu số huyết áp có tương quan thuận với chỉ số tim. **Kết luận:** Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng dưới tác động thường xuyên của sóng cao tần, mức độ thay đổi của huyết áp và biến thiên nhịp tim của quân nhân có sự phụ thuộc vào độ tuổi nghề.

Từ khóa: biến thiên nhịp tim, huyết áp, chỉ số khối cơ thể.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến thiên nhịp tim (BTNT) là sự dao động về thời khoảng giữa các nhát bóp liên kế của tim hoặc là khoảng dao động về thời gian tần số cơ bóp của tim. Sự BTNT được phân tích theo thời gian và theo phổ tần số. Phương pháp phân tích theo thời gian (time-domain) được dựa trên cơ sở phương pháp thống kê những thời khoảng cách từ sóng R đến sóng R liền sau (RR) bình thường. Trong những thập niên gần đây, nghiên cứu sự thay đổi nhịp tim là một phương pháp được sử dụng rộng rãi để đánh giá không xâm lấn

hoạt động của hệ thần kinh tự chủ và sự liên quan giữa mất cân bằng hệ thần kinh tự chủ với một số rối loạn thần kinh và bệnh tim mạch như đột quy, bệnh mạch vành, suy tim, tăng huyết áp [3, 11, 15].

Quân nhân (QN) làm việc tại các trạm radar phải tiếp xúc thường xuyên với sóng điện từ siêu cao tần. Các nghiên cứu về tác động sinh học của sóng điện từ đến cơ thể con người trên thế giới cho thấy sóng điện từ trong tần số 300 MHz đến 300 GHz (được gọi là vi sóng) gây ra các rối loạn chức năng của các cơ quan và hệ cơ quan quan trọng của cơ thể là hệ thần kinh trung ương, tim mạch, nội tiết, sinh dục [5-8]. Tiếp xúc thường xuyên với sóng điện từ với liều lượng vượt ngưỡng cho phép nhưng không có tác động nhiệt gây ra các tổn thương mạn tính [7]. Các tổn thương mạn tính của hệ thần kinh và tim mạch do sóng điện từ thường không có triệu chứng bệnh lý rõ ràng mà được biểu hiện dưới dạng suy nhược và rối loạn chức năng thần kinh trung ương, thần kinh tự chủ,

¹Viện Y sinh nhiệt đới, Trung tâm Nhiệt đới Việt – Nga, ²Đại học Quốc gia Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Vũ Thị Thu

Email: vtthu2015@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 20/9/2021

Ngày phân biện: 06/12/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

đặc trưng nhất là sự thay đổi của thần kinh phó giao cảm [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân tích đặc điểm biến thiên của quân nhân làm việc tại hai trạm radar quân sự với mục đích đánh giá hoạt động chức năng tim mạch của quân nhân làm việc trong môi trường chịu tác động thường xuyên của sóng điện từ siêu cao tần.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong khoảng thời gian từ 9/2018 đến 12/2018. 133 QN làm việc tại 2 trạm radar, chia thành 4 nhóm. Nhóm 1: gồm 41 QN, tuổi từ 18 đến 20 (trung bình $19,6 \pm 0,1$ tuổi), tuổi nghề < 2 năm; Nhóm 2 gồm 28 QN, tuổi từ 21 đến 29 (trung bình $24 \pm 0,4$ tuổi), tuổi nghề < 10 năm; Nhóm 3 gồm 38 QN, tuổi từ 30 đến 39 (trung bình $34,7 \pm 0,4$ tuổi), tuổi nghề 10-20 năm; Nhóm 4 gồm 26 QN có tuổi từ 40 đến 49 (trung bình $43 \pm 0,4$ tuổi), tuổi nghề > 20 năm. Cơ sở phân loại đối tượng nghiên cứu theo các nhóm tuổi trên dựa theo nghiên cứu đã công bố [3].

Nghiên cứu được tiến hành với sự chấp thuận của Phòng Quân y/Quân chủng Phòng không – Không quân. Trong quá trình nghiên cứu, nhóm đề tài tuân thủ đúng các yêu cầu về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, đảm bảo tính tự nguyện, bảo mật của thông tin về đối tượng nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang. Các đặc điểm tâm sinh lý được đánh giá, xử lý và lưu trữ nhờ sử dụng thiết bị UPFT 1/30 (công ty Medicom MTD LB Nga, giấy chứng nhận đăng ký thiết bị y tế số ΦCP 2007/00125 từ 07/11/2014) và thiết bị Ritm-MET (Công ty "INMET" LB Nga, giấy chứng nhận đăng ký thiết bị y tế số ΦCP 2009/04339 từ 17/02/2009) theo hướng dẫn và mô tả [14]. Kết quả khảo sát biến thiên nhịp tim

thu được sẽ được đánh giá theo tiêu chuẩn của thiết bị [12] và so sánh với giá trị thu được ở các nhóm tuổi tương đồng trong các nghiên cứu khác [1-3].

- Phương pháp đo và phân tích biến thiên nhịp tim: đo quang thể tích với cảm ứng ánh sáng hồng ngoại vì xử lý được sử dụng để theo dõi và phân tích biến thiên nhịp tim trong 5 phút. Trong quá trình đo, đối tượng ngồi thẳng lưng, hai chân đặt thẳng trên mặt đất, không cử động và nói chuyện.

- Các chỉ số thống kê nhịp tim theo thời gian được phân tích bao gồm [14, 15]:

+ Độ lệch chuẩn của tất cả các thời khoảng R-R bình thường (SDNN, giây/s): hoạt động giao cảm và phó giao cảm bình thường (SDNN: 0,04-0,07 s), sự gia tăng hoạt động giao cảm của hệ thần kinh thực vật (SDNN < 0.04s), gia tăng hoạt động phó giao cảm (SDNN > 0.07s).

+ Δx (giây, s) là phạm vi dao động của khoảng RR dx (s) hiệu số RRmax và RRmin. $\Delta x = 0,17-0,38$ s: phản ánh cân bằng giao cảm và phó giao cảm; $\Delta x < 0,17$ s thì hoạt động giao cảm chiếm ưu thế; $\Delta x > 0,38$ thì hoạt động phó giao cảm chiếm ưu thế;

+ Phân tích các chỉ số thống kê nhịp tim theo thời gian để tính chỉ số căng thẳng chức năng tim mạch theo công thức của Baevskii R.M.:

$$CSCT = \frac{AMo}{2\Delta x.Mo}$$

Trong đó: Δx (giây) = RR tối đa - RR tối thiểu; Mo (giây) là giá trị của khoảng RR gặp nhiều nhất trong 100 khoảng RR; Mo (%) là số lượng khoảng RR có giá trị gặp nhiều nhất trong 100 khoảng RR.

- Các chỉ số biến thiên nhịp tim theo phổ tần được phân tích bao gồm: công suất sóng cao tần HF (ms^2) và sóng thấp tần LF (ms^2), tổng độ lớn của biến thiên nhịp tim trên tất cả các dải tần số từ 0 - 0,4 Hz TP (total power, ms^2), tỉ lệ LF/HF biểu thị sự cân bằng giữa thần kinh giao cảm và phó giao cảm.

- Ngoài ra, nghiên cứu cũng tiến hành khảo sát các chỉ số bằng thiết bị Ritm-MET:

+ Chỉ số tim (HI, l/min/m²) giúp phản ánh chính xác chức năng của tim và được xác định bằng tỷ lệ cung lượng tim với tổng diện tích bề mặt của cơ thể; trong đó, diện tích bề mặt cơ thể (m²) được tính theo công thức Du Bois:

$$S = (\text{cân nặng} \times 0,423) \times (\text{chiều cao} \times 0,725) \times 0,007184.$$

+ Chỉ số sức cản mạch ngoại vi tương đối (RI) có giá trị bình thường 0,75-1,15. RI phản ánh chức năng điều hòa và phân phối dòng máu đi khắp cơ thể để đảm bảo huyết áp tối ưu.

- Huyết áp tâm trương (HATT), huyết áp tâm thu, huyết áp trung bình (HATB) được đo bằng máy đo huyết áp tự động UA-888 (A&D Company Ltd, Nhật Bản) và tính hiệu số huyết áp (40-60 mmHg).

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý thống kê kết quả được thực hiện bằng phần mềm Microsoft Exel 2010 và Statistica 10.0. t-test được sử dụng để đánh giá độ tin cậy của sự khác biệt đã xác định với sự khác biệt được coi là có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Các đặc điểm nhân trắc, nhịp tim và huyết áp

Kết quả thu được ở bảng 3.1 cho thấy các đối tượng thuộc nhóm 1 và nhóm 2 có chỉ số BMI bình thường; nhóm 3 và nhóm 4 có BMI tăng cao, thể hiện sự thừa cân. Nhịp số thở trung bình của các nhóm tuổi ở mức bình thường. Nhịp tim trung bình của các nhóm đều trong giới hạn cho phép (60-100 nhịp/phút).

Các giá trị huyết áp trung bình của các nhóm đối tượng nằm trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, đối chiếu với giá trị huyết áp tiêu chuẩn của từng lứa tuổi thì huyết áp trung bình của nhóm 1 chỉ đạt mức tối thiểu ở lứa tuổi này [4]. Giá trị huyết áp tăng theo tuổi, sự khác biệt về huyết áp giữa các đối tượng trước và sau

30 tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nhóm 2 và nhóm 3 có 20 người (31,3%) bị cao huyết áp độ 1 và độ 2 theo phân độ tăng huyết áp của Hội tim mạch và huyết áp châu Âu (năm 2018) [10]. với giá trị trung bình, Mo của HATĐ và HATT lần lượt là 141 ± 3 (Mo=145) và 94 ± 1 (Mo = 95). Sự biến đổi các chỉ số huyết áp dưới tác động trường diễn của sóng điện từ diễn ra như sau: ở giai đoạn đầu (dưới 2 năm tuổi nghề) huyết áp có xu hướng giảm do sóng điện từ làm gia tăng ảnh hưởng của hệ thần kinh phó giao cảm đối với hoạt động tim mạch. Hội chứng rối loạn vận mạch với biểu hiện tăng huyết áp thay cho trạng thái nhược trương, hạ huyết áp và tính bất đối xứng của các chỉ số huyết áp do hoạt động của hệ thần kinh giao cảm được tăng cường được ghi nhận ở các QN có thời gian tiếp xúc với sóng điện từ 2 đến 5 năm, tương tự như công bố trước đây [10]. Tính bất đối xứng của các chỉ số huyết áp thể hiện qua giá trị hiệu số huyết áp bất thường ở 54 QN (40,6%), trong đó 5 QN (3,8%) thuộc nhóm 3 và 4 có giá trị hiệu số huyết áp lớn hơn 60 mmHg và 49 QN (12 người nhóm 1; 10 người nhóm 2; 27 người nhóm 3,4) có hiệu số huyết áp nhỏ hơn 40 mmHg.

Bên cạnh ảnh hưởng của sóng điện từ siêu cao tần thì thừa cân cũng là một yếu tố nguy cơ gây tăng huyết áp ở QN làm việc tại các trạm radar. Hiện tượng thừa cân ở QN một phần là hệ quả của chế độ, không gian và tư thế làm việc thiếu vận động. Ngoài ra, hiện nay quá trình hiện đại hóa với việc đẩy mạnh trang bị các thiết bị khí tài tích hợp cơ giới và điều khiển tự động làm tăng tải trọng tinh và giảm lực (hypodynamia), giảm vận động (hypokinesia) cũng là nguyên nhân làm tăng tỉ lệ quân nhân bị thừa cân. Hệ số tương quan giữa BMI với HATĐ và HATT lần lượt là 0,46 và 0,56. Các chỉ số này có sự tương quan yếu với sức cản mạch ngoại vi ($r=0,02$) và chỉ số tim. Đặc biệt HHTĐ có tương quan mạnh với chỉ số tim. Hơn nữa, tuổi nghề càng cao thì mức độ

tương quan giữa huyết áp, đặc biệt là HATĐ và chỉ số tim càng lớn. Hệ số tương quan giữa HATĐ và chỉ số tim ở các nhóm 1 đến 4 tương ứng là: 0,39; 0,3; 0,51 và 0,78. Giá trị hiệu số huyết áp cũng có tương quan thuận với chỉ số tim với $r=0,55$

Bảng 3.1. Các đặc điểm sinh lý của quân nhân làm việc tại trạm radar

Chỉ số	Nhóm 1 (n=41)	Nhóm 2 (n=28)	Nhóm 3 (n=38)	Nhóm 4 (n=26)
BMI (kg/m ²)	20,45±0,38	21,59±0,48	23,25±0,45	24,18±0,48
Nhịp thở (12-18 nhịp/phút)	18,6±0,4	18,2±0,3	17,4±0,4	18,6±0,3
Nhịp tim (55-80 nhịp/phút)	76,4±1,8	76,7±1,8	81,3±1,7	76,7±1,9
HATĐ (110-139 mmHg)	112±1	118±2	123±2	128±3
HATT (70-89 mmHg)	70±1	75±1	80±2	85±2
HATB (85-106 mmHg)	84±1	89±1	95±2	99±2
Hiệu số huyết áp (40-60 mmHg)	42,2±1,2	43,3±1,7	42,9±1,1	43,2±2,3
Chỉ số HI (2-2,5 l/min/m ²)	2,51±0,03	2,44±0,03	2,40±0,03	2,25±0,05
Sức cản mạch ngoại vi RI (0,8-1,2)	0,88 ± 0,01	0,94 ± 0,01	1,03 ± 0,01	1,05 ± 0,01

3.2. Các chỉ số biến thiên nhịp tim

Kết quả thu được từ bảng 3.2 cho thấy, tại thời điểm nghiên cứu giá trị trung bình của các chỉ số biến thiên nhịp tim theo thời gian (RR trung bình, SDNN, Δx) đều nằm trong giới hạn tiêu chuẩn và giảm dần khi tuổi tăng lên, điều này chứng tỏ khi tuổi tăng thì BTNT giảm với hệ số tương quan giữa SDNN với tuổi là -0,4. Giá trị SDNN của nhóm 1 và 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê và đều ở mức bình thường phản ánh chức năng điều hòa thần kinh tự chủ và khả năng đối phó stress tốt. SDNN của nhóm 3 (0,043±0,003 ms) và nhóm 4 (0,041±0,003 ms) khác biệt đáng kể so với nhóm 1, nhóm 2 ($p<0,05$) và tương ứng với mức bình thường thấp phản ánh chức năng điều hòa thần kinh tự chủ và khả năng đối phó với stress bình thường [11].

Dựa theo phân loại của Baevskii [11], chỉ số căng thẳng chức năng tim mạch tăng khi tuổi tăng, sự điều hòa chức năng tim mạch ở nhóm 1 và nhóm 2 không bị căng thẳng với CSCT lần lượt là 95,1±9,6 và 98,1±12,6. Nhóm 3 và nhóm 4 có mức độ căng thẳng tim mạch vừa, nhóm 3 có mức độ căng thẳng cao nhất với giá trị 191,9±25,1. Nếu xét trong tổng số 133 đối tượng nghiên cứu thì tỉ lệ đối tượng có mức độ căng thẳng chức năng tim mạch cao (với CSCT lớn hơn 200 và SDNN nhỏ hơn 0,04 giây) chiếm tỉ lệ 20,3% (n=27) với giá trị tương ứng là 333±23,6 (trung vị Me = 290); tỉ lệ đối tượng bị căng thẳng vừa là 24,1% (n=32) với CSCT là 159±4 (trung vị Me = 158). Theo Baevskii, chỉ số căng thẳng cao và rất cao tương ứng với mức độ thích nghi kém và không thích

nghi. Chỉ số căng thẳng vừa tương ứng với mức độ thích nghi căng thẳng [11]. Hệ số tương quan giữa chỉ số căng thẳng với tuổi và SDNN lần lượt là 0,4 và -0,8.

Bảng 3.2. Các chỉ số biến thiên nhịp tim của quân nhân làm việc tại trạm radar và một số nhóm quân nhân khác

Nhóm Chỉ số	Nhóm 1 (n=41)	Nhóm 2 (n=28)	Nhóm 3 (n=38)	Nhóm 4 (n=26)	HVPCQS* (n=58)	BĐHQ** (n=60)
Khoảng RR trung bình (0,75-1,09 s)	0,8±0,01	0,80±0,02	0,75±0,01	0,80±0,02	0,85± 0,02	0.91± 0.02
SDNN (0,04-0,07 s)	0,058±0,003	0,057±0,003	0,043±0,003	0,041±0,003	0,06±0,003	0.06± 0.00
Δx (0.17-0,38 s)	0,30±0,01	0,30±0,02	0,24±0,02	0,22±0,02	0,31±0,08	0.32± 0.02
CSCCT (30-120)	95,1±9,6	98,1±12,6	191,9±25,1	183±23	75,7±3,5	87.17± 9.65
HF (400-1200 ms ²)	629±65	923±207	410,2±68	282 ±54	1127±129	1121± 120
LF (300-1300 ms ²)	1018±117	997±108	651±96	412,7±84	1228±176	911±87
TP (1.000-9.000 ms ²)	2689±290	2762±324	1708±241	1162,8±182	3918±545	3563± 376
LF/HF (0,7-1,5)	2,05±0,2	1,74±0,19	2,04±0,25	1,87±0,24	1,67±0,27	-

* HVPCQS: học viên phi công quân sự (n=58, 19,4±0,1 tuổi) [1]; **BĐHQ: bộ đội Hải quân (n=60, 34±2 tuổi) [2].

Chỉ số phạm vi dao động của khoảng RR (Δx, s) là hiệu số của RRmax và RRmin. Giá trị bình thường của Δx dao động từ 0,17s đến 0,38s phản ánh sự cân bằng giao cảm và phó giao cảm. Với Δx < 0,17s thì hoạt động giao cảm chiếm ưu thế, Δx > 0,38s thì hoạt động phó giao cảm chiếm ưu thế. Sự giảm giá trị Δx khi tuổi tăng ở bảng 3.2 cho thấy theo thời gian hoạt động giao cảm dần chiếm ưu thế trong điều hòa chức năng tim mạch của bộ đội radar. Tỷ lệ trội phó giao cảm và cường độ giao cảm trong tổng số 133 đối tượng nghiên cứu lần lượt là 15,7% (n=21, Δx = 0,13±0,01s, Me=0,12) và 15% (n=20, Δx = 0,42±0,01s, Me=0,41). Các đối tượng bị trội phó giao cảm chủ yếu thuộc nhóm 1 và nhóm 2 với tỷ lệ là 24,6% (n=17). Tỷ lệ

cường độ giao cảm trong nhóm 3 và 4 là 28,1% (n=18). Rối loạn cường độ giao cảm làm giảm BTNT và là yếu tố nguy cơ gây ra bệnh mạch vành [13].

Miền tần số phản ánh sự phân bố phổ công suất và sự cân bằng thần kinh giao cảm và phó giao cảm trong điều hòa chức năng tim mạch. Phổ tần số thấp LF chủ yếu phản ánh hoạt động giao cảm mà chủ yếu là trung tâm vận mạch ở hành tủy [11, 15]. Phổ tần số cao HF phản ánh hoạt động phó giao cảm trong điều hòa nhịp tim thông qua dây thần kinh phế vị, sự thay đổi HF phụ thuộc vào nhịp thở. Tổng công suất các thành phần phổ TP là tổng độ lớn của BTNT trên tất cả các dải tần số từ 0 - 0,4Hz. TP là chỉ số tổng hợp của biến thiên nhịp tim trong một khoảng thời gian

nhất định. TP có ý nghĩa sinh lý tương tự như HF đều đặc trưng cho trương lực hoạt động thần kinh phó giao cảm. Tỷ lệ LF/HF phản ánh mức độ cân bằng giao cảm và phó giao cảm ở các nhóm tuổi cao hơn giá trị bình thường. Trong nghiên cứu này, các chỉ số BTNT của đối tượng nghiên cứu đều giảm theo tuổi đời và tuổi nghề. Giá trị TP tương tự như SDNN, người càng khỏe thì TP càng cao. TP dưới 1000ms^2 được coi là thấp. TP giảm ở người lớn tuổi, người có BMI cao, người bị bệnh hoặc stress mạn tính. Tỷ lệ đối tượng có TP thấp dưới 1000ms^2 là 38% ($n=45$) với giá trị trung bình là 645 ± 35 (trung vị $Me=701$). Các chỉ số BTNT theo phổ tần số có sự tương quan khá với chỉ số căng thẳng chức năng tim mạch với hệ số tương quan là: HF ($r = -0,428$ đối với HF, $r = -0,57329$ đối với LF và $r = -0,594$ đối với TP).

Các chỉ số BTNT (SDNN, Δx , LF, HF và TP) của các quân nhân trong nghiên cứu này thấp hơn so với quân nhân trong cùng độ tuổi làm việc tại các đơn vị khác [1, 2]. Tỷ lệ đối tượng có mức độ căng thẳng chức năng tim mạch cao chiếm tỷ lệ 20,3% ($n=27$) với giá trị tương ứng là $333\pm 23,6$ (trung vị $Me = 290$); tỷ lệ đối tượng bị căng thẳng vừa là 24,1 ($n=32$) với CSCT là 159 ± 4 (trung vị $Me = 158$); hệ số tương quan giữa chỉ số căng thẳng với tuổi và SDNN lần lượt là 0,4 và -0,8. Điều này cho thấy rằng, sự giảm BTNT có thể có liên quan đến việc tăng chỉ số khối cơ thể và sự rối loạn chức năng thần kinh trung ương trong điều hòa hoạt động tim mạch dưới tác động trường điện của sóng điện từ. Bên cạnh đó, điều kiện và chế độ làm việc khó khăn gây căng thẳng tinh thần và thể chất kéo dài, mệt mỏi mạn tính, rối loạn giấc ngủ, giảm dự trữ của cơ thể cũng là những yếu tố nguy cơ dẫn đến suy giảm hoạt động chức năng của hệ thần kinh tự chủ và giảm BTNT. Giảm BTNT làm tăng các nguy cơ tim mạch, cụ thể là huyết áp động mạch không ổn định, các chỉ số huyết áp bất đối xứng (giá trị hiệu số huyết áp bất thường), tăng huyết

áp, tăng chỉ số căng thẳng. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng, những tổn thương mạn tính do tiếp xúc thường xuyên với sóng điện từ thường không có triệu chứng bệnh lý rõ ràng [12,13]. Theo Drogichina E.A. và Sadchikova M.N. có 5 hội chứng tổn thương do điện từ trường siêu cao tần [7], bao gồm: hội chứng thần kinh thực vật, hội chứng suy nhược, hội chứng suy nhược thần kinh thực vật, hội chứng rối loạn vận mạch và hội chứng Dientphalic. Các hội chứng này xuất hiện theo 3 giai đoạn tiến triển của bệnh nghề nghiệp do sóng điện từ là: khởi phát, biểu hiện và biểu hiện rõ ràng. Hội chứng thần kinh thực vật: xuất hiện ở giai đoạn đầu của quá trình hình thành bệnh nghề nghiệp với biểu hiện rối loạn thần kinh thực vật và tim mạch với sự tăng cường hoạt động thần kinh phó giao cảm. Hội chứng suy nhược thường xảy ra ở giai đoạn đầu phơi nhiễm với vi sóng với những phản ứng không đặc hiệu của cơ thể như đau đầu, buồn ngủ, nhanh mệt mỏi và thường đi kèm với sự thay đổi thần kinh thực vật. Hội chứng suy nhược thần kinh thực vật thường xảy ra ở giai đoạn 2 của quá trình phát triển bệnh nghề nghiệp khi biểu hiện suy nhược và rối loạn thần kinh thực vật trở nên rõ ràng hơn. Hội chứng rối loạn vận mạch biểu hiện ở các giai đoạn 2 và 3 của quá trình tiến triển bệnh nghề nghiệp với đặc trưng là suy giảm chức năng của các mạch, các cơn đau đầu dữ dội, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, cảm xúc không ổn định, trạng thái mạch không ổn định và tăng huyết áp thay thế cho trạng thái nhược trương, hạ huyết áp. Hội chứng Dientphalic bao gồm hàng loạt thay đổi trong các hệ cơ quan (nội tiết, chuyển hóa) do rối loạn chức năng vùng đồi. Hội chứng này xuất hiện dưới tác động rõ ràng của sóng điện từ siêu cao tần với các cơn co giật, khủng hoảng, đau đầu dữ dội, rối loạn nhận thức tức thời, nhịp tim nhanh kịch phát, da nhợt nhạt, đau ở vùng tim, lo lắng, ớn lạnh, có cảm giác sợ hãi [12]. Sự suy giảm, rối loạn chức năng hoạt động

thần kinh tự chủ là hệ quả của sự rối loạn dẫn truyền xung thần kinh do tác động lâu dài của sóng điện từ siêu cao tần. Các phản ứng cơ thể với tác động kéo dài của vi sóng thường không cụ thể, rõ ràng và có thể do tác động của các yếu tố môi trường sinh thái nghề nghiệp bất lợi khác [12]. Những cảm giác chủ quan về sự suy giảm sức khỏe thường được nhận thấy sau 2-5 năm làm việc [7]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này cho thấy những người mới tiếp xúc thường xuyên (dưới 1 năm) với sóng điện từ siêu cao tần đã có những biểu hiện rối loạn thần kinh tự chủ đặc trưng cho tác động sinh học của sóng điện từ. Sự mất cân bằng chức năng của hệ thần kinh tự chủ trong điều hòa tim mạch nếu được phát hiện sớm có thể điều chỉnh được bằng các phương pháp luyện tập theo cơ chế phản hồi sinh học ngược (biofeedback). Do đó, cần nghiên cứu áp dụng rộng rãi phương pháp phân tích BTNT để đánh giá, dự phòng giảm BTNT và các nguy cơ tim mạch khác cho quân nhân làm việc trong môi trường chịu tác động trường điện của sóng điện từ siêu cao tần.

4. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đặc điểm chức năng tim mạch của 133 quân nhân làm việc tại các trạm radar bằng phương pháp phân tích biến thiên nhịp tim cho thấy các chỉ số huyết áp của bộ đội tại 2 trạm radar tăng và khác biệt, phụ thuộc vào tuổi và thời gian chịu tác động của sóng siêu cao tần. Giá trị huyết áp tối đa và huyết áp tối thiểu tính theo đơn vị mmHg của 4 nhóm tuổi lần lượt là: 112±1 và 70±1; 118±2 và 75±1; 123±2 và 80±2; 128±3 và 85±2. Giá trị trung bình của các chỉ số biến thiên nhịp tim theo thời gian và phổ tần số đều nằm trong giới hạn tiêu chuẩn và giảm dần khi tuổi tăng, trong đó giá trị SDNN của 4 nhóm tuổi có giá trị lần lượt là 0,058±0,003 s, 0,057±0,003 s, 0,043±0,003 s và 0,041±0,003 s; giá trị Δx tương ứng của 4 nhóm tuổi là 0,30±0,01s, 0,30±0,02s,

0,24±0,02s và 0,22±0,02s.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn Trung tâm Nhiệt đới Việt-Nga, Phòng Quân y Quân chủng PK-KQ, Sư đoàn Phòng không 363 đã tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Văn Huân và cs (2017)**. Nghiên cứu đánh giá trạng thái chức năng cơ thể bộ đội thủy thủ tàu ngầm. Tạp chí KHCN Nhiệt đới, 13: 106-113.
2. **Nguyễn Hồng Quang (2021)**, Đánh giá trạng thái tâm sinh lý của học viên phi công và phi công quân sự Việt Nam lái các loại máy bay do Nga sản xuất, Báo cáo tổng hợp kết quả nghiên cứu đề tài UBPH, Hà Nội, tr.78-79
3. **Huỳnh Văn Minh (2009)**. Holter điện tâm đồ 24 giờ trong bệnh lý tim mạch. Nhà xuất bản đại học Huế, Tỉnh Thừa Thiên Huế.
4. **Divya Jacob, Pharm. D. (2021)**. What Is the Normal Blood Pressure Range? (https://www.medicinenet.com/blood_pressure_chart_reading_by_age).
5. **Dubrovskij A.S (2016)**, Psychological aspects of the professional activity of the operator of radar station. European Student Scientific Journal.
6. **Paolo Vecchia, Rüdiger Matthes, Gunde Ziegelberger (2009)**. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100KHz - 300GHz). Review of the scientific evidence on dosimetry, biological effects, epidemiological observations, and health consequences concerning exposure to high frequency electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP).
7. **Rudoy A. S., Titkova E.V., Zagashvili**

- I. V. (2017). Modern approaches to diagnostics, therapy, prophylaxis of electromagnetic emanation of super-highfrequency range. *Voennaya meditsina*, 2(43): 21-26.
8. **Suvorov N.B (2010)**. Medical and biologic aspects of electromagnetic ecology. *Med.Acad.Journ.* Vol. 10. № 4. P.191-200.
9. **Valentina Hartwig, Giulio Giovannetti, Nicola Vanello, Massimo Lombardi (2009)**. Biological Effects and Safety in Magnetic Resonance Imaging: A Review, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 1778-1798.
10. **Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. (2018)**. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*; 00, 1–98.
11. **Баевский Р. М. (2004)**. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина : journal. № 1. - С. 54-64.
12. **Биндюк Т. Я., Бессчетнова О. В. (2007)**. Профессиональные болезни: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений, обучающихся по специальности 033300 «Безопасность жизнедеятельности», 128 с.
13. **Дорошевич В. И (2014)**. Основы военной гигиены: Учебное пособие, Мн.: “Новое знание”. М. ИНФРА-М, 190 с.
14. **НПКФ «МЕДИКОМ МТД» (2017)**. Модуль психомоторных тестов. Методический справочник А_7479-02_МС.
15. **Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (1999)**. Variability of heart rate rhythm. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Вестник аритмологии* : journal № 11. С. 53-78.

SUMMARY**EVALUATION OF CARDIOLOGICAL INDEXES OF RADAR MILITARIES UNDER HIGH FREQUENCY ELECTROMAGNETIC WAVES****Bui Thi Huong¹, Vu Thi Thu²**¹Vietnam – Russia Tropical Center, ²VNU University of ScienceCorresponding author: **Vu Thi Thu**Email: vtthu2015@gmail.com

Objective: The study was conducted to evaluate the characteristics of cardiovascular function through analysis of heart rate variability in radar militaries exposed to ultra-high frequency electromagnetic waves. **Methods:** 133 militaries aged 18 to 49 working at several radar stations were divided into 4 groups based on their age: 18-20 years old (n=41), 21-29 years old (n=28), 30-39 years old (n=38) and 40-49 years old (n=26). The heart rate variability of the subjects was measured in the stationary state, in the sitting position by volumetric photometry for 5 min and analyzed over time and frequency spectrum. **Results:** The obtained data showed that the blood pressure readings of militaries at the 2 radar stations increased with age and had a statistically significant difference. Increased blood pressure is associated with an increase in body mass index (BMI) and heart rate. The older the profession, the greater the correlation between blood pressure, especially systolic blood pressure and cardiac indexes. The correlation coefficient between systolic blood pressure and heart index in groups 1 to 4 is respectively: 0.39; 0.3; 0.51 and 0.78. The proportion of radar soldiers with asymmetric blood pressure with a pressure value of less than 40 mmHg or greater than 60 mmHg was 40.6% (n=54). The pressure value is positively correlated with the cardiac index. **Conclusion:** This study has shown that under the long exposure to high frequency electromagnetic fields, the blood pressure and heart rate variability of military personnels is altered and dependent on their age.

Keywords: heart rate variability, blood pressure, body mass index.

BIẾN ĐỔI CHỨC NĂNG CƠ TRONG TRẠNG THÁI MỆT MỎI THỂ LỰC

**Cao Hồng Phúc¹, Phạm Xuân Phong², Vũ Xuân Nghĩa²,
Trần Thị Tuyết Nhung², Nguyễn Thanh Khương¹, Trần Văn Toàn¹,
Vũ Đình Minh¹, Nguyễn Tiến Thành¹, Dương Văn Dũng¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định sự biến đổi và giá trị chẩn đoán của sức cơ trong mệt mỏi thể lực quân sự. **Phương pháp:** nghiên cứu thực nghiệm, tiến cứu, theo dõi chỉ số sức cơ cơ tối đa và sức bền cơ. **Kết quả:** sức cơ giảm sau mệt mỏi thể lực: sức bóp tay giảm (từ 40,69 còn 36,46kg, giảm -10,28%), sức kéo thân giảm (từ 99,70 còn 84,30kg, giảm -15,80%), sức bền tay giảm (từ 60,80 còn 37,36 giây, giảm -37,86%), sức bền chân giảm (từ 90,80 còn 52,30 giây, giảm -41,56%); sức cơ chỉ có giá trị chẩn đoán mệt mỏi thể lực tại thời điểm khi kết thúc lao động (tỷ lệ chẩn đoán đúng đạt 100%), không có giá trị chẩn đoán tại thời điểm phút 60 sau lao động. **Kết luận:** sức cơ giảm trong trạng thái mệt mỏi thể lực quân sự, có giá trị chẩn đoán mệt mỏi thể lực tại thời điểm kết thúc lao động (tỷ lệ chẩn đoán đúng đạt 100%)

Từ khóa: sức cơ, sức bền cơ, mệt mỏi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tính đến thời điểm hiện tại, nước ta vẫn là một nước đang phát triển, trình độ khoa học, kĩ thuật chưa tiên tiến, lao động vẫn còn nhiều công việc nặng nhọc. Theo Tổng cục thống kê (2019), số lượng lao động liên quan đến công việc nặng nhọc (như nông, lâm nghiệp, thủy sản, công nghiệp, xây dựng) đạt 35,1 triệu người, chiếm 70,6% tổng số lao động từ 15 tuổi [4]. Trong quân đội, mặc dù đã có sự cải tiến về công nghệ, nhưng công việc cơ bản vẫn là các công việc thể lực, tiêu hao trung bình đạt 3000-3500 kcal/ngày [3]. Với tính chất lao động như vậy, mệt mỏi là vấn đề gặp thường xuyên và khó tránh khỏi. Xét về sự ảnh hưởng, mệt mỏi làm giảm hiệu suất làm việc, là nguyên nhân dẫn đến sự mất an toàn và đe dọa tai nạn lao động. Trên thực tế, nhiều trường hợp

bị mệt mỏi thể lực mà không dừng lại, nghỉ ngơi kịp thời, dẫn tới các biến chứng nguy hiểm. Do đó, nghiên cứu về mệt mỏi thể lực và các biến đổi sinh học của trạng thái này là vấn đề có tính cần thiết.

Sức cơ là một yếu tố quan trọng của sức khỏe thể lực [11]. Một số tác giả trước đó chỉ ra, có sự suy giảm sức cơ trong mệt mỏi. D'Emanuele (2021) chỉ ra sức cơ suy giảm trung bình 19% [10], Smilios (2010) chỉ ra sức cơ giảm 11-14% [13], tương tự Alhammound (2018) thấy giảm -20% sau mệt mỏi [12]. Các nghiên cứu này có đặc điểm chỉ ra sự biến đổi sức cơ nhưng không chỉ ra ý nghĩa chẩn đoán mệt mỏi hoặc tiên lượng mức độ mệt của chỉ số này. Tại Việt Nam, chúng tôi không thấy nghiên cứu công bố về mệt mỏi thể lực. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *xác định sự biến đổi và giá trị chẩn đoán của sức cơ trong mệt mỏi thể lực quân sự.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu là 30 học viên quân sự đang học tập tại Học viện Quân y.

¹Học viện Quân y

²Viện Y học cổ truyền quân đội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Cao Hồng Phúc

Email: yenlamphuc@vmmu.edu.vn

Ngày tiếp nhận: 02/12/2021

Ngày phản biện: 06/12/2021

Ngày chấp nhận đăng: 11/12/2021

Tiêu chuẩn lựa chọn: là những học viên có sức khỏe bình thường, không đang mắc các bệnh về đường hô hấp, tim mạch, vận động hoặc các bệnh cấp tính.

- Tiêu chuẩn loại trừ: các đối tượng có sức khỏe từ loại 3 trở lên (theo phân loại sức khỏe quân sự); đang mắc bệnh về hô hấp, tim mạch, vận động hoặc điều trị khỏi trong 2 tuần tính đến thời điểm nghiên cứu; đang mắc bệnh cấp tính; không hợp tác nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu tiền cứu, thực nghiệm, theo dõi dọc, so sánh theo cặp giữa trước và sau khi mệt mỗi thể lực.

* **Phương pháp gây mệt mỗi thể lực:** sử dụng một gánh nặng quân sự mô phỏng: đối tượng mặc bộ quần áo dã ngoại quân sự (dài tay), chân đi giày (1kg), tay vác súng (3,7kg), thân mang bao đạn (3,5kg),

chạy 3000 mét với tốc độ 13-15 km/giờ. Kết thúc, đối tượng được đưa vào khu vực nghiên cứu.

Mệt mỗi thể lực được chẩn đoán dựa theo một số tác giả trước đó: đối tượng có cảm giác mệt, thở nhanh, nhịp tim nhanh, mồ hôi tiết ra, nồng độ axit lactic huyết tương từ 2 mmol/lít [3], [5], [9]. Trong nghiên cứu này, nồng độ axit lactic chỉ được sử dụng để xác định chẩn đoán, không sử dụng để phân tích kết quả.

* Phương pháp thu thập chỉ số nghiên cứu

- Triệu chứng lâm sàng: được quan sát bằng mắt thường và trả lời vào phiếu phỏng vấn. Các nội dung bao gồm: cảm giác mệt, buồn nôn, nôn, ý thức, dáng đi trên quãng đường 5m, thời gian nhin thở. Căn cứ vào triệu chứng lâm sàng và một số tác giả trước đó [3], [5], trong nghiên cứu này, chúng tôi phân chia mức độ mệt mỗi thể lực như sau (bảng 1).

Bảng 2.1. Phân chia mức độ mệt mỗi thể lực

Mức độ mệt mỗi	Không mệt	Mức độ nhẹ	Mức độ vừa	Mức độ nặng
Nhận thức xung quanh	Tốt	Tốt	Giảm	Không rõ/mất
Cảm giác mệt	Không	Mệt ít	Mệt vừa	Mệt nhiều
Cử động	Bình thường	Bình thường	Khó khăn	Hạn chế
Buồn nôn/nôn	Không	Không	Buồn nôn	Nôn
Mồ hôi	Không	Lấm tấm	Giọt	Dòng hoặc ướt sũng
Dáng đi	Bình thường	Bình thường	Lệch vẹo, có thể cần diu	Phải cố, khiêng
Nhịp tim	<120	121-140	141-160	161+
Thời gian nhin thở	30+	11-29	4-10	1-3

Sức bóp tay: đứng thẳng, chân rộng bằng vai, đặt tay vào lực kế, bóp hết cỡ, đo tay thuận (tay khỏe nhất). Đo 2 lần, lấy kết quả cao nhất, đơn vị tính là kg [1].

Sức kéo thân: đối tượng đứng lên bàn để, lưng cúi, chân thẳng, tay kéo ngang gối, kéo từ từ để đứng thẳng dậy, đo một lần, đơn vị tính là kg [1].

Sức bền tay: đứng thẳng, chân rộng bằng vai, tay đưa sang 2 bên, vuông góc

với thân người, nâng quả tạ 4kg (mỗi quả 1 tay). Đếm thời gian nâng tạ, tính bằng giây.

Sức bền chân: nằm ngửa trên giường, tay đặt lên bụng, hai chân thẳng, đưa chéo lên một góc 45° so với mặt giường, đếm thời gian giữ chéo chân, tính bằng giây.

Tỉ lệ chẩn đoán đúng (S_n), tỉ lệ chẩn đoán phân biệt (S_h) được tính theo:

$$S_n = \frac{\text{Số ca biến đổi (tăng hoặc giảm)}}{\text{Tổng số ca mệt mỏi}} \times 100; S_h = \frac{\text{Số ca không biến đổi}}{\text{Số ca không mệt mỏi}} \times 100$$

Các số liệu được thu thập tại 4 thời điểm: trước mệt mỏi 24h (T24), phút 0 (S0), phút 60 (S60) và 24 giờ (N1) sau mệt mỏi.

* **Thiết bị nghiên cứu:** nghiên cứu sử dụng lực kế bóp tay (5-100kg, Takei, Nhật Bản), lực kế kéo thân (20-300kg, Takei, Nhật Bản), quả tạ nặng 4kg.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được trình bày dưới dạng tần suất (n), tỉ lệ (%), giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Sử dụng kiểm định T-Test, Mann-Whitney để so sánh sự khác biệt. Ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$. Số liệu xử lý trên phần mềm SPSS 20.0

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Gánh nặng mệt mỏi là gánh nặng vận động trong chương trình huấn luyện thể lực của Học viện Quân y, phù hợp và an toàn. Các đối tượng được thông báo rõ về chương trình, mục đích và nội dung nghiên cứu. Dữ liệu cá nhân được bảo mật.

Đối tượng được bảo đảm sức khỏe trong quá trình thu thập số liệu, tình nguyện tham gia và có thể từ bỏ bất cứ lúc nào.

3. KẾT QUẢ

Kết quả nghiên cứu được trình bày trong các bảng từ 3.1 đến 3.6

Bảng 3.1. Biến đổi sức cơ cơ tối đa giữa trước và sau mệt mỏi

Sức cơ cơ tối đa (kg)	Trước mệt mỏi n=30, (1)	Sau mệt mỏi n=30, (2)	Biến đổi (%) (2) và (1)	p
Sức bóp tay	40,69 ± 5,71	36,46 ± 5,79	-10,28 ± 8,55	<0,01
Sức kéo thân	99,70 ± 16,22	84,30 ± 18,18	-15,80 ± 10,69	<0,01

Nhận xét: Số liệu bảng 3.1 cho thấy sức bóp tay tối đa và sức kéo thân tối đa giảm, lần lượt từ 40,69; 99,70 xuống còn

36,46; 84,30kg ($p < 0,01$). Mức giảm sức bóp tay tối đa và sức kéo thân tối đa lần lượt là -10,28; -15,80%.

Bảng 3.2. Biến đổi sức cơ cơ tối đa theo mức độ mệt mỏi

Mức độ mệt mỏi	T24 (n=30)	S0 (n=30)	S60 (n=30)	N1 (n=30)
Sức bóp tay (kg)				
Không	40,69 ± 5,71	-	38,25 ± 5,58	40,98 ± 5,76
Nhẹ	-	35,31 ± 5,65	40,70 ± 3,15	-
Vừa	-	37,48 ± 6,06	-	-
Nặng	-	39,60 ± 5,93	-	-
p	-	>0,05	>0,05	-
Sức kéo thân (kg)				
Không	99,70 ± 16,22	-	98,84 ± 16,11	100,21 ± 16,28
Nhẹ	-	83,84 ± 17,17	87,00 ± 11,65	-
Vừa	-	86,37 ± 21,15	-	-
Nặng	-	75,50 ± 6,36	-	-
p	-	>0,05	>0,05	-

"-" có nghĩa là không có số liệu hoặc không tính toán được

Nhận xét: Kết quả bảng 3.2 chỉ ra cả sức bóp tay và sức kéo thân không có giá trị tiên lượng mức độ mệt mỏi, dù mức độ nặng hơn thì sức cơ cơ tối đa có xu hướng giảm hơn ($p>0,05$).

Bảng 3.3. Biến đổi sức bền cơ giữa trước và sau mệt mỏi (giây)

Sức bền cơ (giây)	Trước mệt mỏi n=30, (1)	Sau mệt mỏi n=30, (2)	Biến đổi (%) (2) và (1)	p
Sức bền cơ tay	60,80 ± 17,77	37,36 ± 15,49	-37,86 ± 18,48	<0,01
Sức bền cơ chân	90,80 ± 23,92	52,30 ± 17,12	-41,56 ± 13,98	<0,01

Nhận xét: Số liệu bảng 3.3 chỉ ra sức bền cơ tay và sức bền cơ chân giảm, lần lượt từ 60,80; 90,80 xuống còn 37,36; 52,30 giây ($p<0,01$). Mức giảm sức bền cơ tay và sức bền cơ chân lần lượt là -37,86; -41,56%.

Bảng 3.4. Biến đổi sức bền cơ theo mức độ mệt mỏi

Mức độ mệt mỏi	T24 (n=30)	S0 (n=30)	S60 (n=30)	N1 (n=30)
Sức bền cơ tay (giây)				
Không	60,80 ± 17,77	-	51,33 ± 18,89	60,89 ± 17,62
Nhẹ	-	32,43 ± 10,73	50,00 ± 3,60	-
Vừa	-	43,75 ± 19,89	-	-
Nặng	-	38,50 ± 2,12	-	-
p	-	>0,05	>0,05	-
Sức bền cơ chân (giây)				
Không	90,80 ± 23,92	-	80,07 ± 22,66	91,03 ± 23,75
Nhẹ	-	52,93 ± 17,90	75,00 ± 18,02	-
Vừa	-	51,00 ± 17,05	-	-
Nặng	-	55,00 ± 21,21	-	-
p	-	>0,05	>0,05	-

"-" có nghĩa là không có số liệu hoặc không tính toán được

Kết quả bảng 3.4 chứng tỏ cả sức bền tay và sức bền thân không có giá trị tiên lượng mức độ mệt mỏi, dù mức độ nặng hơn thì sức bền cơ có xu hướng giảm hơn ($p>0,05$).

Bảng 3.5. Giá trị chẩn đoán mệt mỏi của sức cơ cơ tối đa

Sức cơ cơ tối đa	Mệt mỏi n (%)	Không mệt mỏi n (%)	Tỉ lệ chẩn đoán đúng; tỉ lệ chẩn đoán phân biệt
Thời điểm ngay sau vận động			
<i>Sức bóp tay</i>			
Giảm	30 (100)	0	1; -
Không giảm	0 (0)	0	
Tổng	30 (100)	0 (0)	
<i>Sức kéo thân</i>			
Giảm	30 (100)	0	1; -
Không giảm	0 (0)	0	
Tổng	30 (100)	0 (0)	

Thời điểm phút 60 sau vận động			
<i>Sức bóp tay</i>			
Giảm	2 (66,70)	15 (55,60)	0,66; 0,44
Không giảm	1 (33,30)	12 (44,40)	
Tổng	3 (100)	27 (100)	
<i>Sức kéo thân</i>			
Giảm	2 (66,70)	15 (55,60)	0,66; 0,44
Không giảm	1 (33,30)	12 (44,40)	
Tổng	3 (100)	27 (100)	

“-”: dấu trừ nghĩa là không tính được

Theo bảng 3.5, tỉ lệ chẩn đoán đúng ngay sau vận động; 0,66 tại thời điểm phút mệt mỗi thể lực của sức bóp tay và sức 30 sau vận động. Tỉ lệ chẩn đoán phân biệt tại phút thứ 60 đều đạt 0,44.

Bảng 3. 6. Giá trị chẩn đoán mệt mỗi của sức bền cơ

Sức bền cơ	Mệt mỗi n (%)	Không mệt mỗi n (%)	Tỉ lệ chẩn đoán đúng; tỉ lệ chẩn đ đoán phân biệt
Thời điểm ngay sau vận động			
<i>Sức bền tay</i>			
Giảm	30 (100)	0	1; -
Không giảm	0 (0)	0	
Tổng	30 (100)	0 (0)	
<i>Sức bền chân</i>			
Giảm	30 (100)	0	1; -
Không giảm	0 (0)	0	
Tổng	30 (100)	0 (0)	
Thời điểm phút 60 sau vận động			
<i>Sức bền tay</i>			
Giảm	2 (66,70)	23 (85,20)	0,66; 0,14
Không giảm	1 (33,30)	4 (14,80)	
Tổng	3 (100)	27 (100)	
<i>Sức bền chân</i>			
Giảm	3 (100)	21 (77,80)	1; 0,22
Không giảm	0 (0)	6 (22,20)	
Tổng	3 (100)	27 (100)	

“-”: không xác định được

Theo bảng 3.6, tỉ lệ chẩn đoán đúng sau vận động; 0,66; 1 tại thời điểm phút 60 mệt mỗi thể lực của sức bền tay và sức bền chân đều đạt là 1 tại thời điểm ngay phút thứ 60 đạt 0,14; 0,22.

4. BÀN LUẬN

4.1. Biến đổi chức năng cơ trong mệt mỏi thể lực

Là một yếu tố chủ đạo trong lao động thể lực, sức cơ bị biến đổi rõ nét trong trạng thái mệt mỏi thể lực. Một số tác giả đã chỉ ra suy giảm sức cơ như là một yếu tố cần có khi chẩn đoán mệt mỏi thể lực [5], [3]. Tuy nhiên, mức độ biến đổi và ý nghĩa chẩn đoán của nó vẫn chưa được nhiều tác giả công bố hoặc xác định rõ.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sức cơ bị giảm rất rõ rệt tại thời điểm ngay sau mệt mỏi ($p < 0,01$, bảng 3.1). Trong đó, sức bóp tay tối đa giảm ít hơn sức kéo thân tối đa (giảm lần lượt là -10,28%; -15,80%), sức bền tay và sức bền chân lần lượt giảm -37,86%; -41,56% ($p < 0,01$, bảng 3.3). Sự suy giảm mạnh của sức cơ có lẽ là nguyên nhân chính khiến cho đối tượng muốn và ngừng lao động thể lực.

Sự suy giảm sức cơ cơ (bao gồm cơ cơ tối đa và sức bền cơ) có thể do 1 và/hoặc 4 cơ chế: giảm năng lượng, giảm hưng phấn thần kinh, tích tụ axit lactic và thiếu hụt oxy [3]. Các yếu tố này tác động lên cơ và làm suy giảm sức cơ cơ [3], [5]. Bởi không đủ năng lượng và xung động thần kinh, cơ không thể co [2], [3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó. Alhammound chỉ ra sức cơ cơ tối đa giảm -20% so với trước mệt mỏi [6]. D'Emanuele cho thấy sức cơ cơ tối đa giảm trung bình -19% [10]. Sự suy giảm sức cơ cơ tối đa của nghiên cứu này khác biệt với kết quả của Battazz (2019) [7], Carroll (2016) [8]. Nguyên nhân có thể là do khác nhau về gánh nặng vận động và loại cơ đánh giá. Điểm đáng lưu ý của nghiên cứu này là sức bóp tối đa cơ tay giảm ít nhưng sức bền cơ tay giảm nhiều (gần xấp xỉ sức bền cơ chân). Cơ chế của hiện tượng này có thể là do sức bền phụ thuộc nhiều vào chức năng hệ tim mạch - hô hấp (VO_{2max}), lượng glycogen dự trữ trong cơ. Ở trạng thái mệt mỏi,

chức năng tim mạch - hô hấp bị giảm, hàm lượng glycogen cơ giảm nên sức bền giảm mạnh [3], [5], [8], [11].

Khảo sát mức độ mệt mỏi, một điểm đáng tiếc trong nghiên cứu này là không thấy được vai trò tiên lượng mức độ bệnh của sức cơ. Cả sức cơ cơ tối đa và sức bền cơ đều không có sự khác biệt giữa mức độ nhẹ và mức độ vừa (không có mức độ nặng), dù sức cơ cơ tối đa và sức bền cơ đều có xu hướng giảm thấp hơn ở các đối tượng mệt nhiều hơn ($p > 0,05$, bảng 3.2 và 3.4). Nguyên nhân có thể là do số lượng đối tượng nghiên cứu chưa đủ nhiều để có thể phân bố đủ các mức độ mệt mỏi. Cần tiếp tục nghiên cứu ở số lượng đối tượng nhiều hơn để đánh giá.

4.2. Giá trị chẩn đoán của sức cơ trong mệt mỏi thể lực

Xét về ứng dụng trong lâm sàng y học quân sự, chúng tôi đánh giá vai trò chẩn đoán của sức cơ trong mệt mỏi thể lực. Kết quả chỉ ra, tại thời điểm ngay sau khi kết thúc lao động, sức cơ có tỉ lệ chẩn đoán đúng rất cao (đạt 1). Nhưng 60 phút sau, tỉ lệ chẩn đoán đúng của sức cơ giảm thấp, chỉ còn đạt 0,66; 0,66; 0,66; 1 lần lượt với sức bóp tay, sức kéo thân, sức bền tay và sức bền chân, tỉ lệ chẩn đoán phân biệt tại thời điểm này có giá trị rất thấp, chỉ đạt 0,44 với sức bóp tay và sức kéo thân, 0,14; 0,22 với sức bền tay và sức bền chân (bảng 3.5 - 3.6). Mặc dù số lượng còn ít nhưng với giá trị trên có thể thấy sức cơ cơ chỉ có giá trị chẩn đoán mệt mỏi thể lực ở ngay sau kết thúc vận động, không có giá trị chẩn đoán tại thời điểm phút 60 sau đó.

Cơ chế của sức cơ có tỉ lệ chẩn đoán đúng cao tại thời điểm vừa kết thúc lao động là vì đây là thời điểm nhiều yếu tố cản trở cơ cơ xuất hiện: giảm năng lượng dự trữ (năng lượng glycogen tại cơ bắt đầu giảm sau 5 phút vận động [5], [14]), giảm nồng độ chất dẫn truyền thần kinh, tăng nồng độ axit lactic trong cơ. Ở thời điểm 60 phút sau, năng lượng được phục hồi một phần (phân hủy glycogen cơ và

gan) [3], chất dẫn truyền thần kinh được tái tạo [2] dù axit lactic chưa được giảm (sau 2h giảm 10% [9]). Vì thế, sau 60 phút, sức cơ đã có sự hồi phục, mặc dù chưa hoàn toàn, trong khi cảm giác mệt thì chưa biến mất hẳn.

Chúng tôi không tìm thấy tác giả nào công bố về tỉ lệ chẩn đoán đúng và chẩn đoán phân biệt mệt mỗi thể lực của sức cơ.

5. KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu, chúng tôi rút ra một số kết luận sau

- Sức bóp tay giảm (từ 40,69 còn 36,46kg, giảm -10,28%), sức kéo thân giảm (từ 99,70 còn 84,30kg, giảm -15,80%), sức bèn tay giảm (từ 60,80 còn 37,36 giây, giảm -37,86%), sức bèn chân giảm (từ 90,80 còn 52,30 giây, giảm -41,56%).

- Sức cơ chỉ có giá trị chẩn đoán mệt mỗi thể lực tại thời điểm khi kết thúc vận động (tỉ lệ chẩn đoán đúng đạt 1), không có giá trị chẩn đoán tại thời điểm phút 60 sau lao động.

Điểm hạn chế

Do hạn hẹp kinh phí, nghiên cứu này chỉ thực hiện trên một số lượng vừa phải đối tượng (30 người). Vì vậy, mặc dù được thu thập chính xác, các phân tích sức cơ theo mức độ mệt mỗi thể lực, tính toán giá trị chẩn đoán chỉ đạt được độ chính xác vừa phải. Điểm hạn chế này có thể được khắc phục khi nghiên cứu quy mô lớn hơn.

Kiến nghị

Tiếp tục nghiên cứu trên số lượng đối tượng nghiên cứu nhiều hơn để xác định rõ thêm độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị chẩn đoán mệt mỗi của chức năng cơ. Đồng thời, nghiên cứu để làm rõ giá trị tiên lượng mức độ mệt mỗi của sức cơ.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin gửi lời cảm ơn tới Khoa Y học quân binh chủng, Hệ quản lý

học viên quân sự (Học viện Quân y), cán bộ, kỹ thuật viên Khoa Quân sự – Thể dục thể thao, Dịch tễ học quân sự đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Nghiên cứu được thực hiện bởi sự tài trợ của Quỹ nghiên cứu cơ sở (Học viện Quân y).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Học viện Quân y (1997)**, Thực hành sinh lý lao động. NXB Quân đội nhân dân, Hà Nội.
2. **Học viện Quân y (2007)**, Sinh lý học (Giáo trình giảng dạy đại học), Tập 2, NXB Quân đội Nhân dân, Hà Nội, tr.147-164.
3. **Học viện Quân y (2019)**, Giáo trình Sinh lý lao động quân sự (Giáo trình giảng dạy đại học), NXB Quân đội Nhân dân, Hà Nội, 1-30.
4. **Tổng cục thống kê Việt Nam (2019)**, Lao động việc làm, <https://www.gso.gov.vn/lao-dong>, truy cập ngày 18/11/2021.
5. **Viện Khoa học Thể dục thể thao (2010)**, Bài giảng sinh lý học thể dục thể thao, NXB Thể dục thể thao, tr.95-106.
6. **Alhammoud M, Morel B, Girard O, Racinais S, Sevrez V, Germain A, Chamu T, Hautier C (2018)**, Hypoxia and Fatigue Impair Rapid Torque Development of Knee Extensors in Elite Alpine Skiers. *Front Physiol.*, 9:962.
7. **Battazz RA, Suzuk FS, Kalytczak MM, Paunksnis MR, Politi F, Evangelista, AL, et al. (2019)**. Effects of previous carbohydrate supplementation on muscular fatigue: double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Motriz Revista Educação Física* 25:e101844.
8. **Carroll TJ, Taylor JL, Gandevia SC (2016)**. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. *J Appl Physiol.*, 122(5):1068-1076.
9. **Clinical Excellence Commission (2014)**, SEPSIS KILLS Lactate

information sheet for clinical staff, 2 pages.

- 10.D'Emanuele S, Maffiuletti NA, Tarperi C, Rainoldi A, Schena F, Boccia G (2021).** Rate of Force Development as an Indicator of Neuromuscular Fatigue: A Scoping Review. *Front Hum Neurosci.* 15:701916. Published 2021 Jul 9. doi:10.3389/fnhum.2021.701916.
- 11.Enoka RM, Duchateau J (2008).** Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol.*, 586(1):11-23.
- 12.Girard O, Lattier G, Micallef JP, Millet GP (2006).** Changes in exercise characteristics, maximal voluntary

contraction, and explosive strength during prolonged tennis playing. *Br J Sports Med.*40(6) :521-526. doi:10.1136/bjism.2005.023754.

- 13.Smilios I, Häkkinen K, Tokmakidis SP (2010),** Power output and electromyographic activity during and after a moderate load muscular endurance session. *J Strength Cond Res.*, 24(8):2122-31.
- 14.Thomson JA, Green HJ, Houston ME (1979).** Muscle glycogen depletion patterns in fast twitch fibre subgroups of man during submaximal and supramaximal exercise. *Pflugers Arch.* 379(1):105-108.

SUMMARY

CHANGES IN MUSCLE FORCE IN MUSCLE FATIGUE

**Cao Hong Phuc¹, Pham Xuan Phong², Vu Xuan Nghia²,
Tran Thi Tuyet Nhung², Nguyen Thanh Khuong¹, Tran Van Toan¹,
Vu Dinh Minh¹, Nguyen Tien Thanh¹, Duong Van Dung¹**

¹Vietnam Military Medical University

²Vietnam Military Traditional Hospital

Corresponding author: **Cao Hong Phuc**

Email: yenlamphuc@vmmu.edu.vn

Objectives: Determining the changes and diagnostic value of muscular force in muscle fatigue. **Methods:** Experimental, prospective study, collecting the maximal muscular force and muscular endurance force. **Results:** Muscular force decreased: hand force was down (from 40,69 to 36,46kg, about -10,28%), back force was down (from 99,70 to 84,30kg, about -15,80%), hand endurance was down (from 60,80 to 37,36 sec, about -37,86%), leg endurance was down (from 90,80 to 52,30 sec, about -41,56%); Muscular force was value to diagnose the muscle fatigue at right after movement (positive rate about 100%), not value to diagnose at 60 mins after movement. **Conclusion:** Muscular force decreased after muscle fatigue, was value to diagnose the muscle fatigue right after movement (positive rate about 100%).

Key words: muscular force, muscular endurance, muscle fatigue.

CONTENTS

Articles	Page
The antagonism with insulin resistance of Andiabet in type 2 diabetic mice	1
<i>Nguyen Thi Huong Giang, Phan Thi To Nhu</i>	
Evaluation prostate weight and the antioxidant effects of “Tien liet HV” capsules on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone propionate in wistar rats	8
<i>Le Thi Thanh Nhan, Nguyen Duc Thien, Pham Ngoc Thao, Nguyen Hoang Ngan</i>	
Acute toxicity in mice and its affects on rat’s general health, weight and hematological index of “Thong xoang vuong HV” capsule	16
<i>Nguyen Thanh Trung, Dinh Viet Hung, Pham Ngoc Thao, Le Thi Thanh Nhan</i>	
Investigation of several polymorphisms genes (MTHFR, MTR, MTRR) in female with history of miscarriage	23
<i>Nguyen Thu Hang, Nguyen Thi Trang, Tran Huy Thinh, Vu Thi Huyen, Nguyen Minh Tuan, Phan Thi Tinh, Duong Hoang Linh, Le Thi Minh</i>	
Characteristics of clinical and blood coagulation testing on patients with factor VII deficiency alone at the National Institute of Hematology and Blood transfusion	30
<i>Duong Thi Thuy Huong, Tran Thi Kieu My, Nguyen Thi Mai</i>	
Characteristics of immune maker and abnormal immune maker in B-lineage acute lymphoblastic leukemia by Flow cytometry	36
<i>Le Mai Linh, Bach Quoc Khanh, Nguyen Ha Thanh, Mac Dang Tuan, Le Xuan Hai</i>	
Evaluation of clinical outcomes of treatment for higher-risk myelodysplastic syndrome patinents at National Insitute of Hematology and Blood transfusion	45
<i>Nguyen Quang Hao, Tran Tuan Anh, Luu Thi Thu Huong, Vu Minh Phuong, Vu Duc Binh, Nguyen Ngoc Dung, Nguyen Ha Thanh, Bach Quoc Khanh, Duong Quoc Chinh</i>	
Clinical features and polysomnographic characteristics of patients with sleep disorders at Hanoi Medical University Hospital	53
<i>Khanh Tong Thi, Tung Le Dinh, Kim Thanh Ho Thi, Tuan Do Thanh</i>	
Q fever at some hospital in Northern Vietnam: the prevalence and some related factors	65
<i>Hoang Anh Phuong, Le Thi Hoi, Nguyen Vu Trung</i>	
Assessment of rehabilitational results in patients after total hip replacement due to trauma	71
<i>Doan Ngan Hoa, Cao Minh Chau</i>	
Results of combination of mirror therapy with low-intensity constraint-induced movement therapy in upper extremity rehabilitation for acute ischemic stroke patients	77
<i>Nguyen Thuy Trang, Luong Tuan Khanh</i>	

The primary results of balance training in combination with balance platform system in supratentorium stroke patients 84

Ha Thuy Ngan, Luong Tuan Khanh

Evaluation of cardiologycal indexes of radar militaries under high frequency electromagnetic waves 90

Bui Thi Huong, Vu Thi Thu

Changes in muscle force in muscle fatigue 99

Cao Hong Phuc, Pham Xuan Phong, Vu Xuan Nghia, Tran Thi Tuyet Nhung, Nguyen Thanh Khuong, Tran Van Toan, Vu Dinh Minh, Nguyen Tien Thanh, Duong Van Dung

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.

Prof. Nguyen Cong Huynh MD. PhD.

Assoc.Prof. Nguyen Trung Kien MD. PhD.

Assoc.Prof. Le Thu Lien 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:

Vu Thi Thu 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

